

Pavlov S. B., Zukow W. Violation of collagen metabolism in the development of renal scarring in patients with chronic pyelonephritis = Нарушение обмена коллагена при развитии нефросклероза у больных хроническим пиелонефритом. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(6):263-278. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.55365>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3575>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.05.2016. Revised 25.05.2016. Accepted: 10.06.2016.

UDC 616.61-002.3-07: 616,633,747

УДК 616.61-002.3-07:616.633.747

VIOLETION OF COLLAGEN METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF RENAL SCARRING IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА ПРИ РАЗВИТИИ НЕФРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

С. Б. Павлов, В. Жуков
S. B. Pavlov, W. Zukow

Харьковская медицинская академия последилового образования, Харьков, Украина
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
UMK, Toruń, Poland
UMK, Toruń, Poland

Summary

Introduction: The main mechanism for the development of chronic renal failure (CRF) is nephrosclerosis - the replacement of the kidney structures connective tissue. The more active the process of sclerosis, the faster irreversible consequences in the form of CKD. Therefore, the actual problem is the evaluation of the connective tissue (CT) reaction as the main mechanism of the pathological process of kidney sclerosis and above all the activity of collagen metabolism like nephrosclerosis marker.

Purpose: Identify collagen metabolism disturbances in patients with pyelonephritis, and development of a noninvasive method of research that characterizes the reaction of the connective tissue of a kidney.

Materials and methods: For the biochemical characteristics of the metabolism of the CT used for determining the amount of collagen hydroxyproline (OP). Oxiprolinuria daily was studied in groups of patients with chronic pyelonephritis (CP) at various stages of the pathological process. 1 group - patients with CP without manifestations of chronic renal failure, 2 group - patients with CP with the presence of pronounced manifestations of chronic renal failure

The results: There was a significant increase in daily excretion of OP in the urine of patients in both groups, most pronounced in patients with chronic renal failure. level selection OP urine - patients in group 1 $42,4 \pm 4,1$ mg / day ($p < 0.01$) in patients in group 2 $66,0 \pm 8,7$ mg / day ($p < 0.01$) at rate of $25,1 \pm 0,72$ mg / day. The average value of the level of OP patients in Group 1 higher than the average rate of 1.7 times, and the patients in group 2 - 2.6 times has been established that at the heart of sclerotic process is a violation of the dynamic equilibrium between production and the collapse of collagen, resulting in an increase in our daily oxiprolinuria examinees. Interconnection activity sclerotic process in the kidneys and the content of OP in the urine of patients with CP can be used to develop methods adequate pathogenetic therapy on biochemical basis of monitoring.

Keywords: hydroxyproline, connective tissue, chronic renal failure most.

Реферат

Введение: Основным механизмом развития хронической почечной недостаточности (ХПН) является нефросклероз – замещение структур почки соединительной тканью. Чем активнее процесс склерозирования, тем быстрее наступают необратимые последствия в виде развития ХПН. Поэтому актуальной проблемой является оценка реакции соединительной ткани (СТ) как основного механизма патологического процесса склерозирования почки и прежде всего активности обмена коллагена как маркера нефросклероза.

Цель работы: выявление нарушений обмена коллагена у больных пиелонефритом, и разработка неинвазивного метода исследования, характеризующего реакцию соединительной ткани почки.

Материалы и методы: Для биохимической характеристики метаболизма СТ использовали определение количества коллагена по оксипролину (ОП). Была изучена суточная оксипролинурия в группах больных хроническим пиелонефритом (ХП) на разных стадиях патологического процесса. 1 группа – больные ХП без проявлений ХПН, 2 группа – больные ХП с наличием выраженных проявлений ХПН.

Результаты работы: Наблюдалось достоверное повышение уровня суточной экскреции ОП с мочой у больных обеих

групп, наиболее выраженное у больных с ХПН. Уровень выделения ОП с мочой составил: - у больных 1-й группы $42,4 \pm 4,1$ мг/сут ($p < 0,01$), у больных 2-й группы $66,0 \pm 8,7$ мг/сут ($p < 0,01$) при норме $25,1 \pm 0,72$ мг/сут. При этом среднее значение уровня ОП у больных 1-й группы превышало среднее значение нормы в 1,7 раза, а у больных 2-й группы — в 2,6 раза. Установлено, что в основе склеротического процесса лежит нарушение динамического равновесия между продукцией и распадом коллагена, следствием чего является увеличение суточной оксипролинурии у обследованных нами больных. Взаимосвязь активности склеротического процесса в почках и содержания ОП в моче больных ХПН может быть использована для разработки методов адекватной патогенетической терапии на основе биохимического мониторинга.

Ключевые слова: оксипролин, соединительная ткань, хроническая почечная недостаточность.

