

© Ф.А.Тугушева, И.М.Зубина, О.В.Митрофанова, 2007  
УДК 616.61-036.12:615.015.32

*Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина, О.В. Митрофанова*

## ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

*F.A. Tugusheva, I.M. Zubina, O.V. Mitrofanova*

## OXIDATIVE STRESS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, хроническая болезнь почек.

**Key words:** oxidative stress, chronic kidney disease.

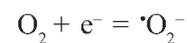
**Оксидативный стресс: определение понятия, важнейшие оксиданты, механизм повреждающего действия.** Оксидативный (или окислительный) стресс является важным патогенетическим звеном развития самых разных состояний и болезней, в том числе хронической болезни почек (ХБП).

Классическое определение гласит: *оксидативный стресс – это повреждение тканей в результате избыточного образования окислительных компонентов (оксидантов) и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты (АОЗ)* [1, 2].

Таким образом, для правильного и полного понимания понятия оксидативный стресс (ОКСТР), необходимо в первую очередь выяснить, какие вещества являются важнейшими оксидантами клетки. Требуется установить пути их образования, понять механизм их токсического действия на клетку и организм в целом, а также разобраться в деталях работы системы АОЗ, поддерживающей равновесие между про- и антиоксидантами.

Среди нормальных метаболитов клетки, обладающих окислительными свойствами, главное место, несомненно, принадлежит так называемым «активным формам кислорода» (АФК), к которым относятся супероксиданион, перекись водорода, оксид азота, пероксинитрит, гидроксильный радикал, гипохлорная кислота. Все вышеперечисленные вещества являются побочными продуктами нормальных метаболических процессов в клетке [3]. Как известно, большая часть процессов окисления происходит в митохондриях клетки и, в меньшей степени, в цитоплазматическом ретикуломе. В частности, энергетический метаболизм клетки основан на образовании АТФ за счет энергии, выделяющейся в результате транспорта электронов

по дыхательной цепи ферментов на внутренней мембране митохондрий. В ходе дегидрирования окисляемого субстрата пара электронов переносится на атом кислорода, который является их конечным акцептором, и после взаимодействия восстановленного атома кислорода с двумя протонами образуется молекула воды. Однако в ходе этого процесса около 1-2% электронов с участием кофермента Q и других убихинонов переносятся на молекулярный кислород с образованием продукта одноэлектронного восстановления – супероксидного радикала. Таким образом, кислород, сам по себе опасности для клетки не представляющий, в силу уникальности электронной структуры может быть восстановлен с образованием активного и токсического интермедиата, супероксидного аниона ( $\cdot\text{O}_2$ ) [2-4]:



Установлено, что в организме млекопитающих супероксиданион постоянно образуется активированными полиморфоядерными фагоцитами (главным образом, нейтрофилами) и мононуклеарными фагоцитами (макрофагами и моноцитами), а также эндотелиальными, гладкомышечными и другими клетками (в частности, в почках – гломерулярным эпителием и мезангиальными клетками) в ходе так называемого «респираторного взрыва» [1,3,5-7]. На молекулярном уровне его суть заключается в запуске мембраносвязанной системы переноса электронов – НАДФ-оксидазного комплекса, который способен осуществлять восстановление молекулярного кислорода в присутствии восстановленного НАДФ [8]. В свою очередь, НАДФ-оксидаза активируется бактериями, дрожжами, пептидами, антителами, активными компонентами комплекса, цитокинами и т.д. (Следует отметить,

что одновременно происходят изменение внутриклеточного уровня ионов кальция, активация фосфолипаз A<sub>2</sub> и D, а также связанное с этим освобождение из мембран компонентов фосфолипидов и т.д.). В результате происходит объединение в мембране компонентов НАДФ-оксидазного комплекса, обеспечение доступа к субстрату по обе стороны мембраны и восстановление за счет НАДФН молекулы кислорода до супероксиданиона [3,8,9], который играет ключевую роль в механизмах защиты против патогенов и опухолевых клеток.

Кроме того, этот продукт одностороннего восстановления кислорода образуется в клетках под действием ксантиноксидазы, альдегидоксидазы, диоксигеназы, цикло-оксигеназ, липоксигеназ, а также спонтанно (за счет автоокисления гидрохинонов, катехоламинов, лейкофлавинов) [4].

Цепь реакций, ведущих к образованию других АФК, можно описать следующим образом.

Как только образуется супероксиданион (а это чрезвычайно нестабильный радикал), он может подвергнуться дисмутации под действием фермента супероксиддисмутазы (СОД) и превратиться в перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):



Супероксиданион и перекись водорода являются не самыми мощными компонентами, приводящими к гибели микроорганизмов при «респираторном взрыве», но используются клетками (например, фагоцитами) в качестве предшественников для образования более мощных оксидантов, например, гидроксильного радикала и пероксинитрита [2,7].

Из перекиси водорода в ходе реакции Габера-Вайса образуется гидроксильный радикал ( $\cdot\text{OH}$ ) – продукт трехэлектронного восстановления кислорода и самый активный из инициаторов свободно-радикальных реакций [10]:



Гидроксильный радикал может образовываться также из перекиси водорода в присутствии металлов переменной валентности в ходе реакции Фентона:

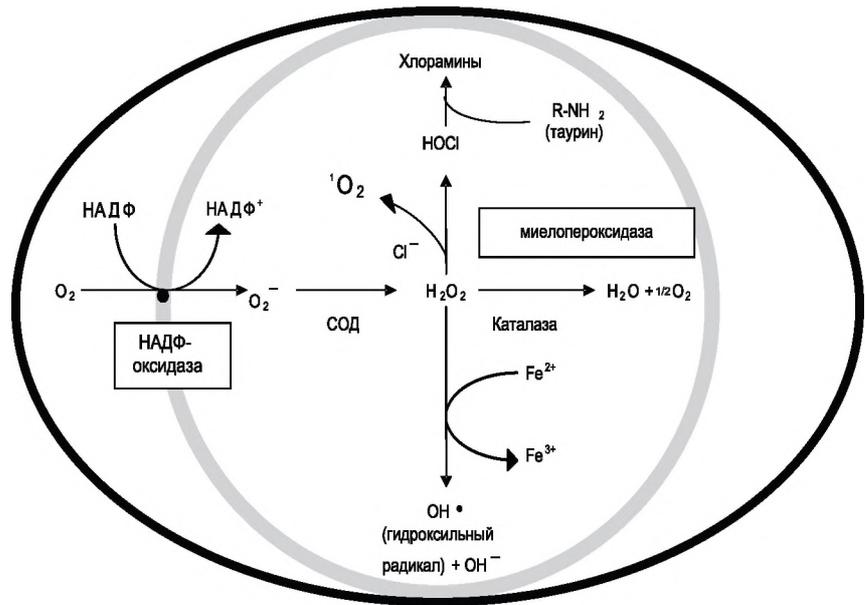
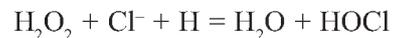


Рис. 1. Схема образования активных форм кислорода в вакуоле фагоцита под действием НАДФ-Н-оксидазного комплекса и образование хлор-содержащих оксидантов в результате работы миелопероксидазной системы (по Descamps-Latscha B. и соавт. [8]).



Взаимодействие перекиси водорода с анионом хлора в ходе реакции, катализируемой миелопероксидазой в фагоцитах, приводит к образованию гипохлорной кислоты (HOCl) [11]:



Необходимо отметить, что миелопероксидаза – единственный фермент, способный приводить к образованию оксидантов, которые содержат хлор.

Гипохлорная кислота (HOCl) является наиболее токсичным и наиболее реакционноспособным веществом из продуцирующихся фагоцитами. Токсический эффект гипохлорной кислоты направлен не только на микроорганизмы, но также липиды, протеогликаны и другие важные для метаболизма клетки мембранные и внутриклеточные компоненты, особенно, тиоловые группы мембранных белков, а также внутриклеточные ферменты, нуклеотиды и цитохромы.

Анион OCl<sup>-</sup> может взаимодействовать с эндогенными аминами (R-NH<sub>2</sub>) и превращаться в дальнейшем в различные хлорамины (RNH-Cl) за счет взаимодействия с таурином и β-аминокислотами, которые рассматриваются как избирательные ловушки OCl<sup>-</sup>, например, в лейкоцитах. Кроме того, относительная по сравнению с другими АФК стабильность хлораминов позволяет им накапливаться в очаге воспаления, несмотря на высокую концентрацию антиоксидантов [8] (рис. 1).

Таким образом, из-за особенностей электрон-

ного строения атома кислорода его восстановление идет в несколько этапов и при этом неизбежно образуются побочные продукты нормальных метаболических процессов [9,12]. К этим побочным продуктам относятся так называемые АФК: супероксидный анион ( $\text{O}_2^-$ ), перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), гидроксильный радикал ( $\text{OH}\cdot$ ), гипохлорная кислота ( $\text{HOCl}$ ). В физиологических условиях АФК выполняют роль сигнальных молекул. АФК, продуцируемые активированными лейкоцитами и макрофагами, играют ключевую роль в защите от микроорганизмов. При избыточном образовании, однако, АФК чрезвычайно опасны для клетки, так как они инициируют реакции свободнорадикального окисления (СРО) – цепного самоиндуцирующегося процесса непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием перекисей, альдегидов, кетонов. Кроме того, образование АФК сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, усиливает выработку оксидантов [2].

Говоря об АФК, нельзя не сказать об оксиде азота (NO), образующемся в ходе окисления L-аргинина в L-цитруллин, главным образом, в клетках эндотелия. Однако фермент NO-синтаза, под действием которого образуется эта активная форма кислорода, имеется также в макрофагах, нейтрофилах и многих других клетках, например, клетках гломерулярного мезангия. Его экспрессия происходит при развитии воспаления, в ответ на бактериальные эндотоксины и цитокины. Кофактором NO-синтазы является тетрагидробиоптерин. При его окислении фермент начинает продуцировать супероксиданион, тем самым усиливая ОКСТР [2].

