УДК 616.895.87

Озорнин А.С., Озорнина Н.В., Говорин Н.В., Терешков П.П.

ОСОБЕННОСТИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г.Чита

У больных с первым психотическим эпизодом шизофрении имеются выраженные нарушения состояния мембран эритроцитов: увеличение уровня насыщенных ЖК (за счет миристиновой и пальмитиновой) и снижение доли полиеновых соединений (в основном за счет снижения арахидоновой, линолевой и α-линоленовой кислот).
***Ключевые слова**: шизофрения, первый эпизод, жирные кислот, эритроцитарные мембраны.*

Ozornin A.S., Ozornina N.V., Govorin N.V., Tereshkov P.P.

FEATURES OF ERYTHROCYTE MEMBRANE FATTY ACID CONTENT IN FIRST-EPIZODE SCHIZOPHRENIA PATIENTS

Chita State Medical Academy. 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672090.
Summary. Significant disturbances of condition of erythrocyte membranes were determined in first-episode schizophrenia patients. Increase of saturated fatty acid levels (due tof myristic acid and palmitic acid) and decrease of polynonsaturated fatty acids (mainly due to of decrease of arachidonic, linolic and α-linolenic acids) were discovered.
***Keywords**: Schizophrenia, First-Episode Schizophrenia, Fatty acids, Erythrocyte membranes.*

При изучении патогенеза заболеваний большое значение придается поражению клеточных мембран, поскольку нарушение молекулярной структуры клеточных мембран приводит к изменению жизнедеятельности клеток и даже их гибели. Особую актуальность приобретает поиск и использование интегральных параметров, отражающих характер и интенсивность мембранодеструктивных процессов. К числу подобных показателей относятся высшие жирные кислоты (ВЖК) - обязательные составляющие многокомпонентных липидов, играющие важную роль в регуляции связанных с мембраной клеточных функций. Данные соединения обеспечивают не только структурно-функциональную организацию клеток в составе мембран, но и являются участниками многих метаболических реакций, регуляторами различных физиологических процессов на биохимическом уровне [5, 6].

Целью настоящего исследования явилось выявление структурных особенностей липидного компонента мембран эритроцитов у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении.

Материалы и методы. В исследование были включены 34 больных (мужчин 71,3%, женщин 28,7%) с диагнозом "параноидная шизофрения, период наблюдения менее года". Диагноз выставляли по критериям МКБ-10 (шифр F 20.09). У всех пациентов наблюдалось острое психотическое расстройство в рамках шизофрении (суммарная оценка психического состояния по шкале PANSS до начала терапии была не менее 60 баллов). Средний возраст больных составил 23,10±1,01 года. Критериями исключения из исследования являлись: больные шизофренией с сопутствующими органическими заболеваниями ЦНС, острыми и хроническими соматическими заболеваниями, беременные и лактирующие женщины.

Контрольную группу составили 17 психически и соматически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми больными.

Психическое состояние больных изучали клинико-психопатологическим методом, выраженность психопатологической симптоматики оценивали по Шкале Позитивных и Негативных синдромов (PANSS) (Kay S.R. et al., 1987, русская версия Мосолов С.Н., 2001) [2].

У всех обследуемых в группах изучались мембраны эритроцитов. Кровь забирали утром из вены натощак, в положение сидя. Эритроцитарную массу отмывали трижды забуференным физиологическим раствором хлорида натрия, затем гемолизировали дистиллированной водой в соотношении: вода: эритроциты - 1:5. Мембраны выделяли по методу Д.Г.Заридзе и соавт. (1990).

