© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.611-002-036.12-06:612.123

А.И.Куликова, О.В.Митрофанова, В.В.Козлов

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФОСФОЛИПИДОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

A.I.Kulikova, O.V.Mitrofanova, V.V.Kozlov

INVESTIGATION OF THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF BLOOD PHOSPHOLIPIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

С целью выявления и оценки взаимодействий в системе плазменных и эритроцитарных фосфолипидов (ФЛ) использованы факторный и корреляционный анализ результатов исследования уровней отдельных представителей ФЛ в плазме крови и эритроцитах и стандартных липидных показателей сыворотки крови у 80 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН). Проведенный анализ показал, что изменения в содержании отдельных классов плазменных ФЛ ассоциированы с количественными сдвигами липопротеидного спектра, преимущественно в сторону атерогенных форм. Выявленные отрицательные корреляционные взаимосвязи между плазменными и мембранными ФЛ свидетельствуют о возможности использования мембранных ФЛ для формирования фосфолипидного слоя липопротеидов, за исключением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ФЛ которых, возможно, используются для синтеза мембранных ФЛ. Результаты анализа указывают на интенсивные биохимические взаимодействия между отдельными представителями ФЛ, такие, как обмен холином между холинсодержащими ФЛ, а также пополнение пула фосфатидилхолина за счет метилирования фосфатидилэтаноламина. Полученные данные позволяют предполагать, что замедление синтеза ФЛ по сравнению с нейтральными липидами (ХС,ТГ) связано с нарушениями белкового обмена у больных с ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, фосфолипиды, холестерин, триглицериды, липопротеиды, взаимосвязь.

ABSTRACT

The factor and correlation analyses were used to reveal and evaluate the interactions in the system of the plasma and erythrocyte phospholipids (PHL). The values of different fractions of PHL in plasma and erythrocytes as well as the values of the standard lipid indices of blood serum obtained from 80 patients with chronic glomerulonephritis (CGN) were used. The analysis revealed that the changes in the levels of the separate classes of the plasma PHL were associated with the quantitative changes in the lipoprotein spectrum. The atherogenic forms predominated mainly in the latter. The negative correlations between the plasma and membrane PHL prove the possibility of using the membrane PHL for the formation of the PHL part of lipoproteins, except of the high density lipoproteins. The PHL of the latter are possibly utilized for the membrane PHL synthesis. The results of the analysis indicate that there are intensive biochemical interactions between different PHL representatives, e.g. the choline exchange between the choline-containing PHL and the replenishment of the phosphatidil choline pool due to the phosphatidil ethanolamine methylation. The data obtained make it possible to presume that the low PHL synthesis, when compared to the neutral lipids synthesis (cholesterol, triglycerids), is associated with the disturbances in the protein metabolism in patients with CGN.

Key words: chronic glomerulonephritis, phospholipids, cholesterol, triglycerides, lipoproteins, interrelationship.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время появилось значительное количество исследований, в которых показано, что глубокие нарушения липидного обмена, проявляющиеся гиперхолестеринемией и гипер-липопротеидемией, играют важную роль в прогрессировании хронического гломерулонефрита и стимулируют развитие раннего атеросклероза. В частности, они способствуют повышению проницаемости базальной мембраны для белка, пролиферации мезангия в почечных клубочках,

ускорению тубулоинтерстициального склероза и участвуют в образовании аутоиммунных комплексов в почечных структурах [8, 20—22].

В литературе имеются также ряд работ о содержании и роли отдельных ФЛ в крови у больных с ХГН, в основном детского возраста. Важность этих исследований связана в первую очередь со значимостью мембранных структур в патогенезе ХГН. Так, установлено, что у больных с заболеваниями почек различного генеза имеет место дезинтеграция биомембран, в основе которой лежат количественные и качественные сдвиги фосфолипидного спектра, интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ), активация фосфолипаз и снижение факторов антиоксидантной защиты [1, 2, 7, 14, 16, 17].

