

СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА СПЕКТРА ЖИРНИХ КИСЛОТ У ХВОРИХ НА ІСТИННУ ЕКЗЕМУ

О.О. Рябова, Н.В. Ромасько

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проведено комплексне обстеження 41 пацієнта з ІЕ. Встановлено порушення ліпідного обміну та спектра жирних кислот. Більш виражені зміни спостерігалися в мембранах еритроцитів. Встановлено корелятивний зв'язок виявлених зрушень з клінічними проявами дерматозу (перебігом, тривалістю, поширеністю), що підтверджує їх патогенетичну значущість і свідчить про важливість метаболічної ланки в патогенезі ІЕ.

ВСТУП

Екзема – мультифакторіальне захворювання, при якому формування патологічного процесу в шкірі відбувається під впливом ендогенних і екзогенних факторів із залученням у багатоланковий патогенетичний процес різних органів і регуляторних систем. Незважаючи на численні дослідження механізмів розвитку дерматозу, деякі моменти патогенезу залишаються недостатньо вивченими.

Останнім часом патогенез багатьох захворювань розглядають з позицій мембранної патології, оскільки клітинні мембрани більшою мірою регулюють діяльність клітини. У мембранах локалізовані системи біоенергетики клітини, ферментні системи, клітинні рецептори тощо. Обмін ліпідів істотно впливає на фізіологічні функції клітинних мембран, активність мембранозв'язаних ферментів, гормонів, медіаторів місцевого запалення. Порушення ліпідного обміну в сироватці крові впливає на метаболізм ліпідів у клітинних мембранах. Зміни структури і функції біомембран клітини приводять до порушень складних механізмів взаємодії регуляторних, медіаторних і ефекторних систем на рівні цілісного організму. Одним з механізмів порушення структурно-функціональної цілісності біологічних мембран визнано активацію вільнорадикальних процесів, зокрема, перекисного окислення мембранних фосfolіпідів (ФЛ) [1]. У хворих на екзему спостерігалася значна інтенсифікація процесів ліпопероксидації, що виявлялася достовірним збільшенням продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), здатності продуктів до окислення й одночасно зниженням рівня ендогенних антиоксидантів [2]. Субстратом реакцій ПОЛ є ненасичені жирні кислоти (ННЖК): олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова (АК) та ін., що у складі ФЛ утворюють складний ліпопротеїновий комплекс сироватки крові і клітинних елементів [3]. Жирні кислоти (ЖК), пов'язані з важливими біохімічними процесами, що проходять на рівні мембранних систем клітини, змінюють цілий ряд функціональних характеристик клітинної мембрани: забезпечують регульоване роз'єднання окисного фосфорилування в мітохондріях, визначають фізіологічно активну структуру і мікрор'язкість ліпідного шару, регулюють іонну проникність клітинних мембран [4]. Кількісні та якісні зміни в жирнокислотному спектрі можуть бути причиною модифікації структурно-функціонального стану мембранних систем клітини.

ПОСТАВЛЕННЯ ЗАВДАННЯ

Метою дослідження є вивчення параметрів ліпідного обміну та спектра жирних кислот у хворих на істинну екзему (ІЕ).

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Спостерігали 41 пацієнта з ІЕ віком від 20 до 45 років, з них чоловіків – 19, жінок – 22. Комплексне обстеження хворих передбачало клінічний огляд, анамнестичний аналіз, традиційні лабораторні дослідження.

З метою оцінки ліпідного спектра хворих на ІЕ проведено дослідження таких показників: у сироватці крові – загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ) – ферментативним методом з використанням наборів “Новохол” фірми “Вектор – Бест” за доданими інструкціями. Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), індекс атерогенності (ІА) визначали розрахунковим методом [3]. У мембранах еритроцитів холестерин (ХС) і ТГ досліджували уніфікованими методами спектрофотометрично [5]. ФЛ, загальні ліпіди (ЗЛ) сироватки крові та мембран еритроцитів – уніфікованим спектрофотометричним методом [5].