Спектр физиологического действия NO достаточно широк, но основной его эффект заключается в регуляции сосудистого тонуса, в том числе в качестве вазодилатора, в сердце, мозге и почках

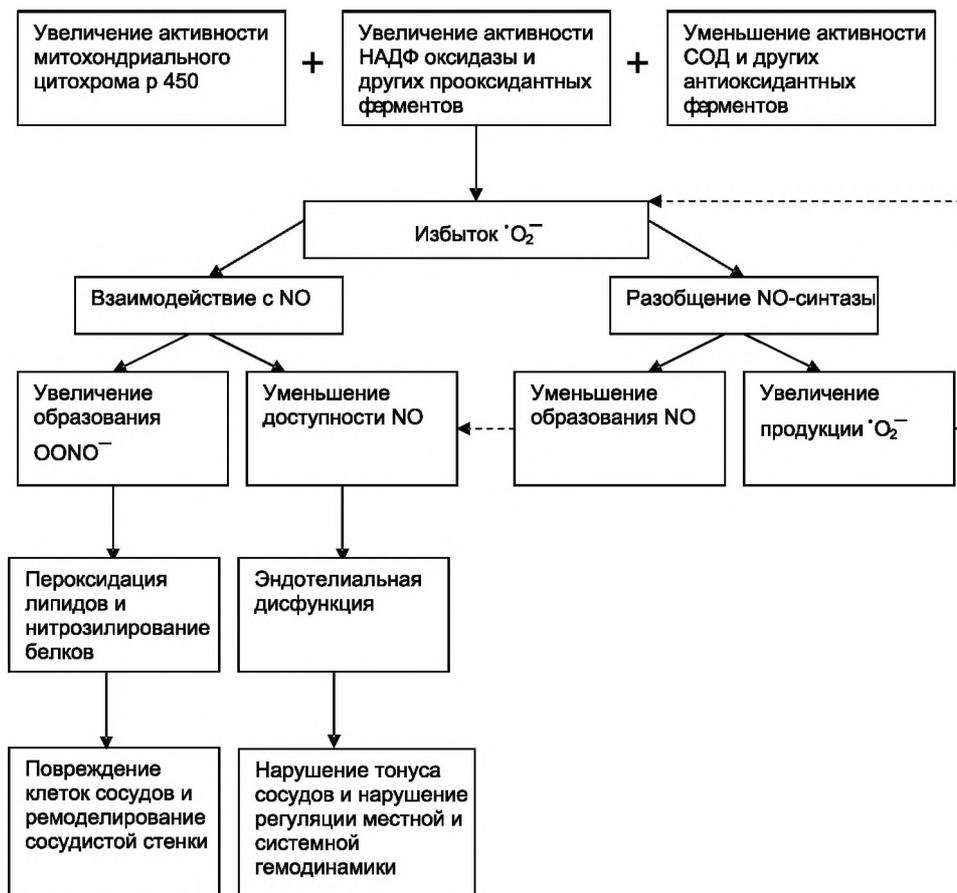


Рис. 2. Многофакторное происхождение, промежуточные этапы и негативные последствия избытка супероксиданиона ( $\text{O}_2^-$ ) в сосудистой системе (по Zalba G. и соавт. [9]).

[8, 13]. В почках оксид азота влияет на гемодинамику главным образом путем регуляции сосудистого тонуса афферентной артериолы [14, 15]. Кроме регуляции сосудистого тонуса NO участвует в процессах пролиферации, cell-to-cell contacts, регуляции кровяного давления [16, 17]. Интерес представляет реакция взаимодействия NO с супероксиданионом с образованием пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ ) [18, 19], а затем пероксиазотистой кислоты –  $\text{HOONO}$ , которая превращается в двуоксид азота и особо активный гидроксильный радикал. Это приводит, по крайней мере, к двум результатам. Во-первых, к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, что сопровождается недостаточной перфузией органов, и к системной артериальной гипертензии. Во-вторых, гидроксильный радикал обладает мощным повреждающим действием на клетки и усугубляет воспаление [1, 13]. Таким образом, NO представляет собой вещество, связывающее и инактивирующее супероксиданион, но при этом происходит образование другого цитотоксического соединения [3] (рис. 2).

Эндогенным ингибитором NO-синтазы является асимметричный диметиларгинин (АДМА), высвобождаемый из белков, которые на посттрансля-



Смысл термина ПОЛ заключается в том, что во всех НеЖК имеется дивинилметановая структура, которая легко вступает в реакцию отрыва водорода от атома углерода в  $\alpha$ -положении от двойной связи. Это приводит к образованию стойких свободных радикалов, а в присутствии кислорода – к образованию перекисного радикала, а затем – перекиси [4,10,23]. Однако гидроперекисный радикал и гидроперекись липидов (ГПЛ) запускают новые цепи свободнорадикальных реакций, что замыкает порочный круг и создает благоприятные условия для выхода процесса из-под контроля защитных гомеостатических систем, причем, чем больше содержание в липидах полиненасыщенных жирных кислот (линолевая, линоленовая, арахидоновая), тем выше скорость их перекисления [21]. Кроме того, следует отметить, что степень повреждающего действия кислорода зависит также от его парциального давления и от наличия ионов металлов переменной валентности (главным образом, железа), которые способны вступать в реакции инициирования, разветвления и обрыва цепей СРО.

Первичные продукты ПОЛ – ГПЛ – представляют собой достаточно неустойчивые вещества, которые подвергаются дальнейшему окислению с образованием более устойчивых вторичных продуктов: альдегидов, кетонов, спиртов и низкомолекулярных кислот (муравьиной, уксусной, масляной). Среди продуктов ПОЛ, образовавшихся в результате повторных атак окислителей на НеЖК, ключевое место занимает малоновый диальдегид (МДА).

Учитывая, что основной субстрат липидной перекисаации – НеЖК – является обязательным компонентом любой биологической мембраны, негативные последствия стимуляции реакций ПОЛ отражаются в первую очередь на состоянии всех без исключения клеточных мембран. Включение в состав НеЖК гидроперекисных группировок повышает их гидрофильность, что приводит к взаимной переориентации жирнокислотных остатков и объединению их в перекисные кластеры. Появление последних приводит к возникновению новых каналов проводимости вследствие латеральной диффузии молекул в мембране, снижению текучести и повышению жесткости мембран, нарушению белок-липидных взаимодействий, что, соответственно, препятствует конформационным превращениям ферментов в ригидном матриксе и приводит, чаще всего, к снижению их активности. Появление зон с различной вязкостью может сопровождаться концентрированием рецепторов с образованием рецепторных кластеров и полимер-

ных форм рецепторов с измененным сродством к гормонам [21].

Сходные мембранные изменения касаются и внутриклеточных мембран: по новым каналам проводимости в клетку устремляются ионы кальция, которые мощно активируют фосфолипазы (ФЛ-азы), освобождающиеся из лизосом. Образовавшиеся под действием ФЛ-аз лизоформы ФЛ и свободные жирные кислоты обладают детергентными свойствами, что еще более разупорядочивает мембраны (хаотропный эффект) и делает их более подверженными ПОЛ [21]. Таким образом, замыкается порочный круг, цепь преобразований становится неуправляемой уже в том случае, когда реакция ПОЛ подвергается всего 2–5% от общего содержания ФЛ в мембранах [23]. В конечном итоге чрезмерная активация ПОЛ может привести к цитолиту.

Кроме того, при стимуляции ПОЛ спектр ФЛ клеточных мембран изменяется таким образом, что они обогащаются фосфатидилхолином (ФХ) и сфингомиелином (СФМ), которые являются наиболее устойчивыми к окислению. И, наоборот, при усилении антиокислительной активности липидов в мембранах увеличивается содержание легко окисляемых фракций – фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилсерина (ФС) и фосфатидилинозита. При усилении ПОЛ липиды мембран содержат больший процент насыщенных жирных кислот, чем в норме. Изменяется соотношение между количеством ХС и ФЛ, так как при усилении ПОЛ относительное содержание ФЛ уменьшается, а ХС – увеличивается.

**Маркеры оксидативного стресса.** Прямое определение уровня оксидантов в условиях *in vivo* практически невозможно, так как это чрезвычайно реакционноспособные и, следовательно, короткоживущие соединения. С другой стороны, модифицированные АФК липиды, углеводы, белки и нуклеиновые кислоты имеют продолжительность жизни от нескольких часов до нескольких недель, что делает их идеальными маркерами ОКСТР. В табл. 1 представлены основные маркеры ОКСТР и их классификация.

Классическим маркером ОКСТР в отношении липидов в плазме крови считается уровень МДА – конечного продукта большей части реакций, приводящих к окислению поли-НеЖК (линолевая, линоленовая) и являющегося надежным маркером ОКСТР [24]. Однако в последнее время, как видно из таблицы, арсенал маркеров стал значительно шире.

АФК, взаимодействуя с арахидоновой кислотой, превращают ее в модифицированный фрагмент

**Маркеры оксидативного стресса и антиоксиданты**  
(по Locatelli F. и соавт. [2])

Таблица 1

Маркеры оксидативного стресса	Антиоксиданты
Перекисное окисление липидов Акролеин Малоновый диальдегид 4-гидроксиноненал Вещества, взаимодействующие с тиобарбитуровой кислотой F <sub>2</sub> -изопростаны Продукты избыточного окисления липидов Антитела к окисленным ЛПНП	Антиоксиданты ферментной природы Супероксиддисмутаза Каталаза Глутатион-пероксидаза Антиоксиданты неферментной природы Глутатион Витамин Е Витамин С Ферритин Трансферрин Альбумин и т.д.
Окисление белков Продукты избыточного окисления белков	
Окисление углеводов Конечные продукты избыточного гликирования	
Окисление нуклеиновых кислот 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин	

рикеточного сигнала. Изопростаны, в свою очередь, также являются цитотоксическими соединениями и способны вызывать повреждение клетки: могут запускать синтез IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и вызывать активацию АФК (NO и ONOO<sup>-</sup>) с образованием n-алкеналей, 2-алкеналей, 2,4-алкандиенов, алкантриенов, гидропероксиалкенов – продуктов ПОЛ. Данные продукты являются геномо- и цитоток-

сичными. Так, гидропероксиды липидов нарушают регулярную упаковку мембранного бислоя и вызывают образование в мембране дефектных зон, гидроксиноненали обладают способностью образовывать аддукты с ФЛ, белками и нуклеиновыми кислотами, приводя к их повреждению.

