

СОСТОЯНИЕ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Д.А. Ключев, Е.А. Колесникова, Л.Е. Муравлева,
В.Б. Молотов- Лучанский, М.С. Курманов,
Л.Ж. Оспанова, Л.Ж. Аймышева

Государственный медицинский университет, г. Караганда, Республика Казахстан

✉ muravlev@inbox.ru; vilen53@mail.ru mythrandir79@mail.ru;

Областная клиническая больница

Изучено содержание катаболитов и ферментов пуринового обмена в крови больных хроническим гломерулонефритом (ГН). Установлено, что изменение их содержания не связано с процессами катаболизма. Не выявлено корреляционных связей между содержанием изучаемых катаболитов и активностью ферментов пуринового обмена (активность АДА и индекс Кс/ГКс, отражающий активность первой фазы воздействия ксантиноксидазы). Предложена гипотеза ответственности нарушения транспорта нуклеотидов или блокирования их захвата клетками крови за изменение нормальных значений концентрации продуктов пуринового метаболизма в плазме крови больных ГН.

Ключевые слова: обмен пуринов, гломерулонефрит.

CONDITION OF A PURINE EXCHANGE AT SICK OF A GLOMERULONEPHRITIS

D.A. Klyev, E.A. Kolesnikova, L.E. Muravleva, V.B. Molotov-
Luchansky, M.S. Kurmanov, L.J. Ospanova, L.J. Aimysheva

The state medical university, Karaganda, Republic Kazakhstan

✉ muravlev@inbox.ru; vilen53@mail.ru; mythrandir79@mail.ru;

Regional hospital

The maintenance of catabolites and enzymes of purine metabolism in blood plasma of patients with chronic glomerulonephritis (CGN) is investigated. It is established, that change of their maintenance is not connected to processes of catabolism. It is not revealed correlations between the maintenance of investigated catabolites and activity of enzymes of purine metabolism (activity of adenosin-desaminase and xantine/hypoxantine-index reflecting the first phase of influence xantin-oxidase). The hypothesis of the responsibility of infringement of nucleotides transport or blockings of their capture by blood cells for change of normal values of concentration of purine metabolism products in blood plasma of patients with CGN is offered.

Keywords: purine metabolism, glomerulonephritis.

Гиперурикемия в практической медицине зачастую ассоциируется лишь с ограниченным кругом патологических состояний, таких как мочекислый диатез, подагра, уратная нефропатия. Принято считать, что гиперурикемия при патологии почек либо развивается вследствие снижения экскреции почками мочевой кислоты (МК), либо отражает компенсаторное повышение продукции МК из-за тканевой ишемии и окислительного стресса [1]. Однако ряд поражений почек сопровождается либо транзиторным повышением, либо отсутствием изменения концентрации мочевой кислоты. Достижения современной биохимии, между тем, убедительно доказывают роль нарушений пуринового обмена в патогенезе различных заболеваний, развитие и прогрессирование которых ранее никак не рассматривалось в контексте их связи с гиперурикемией [2], в том числе и хронических заболеваний почек, не связанных с нефро- или уролитиазом. Прежде всего, это гломерулонефрит, неуклонное прогрессирование которого до сих пор является труднейшей проблемой клинической медицины.

В этой связи очевидной становится необходимость более детального изучения этапов генерации мочевой кислоты, что возможно только при исследовании изменений содержания всех метаболитов пуринового обмена.

Цель исследования

Изучение катаболитов и ферментов пуринового обмена в крови больных хроническим гломерулонефритом (ГН).

Материалы и методы

В качестве объекта исследования использовалась венозная кровь 25 больных

с хроническим гломерулонефритом (ГН). Проводилось определение содержания интермедиатов пуринового обмена (гуанина (Г), гипоксантина (ГКс), аденина (А), ксантина (Кс) и мочевой кислоты (МК)) в плазме крови, а также активности аденозиндезаминазы (АДА) в эритроцитах больных ГН. Метаболиты пуринового обмена исследовались по методу Е.В. Орешникова и соавторов (2008) [3]. Содержание МК оценивали с помощью ферментативного (уриказного) метода, используя диагностические наборы. Концентрацию пуриновых оснований выражали в единицах экстинкции (ед.экст.), МК — в мкмоль/л. Активность АДА определяли по методу И.Б. Немечек и соавт. [4] и выражали в нмоль аденозина/мл эритроцитов/мин. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (версия 7.0) с учетом вычислительных методов, рекомендуемых для биологии и медицины. Анализ полученных данных включал расчет средней арифметической вариационного ряда (M) и ее ошибки (m). Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями и установления силы этих связей рассчитывались коэффициенты парной корреляции Пирсона (r).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания интермедиатов пуринового обмена в крови больных ГН представлены в таблице 1. Анализ этих данных показывает, что в крови больных ГН отмечается существенное изменение содержания интермедиатов пуринового обмена в сравнении с референсными значениями. В частности, установлено повышение концентрации аденина и гуанина

на 50-98%, а гипоксантина в 1,47 раза выше контрольных значений. Последний является продуктом и — соответственно — маркером катаболизма аденина и аденозина. Содержание ксантина в плазме крови больных ГН превышало контрольные показатели в 1,51 раза. При этом концентрация конечного продукта пуринового обмена — мочевой кислоты, не превышала нормальных значений. Активность АДА в эритроцитах больных ГН достоверно от контроля не отличалась.