Для вивчення жирнокислотного спектра плазми крові і мембран еритроцитів забір крові здійснювали з ліктьової вени вранці натще, після 12-годинного голодування. Як стабілізатор використовували 3,8 % розчин цитрату натрію. Екстракцію ліпідів, гідроліз і метилування ліпідів здійснювали загальновідомими методами [6]. Поділ і реєстрацію ЖК проводили на хроматографі “Хром-5” (Чехія). Ідентифікацію ЖК здійснювали шляхом порівняння їх часів виходу з відомими розчинами метилових ефірів ЖК. Кількісний аналіз проводили методом абсолютного калібрування кожної ЖК окремо, а також за їх сумішами.

Статистичне оброблення даних проводилося засобами пакета прикладних програм для статистичного оброблення даних Statistica 5.5 А (Корпорація Statsoft, США). Визначення значущості виявлених відмінностей між параметрами проведено з використанням непараметричного критерію Манна-Вітні [7]. Як контроль використовували сироватку, плазму і мембрани еритроцитів 20 практично здорових донорів відповідно за статтю та віком.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників ліпідного спектра сироватки крові у хворих на ІЕ виявив достовірне підвищення ($p < 0,05$) рівнів ХС ЛПДНЩ ($0,61 \pm 0,25$) ммоль/л, ХС ЛПНЩ ($2,80 \pm 0,78$) ммоль/л, ТГ ($1,32 \pm 0,54$) ммоль/л, ЗЛ ($9,36 \pm 2,02$) ммоль/л, ІА ($3,73 \pm 1,43$), достовірне зниження ($p < 0,05$) вмісту ХС ЛПВЩ ($0,96 \pm 0,16$) ммоль/л, ФЛ ($1,72 \pm 0,47$) ммоль/л порівняно з відповідними показниками контрольних груп: ХС ЛПДНЩ ($0,45 \pm 0,10$) ммоль/л, ХС ЛПНЩ ($2,49 \pm 0,21$) ммоль/л, ТГ ($0,98 \pm 0,21$) ммоль/л, ЗЛ ($6,57 \pm 0,41$) ммоль/л, ІА ($2,19 \pm 0,42$), ХС ЛПВЩ ($1,38 \pm 0,19$) ммоль/л, ФЛ ($3,02 \pm 0,35$) ммоль/л. Рівень ЗХС сироватки крові у хворих на ІЕ практично не змінювався ($p > 0,05$) ($4,37 \pm 0,76$) ммоль/л проти даного параметра ($4,32 \pm 0,22$) ммоль/л у практично здорових осіб.

Проведений аналіз ліпідного спектра мембран еритроцитів дозволив установити достовірне підвищення ($p < 0,05$) рівнів ХС ($6,86 \pm 0,60$) ммоль/л, ТГ ($2,20 \pm 0,68$) ммоль/л, ЗЛ ($1,57 \pm 0,29$) ммоль/л і достовірне зниження ($p < 0,05$) вмісту ФЛ ($1,64 \pm 0,74$) ммоль/л порівняно з даними показниками контрольної групи ($5,92 \pm 0,19$; $1,11 \pm 0,16$; $1,25 \pm 0,10$; $2,33 \pm 0,10$) ммоль/л.

Застосування кореляційного аналізу встановило наявність зв'язків між показниками ліпідного спектра сироватки крові та мембран еритроцитів. При цьому визначено негативні зв'язки між рівнем ХС у мембранах еритроцитів і вмістом ХС ЛПВЩ у сироватці крові ($R_{xy} = -0,38$, $p < 0,01$), між рівнем ХС у мембранах еритроцитів і вмістом ФЛ у сироватці крові ($R_{xy} = -0,60$, $p < 0,001$) і позитивний зв'язок між рівнем

ХС у мембранах еритроцитів і вмістом ХС ЛПНЩ у сироватці крові ($R_{xy} = 0,27, p < 0,05$).

Вираженість порушень ліпідного обміну корелювала з клінічними проявами дерматозу (перебігом, давністю захворювання і поширеністю патологічного процесу). Найбільші зміни показників ліпідного спектра спостерігалися при проградієнтному перебігу дерматозу, тривалості захворювання понад 10 років і поширеності патологічного процесу більше 50 % площі ураження.