Introduction

It is known that chronic pyelonephritis (CP) - the frequent disease that leads to the development of renal scarring and chronic renal failure (CRF) [1, 2]. Duration of the current inflammatory process in the kidney leads to a progressive reduction in the mass of existing nephrons atrophy and their replacement by connective tissue (CT) - nephrosclerosis. However, the initial symptoms of kidney failure develops when sclerotic changes capture more than 75% of the total weight of nephrons and the reduction of more than 80% of renal activity [3]. So urgent is the problem of early diagnosis of renal scarring to the development of clinical manifestations of chronic renal failure. Since renal biopsy as a diagnostic method is not always available, and is a surgical intervention, requires special indications are important development and introduction of non-invasive methods that characterize the main pathological feature of the process - the reaction of ST kidney factors [4].

It is now known a number of fibrotic affecting the activation process. This change in the content of hormones, in particular: cortisol, parathyroid hormone and calcitonin. Changing mineral metabolism, (Ca, P, Cu, Zn) [5]. On activation of the fibrotic process is also influenced by the mechanisms of intercellular interactions caused by inflammation. It is known that pro-inflammatory IL-6 can stimulate the synthesis of collagen by fibroblasts. [6, 7]. We study the role of many other cytokines in this process [8, 9]. An important factor is also the regulation mechanisms at the level of the physiological system of the connective tissue [10]. However question about which of these mechanisms is the master and which processes these markers can be used as diagnostic criteria remains open. The essential point is that the end result of all these mechanisms is the activation of collagen metabolism in the process of hardening of the kidney [11, 12]. This process is accompanied by changes in the content of his typical amino acids - hydroxyproline [13]. Thus, hydroxyproline content, can

be used as a universal marker of activation of sclerotic process, independent of the driving mechanism of its activation.

Objective: Identify collagen metabolism disturbances in patients with pyelonephritis, and development of a noninvasive method of research that characterizes the reaction of the connective tissue of a kidney methods.

Material and research

The results of the study at a daily oxiprolinuria CP patients at different stages of the pathological process. The study involved 122 patients with CP who were treated at the Nephrology Department of the Kharkiv Regional Clinical Hospital and urology departments of the Kharkiv Regional nephrourologic center.

Depending on the severity of sclerotic changes in renal tissue, manifested the development of renal failure, taking into account the clinical diagnosis, the level of serum creatinine and glomerular rate filtering allocated two groups of patients: 1st totaled 73 CP patients with no evidence of CKD, 2nd - 49 CP patients with the presence of pronounced manifestations of chronic renal failure. In Group 1 (without CRF) included patients with a creatinine level in the blood to 0.2 mmol / L, in the Group 2 (CRF) - a serum creatinine level greater than 0.2 mmol / L controls [14].

35 healthy people. Surveyed Groups were formed taking into account the age of stabilization of collagen metabolism. Most were young persons (approximately 35%) and mature (about 40%) age (according to WHO classification), among them, was about 25% of men and 75% of women in each group.

OD in the urine was determined by the method proposed N. Stegemann and K. Stalder with subsequent modifications [15]. The method is based on the determination of the optical density of the red chromogen produced by oxidation and decarboxylation and condensation of molecules OP oxidation product paradimetilaminobenzaldehyde. Patients taking daily urine for analysis. We used chemically pure reagents qualification ch p. and p. f. a. To prepare the calibration solution used hydroxyproline "Pierce" firm reagents (Netherlands). The measurements were performed on a spectrophotometer Solar PV 1251C. The results are expressed in milligrams per day.

Statistical analysis of the results was carried out in the package Statistica 6.0 statistical software. Analysis of the distribution was carried out in comparison unit distributions, differences between groups were determined by the method of Kruskal-Wallis ANOVA and median test.

Results and Discussion

It was found that in patients with CP increase OP excretion was observed in both groups. Level of separation OP excretion increased significantly and amounted to: - patients in Group 1 $42,4 \pm 4,1$ mg / day ($p < 0.01$) in patients in Group 2 $66,0 \pm 8,7$ mg / day ($p < 0.01$) at the rate of $25,1 \pm 0,72$ mg / day. The average value of the level of OP patients in Group 1 higher than the average rate of 1.7 times, and the patients in Group 2 - 2.6 times. Thus, the excess of the mean OP excretion in patients with CRF and a half times greater than that for patients without renal failure. Increased excretion OP was observed in both groups. It is important to note that the first group of patients dramatically increased data scatter. And patients in Group 2 of the variation increased even more (Fig. 1).

