

**ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОДУКТОВ
ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЯ
АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

**Коваленко Е. Н. ORCID ID 0000-0001-6444-2172,
Зотова Л. В. ORCID ID 0000-0002-4325-2369,
Громова Е. В. ORCID ID 0000-0001-9255-2571,
Абрашина И. В. ORCID ID 0000-0003-0439-9701,
Павелкина В. Ф. ORCID ID 0000-0001-9582-9986**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва»,
Саранск, Российская Федерация, e-mail: kov5062@yandex.ru*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом представляет собой тяжелое острое вирусное заболевание, проявляющееся выраженной интоксикацией, лихорадкой, поражением почек и развитием геморрагического синдрома. Одним из ключевых факторов повреждения клеточных мембран при данной патологии является усиление процессов перекисного окисления липидов, приводящее к нарушению структурной целостности и функции клеток. Защиту организма от избыточного образования и токсического действия продуктов липопероксидации обеспечивает многоуровневая антиоксидантная система, включающая ферментативные и неферментативные компоненты, поддерживающие стабильность клеточных структур. Цель исследования – оценить состояние процессов перекисного окисления липидов (по уровню диеновых конъюгатов и диеновых кетонов) и активность супероксиддисмутазы (фермента, относящегося к первой линии защиты от свободнорадикальных процессов) у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом средней степени тяжести, получающих стандартную терапию. В исследование включены 37 пациентов (25 мужчин, 12 женщин). Установлено, что в остром периоде у пациентов наблюдается значительное повышение содержания первичных продуктов липопероксидации и снижение активности супероксиддисмутазы. К 10-м суткам терапии отмечено частичное восстановление показателей. Показатели концентрации диеновых конъюгатов, диеновых кетонов и малонового диальдегида могут служить важными критериями оценки выраженности окислительного стресса у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом средней тяжести. Наблюдаемое в ходе лечения снижение их уровня указывает на частичное восстановление антиоксидантного потенциала под действием стандартной терапии.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, диеновые конъюгаты, диеновые кетоны, супероксиддисмутаза.

**STUDY OF LIPID PEROXIDATION PRODUCTS AND ANTIOXIDANT SYSTEM
STATUS CHANGES IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

**Kovalenko E. N. ORCID ID 0000-0001-6444-2172,
Zotova L. V. ORCID ID 0000-0002-4325-2369,
Gromova E. V. ORCID ID 0000-0001-9255-2571,
Abrashina I. V. ORCID ID 0000-0003-0439-9701,
Pavelkina V. F. ORCID ID 0000-0001-9582-9986**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “National Research Mordovia State University
named after N. P. Ogarev”, Saransk, Russian Federation, e-mail: kov5062@yandex.ru*

Hemorrhagic fever with renal syndrome is a severe acute viral disease characterized by pronounced intoxication, fever, kidney damage, and the development of a hemorrhagic syndrome. One of the key factors contributing to cellular membrane injury in this pathology is the intensification of lipid peroxidation processes, which leads to disruption of cellular structural integrity and function. Protection against excessive formation and toxic effects of lipid peroxidation products is ensured by a multilevel antioxidant system that includes enzymatic and non-enzymatic components responsible for maintaining the stability of cellular structures. The aim of the study was to assess the state of lipid peroxidation processes (based on the levels of diene conjugates and diene

ketones) and the activity of superoxide dismutase (an enzyme representing the first line of defense against free radical processes) in patients with moderate hemorrhagic fever with renal syndrome receiving standard therapy. The study included 37 patients (25 men and 12 women). It was established that during the acute period, patients exhibited a significant increase in the levels of primary lipid peroxidation products and a decrease in superoxide dismutase activity. By day 10 of therapy, partial recovery of these indicators was observed. The concentrations of diene conjugates, diene ketones, and malondialdehyde may serve as important criteria for assessing the severity of oxidative stress in patients with moderate hemorrhagic fever with renal syndrome. The decrease in their levels observed during treatment indicates partial restoration of antioxidant potential under the influence of standard therapy.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, lipid peroxidation, antioxidant system, diene conjugates, diene ketones, superoxide dismutase.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) относится к числу тяжелых природно-очаговых вирусных инфекций, при которых наблюдаются выраженные клинические проявления, включая лихорадку, нарушение функции почек и склонность к геморрагическим осложнениям. Повышенный интерес к изучению данной патологии обусловлен ее значительным вкладом в структуру инфекционной заболеваемости и высокой смертностью при осложненном течении [1].