Вместе с тем, работ, отражающих взаимосвязь между ФЛ клеточных мембран и плазмой крови, а также между ФЛ и другими показателями липидного метаболизма, чрезвычайно мало [6, 14]. Между тем именно ФЛ создают и поддерживают определенную упорядоченность надмолекулярной организации циркулирующих в крови липопротеидов (ЛП). Кроме того, очевидно, что деструкция клеточных мембран приводит к изменениям уровня ФЛ плазмы крови и сдвигам в профиле ЛП различной плотности.

Задачей настоящей работы явилось одновременное изучение показателей липидного обмена — триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина ЛП высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина ЛП низкой плотности (ХС ЛПНП) сыворотки крови и фосфолипидного состава плазмы крови и эритроцитов больных с ХГН с последующим многомерным статистическим анализом полученных параметров для выяснения глубинной взаимосвязи между ними.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 80 больных в возрасте от 16 до 70 лет, из них 44 женщины (55%) и 36 мужчин (45%). 70 человек находились в доазотемическом периоде ХГН, 10 — в начале азотемического периода, причем в стадии ХПН IIA находились 8 больных, в стадии ХПН IIБ — 2 пациента (по классификации С.И.Рябова) [12].

Морфологическая форма ХГН верифицирована у 67 больных. Из них у 41 имелся мезангиопролиферативный гломерулонефрит, у 18 — мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, у 3 — мембранозный гломерулонефрит, у 4 — фокально-сегментарный гломерулосклероз, в одном случае отмечен гломерулонефрит с минимальными изменениями.

У больных, находящихся в доазотемическом периоде ХГН, изолированный мочевой синдром (ИМС) имели 20 человек, у 31 пациента наблюдалась вторичная гипертензия (ВГ), нефротический синдром (НС) без гипертензии — у 3 человек, у 16 больных НС был в сочетании с ВГ. Все 10 больных азотемического периода имели ВГ, из них у 1 наблюдался также и НС.

Обследование проводилось до начала патогенетической терапии для исключения ее влияния на активность фосфолипазы A_2.

У обследованных больных определяли общий уровень фосфолипидов (ОФЛ) плазмы и эритроцитов, а также фракции ФЛ: лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СФМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭА). Использовалась экстракция ФЛ по методу Фолча с определением ФЛ методом Васьковского [3]. Микротонкослойную двухмерную хроматографию проводили на силикагеле марки КСК.

Параллельно у обследованных больных определяли общий уровень холестерина (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) стандартными унифицированными методами. Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали общепринятым способом [19].

Контрольная группа состояла из 28 здоровых лиц, сопоставимая по полу и возрасту с группой обследованных больных.

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов многомерной статистики, включая факторный и корреляционный анализ [4, 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в табл. 1—3. Как следует из табл. 1, в плазме крови больных с ХГН отмечено статистически достоверное повышение уровня ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, тогда как содержание ХС ЛПВП снижается приблизительно на 30%. Количество ОФЛ и особенно СФМ и ЛФХ в плазме также достоверно увеличивается (в абсолютном содержании). Что же касается относительного содержания каждой фракции ФЛ, выражаемого в процентах, то отмечается перераспределение фракций ФЛ, состоящее в повышении процентного содержания ЛФХ и СФМ. Уровни ОФЛ эритроцитов, ФЭА и ФС при этом снижаются, тогда как концентрация ЛФХ в эритроцитах больных с ХГН значительно превышает нормальные величины. Представленные результаты о состоянии ФЛ-спектра плазмы крови и эритроцитов больных с ХГН были подвергнуты многофакторному анализу. В основу анализа результатов с помощью многомерной статистической обработки были положены ряд общепринятых допу-

щений, основанных на неравномерном распределении различных липидных компонентов в отдельных классах ЛП. Так, исходя из того, что ЛПОНП, в отличие от других ЛП, содержат большую часть ТГ [5], сделано допущение, что ТГ являются специфическим маркером именно этого класса ЛП. Маркерами ЛПНП и ЛПВП являются, соответственно, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [10, 19]. Учитывая тот факт, что ФЛ в плазме крови находятся в составе липопротеидов, каждый из классов которых характеризуется различным содержанием не только ФЛ, но также и ХС, и ТГ, факторный анализ ФЛ плазмы крови проводили с включением в него также и этих показателей. Тогда в случае, если фактор отражает конкретный класс ЛП, отдельные ФЛ этого фактора должны быть довольно жестко сцеплены с соответствующим липидным маркером (ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП).

