

ТЕРАПІЯ

УДК 616.61:616.379-008.64-092:616.12-008.331.1

*О.М. Біловол¹, І.І. Топчій², О.М. Кірієнко¹, В.П. Денисенко¹, Д.О. Кірієнко¹**¹Харківський національний медичний університет**²ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків***ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ,
АКТИВНОСТІ PON1 ТА ЛІПІДНОГО СПЕКТРА У ХВОРИХ
НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ ТА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

Досліджували зміни в системі перекисного окиснення ліпідів і активності параоксонази 1 у 80 хворих на діабетичну нефропатію (ДН) II–IV ступеня у порівнянні зі змінами у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), які склали групу порівняння (15 осіб). У групу контролю увійшло 10 здорових осіб. Було встановлено, що прогресування ДН супроводжується зниженням активності параоксонази 1, що вказує на погіршення антиоксидантного захисту. Встановлено також, що вік хворого на ДН є ще одним фактором, який негативно впливає на стан перекисних процесів. Дисфункція антиоксидантної системи у хворих на ДН вимагає розробки схем корекції та, скоріше за все, постійного лікування антиоксидантними препаратами.

Ключові слова: діабетична нефропатія, гіпертонічна хвороба, параоксоназа 1, ліпіди.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) часто супроводжується артеріальною гіпертензією (АГ) – одним з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань серед дорослого населення. Поєднання цих двох патологій прискорює розвиток судинних ускладнень [1, 2] і є можливим на онові спільних патогенетичних ланок їхнього розвитку, а саме на комплексі спільних метаболічних розладів і інсулінорезистентності (ІР), ожирінні, дисліпідемії (ДЛП) та ін. [3, 4]. У свою чергу, ІР впливає на комплекс патологічних процесів, які викликають розвиток ендотеліальної дисфункції, ДЛП, порушення реологічних властивостей крові та прогресування системного запалення [5, 6].

ДЛП є одним із чинників ризику прогресування як ниркової недостатності, так і ІХС та при нирковій недостатності характеризується зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ) й гіпертригліцеридемією, що також відбувається при ізольованій ІХС, але в меншій мірі [7].

ДЛП, ЦД та АГ пов'язані з процесами перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). При

активації ПОЛ, з одного боку, і недостатній активності антиоксидантної системи (АОС), з іншого боку, реактивні форми кисню сприяють вивільненню протеолітичних ферментів лейкоцитів. Наслідком цього є пошкодження гломерулярної базальної мембрани, білково-ліпідних комплексів цитомембран, пригнічення клітинного імунітету, потенціювання прогресування фіброзуючих процесів у судинах нирок, що призводить до розвитку ішемії ниркової паренхіми [8–10].

Посилювати антиоксидантний захист ліпідів може параоксоназа 1 (PON1), яка характеризується пероксидазоподібною активністю [11, 12]. PON1 захищає ліпіди у складі ліпопротеїнів, у макрофагах і еритроцитах від окиснення [13–15]. Разом з антиоксидантними властивостями PON1 також має антиагєрогенну активність, протидіючи утворенню пінистих клітин, сприяє зниженню холестерину і окиснених ліпідів, інгібуванню синтезу холестерину макрофагами та стимулює поглинання холестерину макрофагами. Проте механізм захисної дії PON1 та її ендогенних субстратів залишається недостатньо вивченим.

© О.М. Біловол, І.І. Топчій, О.М. Кірієнко та ін., 2018

Відомо, що параоксоназа є Ca^{2+} -залежним ферментом і має два металоз'вязуючих центри. В організмі PON1 тісно пов'язана з комплексом ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та грає як антиоксидантну, так і протизапальну роль [16–18].

PON1 перешкоджає окисненню ліпідів у ЛПНЩ, перетворенню моноцитів у макрофаги, захопленню макрофагами окиснених ЛПНЩ і перетворенню макрофагів у пінисті клітини. Багато авторів вважають, що антиатерогенні властивості ЛПВЩ залежать частково від антиоксидантної активності PON1, асоційованої з апоБлілками ЛПВЩ [19, 20]. Зниження активності PON1 також відмічено при захворюваннях, які пов'язані з запаленням і порушенням метаболізму ліпопротеїдів: інфаркті міокарда, ЦД, гіперхолестеролемії [21–23].