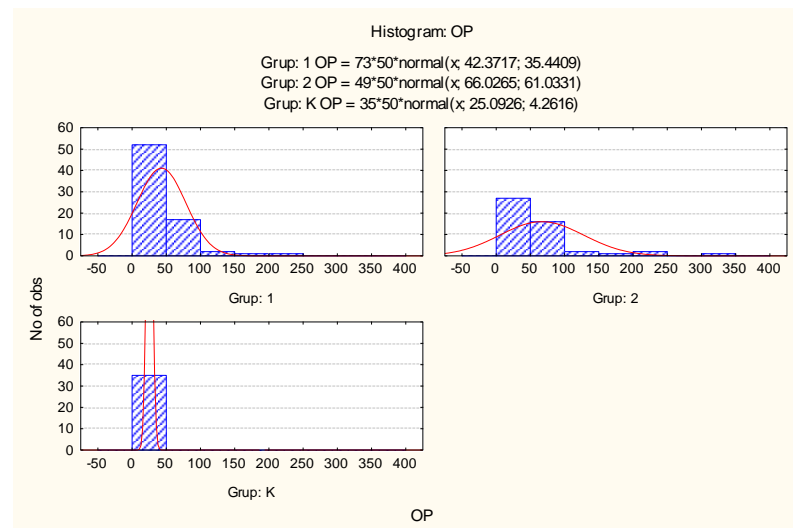


Fig. 1. Histograms of distributions on Groups

The analysis of distribution curves revealed a deviation from the normal distribution, so non-parametric statistical methods were used for the calculations.

Change median and kvartel values, maximum and minimum values in the Groups shown in Fig. 2.

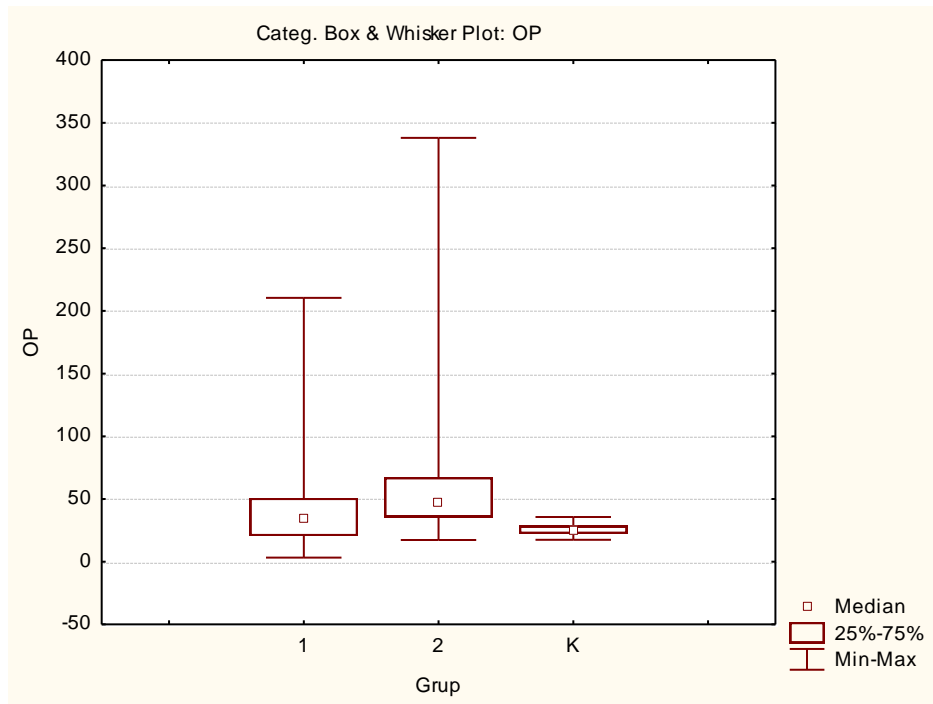


Fig. 2. Hydroxiprolin levels in Groups

Most examinees in the control group (91%) values were in the range of 20-40 mg / day. Patients in Group 1 values in this range occurred in 2.1 times less (45%). In 39% of patients of the Group 1 were observed values over 40 mg / day, while those quantities were observed in the control Group. At low values (less than 20 mg / day) was 3.2 times more cases (16%) than in the control Group (5%). Thus, the CP patients without CRF experienced a greater range of values than the healthy, with a shift in the direction of increasing the excretion of OP. Patients in Group 2, this trend is even more pronounced. The majority of patients with chronic renal failure the daily excretion of OP increased sharply in the urine: in 61.9% of patients, this figure was more than 40 mg / day. In 23.8% of patients with urinary OP does not exceed 20 mg / day, in 14.3% of patients - is in the range of 20-40 mg / day.

Thus, there were some patients with increased daily in Group 1 (without oxiprolinuria, although a significant proportion of patients, the figure was normal. The majority of patients in Group 2 (CRF) was observed expressed hyperoxiprolinuria, and the number of patients with the contents of OP in the normal range decreased.

It is known that the contents of OP is increased in diseases like with education, and with the destruction of connective elements[16]. Increased synthesis of OP, as a rule, due to the change in the ratio kolagen synthesizing different types of cells. Thus the aggressive synthesis of collagen can be detected stellate cells, myofibroblasts, and other cells, providing the activation of collagen synthesis [17]. Probably a long inflammatory process in the kidneys

also induces the proliferation of fibroblasts and an increase in the number of collagen producing cells.

In the literature, there is evidence that the disease with the development of chronic fibro-sclerotic changes (liver cirrhosis, pulmonary fibrosis, scleroderma) are characterized by a decrease in collagenolytic activity, which can lead sclerosis to no less than the enhanced collagen synthesis [18,19]. Such changes can occur simultaneously and increase in collagen synthesis, and increase the speed of its collapse. This may be due to the destructive changes of renal tissue, destruction of tissue and cell structures due to chronic inflammation.