Підвищення вмісту ТГ, ЗЛ і зниження рівня ФЛ у сироватці крові свідчать про наявність ліпідного дисбалансу, який обумовлює зниження еластичності стінок судин, зміну реологічних властивостей крові і, як наслідок, порушення мікроциркуляції [8]. При аналізі отриманих результатів звертає на себе увагу високий вміст ХС у мембранах еритроцитів і практично незмінений рівень ЗХС у сироватці крові, що може призводити до осмотичної нестійкості мембран, а іноді й до гемолізу [8]. Змінюючи фізичний стан ліпідної фази мембран, холестерин підвищує в'язкість фосфоліпідного бішару, тим самим здійснюючи гальмування процесів ПОЛ мембран. Дисбаланс у вмісті ХС у клітині і рівня ЗХС у сироватці крові, можливо, пов'язаний з дисліпопротеїдемією – підвищенням рівня ХС ЛПНЩ і зниженням ХС ЛПВЩ. Підвищений вміст ХС у клітині, імовірно, свідчить, що система його видалення ЛПВЩ функціонує неефективно [3]. Підвищення рівня ТГ у сироватці крові хворих на ІЕ, можливо, пов'язано з посиленням синтезом їх у печінці або дисбалансом у системі ліполіз-ліпосинтез. Знижений вміст ФЛ у сироватці крові та мембранах еритроцитів, імовірно, свідчить про активацію процесів ПОЛ як у сироватці крові, так і мембранах еритроцитів. Зміни вмісту основних фракцій ліпідів сироватки крові та мембран еритроцитів супроводжувалися порушеннями в жирнокислотному спектрі плазми крові та еритроцитарних мембранах.

Зміни вмісту основних фракцій ліпідів сироватки крові та мембран еритроцитів супроводжувалися порушеннями в жирнокислотному спектрі плазми крові та еритроцитарних мембранах (табл. 1).

Проведені дослідження жирнокислотного спектра плазми крові дозволили виявити порушення, що характеризувалися тенденцією до підвищення сумарного вмісту насичених ЖК (НЖК) і тенденцією до зниження ННЖК, при цьому індекс насиченості недостовірно підвищувався ($p > 0,05$) і відповідав $0,37 \pm 0,06$ порівняно з даним параметром у контрольній групі ($0,36 \pm 0,02$). Сумарний вміст поліненасичених ЖК (ПНЖК) знижувався. Виявлені порушення сумарного вмісту окремих груп ЖК супроводжувалися змінами спектра ПНЖК. При цьому сума ω -6 ПНЖК підвищувалася ($p < 0,05$), а сумарний вміст ω -3 ПНЖК вірогідно знижувався ($p < 0,05$). Детальне вивчення спектра ω -6 ПНЖК дозволило встановити недостовірне підвищення ($p > 0,05$) рівня лінолевої ЖК, АЖ, зниження ($p > 0,05$) рівня ейкозатриєнової ЖК порівняно з даними параметрами у практично здорових осіб. У спектрі ω -3 ПНЖК спостерігалися недостовірні ($p > 0,05$) зміни рівня ліноленової ЖК, достовірне зниження ($p < 0,05$) вмісту ейкозапентаєнової ЖК (ЕПК) і докозагексаєнової ЖК (ДГК) порівняно з даними параметрами у контрольній групі.

Найвиразніші зміни жирнокислотного спектра виявлено в мембранах еритроцитів. Сумарний вміст НЖК достовірно знижувався ($p < 0,05$), сума ННЖК вірогідно підвищувалася ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Індекс насиченості вірогідно знижувався ($p < 0,05$) в 1,28 раза. Сумарний вміст ПНЖК визначався зниженим. Зміни у спектрі ПНЖК характеризувалися достовірним підвищенням ($p < 0,05$) суми ω -6 ПНЖК, достовірним зниженням ($p < 0,05$) сумарного вмісту ω -3 ПНЖК порівняно з параметрами у практично здорових осіб. Детальне вивчення

спектра ω -6 ПНЖК дозволило встановити достовірне підвищення ($p < 0,05$) рівня лінолевої ЖК, достовірне зниження ($p < 0,05$) вмісту АК і ейкозатриєнової ЖК порівняно з даними параметрами у контрольних групах. Аналіз спектра ω -3 ПНЖК виявив достовірне зниження ($p < 0,05$) рівня лінолевої ЖК, ЕПК і ДГК порівняно з контролем. Рівень олеїнової ЖК вірогідно підвищувався ($p < 0,05$).

