

АННОТАЦИЯ
диссертационной работы

КОЛЕСНИКОВОЙ ЕВГЕНИИ АЛЕКСАНДРОВНЫ

на тему
**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЭРИТРОЦИТОВ В
ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D 110100 «Медицина»

Научные консультанты:
д.б.н., профессор, Л.Е. Муравлёва
PhD, профессор, Серго Табагари

Актуальность темы

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) получает все большее признание в качестве ключевого фактора, определяющего плохое состояние общественного здоровья. Анализ литературы показал, что в 2010 году во всем мире насчитывалось 2,6 миллиона человек получающих заместительную терапию гемодиализом. В противоположность этому, число людей, нуждавшихся в заместительной почечной терапии, оценивалось в 4,9 - 9 миллионов человек. В 2010 году в Казахстане также отмечалась низкая обеспеченность заместительной почечной терапией – 39 на 1 млн. населения. К 2030 году число людей, получающих заместительную почечную терапию по всему миру, по прогнозам, увеличится до 5,4 миллионов человек.

До сих пор остаются нерешенными вопросы создания условий для замедления темпов прогрессирования хронической болезни почек. Это связано с недостаточной изученностью механизмов развития и прогрессирования ХБП.

Актуальным направлением исследования механизмов становления и проградентного развития хронической болезни почек является изучение физико-химических свойств мембран эритроцитов. Наиболее перспективным является изучение мембранных белков и их роли в изменении эритроцитов у пациентов с хроническими почечными патологиями.

Цель исследования

Оценить роль изменения физико-химических свойств мембран эритроцитов в прогрессировании хронической болезни почек

Задачи исследования

1. Изучить устойчивость эритроцитов в гипоосмотической и аммонийной среде у пациентов с хронической болезнью почек на различных стадиях ее развития.
2. Изучить сорбционные свойства эритроцитов пациентов с хронической болезнью почек на различных стадиях ее развития.
3. Изучить показатели окислительного стресса в эритроцитах у пациентов с хронической болезнью почек на различных стадиях ее развития.
4. Изучить зарядовый баланс эритроцитов у пациентов с хронической болезнью почек на различных стадиях ее развития.
5. Разработать концепцию о роли изменения физико-химических свойств мембран эритроцитов в прогрессировании хронической болезни почек.

Научная новизна

Впервые был зафиксирован феномен увеличения времени выживания эритроцитов в аммонийной среде у пациентов с хронической болезнью почек.

Впервые было обнаружено увеличение адсорбции фрагментов внеклеточных нуклеиновых кислот на эритроцитах пациентов с хронической болезнью почек. На эритроцитах больных хроническим гломерулонефритом превалировала адсорбция гидролизатов РНК, на эритроцитах больных хроническим пиелонефритом гидролизаты РНК и ДНК адсорбировались в равной степени.

Впервые было обнаружено увеличение содержания мембранно-связанного гемоглобина у пациентов с хронической болезнью почек, имеющее обратную зависимость от стадии ХБП.

Впервые был сконструирован оригинальный прибор «Регистратор электропроводности биологических жидкостей» в едином корпусе с программным универсальным измерителем-регулятором ТРМ151.

Впервые были получены индивидуальные типы термограмм изменения рН эритроцитов у пациентов с хронической болезнью почек.

Впервые изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов у пациентов с хронической болезнью почек объяснены с точки зрения изменения активности транспортных белков мембраны.

Впервые предложена гипотеза о роли изменения физико-химических свойств эритроцитов в прогрессировании хронической болезни почек.

Теоретическая новизна и практическая значимость

Полученные данные позволят расширить и углубить фундаментальные представления о молекулярно-патогенетических механизмах развития и прогрессирования хронической болезни почек. Это дает возможность в дальнейшем использовать определение физико-химических свойств мембран эритроцитов в качестве прогностического критерия прогрессирования ХБП.

Внедрения результатов в практику

По материалам диссертации получен 1 инновационный патент, 4 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права и 1 свидетельство о государственной регистрации объекта интеллектуальной собственности.

Результаты диссертации используются в учебном процессе на элективных дисциплинах образовательных программ бакалавриата и магистратуры.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

У пациентов с хронической болезнью почек зарегистрировано увеличение времени выживания эритроцитов в аммонийной среде, наряду с этим обнаружено снижение осмотической резистентности эритроцитов и появление пула низкостойких эритроцитов по отношению к гипоосмотической среде.

У пациентов с хронической болезнью почек на мембране эритроцитов сорбируются низко- и средномолекулярные вещества и фрагменты нуклеиновых кислот. Адсорбция фрагментов РНК на эритроцитах пациентов с хроническим гломерулонефритом превалирует над адсорбцией фрагментов ДНК.