In chronic fibro-sclerotic processes of synthesis takes place a change of genetically dissimilar types of collagen. Thus, in the early stages marked accumulation of collagen type 3, which is subsequently degraded and replaced with collagen type 1 [20]. The conjugate with the synthesis of collagen type 1 collagen breakdown type 3 can also lead to an increase oxiprolinuria.

The wider spread of values in patients with CP in comparison with that in the control group, probably, can be explained by the predominance of a certain stage of development of the pathological process inflammatory and destructive changes, or synthetic processes neoplasms CT on the type of substitution of regeneration. Since the biosynthesis and catabolism of collagen in the adult organism are in dynamic equilibrium, and growth regulation PT also occurs on the basis of the feedback between the collapse and the synthesis of collagen, the process may have wavy character. Thus collagen degradation products (amino acids, peptides) bind macrophage collagenase and other cells by temporarily blocking catabolism, and stimulate growth and differentiation of fibroblasts and collagen production fibrillogenesis. Further degradation due CT pathological process to form OP and other degradation products of collagen leads to activation of fibroblasts and an increase of collagen synthesis and OD content. Consequently, the increase in daily oksiprolinurii in the surveyed patients can be explained by the contributions of the two complementary processes (synthesis and breakdown of collagen).

It should be borne in mind that hyperoxiprolinuria in patients with chronic renal failure, especially with prolonged course, may be largely due to the development of bone disease of renal origin, which, according to the average statistical data, observed in 33-50% of patients with chronic renal failure. We can not exclude the possibility of disturbances at the level of the entire physiological system of the connective tissue. Probably, in patients with renal insufficiency raising OP already connected with the destruction of collagen in various

organs and tissues (renal osteodystrophy, etc.), And the contribution of the kidney collagen is relatively small.

It can be assumed that the groups of patients without CRF defined oxiprolinuria increase over destructive inflammation in the tissues and renal sclerotic processes related role in other organs for a group of patients in general, appear to be small, although some patients do not exclude the possibility of raising the level of OP by extra- renal inflammatory destructive process. Thus, in the early stages of the disease is observed relationship activity sclerotic process in the kidneys and the content of OP in the urine of patients with CP

Conclusions.

1. It is shown that in patients with pyelonephritis oxipolinuria significantly increased compared with control in patients with chronic renal failure oxiprolinuria significantly higher than in patients without CRF.
2. Oxiprolinuria reflects changes in the exchange and the CT can be used as a marker of kidney sclerosis intensity.

References

1. Uchida S. Differential Diagnosis of Chronic Kidney Disease (CKD): By primary diseases // JMAJ. 2011. 54(1). P. 22–26.
2. Aliev R.M., Khyzikhanov F.V. Of medical and social prevention for patients with chronic pyelonephritis // Fundamental research.. 2015. № 1(6). pp. 1109-1111. (In Russ., abstr in Engl.).
3. Krutkina EE. The expert's estimation of evolution of nephrosclerosis on patients with chronic glomerulonephritis // Problems of expertise in medicine. 2004. Vol. 4. № 16(4). pp. 30-32. (In Russ., abstr in Engl.).
4. Da Silva Lodge M. Extracellular matrix associated proteins and processing enzymes as urinary biomarkers of Chronic Kidney Disease. PhD thesis. University of Sheffield. 2015.
5. George J. Mineral metabolism in dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis // Clin Biochem. 2006. 39(10). P. 984-991.
6. Ma F et al. Macrophage-Stimulated Cardiac Fibroblast Production of IL-6 Is Essential for TGF β /Smad Activation and Cardiac Fibrosis Induced by Angiotensin II // PLoS ONE. 2012. 7(5): e35144. doi:10.1371/journal.pone.0035144.
7. O'Reilly S. et al. Interleukin-6: a new therapeutic target in systemic sclerosis? // Clinical & Translational Immunology. 2013. 2, e4; doi:10.1038/cti.2013.2.