Поэтому для оценки окисления липидов используют определение концентраций стабильных продуктов деградации перекисей липидов – альдегидов (акролеин, МДА, 4-гидроксиноненаль и продукты взаимодействия с тиобарбитуровой кислотой), F<sub>2</sub>-изопростанов (первичных продуктов окисления арахидоновой кислоты в результате свободно-радикальной атаки на ФЛ мембран или циркулирующие липопротейды низкой плотности – ЛПНП), специфических антител к окисленным ЛПНП, а также других конечных продуктов избыточного окисления липидов [25].

**Активные формы кислорода**

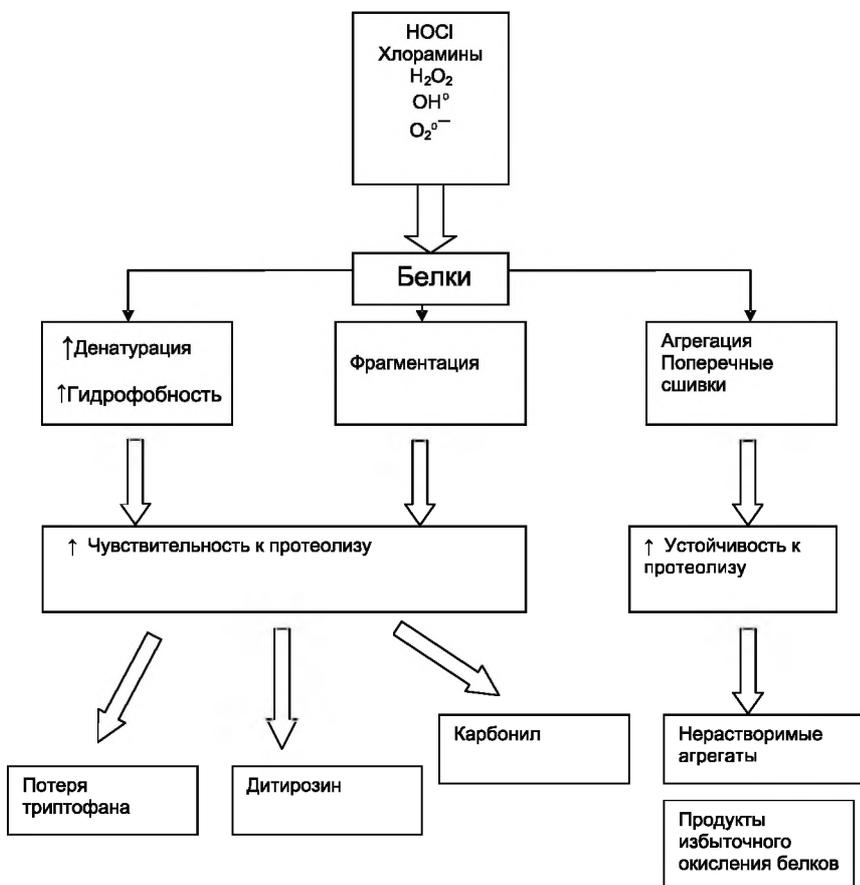


Рис. 4. Схема путей, приводящих к окислительной модификации белков (по Descamps-Latscha B. и соавт. [8]).



роны, это механизм удаления необратимо гликированных молекул, что представляет собой основной путь защиты тканей от повреждения КПИГ [29].

Наконец, важно отметить, что конечные продукты окисления белков – продукты агрегации – чрезвычайно устойчивы к протеолизу [22,30].

Кроме того, окислители могут взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами (НК) и усугублять мутагенез и онкогенез. АФК при взаимодействии с НК способны модифицировать основания, дезоксирибозы, а также образовывать новые ковалентные связи. АФК атакуют основания НК по различным фрагментам их молекул: пиримидины подвергаются окислению в положении С5–С6. При взаимодействии АФК с тиминном образуются изомеры 5,6-дигидротимина, которые распадаются в щелочной среде. Цитозин при взаимодействии с АФК и гидроперекисями образует цитозин, гидроксилированный в положении С5–С6, а также может раскрывать двойные связи. Атака АФК на пурины приводит к разрыву имидазольного кольца фрагмента молекулы с образованием формамидпиридиновых остатков.

Для оценки окислительного повреждения нуклеиновых кислот используют определение 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8-ГДГ) [2,8]. Его образование происходит постоянно, однако значительно возрастает при различных патологических состояниях, и 8-ГДГ может рассматриваться как маркер окислительного стресса, а методика его определения в моче – как неинвазивный метод оценки уровня окислительного стресса [25].

Под действием АФК может происходить дезаминирование гуанина и аденина, что приводит к появлению ксантина и гипоксантина в составе ДНК, обладающих мутагенным действием. Чувствительность оснований к АФК зависит от окружения. Так, в составе ДНК наиболее чувствительным является тимин. Последствия разного рода окислительных повреждений неодинаковы. Тиминовые гликоли и формамидпиридины блокируют репликацию, а также цитотоксичны. Однако их мутагенный потенциал ограничен. Наиболее мутагенным является 8-ГДГ, и если он присутствует в матрице ДНК, то все репликативные ДНК-полимеразы выстраивают против него d-AMP и осуществляют замену: «цистеин–гуанин» на «тимин–аденин». Помимо этого, АФК могут осуществлять непосредственно разрыв ДНК по сахаро-фосфатной связи.

Кроме того, АФК способны вызывать и не прямое повреждение НК. Так, они вызывают высвобождение  $Ca^{2+}$  из митохондрий, что впоследствии приводит к повышению активности нуклеаз. Особое место в повреждении ДНК занимает NO, ко-

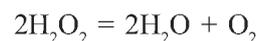
торый через дезаминирование НК активирует НАД-зависимую поли-(АДР-рибозо)полимеразу, которая катализирует присоединение АДР-рибозы к белкам-гистонам и ДНК. Аберрация ДНК может активировать апоптоз [25].

### Система антиоксидантной защиты организма

*Общая характеристика системы антиоксидантной защиты.* Как уже указывалось, СРО свойственно нормально метаболизирующей клетке. Действию системы СРО противостоит мощная многокомпонентная антиоксидантная система (АОС) [4,12]. Она выполняет защитную функцию, надежно ограничивая СРО на всех его этапах, начиная от стадии образования АФК. К компонентам АОС относятся: акцепторы электронов – витамины Е и К<sub>3</sub>; акцепторы  $\cdot O_2^-$  – метионин, цистеин; ловушки  $OH\cdot$  – алифатические спирты, а также факторы обезвреживания токсических продуктов СРО – токоферол (ТФ), ионол, СОД, каталаза (КАТ), глутатионпероксидаза (ГПО), хелаторы металлов переменной валентности. К факторам антиоксидантной (АО) защиты следует также отнести нормальный (достаточный) уровень липидных компонентов мембран, строго определенный спектр мембранных составляющих, а также их упорядоченную организацию, что препятствует хаотропному эффекту. Таким образом, система АОЗ не позволяет реакциям СРО выйти из-под контроля, однако следует помнить, что ослабление любого звена АОС, будучи ничем не компенсировано, активирует СРО.

В соответствии с современной классификацией все вещества с антиоксидантными свойствами можно разделить на компоненты ферментной и неферментной природы (табл. 2).

*Антиоксиданты ферментной природы – каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза.* Каталаза (КАТ) (КФ 1.11.1.6) – это гемопротейн, содержащий 4 гемовые группы. In vivo КАТ разлагает перекись водорода, образующуюся при действии аэробных дегидрогеназ:



Каталаза имеется в крови, костном мозге, мембранах слизистых оболочек, почках и печени. Во многих тканях, включая печень, обнаружены микротельца, пероксисомы, которые богаты аэробными дегидрогеназами и КАТ. К ферментам, обеспечивающим образование перекиси водорода, помимо пероксисомальных ферментов, относятся также митохондриальные и микросомные системы транспорта электронов [30].

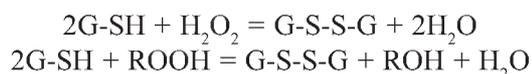
Супероксиддисмутаза (СОД) (КФ 1.15.1.1) обезвреживает супероксиданион путем его дисмутации и превращения в перекись водорода и триплетный кислород, не нуждаясь ни в каких кофакторах, и является первой линией ферментативной анти-оксидантной защиты:



Супероксиданион, как уже указывалось, инициирует ПОЛ в мембранах, повреждает ДНК, окисляет восстановленные тиоловые группы (T-SHгр.) белков, инактивирует ферменты, деполимеризует полисахариды и т.д. Поэтому СОД защищает аэробные организмы от повреждающего действия супероксида. Фермент можно обнаружить в нескольких внутриклеточных компартментах.

Цитозольный фермент состоит из двух сходных субъединиц, содержащих по одному иону  $\text{Cu}^{+2}$  и  $\text{Zn}^{+2}$ . Митохондриальный фермент, обнаруженный у бактерий, содержит ион  $\text{Mn}^{+2}$ . СОД присутствует во всех основных тканях аэробов [22, 32, 36 - 2,8,31].