Проведенный многофакторный анализ выявил, что ФЛ плазмы крови структурированы в достаточно жесткую систему, основу которой составляют 4 фактора, объединяющие в единое целое показатели ФЛ-спектра на 94,7%. Качество модели, выраженное в виде канонического коэффициента корреляции (Rкан.) и отражающее ФЛ-спектр плазмы крови как единую систему, составляет при этом величину, равную 0,77, что, учитывая биологический характер изучаемого объекта и естественные ошибки метода определения, является достаточно высокой величиной.

В табл. 2 представлен структурный состав наиболее значимых 4 факторов плазмы крови, включающий, помимо ФЛ, также липидные показатели. Из этих данных следует, что в первом факторе, помимо общих ФЛ, наиболее значимы ФХ и СФМ (в абсолютном количестве), хотя значимость ФЭА и ЛФХ также достаточно высока. Относительное содержание всех ФЛ, за исключением, пожалуй, ЛФХ, не имеет практического значения при формировании этого фактора. Из стандартных показателей липидограммы с первым фактором ассоциируются ХС ЛПНП, в значительно меньшей степени — ТГ. Отсюда следует, что отмеченное нами в плазме крови больных с ХГН возрастание уровней ОФЛ, ФХ и СФМ связано, очевидно, с повышением количества ЛПНП.

Второй структурный фактор ФЛ плазмы крови также сформирован ФХ и СФМ, но он принципиально отличается

Таблица 1

Липидный спектр плазмы крови и эритроцитов у больных с ХГН ($\bar{X}\pm m$)

Группы обследованных	Плазма крови												
	Фосфолипиды							Показатели липидограммы, ммоль/л					
	Абсолютное содержание, $\times 10^{-2}$ г/л					Относительное содержание, %							
	ОФЛ	ФХ	СФМ	ФЭА	ЛФХ	ФХ	СФМ	ФЭА	ЛФХ	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Контрольная группа, n=28	208,30±3,55	145,25±2,66	39,09±0,86	12,47±1,05	11,23±0,81	69,73±0,36	18,82±0,36	5,95±0,47	5,41±0,37	4,94±0,18	2,68±0,27	1,32±0,03	1,08±0,06
Больные с ХГН, n=80	257,10±7,02	171,49±5,00	54,44±1,96	1,44±0,67	17,98±0,77	67,13±0,60	21,10±0,44	4,78±0,22	7,13±0,27	7,04±0,31	5,39±0,35	0,91±0,04	2,21±0,15
p	<0,001	<0,005	<0,001	>0,10	<0,001	<0,02	<0,005	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Группы обследованных	Эритроциты												
	Абсолютное содержание фосфолипидов, $\times 10^{-2}$ г/л					Относительное содержание фосфолипидов, %							
	ОФЛ	ФХ	СФМ	ФС	ФЭА	ЛФХ	ФХ	СФМ	ФС	ФЭА	ЛФХ		
Контрольная группа, n=28	255,09±2,05	77,40±0,91	65,29±1,86	27,13±1,01	80,65±2,09	3,83±0,35	30,29±0,22	25,57±0,66	10,63±0,38	31,49±0,78	1,49±0,14		
Больные с ХГН, n=80	226,36±3,31	73,14±1,54	63,47±1,38	16,92±0,92	65,93±1,25	6,30±0,43	32,22±0,42	28,13±0,43	7,49±0,38	29,21±0,35	2,84±0,20		
p	<0,01	>0,10	>0,10	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	<0,002	<0,001	<0,005	<0,001		