8. Ai F, Chen M, Yu B et al. Berberine regulates proliferation, collagen synthesis and cytokine secretion of cardiac fibroblasts via AMPK-mTOR-p70S6K signaling pathway // *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. 8(10). P.12509-12516.
9. Jinnin M et al. Interleukin-13 Stimulates the Transcription of the Human $\alpha 2(I)$ Collagen Gene in Human Dermal Fibroblasts // *The Journal Of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279(40). P. 41783–41791.
10. Berezhnaya NM, Chekhun VF. Physiological system of conjunctive tissue and oncogenesis. I. Role of cellular components of stroma in tumor development // *Oncology*. 2016. Vol. 18, № 1. pp. 4-14. (In Russ., abstr in Engl.).
11. Sraer J. Renal sclerosis: a public health problem // *J Soc Biol*. 2002. 196(4). P. 267-268. (In French).
12. Qian Y et al. From Fibrosis to Sclerosis Mechanisms of Glomerulosclerosis in Diabetic Nephropathy // *Diabetes*. 2008. 57(6). P. 1439-1445.
13. Koide T, Nagata K. Collagen biosynthesis // *Top Curr Chem*. 2005. 247. P. 85–114.
14. Shulutko BI, Ratner AM. *Kidney disease*. Leningrad: B. i., 1990. 80 p. (In Russ).
15. Sharaev PN, Botnikova EA, Ivanov VM et al. Determination of free and bound hydroxyproline in urine // *Laboratornoe delo*. 1990. № 12. pp. 64—66. (In Russ).
16. Pavlov S.B., Babenko N.M., Kumechko M.V. Metabolic role of connective tissue in the development of pathological processes of varying severity in the colon // *Bulletin problems of biology and medicine*. 2013. Issue 2, Vol. 2(101). pp. 133 – 136. (In Russ., abstr in Engl.).
17. Veligotskiy AN, Pavlov SB, Litvinova OB et al. Condition features of the connecting tissue of parenchymatous organs at obstructive diseases of the pancreaticoduodenal zone // *Problems of modern medical science and education*. 2008. № 4. pp. 18-19. (In Russ., abstr in Engl.).
18. Iredale JP, Thompson A, Henderson NC. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis: Biochemistry and regulation // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013. 1832(7). P. 876–883.
19. McKleroy W, Lee TH, Atabai K. Always cleave up your mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013. 304(11). P. 709–721.
20. Soufen H.N. et al. Collagen content, but not the ratios of collagen type III/I

mRNAs, differs among hypertensive, alcoholic, and idiopathic dilated cardiomyopathy // Braz J Med Biol Res. 2008. Vol. 41(12). P. 1098-1104.

Введение

Известно, что хронический пиелонефрит (ХП) – наиболее частое заболевание, приводящее к развитию нефросклероза и хронической почечной недостаточности (ХПН) [1, 2]. Длительно текущий воспалительный процесс в почках приводит к прогрессирующему уменьшению массы действующих нефронов, их атрофии и замещению соединительной тканью (СТ) — нефросклерозу. Однако проявления начальной почечной недостаточности развиваются, если склеротические изменения захватывают более 75% всей массы нефронов и при сокращении более чем на 80% почечной деятельности [3]. Поэтому актуальна проблема ранней диагностики нефросклероза до развития клинических проявлений в виде ХПН. Поскольку биопсия почки как метод диагностики не всегда доступна и является оперативным вмешательством, требующим наличия специальных показаний, представляются важными разработка и внедрение в практику неинвазивных методов исследования, характеризующих основной патологический признак процесса — реакцию СТ почек [4].

В настоящее время известно множество факторов, влияющих на активацию фибротического процесса. Это изменения содержания гормонов, в частности: кортизола, паратиреоидного гормона и кальцитонина. Изменение минерального обмена, (Ca, P, Cu, Zn) [5]. На активацию фибротического процесса также влияют механизмы межклеточных взаимодействий, обусловленные воспалительным процессом. Известно, что провоспалительный ИЛ-6 может стимулировать синтез коллагена фибробластами. [6, 7]. Изучается роль многих других цитокинов в этом процессе [8, 9]. Важным фактором также являются механизмы регуляции на уровне физиологической системы соединительной ткани [10]. Однако вопрос о том, какой из указанных механизмов является ведущим, и какие маркеры этих процессов можно использовать в качестве диагностических критериев, остается открытым. Существенным моментом является то, что конечным результатом действия всех этих

механизмов является активация обмена коллагена в процессе склерозирования почки [11, 12]. Этот процесс сопровождается изменением содержания характерной для него аминокислоты – оксипролина [13]. Таким образом, содержание оксипролина, может использоваться как универсальный маркер активизации склеротического процесса, не зависящий от ведущего механизма его активизации.

Цель работы: выявление нарушений обмена коллагена у больных пиелонефритом, и разработка независимого метода исследования, характеризующего реакцию соединительной ткани почки.

Материал и методы исследований

В работе представлены результаты изучения суточной оксипролинурии у больных ХП на разных стадиях патологического процесса. Было обследовано 122 больных ХП, находившихся на лечении в нефрологическом отделении Харьковской областной клинической больницы и в урологических отделениях Харьковского областного нефроурологического центра.

В зависимости от степени выраженности склеротических изменений почечной ткани, проявившихся развитием почечной недостаточности, с учетом клинического диагноза, уровня креатининемии и скорости клубочковой фильтрации выделены две группы больных: 1-ю составили 73 больных ХП без проявлений ХПН, 2-ю — 49 больных ХП с наличием выраженных проявлений ХПН. В 1-ю группу (без ХПН) включены больные с уровнем креатинина в крови до 0,2 ммоль/л, во 2-ю (с ХПН) — с уровнем креатинина выше 0,2 ммоль/л [14].

