

## ЗНАЧЕНИЯ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ПЕРИОДЕ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8071791>

Омонов А.А., Мухамедова Н.Х., Ниёзова Ш.С.,

Алимов С.М., Ахматова К.А

Ташкентская медицинская академия

### Цель исследования

Оценка информативности диагностических лабораторных биомаркеров повреждения дистальных канальцев при метаболическом синдроме у женщин в постменопаузальной периоде.

### Материал и методы

Нами были обследованы 82– женщины в возрасте от 40 до 65 лет ( $54,0 \pm 4.8$ ) с поражением почек при метаболическом синдроме в постменопаузальном периоде. нефросклерозом почек, сочетанным с хроническим пиелонефритом, находившихся на лечении в отделении нефрологии, гинекологии, эндокринологии многопрофильной клиники ТМА. Контрольную группу составили 18 практически здоровых лица. Иммуноферментный, клинический и биохимические исследования проводили с использованием автоматического анализаторов фирмы. Mindray и диагностикума Нитап, «БиоХимМак» Россия.

### Ключевая слов

Липокалин-2 ( lipocalin -2 neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL-2), хроническая болезнь почек (ХБП) ,повреждения в почках,острое повреждение почек (ОПП), рi-глутатион-S- трансфераза

На сегодняшний день актуальным в современных условиях является поиск новых маркеров повреждения почек ткани, а также выявление и уточнение функциональных характеристик известных биомаркеров с целью более объективной и ранней повреждения почек у женщин с метаболическим синдромом (МС) в постменопаузальном периоде.

Липокалин-2 (NGAL-2 neutrophil gelatinase-associated lipocalin) поступает в плазму из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но может синтезироваться в разных органах и в разных типах клеток. NGAL человека представляет собой одну полипептидную цепь, состоящую из 178 аминокислотных остатков и имеющую молекулярную массу 22 кДа.

Гликозилированная форма имеет молекулярную массу 25 кДа. В нейтрофилах и в моче NGAL присутствует как мономер с малым процентным содержанием димерной и тримерной форм. Основными функциями NGAL являются стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных, и противодействие бактериальным инфекциям.

NGAL сыворотки крови, поступающий в почки, способствует восстановлению поврежденных клеток, а синтезирующийся в почках NGAL, обладающий бактериостатическим действием (препятствует поступлению железа в бактериальные клетки), предотвращает последующее развитие инфекций мочевого тракта.

По данным некоторых авторов, при повреждении почечных канальцев происходит повышение уровня NGAL как в сыворотке (в 7–16 раз), так и в моче (в 25-1000 раз). В эксперименте на животных моделях NGAL показал себя как высокочувствительный биомаркер гентамициновой нефротоксичности, но клинических исследований его использования в качестве маркера острого повреждения почек (ОПП) при лечении гентамицином проведено недостаточно.

Результаты одного клинического исследования свидетельствуют о том, что NGAL может быть предикторным биомаркером нефротоксичности ванкомицина. При изучении нефротоксичности иммуносупрессора такролимуса у больных после трансплантации печени выяснилось, что NGAL является наиболее чувствительным среди новых биомаркеров (MCP-1, L-FABP, IL-18, остеопонтин, цистатин С и кластерин) – высокие уровни NGAL в моче были ассоциированы с ОПП у таких пациентов. В нескольких клинических исследованиях показано, что раннее повышение уровня NGAL в моче помогает выявить ОПП и, таким образом, предотвратить у пациентов цисплатиновую нефротоксичность.

Определение NGAL в моче выявляет ЛПП после применения препаратов платины раньше, чем это можно определить по уровню сывороточного креатинина. Повышение уровня NGAL позволяет прогнозировать наступление цисплатиновой нефротоксичности лучше, чем уровень альбуминурии и уровень цистатина С в моче, он может быть ранним маркером ЛПП, вызванным цисплатином. Кроме того, NGAL в исследованиях при различных патологиях показывает себя хорошим предиктором ОПП и тяжести ОПП, например в кардиохирургии, после проведения ударно-волновой литотрипсии. Однако возможность использования биомаркера NGAL для диагностики ОПП в клинической практике ограничена.