Все це доводить необхідність вивчення фундаментальних клітинно-біологічних процесів, що лежать в основі пошкодження і механізмів захисту нирки при діабетичній нефропатії (ДН), а також розробки нових підходів до терапії і профілактики порушень функцій нирок [23].

Метою роботи було визначення змін у системі ПОЛ і активності PON1 у хворих на ДН у порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу (ГХ).

Матеріал і методи

У спеціалізованому відділенні гіпертензій та захворювання нирок клініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» було обстежено 80 хворих, із них хворих на ДН II–IV – 59 осіб (3 групи), на ГХ – 15 осіб (група порівняння). Групу контролю склали 10 здорових осіб. Дослідження виконано згідно з міжнародними стандартами щодо погодженої участі обстежених, з дотриманням загальних етичних принципів.

Діагноз хронічна хвороба нирок (ХХН) встановлювали відповідно до класифікації, прийнятої на II Національному з'їзді нефрологів України в 2005 р. Стадію захворювання визначали з урахуванням показників функції нирок за формулою Кокрофта, а саме за рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), який у хворих був не нижче 90 мл/хв/1,73 м², а рівень креатиніну плазми не перевищував 0,123 ммоль/л. Стадії АГ встановлювали відповідно до класифікації ураження органів-мішеней (Доповідь Комітету експертів ВООЗ по АГ, 1996), рекомендованої до використання Українським науковим товариством кардіологів (1999) та схваленої VI Конгресом кардіо-

логів України (2000). Ліпідний спектр крові – загальний холестерин (ЗХ), ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, тригліцериди (ТГ) визначали ферментативним методом з використанням наборів реактивів Human (Німеччина). Вміст ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ розраховували по Фрідріксону. Дослідження показників ПОЛ в плазмі крові проводили до призначення терапії і через 2 тижні після початку лікування. Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК), яка при високій температурі (100 °С) в кислому середовищі (рН 2,5–3,5) протікає з утворенням забарвленого триметилового комплексу [24, 25]. Вміст сульфгідрильних груп (SH-груп) визначали з використанням специфічного тіолового реагенту – 5,5 дитіобіснітробензойної кислоти (ДТНБ – реактив Елман) по реакції тіодисульфідного обміну. ДТНБ є дисульфідним хромогеном, який легко відновлюється SH-речовинами, утворює з ними забарвлений комплекс ($D_{\text{max}} = 412 \text{ нм}$) [26, 27]. Активність PON1 визначали спектрофотометрично, за методом, який заснований на використанні PON1 для утворення р-нітрофенолу, концентрацію якого в пробі визначали при оптичній щільності розчину 405 нм з рН 10,5 при 25 °С [28, 29].

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами.

Результати та їх обговорення

Діабетична нефропатія супроводжується порушеннями ліпідного обміну, а приєднання гіпертензії або поява ознак хронічної ниркової недостатності (ХНН) завжди призводить до виражених зрушень у показниках ліпідного обміну [30].

Вміст сироваткових ліпідів у крові обстежених нами пацієнтів представлений в табл. 1. Порушення ліпідного обміну були виявлені у 89% хворих на ДН незалежно від її стадії. Дослідження ліпідного спектра крові показало, що у хворих усіх груп має місце ДЛП – один із факторів розвитку атеросклерозу у хворих на ДН.

Вивчення процесів у системі ПОЛ–АОС показало, що у хворих на ДН усіх груп (ДН-II, ДН-III, ДН-IV) на відміну від хворих на ГХ та від групи контролю відмічається суттєва активація процесів ПОЛ (за рівнем МДА в плазмі крові), табл. 2. Так, рівні МДА в усіх групах хворих на ДН були достовірно вищі ($p < 0,05$) за такі у групі контролю, а щодо хво-

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну у хворих на діабетичну нефропатію ($M \pm m$)

Показник	ДН	ГХ
ЗХС, ммоль/л	6,21±0,22*	5,59±0,28
ТГ, ммоль/л	2,54±0,11*	2,36±0,34
ХСЛПВЩ, ммоль/л	0,97±0,10*	1,19±0,17
ХСЛПНЩ, ммоль/л	4,12±0,27*	3,41±0,30
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	0,91±0,26	0,99±0,17
КА	4,71±0,94*	3,98±1,10

Примітка. * $p < 0,05$.