Таблиця 1 - Вміст деяких жирних кислот плазми крові та мембран еритроцитів ($M \pm \sigma$) у хворих на ІЕ

Показник	Плазма крові		Мембрани еритроцитів	
	Контрольна група, n = 20	Хворі на ІЕ, n = 41	Контрольна група, n = 20	Хворі на ІЕ, n = 41
НЖК	26,22 \pm 1,24	26,64 \pm 3,22	42,96 \pm 0,74	36,88 \pm 3,20*
ННЖК	73,71 \pm 1,23	73,33 \pm 3,29	57,03 \pm 0,74	63,11 \pm 3,19*
ПНЖК	54,37 \pm 0,65	52,09 \pm 3,69	37,93 \pm 0,79	37,04 \pm 3,37
ω -6	47,65 \pm 0,59	50,90 \pm 4,55*	28,30 \pm 0,41	35,35 \pm 4,41*
ω -3	6,72 \pm 0,17	1,19 \pm 1,65*	9,62 \pm 0,46	1,69 \pm 2,12*
C ₂₀₋₂₂ ω -3	5,66 \pm 0,09	сліди*	5,62 \pm 0,33	0,48 \pm 0,68*
C _{18:1}	19,34 \pm 0,69	21,30 \pm 2,41*	19,10 \pm 0,22	26,06 \pm 1,73*
C _{18:2}	33,88 \pm 0,93	35,77 \pm 6,17	20,71 \pm 0,21	31,78 \pm 4,23*
C _{18:3}	1,06 \pm 0,13	1,19 \pm 1,65	4,00 \pm 0,19	1,20 \pm 1,49*
C _{20:0}	1,15 \pm 0,51	сліди*	4,91 \pm 0,40	сліди*
C _{20:3}	0,31 \pm 0,43	сліди	2,05 \pm 0,19	0,51 \pm 1,17*
C _{20:4}	13,45 \pm 0,40	15,13 \pm 8,56	5,53 \pm 0,14	3,04 \pm 1,29*
C _{20:5}	3,33 \pm 0,18	сліди*	3,23 \pm 0,19	0,48 \pm 0,68*
C _{22:6}	2,32 \pm 0,12	сліди*	2,39 \pm 0,17	сліди*

Примітка. * – статистично значущі відмінності між контрольною групою і групою хворих на ІЕ ($p < 0,05$), розраховані за критерієм Манна-Вітні

Встановлені зміни спектра ПНЖК корелювали з клінічними проявами дерматозу (перебігом, давністю захворювання і поширеністю патологічного процесу).

Тенденція до збільшення індексу насиченості плазми крові, можливо, свідчить про підвищення в'язкості крові [9]. У мембранах еритроцитів індекс насиченості значно знижувався. Такі зміни можуть бути причинами розпушення ліпідного бішару, зниження упорядкованості жирнокислотних ланцюгів і порушення ламелярної структури бішару, що наразі приводить до порушення проникності мембрани. Незважаючи на різноспрямовані зрушення в сумарному співвідношенні НЖК і ННЖК у плазмі крові та мембранах еритроцитів, порушення спектра ННЖК мали односпрямований характер. Звертає на себе увагу зниження рівня АК у мембранах еритроцитів при значному підвищенні рівня її попередника – лінолевої ЖК, що свідчить про активацію процесів ліпопероксидації в клітинних мембранах і високу метаболічну активність АК для синтезу ейкозаноїдів [10]. АК є попередником тромбоксану, простагландинів 2-ї серії і лейкотриєну 4-ї серії. Метаболіти АК мають низку ефектів з вираженими прозапальними, вазоконстрикторними і проагрегантними властивостями [11]. Дефіцит у плазмі крові та