Таблица 2

Результаты факторного анализа ФЛ плазмы крови

Факторные составляющие	Факторная нагрузка			
	$Ф_1$ (35,6 %)	$Ф_2$ (24,9 %)	$Ф_3$ (14,6 %)	$Ф_4$ (11,2 %)
$ФЛ_{общ.}$	+0,967	+0,135	–0,119	–0,070
$ФХ_{абс.}$	+0,967	–0,115	+0,025	+0,018
$СФМ_{абс.}$	+0,752	+0,647	–0,083	+0,004
$ФЭА_{абс.}$	+0,406	+0,177	–0,096	–0,866
$ЛФХ_{абс.}$	+0,320	+0,147	–0,927	–0,065
$ФХ_{отн.}$	+0,083	–0,793	+0,483	+0,331
$СФМ_{отн.}$	+0,015	+0,989	–0,003	+0,114
$ФЭА_{отн.}$	–0,091	+0,149	+0,003	–0,978
$ЛФХ_{отн.}$	–0,201	+0,096	–0,955	+0,009
ТГ	+0,261	–0,052	+0,119	–0,226
ХС ЛПНП	+0,514	+0,157	+0,238	–0,051
ХС ЛПВП	+0,147	+0,021	+0,054	–0,116

Таблица 3

Результаты факторного анализа ФЛ эритроцитов

Факторные составляющие	Факторная нагрузка				
	$Ф_1$ (25,8 %)	$Ф_2$ (23,4 %)	$Ф_3$ (12,4 %)	$Ф_4$ (10,7 %)	$Ф_5$ (9,9 %)
ОФЛ	+0,255	–0,379	–0,074	–0,782	–0,302
$ФХ_{абс.}$	–0,079	+0,015	–0,098	–0,984	–0,034
$СФМ_{абс.}$	–0,110	–0,003	–0,156	–0,433	–0,860
$ЛФХ_{абс.}$	–0,156	+0,069	+0,987	+0,073	+0,068
$ФС_{абс.}$	+0,947	–0,118	–0,062	–0,120	+0,110
$ФЭА_{абс.}$	+0,173	–0,869	–0,145	–0,344	–0,005
$ФХ_{отн.}$	–0,429	+0,491	–0,091	–0,625	+0,321
$СФМ_{отн.}$	–0,389	+0,315	–0,160	+0,129	–0,810
$ЛФХ_{отн.}$	–0,056	+0,126	+0,954	+0,215	+0,135
$ФС_{отн.}$	+0,955	–0,013	–0,033	+0,100	+0,193
$ФЭА_{отн.}$	–0,010	–0,897	–0,117	–0,625	+0,321
ТГ	–0,249	+0,118	–0,005	+0,039	+0,083
ХС ЛПНП	–0,093	+0,075	–0,005	+0,034	–0,023
ХС ЛПВП	+0,081	+0,135	–0,181	–0,374	–0,079

от первого тем, что на уровне этого фактора значимы не только абсолютное содержание СФМ, но в основном относительные величины ФХ и СФМ, причем с противоположным знаком. По-видимому, этот фактор отражает структурное перераспределение ФЛ внутри липопротеидной частицы в сторону увеличения относительного содержания СФМ и снижения доли ФХ. Учитывая тот факт, что СФМ является наиболее инертным в метаболическом смысле ФЛ [18] и, в отличие от ФХ, не может быть объектом воздействия фосфолипаз, можно утверждать, что такое перераспределение носит компенсаторный характер. Отсутствие значимости в составе второго фактора всех параметров липидограммы позволяет предположить, что распределение ФЛ в сторону увеличения процентного содержания СФМ имеет место во всех классах липопротеидов. Третий фактор в основном представлен ЛФХ. Как известно [15], большая часть ЛФХ в обычных условиях содержится в ЛПВП, где он образуется в результате действия фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ). Кроме того, значительная часть ЛФХ связана также и с альбумином [15]. Но экскреция альбумина и ЛПВП с мочой у больных с ХГН, особенно при НС, значительно увеличивается [9]. Тем не менее, как видно из наших данных, уровень ЛФХ в плазме крови возрастает. При этом процентное отношение между ЛФХ и ФХ смещается в сторону ЛФХ. На основании изложенного выше, можно заключить, что повышение ЛФХ в плазме крови обусловлено активацией фосфолипазы A_2 во всех классах липопротеидных частиц за некоторым исключением ЛПНП, так как взаимоотношения ЛФХ и ХС ЛПНП носят противоположный характер (см. табл. 2).