Патогенетические механизмы развития ГЛПС в значительной степени связаны с деструктивными процессами на уровне клеточных мембран, вызванными активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и дефицитом ферментов антиоксидантной защиты [2, 3]. Усиленное образование свободных радикалов при вирусной агрессии приводит к повреждению липидных компонентов биомембран, нарушению их целостности и, как следствие, к ухудшению функционирования клеток и тканей.

Процесс ПОЛ представляет собой цепную реакцию окисления полиненасыщенных жирных кислот, сопровождающуюся образованием промежуточных соединений – диеновых конъюгатов и кетонов. Повышенная концентрация этих продуктов указывает на наличие окислительного стресса, усугубляющего течение инфекционного процесса [4, 5].

Исследования последних лет демонстрируют, что в остром периоде вирусной инфекции уровень диеновых соединений возрастает в несколько раз по сравнению с физиологической нормой, что подтверждает вовлеченность процессов ПОЛ в патогенез [6, 7]. Наряду с этим наблюдается снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) – фермента, выполняющего ключевую роль в нейтрализации активных форм кислорода. При поражениях почек снижение активности СОД может достигать четырехкратного значения, что отражает выраженность патологического процесса [8].

Согласно литературным источникам, комплексный анализ показателей ПОЛ и антиоксидантной активности является важным направлением мониторинга состояния пациентов.

Применение спектрофотометрических методов и определение ферментативной

активности позволяют выявить степень окислительного стресса и обосновать необходимость коррекции терапии [9, 10].

Установлено, что нормализация активности СОД у пациентов с ГЛПС коррелирует с положительной клинической динамикой, что делает данные параметры важными в оценке эффективности лечения [11, 12].

С учетом вышеизложенного целесообразно исследование уровня оксидативного стресса и состояния антиоксидантной системы у больных ГЛПС средней степени тяжести на фоне проводимой терапии. Это позволит глубже понять механизмы патогенеза заболевания и разработать подходы к его коррекции [13].

Цель исследования – оценить состояние перекисного окисления липидов на основании определения содержания диеновых конъюгатов и диеновых кетонов, а также активности супероксиддисмутазы у пациентов с ГЛПС средней степени тяжести, получающих стандартную базисную терапию.

Материал и методы исследования

В исследование включены 37 пациентов (25 мужчин, 12 женщин) в возрасте от 19 до 54 лет (средний возраст $34,8 \pm 6,2$ года) с подтвержденным диагнозом ГЛПС средней степени тяжести. Контрольную группу составили 10 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения:

- лабораторно подтвержденный диагноз ГЛПС;
- средняя степень тяжести;
- возраст 18–60 лет;
- отсутствие хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерии невключения:

- тяжелая или легкая форма ГЛПС;
- выраженная печеночная, сердечная или почечная недостаточность иной природы;
- прием антиоксидантных препаратов до включения в исследование;
- беременность.

Критерии исключения:

- появление осложнений, требующих интенсивной терапии;
- отказ пациента от участия;
- выявление ранее не указанной коморбидности, влияющей на показатели ПОЛ.

У обследуемых регистрировались уровни диеновых конъюгатов и диеновых кетонов в плазме крови, а также активность СОД. Забор биоматериала осуществлялся дважды: при поступлении и на 10-е сутки терапии.

Для количественного определения диеновых соединений использовался спектрофотометрический метод, основанный на измерении оптической плотности [14]. Оценка ферментативной активности СОД проводилась по способности замедлять автоокисление кверцетина, что позволяет судить о функциональном состоянии антиоксидантной системы [15].