Контрольную группу составили 35 практически здоровых людей. Группы обследуемых формировались с учетом возрастной стабилизации обмена коллагена. Большинство составляли лица молодого (около 35%) и зрелого (около 40%) возраста (в соответствии с классификацией ВОЗ), среди них было около 25% мужчин и около 75% женщин в каждой из групп.

ОП в моче определяли по методу, предложенному Н. Stegemann и К. Stalder с учетом последующих модификаций [15]. Метод основан на определении оптической плотности красного хромогена, получаемого в результате окисления и декарбосилирования молекулы ОП и конденсации продукта окисления с парадиметиламинобензальдегидом. Для анализа брали суточную мочу больных. Использовали реактивы квалификации х.ч. и ч.д.а. Для приготовления калибровочного раствора оксипролина использовали реактивы фирмы "Pierce" (Голландия). Измерения проводили на спектрофотометре Solar PV 1251C. Полученные результаты выражали в

миллиграммах в сутки.

Статистический анализ полученных результатов проводили в пакете статистических программ Statistica 6.0. Анализ распределений проводился в блоке сравнения распределений, различия между группами определялись по методу Kruskal-Wallis ANOVA and median test.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у больных ХП повышение экскреции ОП наблюдалось в обеих группах. Уровень выделения ОП с мочой достоверно повышался и составил: - у больных 1-й группы $42,4 \pm 4,1$ мг/сут ($p < 0,01$), у больных 2-й группы $66,0 \pm 8,7$ мг/сут ($p < 0,01$) при норме $25,1 \pm 0,72$ мг/сут. При этом среднее значение уровня ОП у больных 1-й группы превышало среднее значение нормы в 1,7 раза, а у больных 2-й группы — в 2,6 раза. Таким образом, превышение среднего значения экскреции ОП у больных с ХПН в полтора раза больше, чем таковое у больных без почечной недостаточности. Повышение экскреции ОП наблюдалось в обеих группах. Важно отметить, что у больных первой группы резко увеличивался разброс данных. Причем больных 2-й группы разброс данных возрастал еще больше (рис. 1).

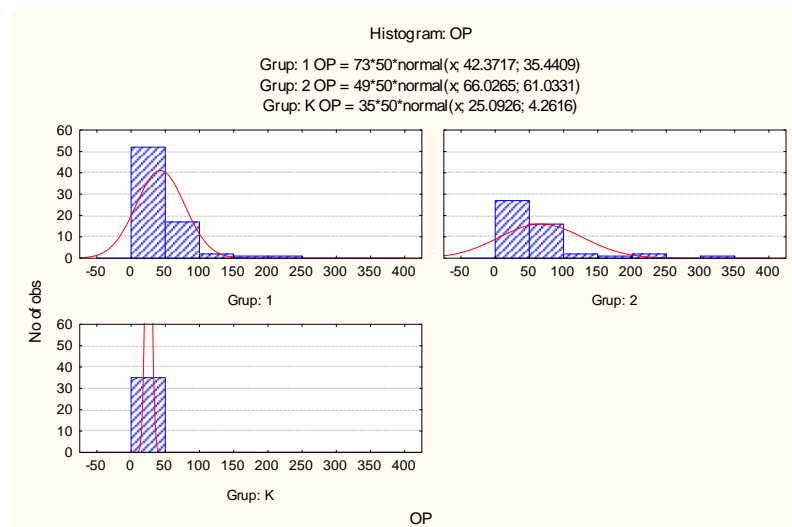


Рис. 1. Гистограммы распределений по группам

При анализе кривых распределения обнаружилось отклонение от нормального закона распределения, поэтому для расчётов были использованы непараметрические методы статистики.

Изменение медианных и квартильных значений, максимальных и минимальных величин в группах показано на рис.2.