Наконец, 4-й фактор системы ФЛ плазмы крови представлен ФЭА. Из показателей липидограммы в этом факторе имеют значение только ТГ, причем с тем же знаком, что и ФЭА. Кроме того, корреляционный анализ также указывает на взаимосвязь ФЭА плазмы с ТГ ($r = +0,43$, $p<0,01$). Поскольку ТГ являются маркером ЛПОНП, можно заключить, что ФЭА плазмы крови у больных с ХГН содержится в основном в ЛПОНП, что подтверждается и другими авторами [15].

В табл. 3 представлены данные о факторах, определяющих структуру ФЛ эритроцитов. Структурированность ФЛ эритроцитов как единой системы, если исходить из канонического коэффициента корреляции, равного 0,79, выражена в значительной степени. Система ФЛ эритроцитов включает в себя пять наиболее значимых факторов, которые фактически представлены отдельными классами ФЛ. При этом, 1-й и 2-й факторы отражают состав внутренней поверхности липидного бислоя мембраны, а остальные — состав наружной поверхности. Как видно из представленных данных, ОФЛ связаны со всеми факторами эритроцитов, за исключением фактора 3, но сильнее всего с фактором 4, где ведущую роль играет ФХ. Из данных табл. 3 также следует, что из показателей липидограммы с эритроцитарными фосфолипидами ассоциированы только ХС ЛПВП в составе 4-го фактора, где наибольшую роль играет ФХ, и в меньшей мере — ТГ, входящие в состав 1-го фактора, представленного в основном фосфатидилсерином. При этом важно, что ФС и ТГ в составе 1-го фактора имеют противоположные знаки, а ФХ и ХС ЛПВП в составе 4-го фактора имеют одинаковый знак, что отражает однонаправленность в процессах их метаболизма. Представленные данные факторного анализа

подтверждаются также наличием корреляционной зависимости между ТГ и ФС ($r = -0,43$, $p<0,01$) и между ХС ЛПВП и ФХ ($r = +0,34$, $p<0,01$). Корреляционной взаимосвязи ХС ЛПВП с другими ФЛ эритроцитов не выявлено, тогда как ТГ коррелируют, помимо ФС, также и с ФЭА ($r = -0,36$, $p<0,01$). Важно отметить наличие положительной корреляции между ФСэр и ФЭАэр ($r = +0,38$, $p<0,001$). Как и в плазме крови, ЛФХ представляет собой самостоятельный фактор, не связанный с другими ФЛ эритроцитов и не имеющий существенных корреляционных взаимосвязей ни с одним из исследованных показателей.

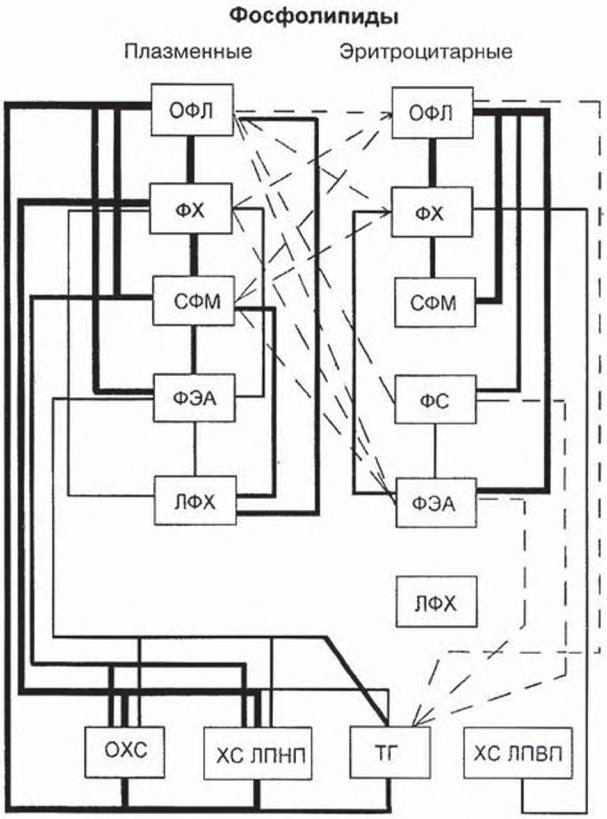
ОБСУЖДЕНИЕ

Детальное обсуждение изменений ФЛ спектра плазмы и эритроцитов и их роли в патогенезе ХГН проведено нами ранее [7, 13]. В данной работе основная задача сводится к тому, чтобы с помощью методов многомерной статистики (метод главных компонент, канонический корреляционный анализ) попытаться выяснить взаимосвязь между отдельными классами липидов крови, в частности, установить, в какие липопротеидные комплексы встраиваются отдельные представители ФЛ, а также выяснить возможность взаимообмена фосфолипидами между плазмой и эритроцитами.