Глутатионпероксидаза (ГПО) (КФ 1.11.1.9) – фермент, имеющий в активном центре селен, локализован главным образом в эритроцитах. ГПО катализирует реакцию разложения перекиси водорода или гидроперекиси НеЖК с помощью восстановленного глутатиона, тем самым защищая липиды мембран и гемоглобин от окисления перекисями, обеспечивая целостность органелл и препятствуя тем самым развитию патологических состояний при действии физических, химических или других стрессорных факторов [31]:



Деятельность ГПО неразрывно связана с работой другого фермента – глутатион-редуктазы, которая катализирует реакцию восстановления окисленного глутатиона с помощью восстановленного НАДФ, образующегося в ходе пентозофосфатного пути обмена глюкозы:

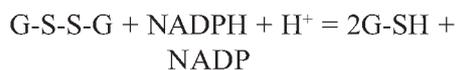


Таблица 2

### Величины показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек по мере прогрессирования основного заболевания ( $\bar{X} \pm m$ )

Показатель	Доноры	Больные хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек			
		ремиссия	ИМС	МС + ВАГ	НС
ДК пл., Δ Е/мл	1,91 ± 0,07 (114)	2,28 ± 0,73 (9)	2,10 ± 0,29 (33)	2,78 ± 0,40* (40)	3,07 ± 0,34* (23)
МДА пл., нмоль/мл	3,36 ± 0,15 (97)	3,30 ± 0,63 (7)	3,31 ± 0,33 (33)	3,37 ± 0,21 (40)	2,50 ± 0,26* (24)
ТФ пл., мкмоль/мл	0,259 ± 0,008 (82)	0,282 ± 0,026 (9)	0,266 ± 0,013 (33)	0,258 ± 0,013 (40)	0,278 ± 0,021 (24)
T-SHгр. пл., мкмоль/мл	0,772 ± 0,023 (66)	0,576 ± 0,064* (9)	0,545 ± 0,028* (30)	0,536 ± 0,029* (34)	0,486 ± 0,059* (16)
ОБ пл., г/л	65,68 ± 1,37 (111)	57,08 ± 5,35 (7)	58,88 ± 2,42* (29)	68,70 ± 1,93 (38)	58,12 ± 3,78* (23)
ОЛ пл., г/л	4,54 ± 0,13 (117)	4,93 ± 0,47 (9)	5,15 ± 0,41 (33)	5,85 ± 0,48* (40)	8,80 ± 0,62* (24)
АОК пл., ед.	1,07 ± 0,05 (59)	1,00 ± 0,15 (7)	1,08 ± 0,09 (30)	0,822 ± 0,065* (33)	0,769 ± 0,109* (14)
ГПЛ эр., мкмоль/ мг ОЛ	0,359 ± 0,031 (26)	–	0,448 ± 0,042 (11)	0,452 ± 0,041 (10)	0,461 ± 0,053 (7)
МДА эр., нмоль/ мг ОЛ	22,92 ± 1,24 (68)	33,41 ± 5,17* (9)	31,53 ± 2,73* (33)	31,17 ± 3,62* (39)	25,71 ± 4,29 (18)
ТФ эр., мкмоль/ мг ОЛ	2,15 ± 0,13 (77)	1,93 ± 0,22 (9)	1,92 ± 0,13 (33)	1,98 ± 0,12 (39)	1,95 ± 0,20 (18)
TSHгр. эр., мкмоль/мл	2,24 ± 0,09 (67)	1,94 ± 0,27 (9)	2,20 ± 0,19 (28)	2,39 ± 0,17 (30)	2,62 ± 0,29 (15)
NP-SH гр. эр., мкмоль/мл	0,156 ± 0,005 (60)	0,160 ± 0,013 (8)	0,156 ± 0,010 (29)	0,156 ± 0,009 (30)	0,167 ± 0,012 (14)
ОБ эр., г/л	36,21 ± 1,01 (101)	35,67 ± 2,07 (9)	37,27 ± 1,86 (32)	39,27 ± 1,32 (39)	37,48 ± 1,79 (23)
ОЛ эр., г/л	0,516 ± 0,019 (89)	0,498 ± 0,044 (9)	0,526 ± 0,030 (33)	0,545 ± 0,024 (39)	0,599 ± 0,047 (18)
АОК эр., ед.	3,54 ± 0,25 (53)	1,72 ± 0,20* (8)	1,81 ± 0,12* (26)	2,02 ± 0,19* (28)	2,40 ± 0,19* (13)
ОПА кр., мкмоль/мин·х г Нб	2,09 ± 0,11 (21)	1,00 ± 0,15* (3)	1,41 ± 0,14* (14)	1,21 ± 0,11* (15)	1,41 ± 0,18* (10)
КАТ, Кмоль / час х л	1,06 ± 0,05 (20)	–	1,02 ± 0,13 (10)	1,01 ± 0,06 (14)	0,85 ± 0,08* (11)

Примечание. \* – результаты статистически достоверно отличаются от данных доноров. В скобках указано число обследованных лиц. Прочерк означает отсутствие данных. ИМС – изолированный мочеволевой синдром. МС – мочеволевой синдром. ВАГ – вторичная артериальная гипертензия. НС – нефротический синдром. АОКпл. = (ДКпл. + T-SHпл.) / (ДКпл. + МДАпл.) АОКэр. = (ТФэр. + T-SHэр.) / МДАэр., где все величины показателей выражены в процентах по отношению к величинам у доноров.

*Токоферол – основной жирорастворимый антиоксидант организма.* ТФ, или витамин Е, является по сути дела единственным и самым мощным липидорастворимым антиоксидантом, как в плазме, так и в любой клеточной мембране. Общепринято, что действие ТФ сводится к следующим механизмам:

1). Защита от избыточного ПОЛ за счет очень высокой антирадикальной активности. Подобно другим фенольным производным, ТФ взаимодействует с радикалами как донор водорода и ловушка электронов, а его углеводородный «хвост» является каналом удаления радикалов из углеводородной зоны мембран [32].

2). Стабилизация липидного состава и физического состояния бислоя (фактор структурной стабилизации мембран) [32].

3). Защита от деструкции, вызванной продуктами гидролиза ФЛ под действием ФЛ-азы  $A_2$ : ФЛ-аза деполаризует мембрану, снижает ее микровязкость и увеличивает ее отрицательный поверхностный потенциал за счет образования свободных жирных кислот и фосфатидной кислоты, в то время как ТФ связывает продукты гидролиза ФЛ и уменьшает хаотропный эффект [33]. Кроме того, ТФ повышает микровязкость мембран, тем самым, снижая пассивную проницаемость для ионов.

4). Блокирование повреждающего действия синглетного кислорода и других активных форм кислорода [33].

Кроме того, установлено, что ТФ участвует в синтезе гемоглобина, в процессе эритропоэза, увеличивает время жизни красных кровяных клеток, способствует их функциональной полноценности и биосинтезу внутриклеточных предшественников глутатиона, а также способствует поддержанию активности глутатионредуктазы.

Показано, что ТФ способен уменьшать концентрацию АДМА [34] тем самым, способствуя достаточной продукции оксида азота.

При недостатке ТФ может произойти разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, уменьшается поглощение кислорода, концентрация убихинона, содержание ферментов дыхательной цепи.

Имеются данные о том, что около 20% ТФ в плазме переносится с фракцией липопротеидов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП), а еще 50% – фракцией ЛП высокой плотности (ЛПВП), что определяет АО свойства последней [35]. Между ЛПВП и ЛПНП происходит обмен ТФ. Кроме того, доказано, что существует обмен ТФ между плазмой и эритроцитами: этот обмен занимает 84-86

часов и находится в зависимости от уровней гематокрита и общей концентрации липидов в плазме [36].

Концентрация ТФ в плазме тесно связана с концентрацией липидов в ней (в частности, с уровнями триглицеридов – ТГ – и ХС). Установлено, что чем выше содержание в крови ТФ, тем чаще это сочетается с гиперлипидемиями.

АО свойства ТФ в большой степени зависят от уровней других витаминов с АО свойствами – аскорбиновой кислоты и витамина А [32]. При недостатке одного компонента система дополняется активностью другого. В свою очередь, избыточное поступление одного АО вещества за счет антагонизма с другими компонентами не приводит к избыточному торможению ПОЛ, обеспечивая АО гомеостаз организма.

Подытоживая все вышесказанное, следует остановиться на химическом механизме, который лежит в основе всех вышеперечисленных АО свойств ТФ. Витамин Е встраивается в биологические мембраны и структурирует их подобно ХС. Однако, в отличие от последнего, ТФ преимущественно включается в участки с наибольшим содержанием НеЖК (в частности, со стороны цитоплазмы и во внутренней мембране митохондрий). Гидрофильное кольцо обращено к поверхности мембраны, а гидрофобный «хвост» – внутрь мембраны, обеспечивая максимальное физическое взаимодействие с НеЖК, в первую очередь с длиной углеводородного радикала 16-20 атомов, то есть сопоставимую с длиной углеводородного «фитиля» ТФ. Следует помнить, что это не просто «заполнение пустот», а специфическое межмолекулярное взаимодействие. Одна молекула ТФ реагирует больше, чем с одной молекулой ФЛ, так как боковые метильные радикалы размещаются в карманах, где имеется цис-двойная связь НеЖК. Именно такая локализация молекулы ТФ в биомембранах и частицах ФЛ обеспечивает антиоксидантные свойства витамина Е и его способность быть стабилизатором мембран [37].

*Антиоксиданты, содержащиеся в своей структуре восстановленную сульфгидрильную группу или нуждающиеся в восстановленном тиоле для проявления биологической активности.* Приведенное выше простое перечисление функциональных компонентов АОС показывает, что их можно подразделить на группу липидорастворимых и водорастворимых компонентов. В составе второй группы ключевое место принадлежит веществам, содержащим восстановленную сульфгидрильную группу (SH-группу), или нуждающихся в присутствии тиолов для проявления активности. Так, в состав

неферментативного звена АОС входят низкомолекулярные тиолы (восстановленный глутатион) и тиолсодержащие белки, которые, по некоторым данным, даже более реактивны по отношению к свободным радикалам, чем восстановленный глутатион (к такого рода белкам относится, например, альбумин) [38]. С другой стороны, ферменты, принимающие участие в противоокислительной защите, либо являются собственно тиоловыми энзимами, либо нуждаются в присутствии тиолов (СОД, КАТ, ГПО). О механизме их действия речь шла выше.