Доказано, что уровень сывороточного NGAL может повышаться при уже имеющихся у пациентов ХБП, артериальной гипертензии, инфекциях, анемии, гипоксии, злокачественных новообразованиях. Имеются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие зависимость экскреции NGAL с мочой от уровня протеинурии. Кроме того, уровень NGAL повышается в клетках проксимальных почечных канальцев в ответ на ишемию-реперфузию.

Ещё одним острофазным реактантом, синтезируемым эпителиальными клетками проксимальных канальцев почек, в ответ на ишемическое повреждение, является липокаин-2. Этот белок с молекулярной массой 25 кДа существует в виде мономера в мочи и нейтрофилах и связан металлопротеиназой-9. Ещё одним показателем повреждения проксимальных канальцев почек является реактивный белок – липокаин-2. В моче липокаин-2 является маркером хронического тубулоинтерстициального повреждения в почках.

Как было указано выше, у женщин с МС в постменопаузальном периоде содержание липокаина-2 имеет тенденцию к повышению в моче, в среднем, до  $7,86 \pm 0,61$  нг/мг против  $5,01 \pm 0,43$  нг/мг здоровых. (таб.1)

Таблица-1

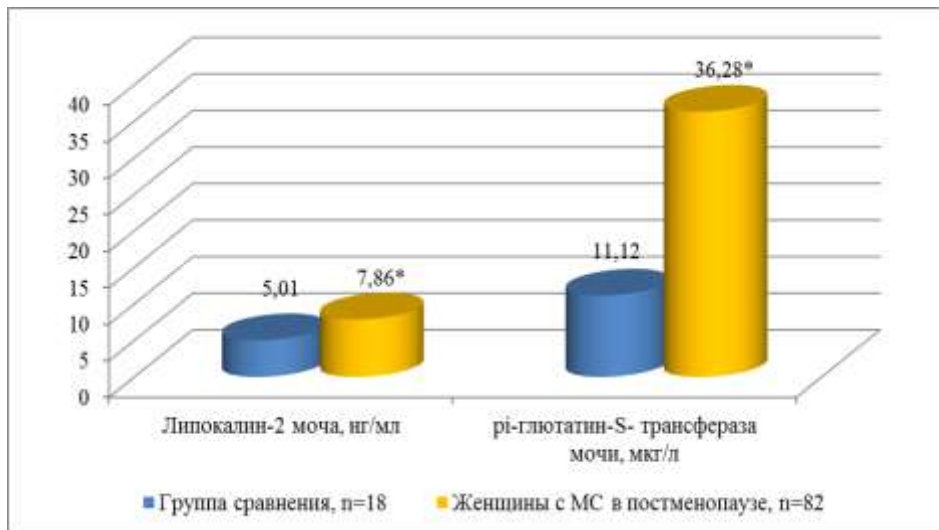
Некоторые показатели маркеров повреждения дистальных канальцев у женщин с МС в постменопаузальном периоде

Показатель	Группа сравнения, n=18	Женщины с МС в постменопаузе, n=82
Липокаин-2 в моче нг/мл	$5,01 \pm 0,43$	$7,86 \pm 0,61$ *
ри-глутатион-S- трансфераза в моче мкг/л	$11,12 \pm 1,29$	$36,28 \pm 1,85$ *

**Примечание:** \*- достоверность различий  $P < 0,05$  относительно показателе группы сравнения

Как было указано выше, почки играют важную роль в конъюгации и выделении из организма различных метаболитов, лекарственных веществ и органических анионов. Для этого в дистальных канальцах нефрона находится фермент – пи-глутатион-S- трансфераза, которая выполняет две важные функции: конъюгацию галогенированных алифатических и ароматических углеводов и выделение их почками; связывание и

регуляция притока из плазмы в почки большого количества органических анионов ( $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  стероидов, лекарственных средств, уробиликогена). пи-глутатион-S-трансфераза, находящаяся в дистальных канальцах в отличие от альфа-глутатион-S-трансферазы, является натрий зависимой. Следовательно, повышение уровня этого фермента в моче указывает на повреждение клеток дистального канальцев почек.