По нашему мнению, ответ на первый вопрос в определенной степени дает проведенный факторный анализ. Как следует из представленных данных, можно с достаточной достоверностью считать, что повышение в плазме крови уровня ОФЛ, ФХ и СФМ сопряжено в первую очередь с нарастанием ЛПНП. Кроме того, результаты факторного анализа свидетельствуют о возможности структурного перераспределения ФЛ внутри всех липопротеидных частиц: уменьшения доли ФХ за счет возрастания СФМ, что носит явно компенсаторный характер, так как СФМ, в отличие от ФХ, является наиболее инертным ФЛ и не подвержен расщеплению фосфолипазой A_2 в силу особенностей химического строения. О том, что активация фосфолипазы A_2 играет существенную роль в патогенезе липидных нарушений у больных с ХГН, свидетельствует и нарастание уровня ЛФХ.

Ответ на второй вопрос может дать, по-видимому, детальный корреляционный анализ, результаты которого представлены на рисунке. Как следует из рисунка, между отдельными представителями плазменных и эритроцитарных ФЛ, а также показателей липидограммы имеются множественные корреляционные взаимосвязи. Так, уровни ОФЛ имеют высокие положительные коэффициенты корреляции с большинством отдельных классов ФЛ как в плазме крови, так и в эритроцитах, за исключением ЛФХ эритроцитов. Это представляется вполне естественным, так как отдельные классы ФЛ формируют их общий уровень. Вместе с тем, между плазменными и эритроцитарными ФЛ обнаружена отрицательная корреляционная связь, что указывает на возможность использования фрагментов мембранных ФЛ, за исключением ЛФХ и СФМ, для синтеза фосфолипидного слоя ЛП плазмы крови.

В пределах плазменных ФЛ обращает на себя внимание 3 корреляции, неслучайный характер которых требует дополнительного объяснения. Это взаимозависимость между ФХ и ФЭА ($r = +0,38$, $p<0,005$), которая, по всей вероятности, отражает возможность синтеза ФХ из ФЭА в печени путем реакции метилирования. Аналогичным образом можно объяснить и взаимосвязь между СФМ и ФЭА ($r = +0,44$, $p<0,005$), поскольку остаток холина в СФМ также может возникать в результате метилирования этаноламина в составе ФЭА и дальнейшего его включения в СФМ.



Корреляционные взаимосвязи между фосфолипидами и показателями липидограммы.

Положительные взаимосвязи обозначены сплошными линиями: максимально толстые— $r = +(0,50—0,94)$, $p<0,00$; средней толщины — $r = +(0,40—0,50)$, $p<0,001$; тонкие — $r = +(0,25—0,39)$, $p<0,01$. Отрицательные взаимосвязи обозначены пунктиром: $r = -(0,25—0,39)$; $p<0,01$.

Наличие корреляции между СФМ и ЛФХ ($r = +0,40$, $p<0,005$) можно трактовать двояким образом: во-первых, с химической точки зрения, вполне вероятно предположить возможность переноса холинового остатка из ЛФХ в состав СФМ в процессе его синтеза; во-вторых, с физиологической точки зрения, логично предположить, что сам факт накопления ЛФХ, обладающего мембранотоксичным действием, стимулирует синтез СФМ — наиболее инертного ФЛ, не подвергающегося воздействию фосфолипазы A_2, что стабилизирует фосфолипидный слой липопротеидного комплекса.

Как в плазме, так и в эритроцитах отмечена высокая корреляционная взаимосвязь между ФХ и СФМ (для плазмы $r = +0,66$, $p<0,0001$; для эритроцитов $r = +0,49$, $p<0,001$). По нашему мнению, она также обусловлена возможностью обмена холином между этими двумя ФЛ.