Исключительно высокая реакционная способность тиол-содержащих соединений делает возможным их участие в самых разнообразных химических превращениях, но самую важную в биологическом смысле роль играют окислительно-восстановительные реакции, в ходе которых тиоловые группы легко окисляются с образованием, как правило, дисульфидных группировок, и вновь регенерируют при их восстановительном расщеплении:



Следует помнить, что восстановленные тиолы обладают высокой АО активностью, они имеют как антирадикальные, так и антиперекисные свойства, и способны защищать от повреждения ферменты и НК, липиды и другие биологически активные соединения.

Ключевое место среди тиоловых антиоксидантов небелковой природы занимает трипептид глутатион, участвующий в обезвреживании различных АФК (перекись водорода, гидроксильный радикал, оксиданты, содержащие хлор). Особое значение это вещество играет в жизнедеятельности эритроцитов и лимфоцитов, обеспечивая в первом случае – защиту от окисления гемоглобина, а во втором – пролиферацию, продукцию иммуноглобулинов и синтез цитокинов [8].

Следует отметить, что тиоловое звено системы АОЗ занимает особое место: между суммарной АО активностью и уровнем восстановленных тиолов нет линейной зависимости, индивидуальный уровень тиолов более стабилен, нежели общая АО активность. Это говорит о том, что в приспособительных реакциях организма участвуют два фланга АОЗ, но отражают они разные стороны клеточного метаболизма.

*Другие вещества-антиоксиданты неферментативной природы.* Аскорбиновая кислота (витамин С) широко представлена как во внутриклеточном, так и внеклеточном пространстве. Ви-

тамин С удаляет супероксиданион и гидроксильный радикал путем образования дегидроаскорбиновой кислоты, дальнейший метаболизм которой осуществляется с помощью глутатиона. Цистеин, таурин и метионин участвуют в обезвреживании гипохлорной кислоты и хлораминов. Мочевая кислота, глюкоза, билирубин и маннитол также имеют АО свойства.

*Антиоксидантные свойства белков плазмы крови.* Говоря о факторах системы АОЗ, нельзя не затронуть вопрос об АО свойствах плазменных белков. Белки плазмы крови могут инактивировать АФК, а также связывать ионы переменной валентности, инициирующие образование АФК [8], что позволило даже сформулировать представление об «антиоксидантной белковой буферной системе», оказывающей в первую очередь защиту на уровне эритроцитов, предотвращая их гемолиз в результате активации ПОЛ.

Проблема заключается в том, что во внеклеточной среде активность АО защитных ферментов (ГПО, КАТ, СОД) мала, но, тем не менее, плазма обладает мощным АО потенциалом, который проявляют альбумин, иммуноглобулины, церулоплазмин, фракции  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -глобулинов и, в меньшей степени, трансферрин, ферритин, гаптоглобин и сывороточная СОД. В предельно низких концентрациях эти белки практически не влияют на скорость протекания реакций ПОЛ, но в средних концентрациях, которые, однако, не достигают физиологических, они добиваются полной защиты эритроцитов и легко окисляемых компонентов плазмы от окисления, проявляя при этом выраженный кооперативный эффект [39].

Ключевое место среди белков плазмы принадлежит альбумину, который несет основную АО функцию в плазме крови [40]. Этот белок, кроме выполнения роли основного осмотического компонента плазмы, выполняет транспортную функцию, способен ассоциировать с самыми разными лигандами и влиять на перенос их через мембраны. Среди веществ, транспортируемых альбумином, ведущее место принадлежит билирубину, ионам кальция, различным лекарственным препаратам и, конечно же, жирным кислотам, для которых в молекуле альбумина имеются специфические независимые центры с высокой избирательностью и недоступные для других лигандов. Обратимое связывание альбумином и другими белками крови биологически активных веществ очень тесно связано с нативным состоянием восстановленных тиоловых и дисульфидных группировок на поверхности молекул белка и в центрах связывания.

Связывая жирные кислоты, в первую очередь НеЖК, альбумин предохраняет их от перекисидации. С другой стороны, альбумин способен связывать и тем самым инактивировать продукты их окисления, таким образом защищая клеточные структуры от повреждающего действия продуктов ПОЛ при патологии.

Кроме связывания НеЖК, альбумин обладает способностью связывать лизо-ФХ, высвобождающийся из фракции ЛПНП при их окислении и вызывающий вазоконстрикцию [41], тем самым защищая организм от негативного эффекта активации ФЛ-аз в ходе ОКСТР.

Однако, говоря о защитных свойствах альбумина плазмы у больных с заболеваниями почек, следует помнить, что в условиях уремии связывающая способность альбумина резко уменьшается из-за того, что центры связывания прочно заблокированы (по механизму конкурентного ингибирования) эндогенными токсинами [42].

Кроме того, следует помнить, что при чрезмерной активации ПОЛ окислительной модификации подвергаются также и белковые компоненты АОС, что приводит к потере ими АО свойств [40].

Таким образом, окислительный (окислительный) стресс можно определить как состояние, при котором происходит смещение равновесия между образованием АФК и потенциалом системы АОЗ в сторону прооксидантных процессов. Смещение баланса в пользу стимуляции реакций окисления приводит, в конечном итоге, к повреждению клеток и тканей [8].

#### **Роль окислительного стресса в патогенезе хронической болезни почек**

Как уже указывалось, ОКСТР является важным патогенетическим звеном развития самых разных состояний и болезней. К ним относятся – злокачественный рост и атеросклероз, стресс и радиационное поражение, воспалительные реакции и физическая нагрузка, многообразие состояний, связанных с мембранодеструкцией, а также – хроническая болезнь почек (ХБП). Накопленный опыт, основанный на изучении соотношения АО и прооксидантных параметров в случае развития различных болезней, позволил ученым выработать представление о так называемом «антиоксидантном статусе» и использовать критерии последнего в оценке тяжести патологического процесса [12].

ХБП в настоящее время превратилась во всем мире не только в медицинскую проблему, но и проблему здравоохранения в целом. К сожалению, она начинает принимать эпидемические масштабы. В основе ХБП лежит широкий спектр нарушений

(включая диабет, артериальную гипертензию, гломерулонефрит) и считается, что ХБП страдает около 10% населения планеты. В свою очередь, ХБП – это независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а последние, в свою очередь, являются причиной смертности у пациентов с ХБП в 10–20 раз чаще, чем в популяции в целом [24,43].

ХБП часто связана с мембранодеструктивными процессами, приводящими к значительным изменениям структурно-функциональной организации почечных мембран гистоморфологических структур почек. Этот вывод находит подтверждение в многочисленных экспериментах на животных: при моделировании гломерулярных поражений почек выявлена стимуляция ПОЛ в почечной ткани и показан защитный эффект при введении препаратов антиоксидантного действия [12]. Установлено, что и у человека в процессе прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН) имеет место срыв и несовершенство физиологически-адаптационных механизмов поддержания стационарного уровня содержания ФЛ в мембранах клубочков, что проявляется уменьшением содержания суммарного уровня ФЛ, а также отдельных классов ФЛ – ФС, ФЭА, а в дальнейшем – ФХ и СФМ, и увеличением доли стерина. Снижение ФЛ, в свою очередь, связано с активацией эндогенных ФЛ-аз, что проявляется выраженным накоплением лизо-форм ФЛ [44]. Эти ферменты наиболее активны в отношении ФЛ, у которых жирно-кислотные радикалы находятся в аутоокисленном состоянии, т.е. в форме ГПЛ. 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 моче ряда ферментов-маркеров лизосом.

Таким образом, существует достаточное количество доказательств важной роли мембранолитических процессов в генезе заболеваний почек, в первую очередь, при ХГН. Кроме того, не подвергается сомнению тот факт, что важное значение имеет избыточное образование эндогенных свободных радикалов [18]. 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 [45].

Кроме того, общепризнано, что у больных ХГН

отмечаются существенные сдвиги в метаболизме липидов, приводящие к быстрому возникновению и развитию атеросклеротических процессов (увеличение концентрации ХС,  $\beta$ -липопротеидов, общих липидов, ТГ, насыщенных жирных кислот, уменьшение доли НсЖК, падение активности липопротеидлипазы – ЛПЛ и триглицеридлипазы – ТГЛ) [46]. Роль СРО как одного из основных инициаторов в развитии атеросклероза хорошо известна и общепризнана [47]. Увеличение продукции супероксиданиона инактивирует оксид азота и уменьшает ее биодоступность, тем самым вызывая эндотелиальную дисфункцию. С другой стороны супероксиданион может вызывать инактивацию кофактора NO-синтазы тетрагидробиоптерина, приводя к разобщению фермента и снижению продукции NO. Кроме того, продукт взаимодействия NO и  $\cdot\text{O}_2^-$  – пероксинитрит – является сильным окислителем в отношении белков, липидов, нуклеиновых кислот, вызывая повреждение клеток сосудов. Супероксиданион также способствует окислительной модификации ЛПНП, играющих ключевую роль в формировании атеросклеротического повреждения. В опубликованных результатах исследований показано также, что НАДФ-оксидаза вовлечена в развитие экспериментального атеросклероза. НАДФ-оксидаза, присутствующая в фагоцитах, инфильтрирующих сосудистую стенку, вносит вклад в развитие атеросклеротического поражения у человека. Снижение активности СОД важно в развертывании эндотелиальной дисфункции у пациентов с поражением коронарных сосудов [9].

В последние годы появилась серия исследований, доказывающих роль оксида азота (как одного из АФК, образующихся в ходе СРО) в патогенезе ХБП. Активное участие оксида азота показано как в модельных экспериментах на животных, изолированной почке и клеточных элементах, так и на примере больных детей.