Обработка данных выполнена в программе Statistica 10.0. Тип распределения проверен критерием Шапиро – Уилка. Поскольку данные распределялись нормально, применялся параметрический t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Диеновые соединения образуются в результате окисления полиненасыщенных жирных кислот, которые являются ключевыми компонентами мембранных липидов клеток. Колебания концентрации этих веществ отражают степень выраженности окислительного стресса и степень структурных нарушений мембран. Диеновые кетоны также указывают на прогрессирующее повреждение мембранных структур и могут выступать предикторами клеточной дисфункции.

Уровень первичных диеновых конъюгатов и диеновых кетонов может влиять на уровень антиоксидантной защиты организма, в том числе активности ферментов супероксиддисмутазы. В связи с этим проведены исследования по оценке этих показателей у больных ГЛПС.

В начальной фазе заболевания было отмечено повышение уровня диеновых конъюгатов. Средний уровень этого показателя у пациентов достигал $1,076 \pm 0,36$ едА/мл, что в 4,2 раза превышало значения в контрольной группе ($0,255 \pm 0,09$ едА/мл, $p = 0,003$). Это указывает на активное развитие ПОЛ в остром периоде ГЛПС.

Аналогичная тенденция наблюдалась и для диеновых кетонов – их уровень составил $0,106 \pm 0,045$ едА/мл, что в 2,4 раза выше, чем у здоровых лиц ($0,043 \pm 0,03$ едА/мл, $p = 0,011$). (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Содержание диеновых соединений в плазме крови контрольной группы
и основной группы (больные ГЛПС средней степени тяжести)

Показатели	Контрольная группа (n = 10)	Основная группа (n = 37)	p
Диеновые конъюгаты едА/мл	$0,255 \pm 0,09$	$1,076 \pm 0,36$	0,003

Диеновые кетоны едА/мл	0,043±0,03	0,106±0,045	0,011
---------------------------	------------	-------------	-------

Примечание: р – достоверность различий между показателями основной группы и контрольной группы
Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

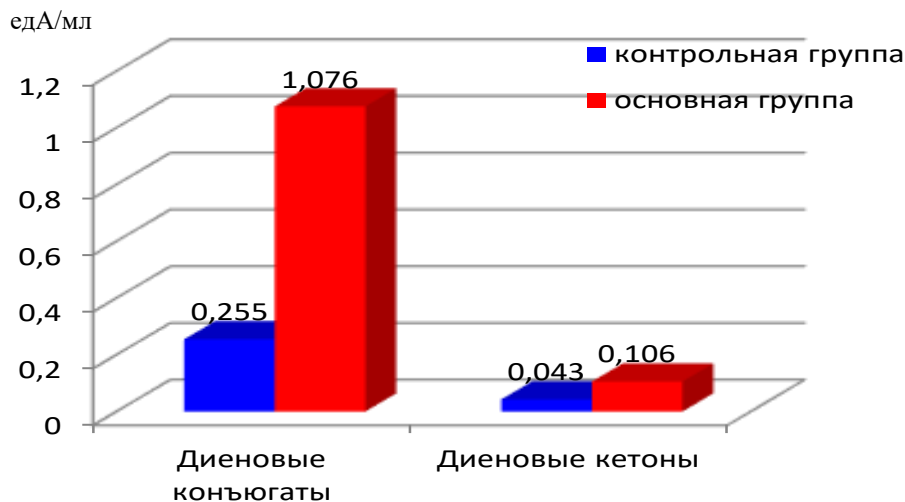


Рис. 1. Содержание диеновых конъюгатов и диеновых кетонов (едА/мл) в плазме крови контрольной группы и основной группы.

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

В начальный период заболевания происходит интенсивное образование первичных продуктов перекисного окисления липидов. Изменения в концентрации первичных диеновых конъюгатов и диеновых кетонов свидетельствуют о наличии окислительного стресса в организме. Повышенный уровень окислительного стресса в организме пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом является следствием увеличения производства свободных радикалов и повышенного окислительного метаболизма в клетках.