Таблиця 2. Рівень МДА та SH-груп в плазмі крові хворих на діабетичну нефропатію та гіпертонічну хворобу в динаміці лікування ($M \pm m$)

Показник	МДА, мкмоль/л	SH-групи, ммоль/л	PON1, мкмоль/(хв·л)
ДН-II (n=23)	6,97±0,10*^	1,18±0,09*	118,49±4,53*
ДН-III (n=12)	7,54±0,16*^	1,11±0,13*	112,63±4,92*
ДН-IV (n=24)	8,13±0,32*^	1,08±0,11*^	104,91±4,53*
ГХ (n=11)	6,85±0,56*	1,39±0,11*	131,31±3,87*
Контроль (n=10)	3,84±0,23	2,87±0,11	181,81±3,31

Примітка. * $p < 0,01$ – достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю; ^ $p_1 < 0,05$ – у порівнянні з групою хворих на ГХ.

рих на ГХ, рівень МДА у них вірогідно підвищувався з (6,85±0,56) до (7,54±0,16) мкмоль/л у групі хворих на ДН-III ($p < 0,05$) та до (8,13±0,32) мкмоль/л у групі хворих на ДН-IV ($p < 0,01$). Ці результати свідчать про підвищення активності перекисних процесів у вивчених групах хворих, що обумовлено значною ДЛП, порушенням вуглеводного обміну та поєднанням з ГХ. Відсутність вірогідних змін рівня МДА у хворих на ГХ та ДН-II, можливо, обумовлена спільними ланками патогенезу коморбідної патології та достатньо компенсованим вуглеводним обміном у обстежених хворих цих груп.

Крім того, рівні МДА вірогідно ($p < 0,05$) підвищувалися в групах хворих на ДН-II та ДН-IV. Так, рівень МДА підвищувався з (6,97±0,10) мкмоль/л в групі хворих на ДН-II до (8,13±0,32) мкмоль/л в групі хворих на ДН-IV ($p < 0,01$). Це, скоріше за все, обумовлено значною активацією перекисних процесів у хворих на коморбідну патологію та, можливо, залежить не тільки від змін вуглеводного обміну, а й від більш значних змін інших показників (ліпідного обміну, артеріального тиску, запалення), які можуть впливати на перекисні процеси.

Аналізуючи стан показників АОС за вмістом SH-груп (табл. 2), можна відзначити достовірне зниження рівня SH-груп у хворих на ГХ ($p < 0,01$), ДН-II ($p < 0,01$), ДН-III ($p < 0,01$), ДН-IV ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. На противагу цьому рівень SH-груп у хворих на ГХ вірогідно знижується лише у порівнянні з групою хворих на ДН-IV ($p < 0,05$).

При вивченні зміни показників у хворих на ДН між групами достовірної різниці виявлено не було, хоча чисельні значення показників мають характер зниження.

Отже, розглянуті показники дозволяють відзначити достовірну ($p < 0,05$) активацію процесів ПОЛ (за вмістом МДА) у хворих на ДН у порівнянні з хворими на ГХ і відсутність адекватних компенсаторних змін в активності АОС в розглянутих групах. Цей факт свідчить про те, що процеси обміну та імунізапальні механізми у більшій мірі, ніж гемодинамічні, порушують баланс у системі ПОЛ–АОС.

Вивчення результатів активності PON1 (табл. 2) показало, що у хворих на ДН усіх груп показники були достовірно нижчі у порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$). У хворих на ГХ порівняно з групою хворих на ДН-II активність PON1 знижувалась з (131,31±3,87) до (118,49±4,53) мкмоль/(хв·л), $p < 0,05$. При порівнянні активності PON1 у групах хворих на ГХ та ДН-III встановлено зниження показника з (131,31±3,87) до (112,63±4,92) мкмоль/(хв·л), $p < 0,01$. Аналіз активності PON1 у групах хворих на ГХ та ДН-IV показав, що результати знижувалися зі (131,31±3,87) до (104,91±4,53) мкмоль/(хв·л), $p < 0,01$.

Вірогідні відмінності активності показників PON1 зафіксовані лише між групами хворих на ДН-II та ДН-IV, де активність знижувалась зі (118,49±4,53) до (104,91±4,53) мкмоль/(хв·л), $p < 0,05$.

Отже, можна відмітити зниження активності PON1 при прогресуванні ДН. Низька

активність PON1 у хворих на ДН може бути показником виснаження АОС та служити несприятливим прогностичним фактором і предиктором кардіоваскулярного ризику у цієї категорії хворих. При цьому результати дослідження свідчать про те, що прогресування ДН відбувається на тлі активації процесів ПОЛ і виснаження системи АОС.