Процессы СРО являются ключевыми при синтезе ПГ (в первую очередь, ПГЕ<sub>2</sub>), так как реакции СРО лежат в основе функционирования циклооксигеназной системы. Избыточная концентрация ПГЕ отрицательно сказывается на ряде физиологических показателей: ПГЕ<sub>1</sub> обладают ингибирующим влиянием на иммунный ответ, ПГЕ<sub>2</sub> стимулируют агрегацию тромбоцитов. Однако на фоне ХГН преобладает липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, следовательно, синтез ПГ снижен, а тромбоксана – повышен [48]. Но, помимо перечисленных свойств ПГ, они обладают также депрессорным, натрийуретическим и диуретическим эффектом, а также способностью

увеличивать почечный кровоток и, следовательно, участвовать в развитии нефрогенной гипертензии [48].

Следует отметить, что стимуляция СРО и образование АФК происходит и в корковом, и в мозговом веществе почек и совершенно независимо друг от друга могут вызывать гипертензию. В экспериментальных работах показано, что ОКСТР может быть стимулирован в коре и в мозговом веществе как порознь, так и одновременно [49]. Супероксиданион запускает ОКСТР во всех отделах почек, в то время как перекись водорода – имеет исключительное значение в мозговом веществе. В то же время перекись водорода в коре стимулирует вазодилатацию афферентных артериол. Таким образом, можно говорить о сложном влиянии АФК в разных отделах почки.

Цепь нарушений, связанных с развитием ОКСТР, наиболее ярко прослеживается при ХГН. На фоне 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 АФК, происходит стимуляция ПОЛ, экзогенных ФЛ-аз и протеаз. Высокая и пролонгированная активность ФЛ-аз и ПОЛ, модификация липидной фазы клеточной мембраны нефрона на фоне несостоятельности АОС может быть существенным фактором, определяющим тяжесть и исход заболевания почек. Максимальная выраженность пероксидации 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 АТФ-аз), проницаемости мембран и взаимодействию с гормонами.

Гипоальбуминемия, развивающаяся как результат увеличения проницаемости почечного фильтра, сопровождается эндотелиальной дисфункцией и напрямую влияет на смертность у больных с ХБП и на смертность от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на гемодиализе (ГД) [50].

Увеличение концентрации МДА в плазме вы-

явлено у пациентов с нарушением функции почек в сочетании с документированной сердечно-сосудистой патологией, включая инфаркт миокарда, стенокардию, транзиторное нарушение мозгового кровообращения и периферическую ангиопатию. Показано также, что уровень МДА высоко коррелирует со степенью кальцификации коронарных артерий [24], а в условиях *in vitro* стимуляция ОКСТР усиливает остеобластическую дифференциацию клеток сосудов, что может объяснить кальцификацию сосудов у больных на ГД.

У больных, получающих лечение ГД, отмечены выраженные признаки ОКСТР: контакт крови с искусственной диализной мембраной в ходе процедуры ГД приводит к образованию большого количества АФК лейкоцитами. Кроме того, на фоне ГД равновесие между процессами, ведущими к образованию оксидантов, и АО активностью смещается в сторону первых [22,51]. Дополнительным доказательством этого служит обнаружение в крови больных на ГД антител к окислительно-модифицированным ЛПНП [1], причем титр последних является независимым предиктором смертности и выживаемости в популяции данных больных [51]. У таких пациентов имеется выраженный дефицит витаминов С и Е [51,52]. В последнее время практически не подвергается сомнению тот факт, что ОКСТР и его последствия, а также воспаление являются одними из ведущих факторов развития атеросклероза, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с уремией [51].

В настоящее время считается, что ОКСТР обязательно сочетается с воспалением и приводит к развитию гипертензии [53]. Так, множественный регрессионный анализ показал тесную взаимосвязь между средним артериальным давлением и выраженностью ОКСТР в полиморфоядерных лейкоцитах человека, а эндотелий-зависимая ацетилхолин индуцируемая вазодилатация была значительно снижена у пациентов с эссенциальной гипертензией. Это доказывает, что АФК и вазоконстрикция играют важную роль у пациентов с эссенциальной гипертензией из-за имеющейся эндотелиальной дисфункции и/или уменьшения сосудорасширяющей активности.

Таким образом, реакции СРО липидов играют важную роль в патогенезе ключевых звеньев неиммунного фланга нарушений, развивающихся при ХБП. Очень важным выводом проводимых в последнее время исследований является заключение о том, что ОКСТР и воспаление развиваются на самых ранних стадиях развития ХБП, тем самым значительно увеличивая риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [54]. Так,

у больных с ХБП I–II стадии можно найти значительное увеличение продукции  $\cdot\text{O}_2^-$ , которое связано с работой НАДФ-оксидазы, и высвобождения цитокинов. В эритроцитах сходной группы больных снижены активности СОД, глутатион-пероксидазы, а также содержание цинка и меди. Эти нарушения становятся более выраженными по мере снижения величины скорости клубочковой фильтрации и достигают максимума у больных ХБП V стадии. Кроме того, вышеупомянутые АО маркеры отрицательно коррелировали с сывороточным уровнем АДМА и положительно коррелировали с показателями эндотелий-зависимой вазодилатацией. Таким образом, уже на ранних стадиях ХБП ОКСТР развивается в ответ на снижения потенциала АОЗ, что, в свою очередь, запускает механизмы эндотелиального повреждения и сердечно-сосудистых нарушений, опосредованных АДМА – мощного и независимого предиктора сердечно-сосудистого исхода и смертности у больных с ХБП [9].

Стимуляция ОКСТР еще более усиливается на фоне хронической почечной недостаточности, в пользу чего свидетельствуют увеличение количества АФК, повышение концентрации в плазме продуктов ПОЛ,  $\text{F}_2$ -изопропанов, 3-хлоротирозина (биомаркера окисления, катализируемого миелопероксидазой), уменьшение содержания АО витаминов С и Е, селена, снижение АО способности, в том числе, и ферментативной [2,3]. Опыты на крысах при удалении у них 5/6 массы почек показали, что ОКСТР – важный патогенетический фактор развития уремической гипертензии, причем ведущее значение среди АФК в этом случае принадлежит увеличению продукции гидроксильного радикала (а не супероксиданиона или перекиси водорода) [3]. У пациентов с ХПН накапливаются продукты ПОЛ и окисления белков, КПИГ (причем, независимо от концентрации глюкозы), усиливается гемолиз эритроцитов, так как окисление белков мембран уменьшает ее эластичность и выживаемость эритроцитов в кровяном русле. Становятся еще более выраженными эндотелиальная дисфункция и атеросклеротические поражения и, как результат, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Наиболее выражен дисбаланс между про- и антиоксидантными параметрами у больных, получающих лечение с помощью гемодиализа, так как на первое место в данном случае выступают факторы бионесовместимости с мембраной и выработки эндотоксинов [2]. У этих пациентов накапливаются окисленные ЛПНП, возрастает титр антител к окисленным формам ЛПНП, амилоидоз и гипертензия у больных на гемодиализе также связаны с ОКСТР.

**Содержание отдельных фракций фосфолипидов в плазме и эритроцитах крови больных хроническим гломерулонефритом в доазотемической стадии в зависимости от клинической формы и проявлений заболевания ( $\bar{X} \pm m$ )**

Фосфолипиды крови (x 10 <sup>-2</sup> г/л)	Доноры (n=28)	Больные хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек			Достоверность различий между данными
		ИМС (n=20)	ВАГ (n=40)	НС + ВАГ (n=17)	
		I	II	III	
ОФЛ пл.	208,25 ± 3,56	229,51 ± 8,27 *	265,61 ± 9,08 **	308,85 ± 13,76**	P I-II < 0,02; P II-III < 0,02; P I-III < 0,001
ЛФХ пл.	11,23 ± 0,81	18,23 ± 1,75 **	17,5 ± 0,85 **	20,14 ± 1,44 **	-
СФМ пл.	39,09 ± 0,86	47,08 ± 3,04 *	56,23 ± 2,39 **	70,04 ± 3,43 **	P I-II < 0,05; P II-III < 0,01; P I-III < 0,001
ФХ пл.	145,25 ± 2,66	154,29 ± 5,61	177,52 ± 6,56 **	203,47 ± 10,58 **	P I-II < 0,05; P II-III < 0,05; P I-III < 0,001
ФЭА пл.	12,47 ± 1,05	9,96 ± 1,14	13,28 ± 0,81	15,65 ± 1,27	P I-II < 0,05; P I-III < 0,01
ОФЛ эр.	255,09 ± 2,05	250,28 ± 5,58	219,92 ± 3,51 **	208,42 ± 4,19 **	P I-II < 0,001; P I-III < 0,001
ЛФХ эр.	3,18 ± 0,35	6,61 ± 0,78 **	6,26 ± 0,54 *	6,76 ± 1,16 **	-
СФМ эр.	65,30 ± 1,86	67,48 ± 2,66	62,74 ± 1,64	59,20 ± 1,77 *	-
ФС эр.	27,13 ± 1,01	20,83 ± 2,48 *	15,66 ± 0,87 **	16,22 ± 1,49 **	P I-II < 0,02
ФХ эр.	77,40 ± 0,91	84,12 ± 2,32 *	69,98 ± 1,72 *	66,09 ± 2,75 **	P I-II < 0,001; P I-III < 0,001
ФЭА эр.	80,65 ± 2,09	70,83 ± 2,41 *	64,67 ± 1,46 **	60,24 ± 2,07 **	P I-II < 0,05; P I-III < 0,01

Примечание. ИМС – изолированный мочевого синдром; ВАГ – вторичная артериальная гипертензия; НС – нефротический синдром. n – число обследованных лиц. Прочерк означает отсутствие статистически достоверных различий между данными. Данные больных статистически достоверно отличаются от данных доноров с достоверностью p < 0,05 (\*) и p < 0,001 (\*\*).

Таким образом, ОКСТР вызывает эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз и, следовательно, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Стимуляция ОКСТР имеет важное значение на самых ранних стадиях развития ХБП, в прогрессировании ХБП и развитии почечной недостаточности [55].