Об интенсивности первичных (начальных) процессов ПОЛ говорит тот факт, что концентрация диеновых кетонов, которые являются продуктами дальнейшего превращения диеновых конъюгатов, превышено в 2 раза, а диеновых конъюгатов в 4 раза.

На фоне проведенной терапии (10 суток) отмечалось снижение концентрации как диеновых конъюгатов, так и кетонов примерно в 1,3 раза по сравнению с исходными показателями. Это может свидетельствовать о частичной нормализации процессов перекисного окисления липидов на фоне лечебного воздействия (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2

Содержание диеновых соединений в плазме крови больных

ГЛПС средней степени тяжести до и после лечения

Показатели	До лечения	После лечения	p
Диеновые конъюгаты едА/мл	1,076±0,36	0,812±0,31	0,027
Диеновые кетоны едА/мл	0,106±0,045	0,078±0,06	0,041

Примечание: p – достоверность различий между показателями до и после лечения.

Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

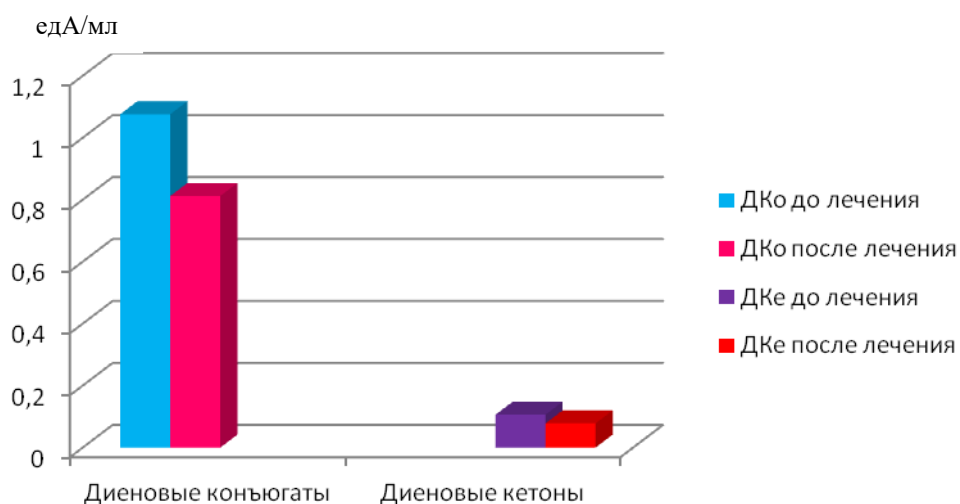


Рис. 2. Изменение концентрации ДКо и ДКе в плазме крови больных ГЛПС средней степени тяжести до и после лечения.

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Представленные результаты подтверждают, что вирусная инфекция при ГЛПС сопровождается выраженным окислительным стрессом. Значительное повышение уровней диеновых продуктов в плазме отражает активацию деструктивных процессов в клеточных структурах. Положительная динамика на фоне терапии позволяет говорить об эффективности применяемого лечения в отношении подавления ПОЛ.

Таким образом, измерение концентрации первичных диеновых конъюгатов и диеновых кетонов в крови может быть полезным методом оценки окислительного стресса и повреждения мембран у пациентов с ГЛПС

Дополнительно авторами было проанализировано влияние возраста и пола на уровень первичных диеновых конъюгатов и диеновых кетонов у больных ГЛПС средней степени тяжести на фоне базисной терапии. Полученные данные не выявили статистически значимых различий между подгруппами, что позволяет рассматривать данные параметры как

независимые от этих факторов.

На уровень первичных диеновых конъюгатов и диеновых кетонов может влиять уровень антиоксидантной защиты организма, в том числе активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, а также уровень малонового диальдегида (МДА) – продукта ПОЛ.

Динамику работы антиоксидантной системы больных ГЛПС средней степени тяжести авторы изучали на примере изменения активности СОД плазмы крови. В начальный период болезни активность данного фермента в плазме крови резко снижена с достоверным отличием от контрольной группы, что коррелируется с данными по диеновым конъюгатов (табл. 3, рис. 3).