Корреляционный анализ между отдельными представителями эритроцитарного пула ФЛ показал наличие двух взаимосвязей: между ФС и ФЭА ($r = +0,38$. $p<0,005$), а также между ФХ и ФЭА ($r = +0,34$, $p<0,01$). Первая зависимость отражает возможность синтеза ФЭА из ФС путем реакции декарбоксилирования, вторая — способность к синтезу ФХ из ФЭА с помощью реакции метилирования.

Высокая интенсивность реакции метилирования ФЭА в составе мембранных структур объясняет, на нащ взгляд, истощение ФЛ внутренней части липидного бислоя и длительную сохранность уровня наружных ФЛ. Однако, чтобы поддерживать этот процесс, необходима, как известно, активная форма метионина — S-аденозилметионин. На этом этапе происходит сопряжение обмена ФЛ с обменом белков. О глубокой взаимосвязи между обменом ФЛ и белковым метаболизмом свидетельствуют также обнаруженные нами корреляции между такими показателями, как содержание ФЛ в эритроцитах и уровень альбуминемии и суточной протеинурии. Так, величина коэффициента корреляции r составила: для альбумина сыворотки крови и ОФЛ эритроцитов +0,67 ($p<0,001$) и для суточной потери белка и ОФЛ эритроцитов −0,38 ($p<0,05$).

На рисунке представлены также результаты корреляционного анализа взаимосвязи ФЛ плазмы и эритроцитов с показателями липидограммы крови. Как следует из этого рисунка, накопление ОФЛ в плазме крови коррелирует с уровнем ХС, ХС ЛПНП и ТГ, но не с концентрацией ХС ЛПВП. Таким образом, можно считать, что нарастание ОФЛ в плазме крови используется для синтеза атерогенных ЛП, точнее — их фосфолипидного слоя. При этом уровень ФХ плазмы коррелирует с ХС, ХС ЛПНП и ТГ, уровень СФМ — с ХС ЛПНП и ТГ, а уровень ФЭА — в основном с ТГ. Между эритроцитарными ФЛ и содержанием ТГ имеется отрицательная корреляционная связь — следовательно, их фрагменты используются в основном для формирования ФЛ-слоя ЛПОНП.

Наконец, особое место занимает корреляционная взаимосвязь ХС ЛПВП с ФХ эритроцитов ($r = +0,34$, $p<0,01$). Исходя из положительного характера этой корреляции, можно полагать, что высокий уровень ЛПВП сочетается с таким же высоким уровнем ФХ мембран, и, следовательно, ЛПВП обладают мембраностабилизирующим эффектом, в дополнение в антиатерогенному действию. Возможно, что ФЛ, входящие в состав ЛПВП, используются в организме для синтеза мембранных ФЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании нами использован системный подход, позволяющий рассматривать многочисленные параметры состояния системы в их сложной взаимосвязи, обеспечивающей согласованное функционирование всех ее звеньев. Использование факторного и корреляционного анализа для выявления многочисленных взаимодействий в системе различных плазменных и мембранных ФЛ позволило установить, что изменения в содержании отдельных классов ФЛ плазмы крови у больных с ХГН ассоциированы с количественными сдвигами липопротеидного спектра плазмы крови, преимущественно в сторону атерогенных фракций. Установлено также, что между плазменными и мембранными ФЛ имеются в основном отрицательные корреляционные взаимосвязи, что позволяет предполагать использование мембранных ФЛ для формирования фосфолипидного слоя липопротеидов. Вместе с тем, ЛПВП, по-видимому, составляют исключение, так как являются донорами для синтеза мембранных ФЛ. Сильно выраженные корреляционные взаимосвязи между отдельными представителями ФЛ как в пределах плазменного, так и эритроцитарного пулов, предполагают интенсивные метаболические процессы, такие, как обмен холином между ФХ, СФМ и ЛФХ, а также реакция метилирования ФЭА в ФХ.