Дисфункція АОС у хворих на ДН і ГХ вимагає розробки схем медикаментозної корекції і, скоріше за все, постійного лікування антиоксидантними препаратами з метою поліпшення стану системи ПОЛ–АОС.

Встановлено, що при ДН є сталий прямий кореляційний зв'язок між рівнем білка в сечі та рівнем клубочкової фільтрації, особливо на більш пізніх стадіях ДН, розпочинаючи з III ($r=+0,92$; $p<0,05$), що вказує на розвиток функціональних змін у нирках, які можуть брати додаткову участь у стимуляції ПОЛ. Це вказує також на наявність зворотного кореляційного зв'язку між рівнем білка в сечі та активністю PON1 у хворих на ДН ($r=-0,9$; $p<0,05$) і на суттєве погіршення АОС при розвитку змін у нирках, які можуть додатково впливати на стимуляцію процесів ПОЛ.

Література

1. Михальчишина Г.П. Современные стратегии ведения пациентов с СД 2 типа: в центре внимания – профилактика сердечно-сосудистых осложнений / Г.П. Михальчишина, А.В. Зилова // Здоров'я України. – 2008. – № 21–24. – С. 48–49.
2. Маньковский Б.Н. Терапия СД 2 типа: вчера, сегодня, завтра. Результаты исследования ADVANCE / Б.Н. Маньковский // Здоров'я України. – 2008. – № 15–16. – С. 12–13.
3. Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects / A. Juutilainen, S. Lehto, T. Rönnemaa et al. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2901–2907.
4. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review / S. Van Dieren, J.W. Beulens, A.P. Kengne et al. // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 360–369.
5. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein the PIOSTAT study / M. Hanefeld, N. Marx, A. Pfofner et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 290–297.
6. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis / U. Ulugahapitiya, S. Siyambalapitiya, J. Sithole, I. Idris // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26. – P. 142–148.
7. Нетяженко В. Атеросклероз при цукровому діабеті II типу: стратегія лікування дисліпідемій / В. Нетяженко, О. Барна, Т. Соломенчук // Ліки України. – 2003. – № 10. – С. 4–10.
8. Спесивцева В.Г. Деякі методи лікування цукрового діабету і його ускладнень / В.Г. Спесивцева, І.М. Кахновський, Г.Г. Мамаєва // Терапевтический архив. – 2002. – № 3. – С. 105–108.
9. Малюкова Н.Г. Впливи захворювань нирок на процеси пероксидного окислення ліпідів – антиоксидантної системи при хронічній серцевій недостатності / Н.Г. Малюкова // Урологія. – 2004. – № 4. – С. 30–33.
10. Пиріг Л.А. Перекисне окислення ліпідів та процеси мембраностабілізації при гломеруло-нефриті у хворих різного віку / Л.А. Пиріг, І.О. Дудар, Г.Г. Нікуліна // Журнал АМН України. – 2001. – № 2. – С. 285–296.

Нами встановлений позитивний кореляційний зв'язок між віком хворих і рівнем МДА ($r=+0,86$; $p<0,05$), що може бути ще одним фактором, який також негативно впливає на стан системи ПОЛ–АОС.

Дисфункція АОС у хворих на ДН і ГХ вимагає розробки схем корекції та, скоріше за все, постійного лікування антиоксидантними препаратами.

Висновки

1. Встановлено, що прогресування діабетичної нефропатії у хворих супроводжується зниженням активності параоксонази I, підвищенням активності процесів ПОЛ та погіршенням антиоксидантного захисту при прогресуванні ураження нирок.

2. У хворих на діабетичну нефропатію при збільшенні віку відмічається зростання рівня МДА, що робить вік хворого ще одним фактором, який негативно впливає на стан перекисних процесів.

3. Дисфункція АОС у хворих на діабетичну нефропатію та гіпертонічну хворобу вимагає розробки схем корекції та, скоріше за все, постійного лікування антиоксидантними препаратами.

11. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions: A possible peroxidative role for paraoxonase / M. Aviram, M. Rosenblat, C.L. Bisgaier et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1998. – Vol. 101 (8). – P. 1581–1590.
12. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: Selective action of human paraoxonase allozymes Q and R / M. Aviram, S. Billecke, R. Sorenson et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1998. – Vol. 18 (10). – P. 1617–1624.
13. Paraoxonase 1 (PON1) inhibits monocyte-to-macrophage differentiation / M. Rosenblat, N. Volkova, J. Ward, M. Aviram // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219 (1). – P. 49–56.
14. Increased macrophage cholesterol biosynthesis and decreased cellular paraoxonase 2 (PON2) expression in $\Delta 6$ -desaturase knockout (6-DS KO) mice: beneficial effects of arachidonic acid / M. Rosenblat, N. Volkova, M. Roqueta-Rivera et al. // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 210 (2). – P. 414–421.
15. Efrat M. Macrophage paraoxonase 1 (PON1) binding sites / M. Efrat, M. Aviram // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2008. – Vol. 376 (1). – P. 105–110.
16. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase / M.I. Mackness, S. Arrol, C. Abbott, P.N. Durrington // *Atherosclerosis*. – 1993. – Vol. 104 (1–2). – P. 129–135.
17. Mackness B. Anti-inflammatory properties of paraoxonase-1 in atherosclerosis / B. Mackness, M. Mackness // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2010. – Vol. 660. – P. 143–151.
18. Paraoxonase: a multifaceted biomolecule / B. Goswami, D. Tayal, N. Gupta, V. Mallika // *Clinica Chimica Acta*. – 2009. – Vol. 410 (1–2). – P. 1–12.
19. High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore / S.M. Gordon, S. Hofmann, D.S. Askew, W.S. Davidson // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 22 (1). – P. 9–15. [PMC free article].
20. Lee J.M. Atherosclerosis regression and high-density lipoproteins / J.M. Lee, R.P. Choudhury // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2010. – Vol. 8 (9). – P. 1325–1334.
21. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study / B. Mackness, P. Durrington, P. McElduff et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 (22). – P. 2775–2779.
22. Lipid peroxidation in stroke patients / G. Ferretti, T. Vacchetti, S. Masciangelo et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2008. – Vol. 46 (1). – P. 113–117.
23. Modulation of paraoxonase (PON1) activity / L.G. Costa, A. Vitalone, T.B. Cole, C.E. Furlong // *Biochemical Pharmacology*. – 2005. – Vol. 69 (4). – P. 541–550.
24. Захария Е.А. Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца / Е.А. Захария, Ю.И. Децик. – Москва, 1989. – С. 73.
25. Федорова Т.К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии / Т.К. Федорова, Т.С. Коршунова, Е.Т. Ларская // *Лабораторное дело*. – 1983. – № 3. – С. 25–28.
26. Кочетов Т.А. Практическое пособие по энзимологии / Т.А. Кочетов. – Москва, 1980. – С. 217.
27. Практикум по биохимии / под ред. С.Е. Северина, Т.А. Соловьевой. – Москва: МГУ, 1989. – С. 160–161.
28. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to sails / Harry W. Eckepson, Joseph Romson, Collette Wyte, Vept N. La Du // *Am. J. Hum. Genet.* – 1983. – Vol. 35. – P. 214–227.
29. Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage / N. Ferre, J. Camps, E. Prats et al // *Clinical Chemistry*. – 2002. – Vol. 48. – P. 261–268.
31. Сіренко Ю.М. Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії: профілактика, діагностика та лікування : Методичні рекомендації / Ю.М. Сіренко, В.М. Граніч, Г.Д. Радченко. – К., 2003. – 42 с.

References

1. Mikhalchishina H.P., Zilova A.V. (2008). Sovremennyye strategii vedeniya patsiyentov s SD 2 tipa: v tsentre vnimaniya – profilaktika serdechno-sosudistykh oslozhneniy [Modern strategies for management of patients with type 2 diabetes: focus on the prevention of cardiovascular complications]. *Zdoroviia Ukrainy – Health of Ukraine*, № 21–24, pp. 48–49 [in Russian].