Таблица 3

Активность СОД в плазме крови больных ГЛПС
средней степени тяжести до и после лечения

Показатели	Контрольная группа	До лечения	После лечения
СОД, у. е.	0,576±0,07	0,164±0,07	0,188±0,10

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

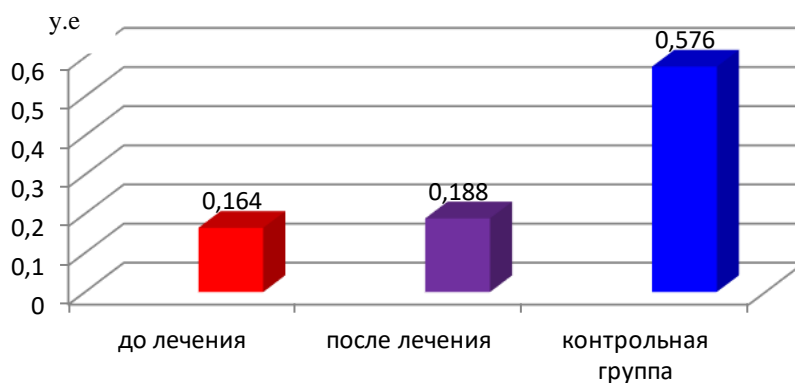


Рис. 3. Изменения активности СОД в плазме крови больных ГЛПС средней степени тяжести до и после лечения.

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Исследование показало, что уровень СОД в плазме крови пациентов в начальный период заболевания существенно снижен по сравнению с нормальными значениями. Это свидетельствует о нарушении антиоксидантной защиты организма пациентов с ГЛПС. Активность СОД у больных ГЛПС со средней степенью тяжести составила 0,164±0,07 у. е,

что является ниже значений контрольной группы в 3,6 раза ($0,576 \pm 0,07$ у. е. ($p = 0,002$)).

После проведения 10-дневной базисной терапии активности СОД увеличилась ($0,188 \pm 0,10$ у. е., различия с исходным значением статистически незначимы ($p = 0,12$)). Однако уровень СОД все еще оставался ниже значений контрольной группы в 3,1 раза. Снижение активности СОД отражает истощение антиоксидантных резервов организма, что также подтверждается исследованиями зарубежных авторов.

Полученные данные демонстрируют выраженный окислительный стресс при ГЛПС средней тяжести. Значительное увеличение первичных продуктов ПОЛ указывает на активное повреждение мембранных структур. Наряду с этим у пациентов отмечается снижение активности СОД, что согласуется с данными современных исследований, указывающих на подавление ферментативного звена антиоксидантной защиты при хантавирусной инфекции.

На фоне базисной терапии наблюдалось частичное восстановление показателей ПОЛ, что отражает снижение выраженности окислительного стресса. Однако активность СОД остается низкой, что требует дальнейшего изучения вопроса о возможной коррекции антиоксидантной терапии.

Заключение

У пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом средней степени тяжести в олигурический период отмечается выраженная активация первичных звеньев перекисного окисления липидов, сопровождающаяся накоплением начальных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов. Повышение концентрации диеновых конъюгатов и диеновых кетонов отражает развитие окислительного стресса и свидетельствует о повреждении клеточных мембран вследствие интенсификации свободнорадикальных процессов.

У больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на высоте инфекционного процесса на фоне накопления продуктов перекисного окисления липидов наблюдалось снижение активности ферментативного звена антиоксидантной защиты, в частности супероксиддисмутазы. В процессе базисной терапии отмечалось повышение активности супероксиддисмутазы и тенденция к снижению количества продуктов липопероксидации, что отражает процесс восстановления баланса между про- и антиоксидантной активностями плазмы крови. Этот факт указывает на эффективность стандартного лечения и в определенной степени на благоприятный исход заболевания.