В данной работе не приведены результаты расчета насыщенности ЛП плазмы фосфолипидами, что обычно выражается величиной отношения ФЛ/ХС, однако и так очевидно, что это отношение у больных с патологией почек существенно снижено. Несмотря на повышение уровня ФЛ в плазме крови, можно считать, что стимуляция синтеза ХС и ТГ происходит с заметным опережением синтеза ФЛ.

Возможно, одна из причин отставания синтеза ФЛ лежит в нарушениях белкового обмена, что в первую очередь обусловлено потерей белка с мочой.

Таким образом, нарушения в составе ФЛ крови у больных с ХГН носят системный характер и тесно связаны с другими нарушениями липидного и белкового метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акалаев Р.Н., Абидов А.А., Левицкий Э.Р. Активность эндогенных фосфолипаз эритроцитов и уровень ПОЛ у больных с ХПН // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 1.—С. 57—58.

2. 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, вып. 1.—С. 40—43.

3. Кейтс М. Техника липидологии: Пер. с англ.—М.: Мир, 1975.—312 с.

4. Ким Дж.-О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р. и др. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ.—М.: Финансы и статистика, 1989.—230 с.

5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Типы гиперлипопротеидемий, их связь с атеросклерозом и лечение // Кардиология.—1972.—Т. 12, № 6.—С. 133—149.

6. Крылов В.И., Петрушина А.Д., Морева Г.В. и др. Роль нарушений структуры клеточных мембран в формировании гормонрезистентных вариантов заболеваний почек у детей // Вопр. мед. химии.—1987.—Т. 33, вып. 4.—С. 22—24.

7. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В., Барановская С.В. Изменение фракционного состава фосфолипидов эритроцитов и плазмы крови у больных с хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 37—41.

8. Неверов Н.И., Иванов А.А., Севергина Э.С. и др. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 6.—С. 32—37.

9. Неверов Н.И., Никитина Е.А. Липидурия при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 6.—С. 16—18.

10. Поликарпова Л.И. Липопротеиды высокой плотности плазмы крови и дисальфалипопротеидемии (обзор) // Вопр. мед. химии.—1981.—Т. 27, вып. 5.—С. 579—590.

11. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики: Пер. с англ.—М.: Финансы и статистика, 1982.—344 с.

12. Рябов С.И. Современное представление о хронической почечной недостаточности // Лечение ХПН / Под ред. С.И.Рябова.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 23—25.

13. Рябов С.И., Куликова А.И., Митрофанова О.В. Фосфолипиды крови больных с различными клиническими проявлениями хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 2.—С. 51—54.

14. Смирнова Н.Н., Сергеева К.М., Маслова М.Н., Флеров М.А. Взаимосвязь структурно-функционального состояния биомембран с парциальными функциями почек при гломерулонефрите у детей и подростков // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 47—52.

15. Торховская Т.И., Лобова Е.Н., Левитова Е.Н. Некоторые изменения в составе фосфолипидов липопротеидов сыворотки крови у больных атеросклерозом // Кардиология.—1976.—Т. 16, № 2.—С. 46—49.

16. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Нефротический синдром / Под ред. С.И.Рябова.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 100—115.

17. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Особенности перекисного окисления липидов крови больных хроническим гломерулонефритом в стадии нарушения функции почек на фоне нефротического синдрома // Вопр. мед. химии.—1993.—Т. 39, вып. 3.—С. 18—21.

18. Шонет С.В. Механизм обновления липидов в мембране эритроцитов // Мембраны и болезнь / Под ред. В.Ф.Антонова.—М., 1980.—С. 76—79.

19. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н.Тиц.—М.: Лабинформ, 1997.—С. 508.

20. Anderson S., King A.J., Brenner B.M. Hyperlipidemia and glomerulosclerosis: An alternative view point // Amer. J. Med.—1990.—Vol. 87.—P. 34—38.

21. Keane W.F., Kasiske E.L., O'Donell M.D. Lipids and progressive glomerulosclerosis // Amer. J. Nephrol.—1988.—Vol. 8.—P. 261—271.

22. Oshawa H., Yamabe H., Ozawa K. et al. Intraglomerular sclerosis in the rat // Nephron.—1988.—Vol. 50.—P. 66—71.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.