2. Mankovskii B.N. (2008). Terapiia SD 2 tipa: vchera, segodnya, zavtra. Rezul'taty issledovaniya ADVANCE [Therapy of type 2 diabetes: yesterday, today, tomorrow. The results of the ADVANCE]. *Zdoroviia Ukrainy – Health of Ukraine*, № 15–16, pp. 12–13 [in Russian].
3. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. (2005). Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*, vol. 28, pp. 2901–2907.
4. Van Dieren S., Beulens J.W., Kengne A.P., Peelen L.M., Rutten G.E., Woodward M. et al. (2012). Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart*, vol. 98, pp. 360–369.
5. Hanefeld M., Marx N., Pfozner A., Baurecht W., Lubben G., Karagiannis E. et al. (2007). Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein the PIOSTAT study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, pp. 290–297.
6. Ulughapitiya U., Siyambalapatiya S., Sithole J., Idris I. (2009). Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.*, vol. 26, pp. 142–148.
7. Netiazhenko V., Barna O., Solomenchuk T. (2003). Ateroskleroz pry tsukrovomu diabeti II typu: stratehiia likuvannia dyslipidemii [Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: a strategy for the treatment of dyslipidemia]. *Liky Ukrainy – Medications for Ukraine*, № 10, pp. 4–10 [in Ukrainian].
8. Spesyvtseva V.H., Kakhnovskiy I.M., Mamaieva H.H. (2002). Deyaki metody likuvannia tsukrovoho diabetu i yoho uskladnen [Some methods of treating diabetes mellitus and its complications]. *Terapevticheskii arkhiv – Therapeutic archive*, № 3, pp. 105–108 [in Ukrainian].
9. Maliukova N.H. (2004). Vplyvy zakhvoriuvan nyrok na protsesy peroksydnoho okyslennia lipidiv – antyoksydantnoi systemy pry khronichnii sertsevi nedostatnosti [Influences of diseases on the processes of peroxide lipid oxidation – antioxidant system in chronic heart failure]. *Urolohiia – Urology*, № 4, pp. 30–33 [in Ukrainian].
10. Pyrih L.A., Dudar I.O., Nikulina H.H. (2001). Perekysne okyslennia lipidiv ta protsesy membrano-stabilizatsii pry hlomerulonefriti u khvorykh riznogo viku [Peroxide lipid oxidation and membrane-stabilization processes in glomerulonephritis in patients of all ages]. *Zhurnal AMN Ukrainy – Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*, № 2, pp. 285–296 [in Ukrainian].
11. Aviram M., Rosenblat M., Bisgaier C.L., Newton R.S., Primo-Parro S.L., La Du B.N. (1998). Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraonase. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 101 (8), pp. 1581–1590.
12. Aviram M., Billecke S., Sorenson R., Bisgaier C., Newton R., Rosenblat M. et al. (1998). Paraonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraonase activities: Selective action of human paraonase allozymes Q and R. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 18 (10), pp. 1617–1624.
13. Rosenblat M., Volkova N., Ward J., Aviram M. (2011). Paraonase 1 (PON1) inhibits monocyte-to-macrophage differentiation. *Atherosclerosis*, vol. 219 (1), pp. 49–56.
14. Rosenblat M., Volkova N., Roqueta-Rivera M., Nakamura M.T., Aviram M. (2010). Increased macrophage cholesterol biosynthesis and decreased cellular paraonase 2 (PON2) expression in $\Delta 6$ -desaturase knockout (6-DS KO) mice: beneficial effects of arachidonic acid. *Atherosclerosis*, vol. 210 (2), pp. 414–421.
15. Efrat M., Aviram M. (2008). Macrophage paraonase 1 (PON1) binding sites. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 376 (1), pp. 105–110.
16. Mackness M.I., Arrol S., Abbott C., Durrington P.N. (1993). Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraonase. *Atherosclerosis*, vol. 104 (1–2), pp. 129–135.
17. Mackness B., Mackness M. (2010). Anti-inflammatory properties of paraonase-1 in atherosclerosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 660, pp. 143–151.
18. Goswami B., Tayal D., Gupta N., Mallika V. (2009). Paraonase: a multifaceted biomolecule. *Clinica Chimica Acta*, vol. 410 (1–2), pp. 1–12.
19. Gordon S.M., Hofmann S., Askew D.S., Davidson W.S. (2011). High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 22 (1), pp. 9–15. [PMC free article].
20. Lee J.M., Choudhury R.P. (2010). Atherosclerosis regression and high-density lipoproteins. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 8 (9), pp. 1325–1334.