У пациентов с хронической болезнью почек количество мембранно-связанного гемоглобина в начальных стадиях болезни резко повышается. С прогрессированием ХБП количество мембранно-связанного гемоглобина в эритроцитах снижается, но так и не достигает контрольных показателей.

У пациентов с хронической болезнью почек были зарегистрированы индивидуальные типы термограмм изменения рН эритроцитов в условиях термоиндукции.

Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами

Диссертация выполнялась на кафедре биологической химии в рамках научно-исследовательского проекта, финансируемого МОН РК «Молекулярно-клеточные механизмы развития хронической почечной недостаточности» (2013-2015), ГРН№0113РК00410.

Апробация работы

Основные положения и результаты работы докладывались на: Международной конференции молодых ученых «Мир науки и молодежь: традиции и инновации», Караганда, 19 февраля 2014 года; 22 Международном конгрессе по Клинической химии и лабораторной медицине, Стамбул, 22 – 26 июня 2014 года; Международном конгрессе Федерации европейских биохимических обществ «FEBS EMBO 2014», Париж, 30 августа – 4 сентября 2014 года; Международной конференции Европейского сообщества по исследованию свободных радикалов «Free Radicals: Insights in signaling and adaptive homeostasis», Париж 5 – 7 сентября 2014 года; Международной конференции молодых ученых «Мир науки и молодежь: достижения и перспективы», Караганда 26 февраля 2015 года; III Международной научной конференции студентов и молодых ученых, Тбилиси, 22 мая 2015 года; Международном конгрессе Федерации европейских биохимических обществ FEBS 2015 «The Biochemical Basis of Life», Берлин, 4 – 9 июля 2015 года; Шестой всероссийской с международным участием школе-конференции по физиологии кровообращения, Москва, 2 – 5 февраля 2016 года.

Предзащита проходила на расширенном заседании кафедры биологической химии КГМУ, протокол № 12 от 17 июня 2016 года.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 27 работ, в том числе 1 монография, утверждённая Департаментом науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. В изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки, опубликовано 9 работ, в изданиях, имеющих Impact Factor Thomson Reuters и входящих в базу данных Scopus, опубликовано 7 публикаций, в том числе 1 статья и 6 тезисов.

Материалы и методы

В ходе исследования было обследовано 195 человек. Контрольную группу составили 33 здоровых человека. 162 пациента с ХБП были разделены на 11 групп исходя из этиологической нозологии (хронический пиелонефрит и хронический гломерулонефрит) и стадии ХБП.

Методы исследования: изучение осмотической и аммонийной резистентности эритроцитов; оценка количества адсорбированных на мембране эритроцитов молекул средней массы и фрагментов ДНК и РНК; определение способности мембран эритроцитов связывать метиленовый синий; определение концентрации малонового диальдегида, карбонильных производных белков и мембранно-связанного гемоглобина в эритроцитах; изучение зарядового баланса эритроцитов в условиях термоиндукции.

Выводы

1. У пациентов с хронической болезнью почек снижена осмотическая резистентность эритроцитов, увеличен пул низкостойких и среднестойких эритроцитов. В группе больных с хроническим пиелонефритом наименьшая осмотическая резистентность эритроцитов наблюдается на поздних стадиях развития ХБП. У пациентов с хроническим гломерулонефритом наименьшая осмотическая резистентность эритроцитов наблюдается на ранних стадиях развития ХБП.

2. У пациентов с хронической болезнью почек эритроциты обладают большей стабильностью в аммонийной среде по сравнению с контролем. У пациентов с хроническим пиелонефритом и у пациентов с хроническим гломерулонефритом наибольшее время выживания эритроцитов в аммонийной среде наблюдается в группах больных с ХБП 4 стадии.

3. На мембранах эритроцитов больных с хронической болезнью почек по сравнению с контролем сорбируется большее количество среднемолекулярных веществ и фрагментов внеклеточных нуклеиновых кислот. При прогрессировании ХБП количество метаболитов, сорбированных на эритроцитах, увеличивается. Адсорбция фрагментов РНК на эритроцитах пациентов с хроническим гломерулонефритом превалирует над адсорбцией фрагментов ДНК.

4. У пациентов с хронической болезнью почек в эритроцитах повышен уровень мембранно-связанного гемоглобина – основного показателя отдаленных продуктов окислительного стресса. При этом максимум мембранно-связанного гемоглобина и у пациентов с хроническим пиелонефритом и у пациентов с хроническим гломерулонефритом наблюдается в группах больных с ХБП 2 стадии.

5. У пациентов с хронической болезнью почек наблюдается изменение зарядового баланса эритроцитов по сравнению со здоровыми людьми. У пациентов с хронической болезнью почек были зарегистрированы индивидуальные типы эритроцитарных термограмм.

6. Изменение структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов усиливается с прогрессированием хронической болезни почек с одной стороны и само приводит к усугублению течения хронической болезни почек с другой стороны.