**Рис.7. Некоторые показатели маркеров повреждения дистальных канальцев у женщин с МС в постменопаузальном периоде**

Результаты исследования показали, что содержание пи-глутатион-S-трансферазы в моче женщин с МС в постменопаузальном периоде повышается в 3,3 раза и составляет  $36,28 \pm 1,85$  мкг/л (при норме  $11,12 \pm 1,29$  мкг/л).

Таким образом по содержанию глутатионтрансферазы, можно судить о повреждении не только проксимальной сферы канальцев, но и дистальных канальцев у больных хроническим пиелонефритом. К числу гуморальных регуляторов, видимо, относятся цитокины эндотелия, оксид азота, цитокины эпителия проксимальных канальцев и гормоны.

### **Заключение**

Одна из главных задач клинической лабораторной диагностики – выявление биомаркеров, указывающих на патологию органов, тканей и систем организма. В связи с этим весьма актуальным в современных условиях является поиск новых маркеров повреждения почечной ткани, а также выявление и уточнение функциональных характеристик известных биомаркеров с целью более объективной и ранней оценки повреждения

почек. У женщин метаболическим синдромом в постменопаузальном периоде отмечено дисфункция ферментных системы проксимально и дистальной канальцев, а также дисфункция эндотелиальных клеток клубочек, что является одной из причин нарушения не только клубочковой фильтрации, но также и процессов реабсорбции и экскреции в почках обследуемых лиц. Наблюдаемые изменения функциональной системе почек способствует нарушению не только гомеостаза организма женщин, но является и одной из причин функциональных нарушений регуляторной системе (гормональной) организма пациентов при метаболических нарушениях. Изобретение относится к медицине и предназначено для диагностики начальной стадии хронической болезни почек. В крови больного определяют уровень липокалина-2 и альбумина, рассчитывают отношение липокалина-2 к альбумину и при значении больше 0,27 диагностируют хроническую болезнь почек. Способ позволяет диагностировать поражение почек на ранней стадии, не подвергая больных дополнительному анализу мочи и инвазивным методам диагностики.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Burton C.Y., Walls Y. Interstitial inflammation and scarring: messages from the proximal tubular cell. //Nephrol Dial Transplant.- 2006.-Vol. 11.-P. 1505-1508.
2. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронически прогрессирующих заболеваний почек //Тер.арх.-2015.-№6.-С.87-92.
- 3.Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. Ишемическая болезнь почек и сочетанные хронические нефропатии: клинические и прогностические особенности //Тер. Арх.-2007.-№6.-С.44-49.
4. Федорова, Е.Ю. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (Обзор литературы)/ Е.Ю. Федорова, И.М. Кутырина// Нефрология и диализ - 2006 - Т. 8(2) - С. 102-111.
5. Koyner J. L., Bennett M. R., Worcester E. M. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney // Kidney Int. 2008; 74 (8): 1059–1069.
6. Basic S.S., Manson J.E. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification // Clin. Chem. – 2014. – Vol. 60, №1. – P. 68-77.

7. Bennett M. R., Dent C. L. et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013; 3 (3): 665–673.

8. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Sakishima M., Matsuda M., Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // J. Clin. Invest. - 2014. - Vol. 114. - P. 1752-1761.

9. Janssen I., Powell L.H., Crawford S., Lesley B., Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women’s Health Across the Nation // Arch. Intern. Med. - 2018. - Vol. 168, №14. - P. 1568-1575.