Экстракцию липидов из биологических объектов проводили методом J.Folch et al. (1957). Профиль жирных кислот (ЖК) оценивали при помощи газожидкостной хроматографии. Метиловые эфиры жирных кислот получали методом W.Onkenhout et al. (1995). Анализ проводили на хроматографе "Кристалл-2000М" (Россия) с плазменно-ионизационным детектором. В работе использовалась капиллярная колонка 0,35?50 м FFAP (USA). В эритроцитарных мембранах изучали: $C_{14:0}$ - миристиновую, $C_{15:0}$ - пентадекановую, $C_{15:1}$ - пентадеценовую, $C_{16:0}$ - пальмитиновую, $C_{16:1}$ - пальмитоолеиновую, $C_{17:0}$ - гептадекановую, $C_{17:1}$ - гептадеценовую, $C_{18:0}$ - стеариновую, $C_{18:1}$ - олеиновую, $C_{18:2\omega6}$ - линолевую, $C_{18:3\omega3}$ - α-линоленовую, $C1_{8:3\omega6}$ - γ-линоленовую, $C_{20:3\omega6}$ - дигомо-γ-линоленовую, $C_{20:0}$ - арахиновую кислоты, $C_{20:4\omega6}$ - арахидоно-вую, $C_{20:5\omega3}$ - эйкозапентаеновую, $C_{22:5\omega3}$ - докозапентаеновую кислоты.

Статистическая обработка данных осуществлена при помощи пакета программ "Biostat" и Microsoft Excel 2003 (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional). При сравнении показателей исследуемых групп использовались методы непараметрической статистики, в связи с ненормальным распределением значений в вариационных рядах. Числовые данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го процентилей). Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Состав высших жирных кислот в эритроцитарных мембранах пациентов с первым психотическим эпизодом изменился следующим образом (рис. 1, табл. 1): количество насыщенных ЖК возросло на 10,6% (p=0,038) относительно контрольных цифр, что было связано с увеличением уровня $C_{14:0}$ на 55,6% (p=0,041), $C_{15:0}$ на 5,8% (p=0,049), $C_{16:0}$ на 10,9% (p=0,023), $C_{17:0}$ на 2,8% (p=0,049). Количество стеариновой кислоты статистически не изменилось. Баланс в спектре непредельных кислот сместился в сторону преобладания моноеновых ($C_{15:1}$, $C_{16:1}$, $C_{18:1}$), и только по величинам гептадеценовой отмечалось снижение на 15,9% (p=0,043). Дефицит полиненасыщенных аналогов определялся выраженным падением параметров арахидоната на 59,2% (p<0,001), а так же количества $C_{18:2\omega6}$ на 6,4%, $C_{18:3\omega3}$ на 5,9%. Противоположную направленность имели значения $C_{18:3\omega6}$, $C_{20:3\omega6}$, $C_{20:5\omega3}$, $C_{22:5\omega3}$, параметры которых возросли на 28,7% (p<0,001), 12,9% (p=0,036), 18,5% (p=0,022) и 83,2% (p<0,001), соответственно.

Сумма -6 ЖК снизилась на 26,0% (p<0,001) относительно контрольных цифр за счет падения уровня арахидоновой и снижения линолевой кислот. В свою очередь, сумма -3 ЖК по сравнению со здоровыми возросла на 40,8% (p=0,033), за счет цифр $C_{20:5\,3}$ и $C_{22:5\omega3}$. Результатом сдвигов в содержании ω3- и ω6-кислот являлось уменьшением коэффициента ω6/ω3 в 1,9 (p<0,001) (рис. 2).

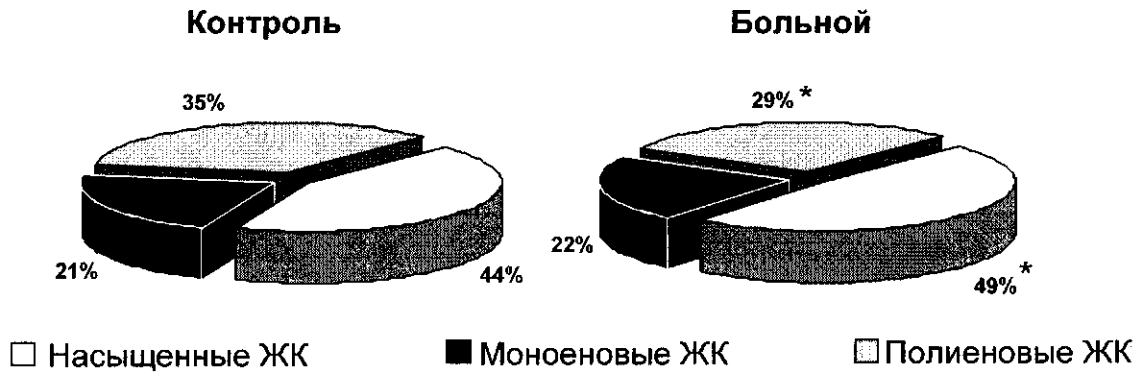
Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о том, что у больных с первым психотическим эпизодом происходят существенные сдвиги в спектре ВЖК в мембранах эритроцитов, носящие разнонаправленный характер, с общей закономерностью падения пула полиненасыщенных ЖК.