Таким образом, при геморрагической лихорадке с почечным синдромом средней тяжести отмечается нарушение равновесия между процессами перекисного окисления липидов и активностью антиоксидантной защиты. Применение базисной терапии

способствует нормализации показателей липопероксидации и ферментативного звена антиоксидантной системы. Для уточнения механизмов формирования окислительного стресса и оптимизации терапевтических подходов необходимы дальнейшие клинико-биохимические исследования.

Список литературы

1. Сиротин Б. З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Хабаровск: РИОТИП, 2005. 194 с.
2. Gain C., Song S., Angtuaco T., Satta S., Kelesidis T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of infections with coronaviruses // *Frontiers in Microbiology*. 2023. Vol. 13. Article 1111930. DOI:10.3389/fmicb.2022.1111930.
3. Virzì A., Roca Suarez A. A., Baumert T. F., Lupberger J. Oncogenic signaling induced by HCV infection // *Viruses*. 2018. № 10 (10). P. 538. DOI:10.3390/v10100538.
4. Sahoo D. K., Wong D., Patani A., Paital B., Yadav V. K., Patel A., et al. Exploring the role of antioxidants in sepsis-associated oxidative stress: a comprehensive review // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024. Vol. 14. Article 1348713. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1348713.
5. Vlahos R., Selemidis S. NADPH oxidases as novel pharmacologic targets against influenza A virus infection. *Molecular Pharmacology*. 2014. № 86 (6). P. 747–759. DOI: 10.1124/mol.114.095216.
6. Kayesh M. E. H., Kohara M., Tsukiyama-Kohara K. Effects of oxidative stress on viral infections: an overview npj // *Viruses*. 2025. № 3. P. 27. DOI: 10.1038/s44298-025-00110-3.
7. Davis I. C., Zajac A. J., Nolte K. B., Botten J., Hjelle B., Matalon S. Elevated generation of reactive oxygen/nitrogen species in hantavirus cardiopulmonary syndrome // *Journal of Virology*. 2002. № 76 (16). P. 8347–8359. DOI: 10.1128/JVI.76.16.8347-8359.2002.
8. Yaghoubi N., Youssefi M., Jabbari Azad F., et al. Total antioxidant capacity as a marker of severity of COVID-19 infection: Possible prognostic and therapeutic clinical application // *Journal of Medical Virology*. 2022. № 94 (4). P. 1558–1565. DOI: 10.1002/jmv.27500.
9. Tanaka K-I., Shimoda M., Kubota M., Takafuji A., Kawahara M., Mizushima T. Novel pharmacological effects of lecithinized superoxide dismutase on ischemia/reperfusion injury in the kidneys of mice // *Life Sciences*. 2022. Vol. 288. Article 120164. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120164.
10. Tian Z., Yao N., Wu Y., Wang F., Zhao Y. Serum superoxide dismutase level is a potential biomarker of disease prognosis in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome caused by the Hantaan virus // *BMC Infectious Diseases*. 2022. Vol. 22. Article 446. DOI: 10.1186/s12879-022-07394-3.

11. Fang L-Q., Goeijenbier M., Zuo S-Q., et al. The association between hantavirus infection and selenium deficiency in mainland China. *Viruses*. 2015. Vol. 7 (1). P. 333–351. DOI: 10.3390/v7010333.
12. Ferrari M., Zevini A., Palermo E., et al. Dengue virus targets Nrf2 for NS2B3-mediated degradation leading to enhanced oxidative stress and viral replication. *Journal of Virology*. 2020. № 94. P. e01551–20. DOI: 10.1128/JVI.01551-20.
13. Sander W. J., O'Neill H. G., Pohl C. H. Reactive oxygen species as potential antiviral targets. *Reviews in Medical Virology*. 2022. Vol. 32. P. e2240. DOI: 10.1002/rmv.2240.
14. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ? 2009. 889 с. ISBN 5-98322-303-8.
15. Kostyuk V. A., Potapovich A. I. Superoxide-driven oxidation of quercetin and a simple sensitive assay for determination of superoxide dismutase // *Biochemistry International*. 1989. Vol. 19 (5). P. 1117–1124. PMID:2561443.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.