Для определения активности ксантиноксидазы, на различных этапах катализирующей окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в МК, были рассчитаны соотношения их концентраций. Как видно из таблицы 1, индексы Кс/ГКс, МК/ГКс и МК/Кс, отражающие активность ксантиноксидазы, не выхо-

дят за рамки референсных значений, характерных для здоровых доноров.

Анализируя весь объем данных, полученных при исследовании интермедиатов и ферментов пуринового обмена, мы можем выделить несколько особенностей, характерных для больных ГН. Во-первых, не отмечается повышения в плазме крови концентрации конечного продукта катаболизма пуринов — МК, хотя содержание всех остальных интермедиатов повышено в 1,5 раза относительно контроля. Во-вторых, активность ферментов, лимитирующих катаболизма пуринов, не превышает норму. Исходя из этого, можно предполагать, что изменение содержания продуктов пуринового обмена в крови больных ГН не связано с их катаболизмом. Скорее всего, этот феномен обусловлен нарушением транспорта пуринов и их захвата из плазмы клетками крови [1].

Таблица 1

Концентрация различных продуктов пуринового обмена в плазме крови и активность АДА в эритроцитах больных ГН (M+m)

Показатель	Референсные значения	ГН (n=25)
Гуанин	130–260	388,13±115,09
Гипоксантин	110–224	331,07±101,48
Аденин	90–180	249,07±78,59
Ксантин	90–190	286,47±72,96
МК	213–372	299,00±64,84
АДА	5,26–5,72	5,1±0,28
Кс/ГКс	0,86–1,16	0,95±0,10
МК/ГКс	1,12–1,38	1,06±0,16
МК/Кс	0,61–1,26	1,09±0,08

Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями и установления силы этих связей были рассчитаны коэффициенты парной корреляции Пирсона (r). Ре-

зультаты парного корреляционного анализа представлены в таблице 2.

Анализ коэффициентов корреляции показывает высокую степень взаимозависимости

Таблица 2

Результаты парного корреляционного анализа (r-коэффициенты Пирсона) показателей пуринового обмена у больных ГН с уровнем значимости $p < 0,05$

	Гуанин	Гипоксантин	Аденин	Ксантин	МК	Кс/Гуанин	Кс/ГКс	МК/Кс	МК/ГКс	АДА
Гуанин		0,99	0,92	0,86	0,79	-0,74	-0,87	-0,91	-0,77	
Гипоксантин	0,99		0,96	0,92	0,87	-0,64	-0,80	-0,86	-0,76	
Аденин	0,92	0,96		0,99	0,95		-0,64	-0,76	-0,73	
Ксантин	0,86	0,92	0,99		0,98		-0,54	-0,68	-0,70	
МК	0,79	0,87	0,95	0,98				-0,57	-0,55	
Кс/Гуанин	-0,74	-0,64					0,96	0,82		-0,61
Кс/ГКс	-0,87	-0,80	-0,64	-0,54		0,96		0,92	0,64	-0,64
МК/Кс	-0,91	-0,86	-0,76	-0,68	-0,57	0,82	0,92		0,89	-0,56
МК/ГКс	-0,77	-0,76	-0,73	-0,70	-0,55		0,64	0,89		
АДА						-0,61	-0,64	-0,56		

показателей пуринового обмена между собой. Не было выявлено зависимости содержания пуринов, продуктов их катаболизма и активности АДА в эритроцитах. При этом были получены значительные коэффициенты корреляции с высоким уровнем значимости между активностью АДА и индексами, характеризующими активность ксантиноксидазы (Кс/ГКс и МК/Кс). Эти данные также подтверждают наше предположение об отсутствии зависимости содержания пуриновых метаболитов от активности лимитирующих ферментов. Поскольку основным источником гипоксантина является распад аденозина, а ксантин образуется при распаде и аденозина, и гуанина, индексы Кс/Г и Кс/ГКс также отражают вклад катаболизма аденина и гуанина в изменение содержания промежуточных продуктов пуринового обмена.

Из данных, представленных в таблице 2, следует, что изменение индекса Кс/Г определяется в первую очередь изменением содержания гуанина, т.к. корреляционных

связей между данным индексом и содержанием ксантина не выявлено. При этом выявлены сильные связи между индексом Кс/Г, активностью АДА (которая не участвует в катаболизме гуанина) и содержанием гипоксантина (являющимся продуктом катаболизма аденозина). Для того, чтобы определить вклад изменений катаболизма гуанина и аденина в общее изменение содержания продуктов обмена пуринов, было выделено две группы больных. В первую группу вошли 13 больных ГН, с индексом Кс/ГКс < 1 , что предполагает более высокую скорость образования гипоксантина, т.е. более высокий вклад катаболизма аденозина. Во вторую группу вошли 12 больных ГН, с индексом Кс/ГКс > 1 , что предполагает меньший вклад катаболизма аденозина.