Низкие величины ненасыщенных ЖК в

эритроцитах при данном заболевании, вероятно, обусловлены реакциями окисления по свободнорадикальному механизму, протекающими на высоком уровне [1, 7, 8]. Так В.Н. Титов (2006) представляет данные о том, что активные формы кислорода в первую очередь окисляют олеинат, а затем арахидонат, линолеат [3]. В то же время, две последние кислоты являются субстратами для цикло- и липооксигеназ, активность которых по данным Muller N., Schwarz M.J. увеличена [10]. Уменьшение содержания $C_{18:2\omega6}$ на фоне повышения количества $C_{18:3\omega6}$ и $C_{20:3\omega6}$, может свидетельствовать об интенсификации работы десатураз и элонгаз как ответной реакции на тотальный дефицит полиеновых кислот [9].

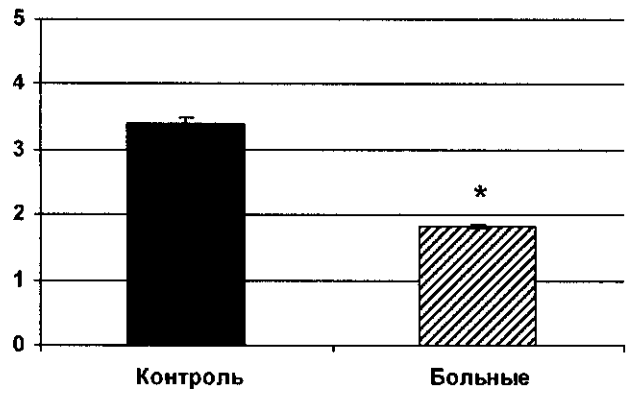
У больных с шизофренией прослеживаются особенности сдвигов спектра ЖК в виде увеличения чисел насыщенных кислот и возрастания величин моноеновых. Мы предполагаем, что рост последних происходит за счет повышения активности Δ9-десатураз. Недостаток эссенциальной α-линоленовой кислоты с одновременным возрастанием содержания γ-линолената может быть следствием изменения их плазменной концентрации, а так же альтерации транспорта внутрь клетки, учитывая возможность последней проникать пассивно путем переэтерификации, а первой только по средствам рецепторного эндоцитоза в составе ЛПНП [4, 6]. Интересным представляется факт повышения доли эйкозапентаеноата и докозапентаеноата в условиях невозможности синтеза этих кислот эритроцитами, их накопление, вероятно, происходит вследствие нарушения утилизации. В качестве альтернативного объяснения мы предлагаем версию о некотором нарушении ферментации указанных субстратов липо- и циклооксигеназами, с чем, возможно, связаны низкие цифры арахидоната, конкурирующего с эйкопентаентаеноатом и докозапентаеноатом за эти энзимы.

Таким образом, данное исследование выявило выраженные изменения жирнокислотного состава эритроцитарных мембран у больных с первым эпизодом шизофрении, характеризующиеся снижением доли полиненасыщенных жирных кислот и увеличением насыщенных аналогов.



* - достоверные различия по сравнению с контролем.

Рис. 1. Структура основных классов жирных кислот липидов эритроцитарных мембран у больных с первым приступом шизофрении.



* - достоверные различия по сравнению с контролем.

Рис. 2. Отношение жирных кислот ω6-серии к кислотам ω3-серии в эритроцитах у больных с первым приступом шизофрении.