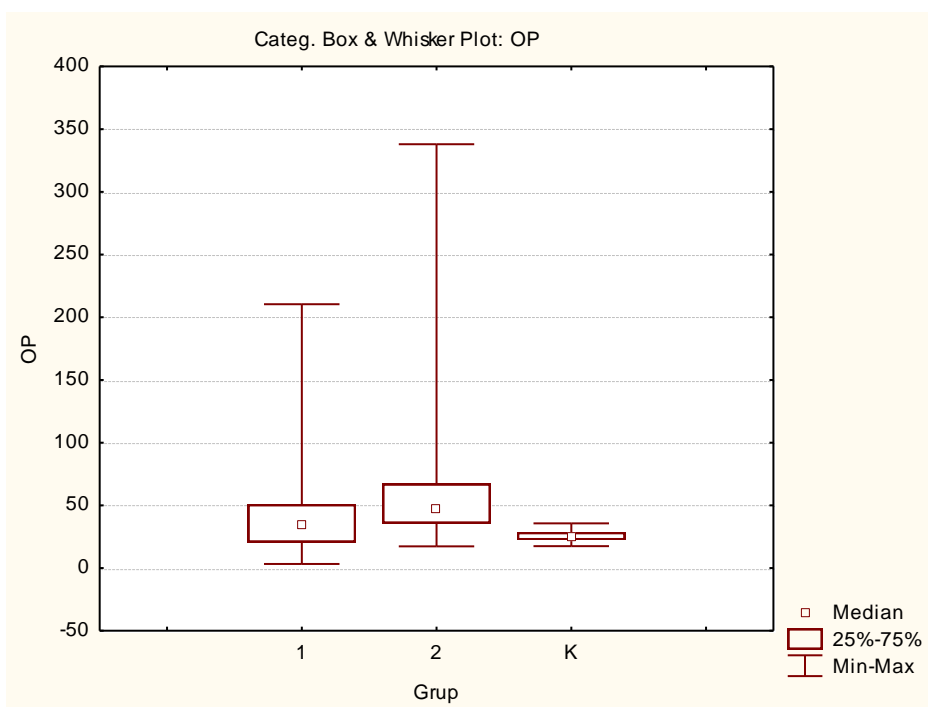


Рис. 2. Уровни оксипролина в группах

У большинства обследованных контрольной группы (91%) значения находились в диапазоне 20—40 мг/сут. У больных 1-й группы значения в этом диапазоне встречались в 2,1 раза реже (45%). У 39% больных 1-й группы наблюдались значения более 40 мг/сут, в то время как в контрольной группе таких величин обнаружено не было. В области малых значений (менее 20 мг/сут) было в 3,2 раза больше случаев (16%), чем в контрольной группе (5%). Таким образом, у больных ХП без ХПН наблюдался большой разброс значений, чем у практически здоровых, со смещением в сторону увеличения экскреции ОП. У больных 2-й группы эта тенденция еще более выражена. У большинства больных с ХПН суточная экскреция ОП с мочой резко возрастала: у 61,9% больных этот показатель был более 40 мг/сут. У 23,8% больных экскреция ОП не превышала 20 мг/сут, у 14,3% больных – находилась в диапазоне 20—40 мг/сут.

Таким образом, в 1-й группе (без ХПН) было несколько больных с повышением суточной оксипролинурии, хотя у значительной части больных этот показатель был в норме. У большинства больных 2-й группы (с ХПН) наблюдалась выраженная гипероксипролинурия, а количество больных с содержанием ОП в пределах нормы уменьшалось.

Известно, что содержание ОП повышается при заболеваниях как с

образованием, так и с деструкцией соединительнотканых элементов [16]. Увеличение синтеза ОП, как правило, связано с изменением соотношения колагенсинтезирующих клеток различных типов. Так при агрессивном синтезе коллагена могут обнаруживаться звездчатые клетки, миофибробласты и другие клетки, обеспечивающие активацию синтеза коллагена. [17]. Вероятно, длительный воспалительный процесс в почках также индуцирует пролиферацию фибробластов и увеличение числа колагенпродуцирующих клеток.

В литературе имеются данные о том, что заболевания с развитием хронических фиброзно-склеротических изменений (цирроз печени, легочный фиброз, склеродермия) характеризуются снижением колагенолитической активности, что может вести к склерозу не меньше, чем усиленный синтез коллагена [18, 19]. При таких изменениях может одновременно наблюдаться и усиление синтеза коллагена, и повышение скорости его распада. Это может быть обусловлено деструктивными изменениями почечной ткани, разрушением тканевых и клеточных структур вследствие хронического воспалительного процесса.

При хронических фиброзно-склеротических процессах происходит смена синтеза генетически разнородных типов коллагена. Так, на ранних стадиях отмечается накопление коллагена типа 3, который в дальнейшем подвергается деградации и замещается коллагеном типа 1 [20]. Сопряженный с синтезом коллагена типа 1 распад коллагена типа 3 может также приводить к увеличению оксипролинурии.

Более широкий разброс значений у больных ХП по сравнению с таковым в контрольной группе, вероятно, можно объяснить преобладанием на определенном этапе развития патологического процесса воспалительно-деструктивных изменений или синтетических процессов новообразования СТ по типу заместительной регенерации. Поскольку биосинтез и катаболизм коллагена во взрослом организме находятся в динамическом равновесии, и регуляция роста СТ происходит также на основе обратной связи между распадом и синтезом коллагена, процесс может иметь волнообразный характер. При этом продукты разрушения коллагена (аминокислоты, пептиды) связывают колагеназу макрофагов и других клеток, временно блокируют катаболизм и стимулируют рост и дифференцировку фибробластов, продукцию коллагена и фибрилlogenез. В дальнейшем деструкция СТ вследствие патологического процесса с образованием ОП и других продуктов деградации коллагена приводит к активации фибробластов и увеличению синтеза коллагена и содержания ОП. Следовательно, увеличение суточной оксипролинурии у обследованных нами больных

может быть объяснено вкладами обоих взаимодополняющих процессов (синтез и распад коллагена).