21. Mackness B., Durrington P., McElduff P., Yarnell J., Azam N., Watt M. et al. (2003). Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation*, vol. 107 (22), pp. 2775–2779.
22. Ferretti G., Bacchetti T., Masciangelo S., Nanetti L., Mazzanti L., Silvestrini M. et al. (2008). Lipid peroxidation in stroke patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 46 (1), pp. 113–117.
23. Costa L.G., Vitalone A., Cole T.B., Furlong C.E. (2005). Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*, vol. 69 (4), pp. 541–550.
24. Zakhariia E.A., Detsyk Yu.I. (1989). *Laboratornaia diahnostika ishemicheskoi bolezni serdtsa* [Laboratory diagnosis of coronary heart disease]. Moscow, p. 73 [in Russian].
25. Fedorova T.K., Korshunova T.S., Larskaia Ye.T. (1983). Reaktsiia s TBK dlia opredeleniia MDA krovi metodom flyuorimetrii [Reaction with TBA for the determination of MDA of blood by fluorometry] *Laboratornoie delo – Laboratory work*, № 3, pp. 25–28 [in Russian].
26. Kochetov T.A. (1980). *Prakticheskoe posobie po enzimologii* [Practical manual on enzymology]. Moscow, p. 217 [in Russian].
27. Severin S.Ye., Solovieva T.A. (eds.) (1989). *Praktikum po biokhunii* [Workshop on Biochemistry]. Moscow : MGU, pp. 160–161 [in Russian].
28. Harry W. Eckepson, Joseph Romson, Collette Wyte, Bept N. La Du. (1983). The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to sails. *Am. J. Hum. Genet*, vol. 35, pp. 214–227.
29. Ferre N., Camps J., Prats E., Vilella E., Paul A., Figuera L. et al. (2002). Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clinical Chemistry*, vol. 48, pp. 261–268.
30. Sirenko Yu.M., Hranich V.M., Radchenko H.D. (2003). *Urazhennia orhaniv-mishenei pry arterialnii hipertenzii: profilaktyka, diahnostyka ta likuvannia: Metod. rekomendatsii* [Defeat of target organs in arterial hypertension: prophylaxis, diagnosis and treatment: Methodical recommendations], Kyiv, 42 p.

A.N. Беловол, И.И. Топчий, А.Н. Кириенко, В.П. Денисенко, Д.А. Кириенко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, АКТИВНОСТИ PON1 И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Исследовали изменения в системе перекисного окисления липидов и активности параоксоназы 1 у 80 больных диабетической нефропатией (ДН) III–IV степени по сравнению с больными гипертонической болезнью (ГБ), которые составили группу сравнения (15 человек). В группу контроля вошло 10 человек. Исследовали содержание липидов, состояние системы антиоксидантной защиты, активность параоксоназы 1. В процессе исследования установлено, что прогрессирование ДН сопровождается снижением активности параоксоназы 1, что указывает на ухудшение антиоксидантной защиты. Установлено, что возраст больного ДН является ещё одним фактором, который негативно влияет на состояние перекисных процессов. Дисфункция антиоксидантной системы у больных ДН требует разработки схем коррекции и, скорее всего, постоянного лечения антиоксидантными препаратами.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, липиды, гипертоническая болезнь, параоксоназа 1.

A.N. Belovol, I.I. Topchii, O.M. Kirienko, V.P. Denisenko, D.A. Kirienko

DETERMINATION STATE OF OXIDATIVE STRESS, PON1 ACTIVITY AND LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHIES AND HYPERTENSION DISEASE

Changes in the system of lipid peroxidation and activity of paraoxonase 1 in 80 patients with diabetic nephropathy (DN) of III–IV stage were compared with patients with hypertensive disease (15 patients), control group – 10 people. The lipid content, the state of the antioxidant defense system, the activity of paraoxonase 1 were investigated. In the course of the study it was established that the progression of ND is accompanied by a decrease in the activity of paraoxonase 1, which indicates a worsening of the antioxidant defense. It is established that the age of the patient is one more factor that negatively affects the state of peroxide processes. Dysfunction of the antioxidant system in patients with ND requires the development of correction schemes and, most likely, a permanent treatment with antioxidant drugs.

Keywords: diabetic nephropathy, hypertension disease, paraoxonaza 1, lipids.

Надійшла до редакції 30.06.18

Контактна інформація

1. Біловол Олександр Миколайович – академік НАМН України, доктор медичних наук, професор кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету.

2. Топчій Іван Іванович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу нефрології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

3. Кірієнко Олександр Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету.

Адреса: м. Харків, просп. Любові Малої, 2А, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини ХНМУ.

Тел.: +380677596878.

E-mail: denisenko.vp@ukr.net.

4. Денисенко Віктор Петрович – доктор медичних наук, професор кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету.

5. Кірієнко Денис Олександрович – аспірант кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.