Таблица 1

Жирнокислотный состав липидов эритроцитарных мембран (в %) у больных с первым приступом шизофрении (Me (25-й; 75-й))

Шифр кислоты	Контроль (n=17)	При поступлении (n=34)
$C_{14:0}$	1,07 (0,82; 1,45)	1,67 (1,10; 2,10) p=0,041
$C_{15:0}$	1,20 (0,23; 1,27)	1,27 (1,03; 2,07) p=0,049
$C_{15:1}$	1,39 (0,79; 1,59)	1,56 (1,28; 1,74)
$C_{16:0}$	23,95 (23,33; 25,5)	26,55 (25,10; 29,03) p=0,023
$C_{16:1}$	2,00 (1,51; 2,83)	2,62 (2,40; 3,19) p=0,037
$C_{17:0}$	1,27 (0,33; 1,37)	1,31 (1,22; 1,60) p=0,049
$C_{17:1}$	1,32 (0,87; 1,47)	1,11 (1,05; 1,89) p=0,043
$C_{18:0}$	16,29 (14,30; 19,69)	16,14 (14,98; 16,48)
$C_{18:1}$	15,81 (14,73; 17,89)	16,65 (14,37; 18,39)
$C_{18:2\omega6}$	9,98 (9,14; 10,53)	9,34 (8,54; 10,36)
$C_{18:3\omega3}$	1,27 (0,62; 1,51)	1,20 (0,46; 1,94)
$C_{18:3\omega6}$	1,97 (1,67; 2,05)	2,54 (2,26; 2,89) p<0,001
$C_{20:3\omega6}$	1,71 (1,45; 1,85)	1,93 (1,41; 2,87) p=0,036
$C_{20:4\omega6}$	10,40 (6,35; 11,43)	4,24 (3,31; 5,38) p<0,001
$C_{20:5\omega3}$	2,97 (1,55; 3,5)	3,52 (2,82; 5,14) p=0,022
$C_{22:5\omega3}$	2,56 (2,29; 3,09)	4,69 (3,66; 6,66) p<0,001
∑ ЖК ω6-серии	25,61 (23,99; 27,12)	18,96 (17,31; 20,37) p<0,001
∑ ЖК ω3-серии	7,04 (5,83; 10,88)	9,92 (8,07; 12,53) p=0,033

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению с контролем (Критерий Манна-Уитни).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кротенко Н.М., Смирнова Л.П., Логинов В.Н. и др. Влияние нейролептической терапии на состояние перекисного окисления липидов и систему глутатиона у больных шизофренией//Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2010 - № 2 (59) - с. 133-135.
2. Мосолов С.Н. Шкалы психометри-ческой оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М. 2001. 237с.
3. Титов В.Н. Олеиновая жирная кислота. Олеиновые, линолевые и линоленовые липопротеины низкой плотности // Клиническая лабораторная диагностика. - 2006. - № 6. - С. 3-13.
4. Титов В.Н. Пассивное поглощение клетками насыщенных жирных кислот. Белки, переносящие жирные кислоты в цитозоле клеток // Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - № 8. - С. 3-10.
5. Титов В.Н., Дугин С.Ф., Дмитриев В.А. и др. Эссенциальные полиеновые кислоты и артериальное давление, механизмы физиологического влияния// Клиническая лабораторная диагностика. - 2006.- № 11.- С. 3-12.
6. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. М. 2006. 672 с.
7. Dietritch-Muszalska A., Kontek B. Lipid peroxidation in patients with schizophrenia//Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Oct;64(5):469-475.
8. Khan M.M., Evans D.R., Gunna V. et al. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics//Schizophr Res. 2002 Nov 1; 58(1):1-10.
9. Liu Y., Jandacek R., Rider T. et al. Elevated delta-6 desaturase (FADS2) expression in the postmortem prefrontal cortex of schizophrenic patients: relationship with fatty acid composition//Schizophr Res. 2009 Apr;109(1-3):113-120. Epub 2009 Feb 4.
10. Muller N., Schwarz M.J. COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression//Curr Pharm Des. 2008;14(14):1452-1465.