Однако следует учитывать, что гипероксипролинурия у больных с ХПН, особенно с пролонгированным течением, может быть в значительной степени обусловлена развитием остео дистрофии почечного генеза, которая, по усредненным статистическим данным, наблюдается у 33—50% больных с ХПН. Нельзя исключать возможность нарушений на уровне всей физиологической системы соединительной ткани. Вероятно, у больных с почечной недостаточностью повышение уровня ОП связано уже с деструкцией коллагена в различных органах и тканях (ренальная остео дистрофия и др.), и вклад коллагена почки относительно невелик.

Можно предположить, что в группах больных без ХПН повышение оксипролинурии определяется течением деструктивно-воспалительного процесса в почечной ткани и роль сопутствующих склеротических процессов в других органах для группы больных в целом, по всей видимости, невелика, хотя у отдельных больных не исключена возможность повышения уровня ОП за счет вне- почечных воспалительно-деструктивных процессов. Таким образом, на ранних стадиях заболевания наблюдается взаимосвязь активности склеротического процесса в почках и содержания ОП в моче больных ХП.

Выводы:

1. Показано что у больных пиелонефритом оксипролинурия достоверно увеличивается по сравнению с контролем, у больных с ХПН оксипролинурия достоверно выше, чем у больных без ХПН.
2. Оксипролинурия отражает изменения обмена СТ и может быть использована в качестве маркера интенсивности склерозирования почки.

Литература

1. Uchida S. Differential Diagnosis of Chronic Kidney Disease (CKD): By primary diseases // JMAJ. 2011. 54(1). P. 22–26.
2. Алиев Р. М., Хузиханов Ф. В. Организация медико-социальной профилактики среди больных хроническим пиелонефритом // Фундаментальные исследования. 2015. № 1(6). С 1109-1111.
3. Круткина Е. Э. Экспертная оценка развития нефросклероза у больных хроническим гломерулонефритом // Проблемы экспертизы в медицине. 2004. № 16(4). Т. 4. С. 30-32.

4. Da Silva Lodge M. Extracellular matrix associated proteins and processing enzymes as urinary biomarkers of Chronic Kidney Disease. PhD thesis. University of Sheffield. 2015.
5. George J. Mineral metabolism in dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis // *Clin Biochem*. 2006. 39(10). P. 984-991.
6. Ma F et al. Macrophage-Stimulated Cardiac Fibroblast Production of IL-6 Is Essential for TGF β /Smad Activation and Cardiac Fibrosis Induced by Angiotensin II // *PLoS ONE*. 2012. 7(5): e35144. doi:10.1371/journal.pone.0035144.
7. O'Reilly S. et al. Interleukin-6: a new therapeutic target in systemic sclerosis? // *Clinical & Translational Immunology*. 2013. 2, e4; doi:10.1038/cti.2013.2.
8. Ai F, Chen M, Yu B et al. Berberine regulates proliferation, collagen synthesis and cytokine secretion of cardiac fibroblasts via AMPK-mTOR-p70S6K signaling pathway // *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. 8(10). P.12509-12516.
9. Jinnin M et al. Interleukin-13 Stimulates the Transcription of the Human $\alpha 2(I)$ Collagen Gene in Human Dermal Fibroblasts // *The Journal Of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279(40). P. 41783–41791.
10. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. I. Роль клеточных компонентов стромы в развитии опухоли // *Онкология*. 2016. Т. 18, № 1. С. 4-14.
11. Sraer J. Renal sclerosis: a public health problem // *J Soc Biol*. 2002. 196(4). P. 267-268 (In French).
12. Qian Y et al. From Fibrosis to Sclerosis Mechanisms of Glomerulosclerosis in Diabetic Nephropathy // *Diabetes*. 2008. 57(6). P. 1439-1445.
13. Koide T, Nagata K. Collagen biosynthesis // *Top Curr Chem*. 2005. 247. P. 85–114.
14. Шулутко Б.И., Ратнер А.М. Заболевания почек. Л.: Б. и., 1990. 80 с.
15. Шараев П.Н., Ботникова Е.А., Иванов В.М. и др. Определение свободного и связанного оксипролина в моче // *Лаб. дело* 1990. № 12. С. 64—66.
16. Павлов С.Б., Бабенко Н.М., Кумечко М.В. Роль обменных процессов соединительной ткани в развитии патологических процессов различной степени тяжести в ободочной кишке // *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип.2, Т. 2(101). С. 133 – 136.
17. Велигоцкий А.Н., Павлов С.Б., Литвинова О.Б. и др. Особенности состояния соединительной ткани паренхиматозных органов при обструктивных

заболеваниях панкреатодуоденальной зоны // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. 2008. № 4. С. 18-19.

18. Iredale JP, Thompson A, Henderson NC. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis: Biochemistry and regulation // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013. 1832(7). P. 876–883.

19. McKleroy W, Lee TH, Atabai K. Always cleave up your mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013. 304(11). P. 709–721.

20. Soufen H.N. et al. Collagen content, but not the ratios of collagen type III/I mRNAs, differs among hypertensive, alcoholic, and idiopathic dilated cardiomyopathy // *Braz J Med Biol Res*. 2008. Vol. 41(12). P. 1098-1104.