Нами также получены данные о состоянии показателей ПОЛ и АОЗ у пациентов с ХГН.

Полученные результаты показали, что у больных ХГН с сохранной функцией почек даже при самом благоприятном варианте течения заболевания (на этапе полной клинико-лабораторной ремиссии или тогда, когда ХГН проявляла себя только изолированным мочевым синдромом) имеются нарушения как среди прооксидантных (накопление МДА в эритроцитах), так и среди АО параметров крови (снижение Т-SHгp. в плазме и общей пероксидазной активности – ОПА – крови). Следовательно, были получены доказательства того, что в плазме крови уменьшается объем пула самых лабильных факторов системы АОЗ – восстановленных сульфгидрильных групп, а в эритроцитах (и можно предположить, в других клетках, в том числе почечной ткани) уже можно определить повышение уровня метаболита ПОЛ – МДА и падение активности одного из компонентов ферментативного звена АОЗ – ОПА.

По мере трансформации клинико-лабораторных проявлений ХГН, свидетельствующих о более тяжелом протекании заболевания (развитие вторичной артериальной гипертензии, развертывание НС или их сочетания), изменения становятся более выраженными и многочисленными,

однако направленность их остается прежней: накопление продуктов ПОЛ как в плазме (диеновые конъюгаты -ДК), так и в эритроцитах (МДА) и снижение АО потенциала крови, что сочеталось с развитием у пациентов гиперлипидемии (табл. 2).

Субстратом для синтеза ДК и МДА обычно являются НеЖК. Большая их часть содержится в составе ФЛ и в виде эфиров ХС.

Совместное изучение параметров системы ПОЛ-АОЗ и отдельных составляющих ФЛ спектра с проведением корреляционного анализа позволило понять, какие именно фракции ФЛ являются субстратом липопероксидации, а какие фракции, наоборот, мешают избыточному ПОЛ и/или ограничивают его. В качестве объекта для сопоставления параметров двух систем служила кровь больных ХГН с сохранной функцией почек в фазе полной клинико-лабораторной ремиссии. (табл. 3).

По мере прогрессирования заболевания в плазме происходит постепенное увеличение всех фракций ФЛ за исключением ФЭА. ФЛ распределяются в основном между ЛПВП и ЛПНП. Однако ЛПВП обладают свойством предохранять ЛПНП от избыточной пероксидации. Все это исключает возможность стимуляции ПОЛ плазмы крови за счет ФЛ, входящих в состав ЛПВП. Вероятнее всего, увеличение ОФЛпл. крови связано с ускорением синтеза ЛПНП, что подтверждается наличием прямой корреляционной взаимосвязи как между ОФЛпл. и общими липидами плазмы (ОЛпл.) ( $r=+0,56$ ,  $p<0,001$ ,  $n=41$ ), так и между ОФЛпл. и уровнем ХС сыворотки крови ( $r=+0,42$ ,  $p<0,006$ ,  $n=40$ ), поскольку до 70% ХС сосредоточено именно в ЛПНП. Об этом же сви-

детельствует и прямая зависимость между уровнем СФМпл. и ОЛпл. ( $r=+0,42$ ,  $p<0,006$ ,  $n=41$ ), а также между СФМпл. и ХС сыворотки крови ( $r=+0,46$ ,  $p<0,003$ ,  $n=40$ ), так как СФМпл. концентрируется в основном в ЛПНП. Основными ФЛ в качестве субстратов для перекисидации являются ФХ и СФМ. Это предположение основано на том, что, во-первых, ФХ является основным ФЛ, составляя до 70% от всей массы ФЛ, во-вторых, между уровнями ФХпл. и СФМпл. и концентрацией ДКпл. имеется положительная корреляционная зависимость ( $r=+0,37$ ,  $p<0,05$ ,  $n=40$  и  $r=+0,36$ ,  $p<0,05$ ,  $n=40$ ). Наконец, это же подтверждают и уравнения линейной регрессии, полученные нами при проведении множественного регрессионного анализа, два из которых мы приводим в качестве примера:

$$\begin{aligned} \text{ФХпл.} &= 128,86 + 12,48 (\text{ТГ}) + 7,96 (\text{ДКпл.}); \\ R^2 &= 0,22; F = 7,68; p < 0,0011 \\ \text{СФМпл.} &= 46,83 + 4,17 (\text{ДКпл.}); R^2 = 0,12; \\ F &= 7,47; p < 0,0084 \end{aligned}$$

В состав первого уравнения входит уровень ТГ, который, как известно, является маркером ЛПОНП. Следовательно, можно предполагать, что процессу ПОЛ подвергаются не только ФЛ ЛПНП, но и ФЛ в составе ЛПОНП. Дополнительным

подтверждением этого может служить тот факт, что основным ФЛ фракции ЛПОНП является ФЭА, содержащий в своем составе много НеЖК.

Таким образом, проведенные корреляционный и множественный регрессионный анализы позволяют заключить, что основными ФЛ при стимуляции ПОЛ в плазме крови больных ХГН являются ФХ и СФМ в составе ЛПНП и в меньшей степени – в составе ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). При этом нельзя исключить, что усиленной перекисидации могут подвергаться НеЖК не только в составе ФЛ, но и входящие в состав эфиров ХС, большая часть которых также содержится в ЛПНП.

Были получены достоверные доказательства, что в эритроцитах ПОЛ подвергаются наиболее легко окисляемые фракции внутреннего слоя мембраны – ФС и ФЭА. Накопление лизоФХэр. в результате активации фосфолипазы А<sub>2</sub> свидетельствует о дезинтеграции мембранных структур и снижении общего содержания в них как липидов, так и белков, свидетельством чего являются обратные корреляционные взаимоотношения между уровнем лизоФХэр. и количеством ОЛэр. и общим белком эритроцитов (ОБэр.) В ответ на стимуляцию ПОЛ на самом начальном этапе развития ХГН (когда заболевание проявляется только мочевым синдромом) компенсаторно-приспособительного



Рис. 6. Место нарушений в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови больных хроническим гломерулонефритом в неиммунных механизмах прогрессирования заболевания.

потенциала клеток хватает на то, чтобы обогатить мембрану более устойчивой к окислению фракцией ФХ. Однако при более тяжелых вариантах течения ХГН (при развитии вторичной артериальной гипертензии и НС) этот компенсаторный механизм перестает работать и в эритроцитах происходит прогрессивное истощение всех фракций ФЛ, что касается даже самой устойчивой к окислению фракции СФМ.

Усиление ПОЛ и снижение уровня всех представителей ФЛ, за исключением лизоФХэр., в красных кровяных клетках, как показал корреляционный анализ, сопровождается не истощением, как можно было бы предположить, а, напротив, накоплением АО потенциала эритроцитов, что носит явно компенсаторный характер. Для сохранения структурной целостности мембран в условиях стимулирования ПОЛ необходимо, видимо, гораздо большее количество основного структурного антиоксиданта – ТФ. Так, нами отмечена высокодостоверная прямая связь между накоплением МДАэр. и уровнем ТФэр. ( $r=+0,61$ ,  $p<0,0001$ ,  $n=355$ ) на очень большом количестве обследованных лиц, больных ХГН. С этой же точки зрения следует рассматривать, видимо, и обратные взаимоотношения между всеми классами ФЛэр. (естественно, за исключением лизоФХ) и Т-SHGr.эр. Общие сульфгидрильные группы эритроцитов представлены в основном остатками цистеина в составе эритроцитарных белков, в то время как доля небелкового компонента восстановленных тиолов (NP-SHGr.эр.), представленного главным образом восстановленным глутатионом, составляет, по нашим данным, приблизительно 7%. Остатки цистеина содержатся как в составе гемоглобина, так и в составе мембранных, в том числе ферментных белков, в частности, АТФ-аз, функциональная активность которых при патологии возрастает. Аналогичные данные о повышении Т-SHGr.эр. как компенсаторной реакции на стимуляцию ПОЛ у больных ХГН в доазотемической стадии получены и другими авторами. Также было показано, что в эритроцитах больных ХГН отмечается стимуляция окисления глюкозы в реакциях пентозо-фосфатного шунта. Нам представляется вполне вероятным, что возрастание Т-SHGr.эр., необходимое для нормального функционирования эритроцитов, связано как раз с этими реакциями, причем глутатион при этом выполняет функцию низкомолекулярного переносчика восстановленных эквивалентов с образующегося НАДФН<sub>2</sub> на эритроцитарные белки.

Таким образом, уже на самых ранних этапах развития ХГН происходят изменения фракционного

состава ФЛ как плазмы, так и эритроцитов, которые наиболее выражены при развитии у больных НС. В плазме крови происходит увеличение всех фракций ФЛ, но, в первую очередь, метаболически наиболее инертного СФМ и продуктов деградаци ФЛ (лизоФХ). В эритроцитах, наоборот, имеет место истощение ФЛ состава, в первую очередь, фракций внутреннего слоя мембран клеток.

Проведенный с помощью корреляционного метода анализ системы ПОЛ-АОЗ и ФЛ спектра крови больных ХГН с сохранной функцией почек позволил выявить множественные корреляции между отдельными параметрами двух систем. Показано, что основным субстратом для образования продуктов ПОЛ являются ФХпл. и СФМпл. в составе ЛПНП и ЛПОНП. Изменение ФЛ спектра плазмы способствует истощению как наружной (ФХэр. + СФМэр.), так и внутренней (ФСэр. + ФЭАэр.) части бислоя мембраны эритроцитов. Компоненты внутренней части бислоя являются основным источником образования продуктов ПОЛ в клетках. Избыточная липопероксидация приводит в конечном итоге к истощению общих липидных компонентов клеток, что еще более дестабилизирует клеточную мембрану. При этом в качестве компенсаторной реакции на усиленное ПОЛ в эритроцитах возрастает уровень антиоксидантов – ТФ и восстановленных тиоловых групп.