Для каждой группы были вновь рассчитаны коэффициенты парной корреляции Пирсона (r). Результаты парного корреляционного анализа представлены в таблицах 3 и 4.

Из данных таблицы 3 следует, что у больных ГН с индексом Кс/ГКс меньше 1 не вы-

является корреляций между изменением содержания катаболитов пуринового обмена и индексами Кс/ГКс и Кс/Г. Также не отмечалось наличия корреляций между изменением активности АДА в эритроцитах этих больных и остальными показателями. Количество МК и ксантина не зависело от содержания гуанина, хотя выявлялись сильные корреляционные связи между показателями катаболитов аденозинового каскада. Это позволяет предположить, что изменение кон-

центрации продуктов пуринового обмена у больных этой группы обусловлено колебаниями интенсивности обмена аденозина и уменьшением их захвата эритроцитами с последующим окислением.

Анализ данных, представленных в таблице 4, показал, что содержание катаболитов пуринового обмена в плазме крови больных ГН с индексом Кс/ГКс больше 1 также не имеет статистически значимых взаимосвязей с активностью АДА. Взаи-

Таблица 3

Результаты парного корреляционного анализа (r коэффициенты Пирсона) показателей пуринового обмена больных ГН с индексом Кс/ГКс < 1 (уровень значимости $p < 0,05$)

	Гуанин	Гипоксантин	Аденин	Ксантин	МК	Кс/Гуанин	Кс/ГКс	МК/Кс	МК/ГКс	АДА
Гуанин		0,97	0,81					-0,80	-0,81	
Гипоксантин	0,97		0,92	0,84	0,72				-0,76	
Аденин	0,81	0,92		0,98	0,91					
Ксантин		0,84	0,98		0,97					
МК		0,72	0,91	0,97						
Кс/Гуанин							0,96	0,81		
Кс/ГКс						0,96		0,93		
МК/Кс	-0,80					0,81	0,93		0,87	
МК/ГКс	-0,81	-0,76						0,87		
АДА										

мозависимость показателей содержания всех катаболитов пуринового обмена была более выраженной в сравнении с первой группой. Наличие сильных корреляционных связей (0,91-1,00) позволяет с высокой степенью вероятности предполагать, что изменение содержания интермедиатов пуринового обмена в плазме крови больных данной группы вызвано каким-то одним процессом.

Отсутствие таких корреляционных связей между содержанием изучаемых катаболитов и активностью ферментов пуринового обмена (активность АДА и индекс Кс/ГКс, отражающий активность первой фазы воздействия ксантинооксидазы) позволяет предположить, что этот процесс не связан с изменением активности ферментов пуринового каскада. Однако именно он обеспечивает высвобождение свободных

Таблица 4

Результаты парного корреляционного анализа (r коэффициенты Пирсона) показателей пуринового обмена больных ГН с индексом Кс/ГКс > 1 (уровень значимости p<0,05)

	Гуанин	Гипоксантин	Аденин	Ксантин	МК	Кс/Гуанин	Кс/ГКс	МК/Кс	МК/ГКс	АДА
Гуанин		1,00	0,99	0,99	0,95			-0,97	-0,82	
Гипоксантин	1,00		0,99	0,99	0,96		-0,76	-0,97	-0,80	
Аденин	0,99	0,99		0,99	0,93			-0,97	-0,83	
Ксантин	0,99	0,99	0,99		0,91			-0,98	-0,87	
МК	0,95	0,96	0,93	0,91			-0,88	-0,87		
Кс/Гуанин							0,81			
Кс/ГКс		-0,76			-0,88	0,81				
МК/Кс	-0,97	-0,97	-0,97	-0,98	-0,87				0,91	
МК/ГКс	-0,82	-0,80	-0,83	-0,87				0,91		
АДА										

нуклеотидов и азотистых оснований с последующим их окислением. Одним из таких процессов может быть, например, процесс разрушения нуклеиновых кислот.

В качестве гипотезы можно предложить на роль таких процессов нарушение транспорта нуклеотидов, блокирование их захвата клетками крови и т.д. Именно на этом направлении, на наш взгляд, необходимо сосредоточить дальнейший поиск причин прогрессирующего развития гломерулонефрита.

Список литературы

1. Маданов И.В. Лабораторный анализ важнейших показателей пуринового обмена — Чебоксары, 1998. — С. 2–28.
2. Наточина Н.Ю. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — №6. — С.41–46.
3. Орешников Е.В. и соавт. // Проблемы репродуктологии. — 2008. — № 6. — С. 74–80.
4. Немечек И.Б. и соавт. //Вопр. мед. химии — 1993. — № 4. — С. 16–22.