Несмотря на тесную взаимосвязь между системами, они организованы и функционируют достаточно автономно друг от друга. Однако нарушения в обеих системах начинаются на самых ранних этапах развития ХГН и системы участвуют в неиммунных механизмах развития и прогрессирования ХГН.

Мы показали, что изменение величин компонентов ПОЛ и АОЗ наступает на самых ранних и малосимптомных этапах развития ХГН. Возможно, что на этапе «дебюта» заболевания именно параметры ПОЛ и АО потенциала организма являются одними из наиболее чувствительных, опережая прочие метаболические нарушения. Тем не менее, мы считаем, что стимуляция ПОЛ и истощение АО факторов являются все-таки вторичными по отношению к развивающимся нефрогенным гипер- и дислипидемиям (ГЛIE и ДЛIE). Нам удалось показать, что изменения АО потенциала и дисбаланс в обмене жиров происходят синхронно и проявляются в максимальной степени при развитии НС. Кроме того, нарушения ПОЛ неспецифичны по отношению к морфологическому типу ХГН. То, что дисбаланс АО потенциала относится не только к плазме, но и к эритроцитам, и, следовательно, другим клеткам организма, в том числе,

почечной ткани, усугубляет имеющиеся повреждения мембран клубочков и канальцевого эпителия, тем самым способствуя дальнейшему прогрессированию заболевания. Несомненное участие компонентов системы ПОЛ и АОЗ в атерогенезе еще более потенцирует разворачивание патологических процессов, характерных для развития ХГН, замыкая своего рода «порочный круг» (рис. 6).

Таким образом, нарушения в системе ПОЛ и АОЗ крови больных ХГН, будучи, с одной стороны, вторичными по отношению к дисбалансу процессов обмена липидов на фоне данного заболевания, а, с другой стороны, будучи неспецифическими, тем не менее занимают важное место в неиммунных механизмах прогрессирования ХГН и нуждаются в соответствующей коррекции.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Galle J, Wanner C. Oxidative stress and vascular injury – relevant for atherogenesis in uraemic patients? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(12): 2480-2483
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt K-U et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(7): 1272-1280
- Tepe M. Oxidative stress: does it play a role in the genesis of essential hypertension and hypertension of uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1439-1442
- Петрович ЮА, Гуткин ДВ. Свободно-радикальное окисление и роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса. *Патол физиол эксперим терапия* 1986; (5): 85-92
- Рудько ИА, Балашова ТС, Кубатиев АА, Ермоленко ВМ. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью. *Тер арх* 1995; 67(8): 7-9
- Li J-V, Shah AM. ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: potential relevance in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 [Suppl. 3]: 221-226
- Ward RA, McLeish KR. Methylglyoxal: a stimulus to neutrophil oxygen radical production in chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(7): 1702-1707
- Descamps-Latscha B, Khoa TN, Witko-Sarsat V et al. Oxidative stress and cardiovascular disease in end stage renal failure. In.: Loscalzo J. and G.M. London, eds. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. University Press, Oxford 2000; 245-272
- Zalba G, Fortuoco A, Diez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2686-2690
- (Pryor WA) Прайер У. *Свободные радикалы в биологии (под ред. У.Прайера), в 2-х томах*. Мир, М., 1979; Том 1: 318 с.; Том 2: 328
- Narsipur SS, Peterson OW, Smith R et al. Mechanisms of glomerular immune injury: effects of antioxidant treatment. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1748-1755
- Gwinner W, Grone HJ. Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(8): 1127-1132
- Salacci P, Hayoz D. Oxidative stress as the triggering event for vascular remodeling. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(6): 1343-1346
- Delles C, Klingbeil AU, Schneider MP et al. The role of nitric oxide in the regulation of glomerular haemodynamics in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(6): 1392-1397
- Vanhelder R, Glorieux G, Lameire N. Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(3): 463-466
- Меншутина МА. Сравнительная оценка реактивнос-ти сосудов, как формы дисфункции эндотелия у больных атеросклерозом и хронической болезнью почек. *Нефрология* 2004; 8(3): 56-61
- Morimoto H, Nakao K, Fukuoka K et al. Long-term use of vitamin E-coated polysulfone membrane reduces oxidative stress markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2775-2782
- Pfeilschifter J, Eberhardt W, Huwiler A. Nitric oxide and mechanisms of redox signaling. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 [Suppl. 3]: 237-240
- Wolin MS, Ahmad M, Gupta SA. The sources of oxidative stress in the vessel wall. *Kidney Int* 2005; 67: 1659-1661
- Kielstein JT, Bode-Boger SM, Haller H, Fliser D. Functional changes in the aging kidney: is there a role for asymmetric dimethylarginine? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1245-1248
- Владимиров ЮА, Арчаков АИ. *Переокисление липидов в биологических мембранах*. Наука, М., 1972; 252
- Witko-Sarsat V, Khoa TN, Jungers P et al. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 [Suppl. 1]: 76-78
- Меерсон ФЗ. Антиоксидантные факторы организма как система естественной профилактики стрессорных повреждений. *Физиология адаптационных процессов*. Наука, М., 1986; 607-619
- Taki K, Takayama F, Tsuruta Y, Niwa T. Oxidative stress, advanced glycation end products and coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 218-224
- Губский ЮИ, Беленичев ИФ, Левицкий ЕЛ, Павлов СВ, Горюшко АГ. Механизмы развития когнитивного дефицита под действием кислородных радикалов в условиях стресса. *Сучасні проблеми токсикології* 2006; (3):
- Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 [Suppl. 3]: 254-258
- Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y et al. The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 [Suppl. 3]: 259-263
- Amore A, Cirina P, Conti G et al. Amadori-conjugated albumin induces nitric oxide-dependent apoptosis of endothelial cells: a possible mechanism of diabetic vasculopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 53-60
- Iacobini C, Amadio L, Oddi G et al. Role of galectin-3 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 [Suppl. 3]: 264-270
- Miyata T, Maeda K, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Oxidation conspires with glycation to generate noxious advanced glycation end products in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(2): 255-258
- (Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW). Мэппи Р, Греннер Д, Мейес П, Родуэлл В. *Биохимия человека. В 2-х томах*. Мир, М., 1993; Том 1: 384 с.; Том 2: 416 с.
- Денисов ЛН, Лобарева ЛС, Якушева ЕО. Антиоксидантные эффекты витаминов. Значение в ревматологии. *Тер арх* 1994; 66(5): 82-86
- Спиричев ВБ, Коль ИЛ. Жирорастворимые витамины и мембраны. *Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева* 1978; 23(4):425-434
- Saran R, Novak JE, Desai A et al. Impact of vitamin E on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in chronic kidney disease (CKD): a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(11): 2415-2420
- Климов АН, Кожемякин ЛА, Плесков ВМ, Андреева ЛМ. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при переокислении липопротеидов низкой плотности. *Бюл эксперим биол мед* 1987; (5): 550-552
- Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membrane? *Arch Biochem Biophys* 1983; 221(1): 281-290
- Maggio B, Doplok AT, Lucy JA. Interactions of

tocopherols and ubiquinones with monolayers of phospholipids *Biochem J* 1977; 161(1): 111-121

38. Eaton P, Jones ME, McGregor E et al. Reversible cysteine-targeted oxidation of proteins during renal oxidative stress. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 [Suppl. 3]: 290-296

39. Говорова НЮ, Шаронов БП, Лызлова СН. Окислительное повреждение эритроцитов миелопероксидазой. Защитное действие сывороточных белков. *Бюл эксперим биологии и медицины* 1989; (4): 428-430

40. Шаронов БП, Говорова НЮ, Лызлова СН. Антиокислительные свойства и деградация белков сыворотки активными формами кислорода ( $O_2$ , OCl), генерируемыми стимулированными нейтрофилами. *Биохимия* 1988; 53(5): 816-825

41. Vuong TD, Braam B, Willekes-Koolschijn N et al. Hypoalbuminemia enhances the renal vasoconstrictor effect of lysophosphatidylcholine. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1485-1492

42. Миллер ЮИ. Связывание ксенобиотиков альбумином сыворотки крови. *Клинич лаб диагностика* 1993; (1): 34-40

43. Ok E, Basnakian AG, Apostolov EO et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: A link to atherosclerosis in patients with kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 173-178

44. Митрофанова ОВ, Куликова АИ. Состояние фосфолипидов крови при ХГН. В: *Нефрология (Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России)*: Сборник материалов. Санкт-Петербург, 1996: 72-76

45. Zocalli C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiological perspective. *Kidney Int* 2006; 70: 26-33

46. Смирнов АВ. Дислиппротеидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме. *Нефрология* 1997; (2): 7-12

47. Chana RS, Wheeler DC, Thomas GJ et al. Low-density lipoprotein stimulates mesangial cells proteoglycan and hyaluronan synthesis *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(2): 167-172

48. Багирова РД, Алекперова НВ, Сняченко ОВ и др. Исследование продуктов перекисного окисления и ренальных функций при нефрогенной гипертензии. *Врач дело* 1993; (2-3): 81-85

49. Pallone TL. Is oxidative stress differentially regulated in the renal cortex and medulla? *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2(3): 118-119

50. Bevers M, van Faassen EE, Vuong TD et al. Low albumin levels increase endothelial NO production and increase vascular NO sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3443-3449

51. Bayers B, Pastor MC, Bonal J et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis – role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 year follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 984-990

52. Fumeron C, Nguyen-Khoa T, Saltiel C et al. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1874-1879

53. Stewart T, Jung FF, Manning J, Vehaskari VM. Kidney immune cell infiltration and oxidative stress contribute to prenatally programmed hypertension. *Kidney Int* 2005; 68: 2180-2188

54. Galle J, Seibold S. Has the time come to use antioxidant therapy in uraemic patients? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1452-1455

55. Shimizu MHM, Coimbra TM, de Araujo M et al. N-acetylcysteine attenuates the progression of chronic renal failure. *Kidney Int* 2005; 68: 2208-2217

Поступила в редакцию 30.05.2007 г.

Принята в печать 22.06.2007 г.