мембранах еритроцитів ω -3 ПНЖК, що є субстратом для синтезу простагландинів і тромбоксану 3-ї серії з вазодилаторними і протиагрегантними можливостями і лейкотриєнів 5-ї серії, що мають протизапальну активність [12], можливо, обумовлює виникнення і прогресування запально-алергічних реакцій у шкірі. Підвищення рівня олеїнової ЖК у плазмі крові та мембранах еритроцитів може свідчити про адаптацію до умов дефіциту ω -3 ПНЖК. Відомо, що в умовах тривалої адаптації до дефіциту есенціальних ω -3, ω -6 ЖК клітини змушені синтезувати de novo олеїнову ЖК сімейства ω -9, що є субстратом для синтезу ω -9 простаглантину з вазоконстрикторною дією, ω -9 тромбоксану, що активує агрегацію тромбоцитів, і ω -9 лейкотриєнів, які сприяють прогресуванню запальних процесів [13]. Підвищення вмісту лінолевої і олеїнової ЖК у мембранах еритроцитів також може бути пов'язане з підвищенням рівня ХС у клітинних мембранах. Зниження в мембранах еритроцитів хворих на ІЕ рівня лінолевої ω -3 ЖК, можливо, пов'язане з посиленням синтезом похідних ПНЖК сімейства ω -3 або ж з недостатнім екзогенним надходженням лінолевої ЖК в організм. Знижений рівень ейкозатриєнової ЖК у мембранах еритроцитів, імовірно, свідчить про посилений метаболізм даної ЖК, метаболіти якої мають протизапальну дію.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у хворих на ІЕ мають місце порушення ліпідного обміну та спектра жирних кислот. Найвиразніші зміни параметрів ліпідного та жирнокислотного спектрів спостерігалися в мембранах еритроцитів. Взаємозв'язок порушень ліпідного обміну та жирнокислотного спектра з клінічними проявами дерматозу (перебігом, тривалістю, поширеністю) підтверджує їх патогенетичну значущість і свідчить про важливість метаболічної ланки в патогенезі ІЕ.

Встановлені у хворих на ІЕ патогенетичні порушення метаболізму ліпідів, зміни жирнокислотного спектра вимагають розроблення нових способів терапевтичної корекції з використанням препаратів, що мають гіполіпідемічну дію та впливають на склад ЖК.

SUMMARY

CONDITION OF LIPID METABOLISM AND FATTY ACIDS SPECTRUM AT PATIENTS WITH TRUE ECZEMA

Ryabova O.A., Romasko N.V.

National pharmaceutical university, Kharkiv

The complex inspection of a 41 patient with true eczema is conducted. Violations of lipid metabolism and fatty acids spectrum are established. More expressed changes were observed in the membranes of red corpuscles. Correlation communication of the exposed changes with clinical symptoms of true eczema (current, duration and prevalence) is established, that confirms their pathogenetic importance and indicates importance of a metabolic link in the pathogenesis of true eczema.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bijung P.G. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species // *Physiol. Rev.* – 1994. – Vol. 74, № 1. – P. 139 – 162.
2. Федоров С.М., Грикуров К.Г., Федоров Т.Н. Перекисное окисление липидов у больных истинной экземой // *Вестник дерматол. и венерол.* – 1990. – № 2. – С. 32 – 33.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: ПитерКом, 1999. – 512 с.
4. Stulning T. Polyunsaturated fatty acids inhibit T cell signal transduction by modification of detergent-insoluble membrane domains // *J. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 143, № 3. – P. 637 – 644.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др. / Под ред. В.В. Меньшикова. –

- М.: Медицина, 1987. – 364 с.
6. Синяк К.М., Оргель М.Я., Крук В.И. Метод приготовления липидов крови для газохроматографического исследования // Лаб. дело. – 1976. – № 1. – С. 37 – 41.
 7. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика/ Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
 8. Дислипидемический синдром при аллергических ангиитах / Е.Н. Волкова, Ю.С. Бутов, Л.Ф. Марченко, Т.И. Туркина // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. – 1998. – № 3. – С. 18 – 21.
 9. Пуришкіна О.Д. Вивчення змін показників тезиграфії сироватки крові у хворих на екзему в динаміці комплексного лікування екземи із застосуванням мікрохвильової резонансної терапії: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.20. – К., 1999. – 16 с.
 10. Коляденко В.Г., Брюзгіна Т.С., Усенко Г.Д. Газохроматографічний аналіз ліпідів крові та шкірного сала у разі вугрової хвороби // Журн. дерматол. та венерол. – 2001. – № 4 (14). – С. 31 – 32.
 11. James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production // Amer. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71 (Suppl.). – P. 343 – 348.
 12. Antiinflammatory properties of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in phorbol ester induced mouse ear inflammation / D. Raederstorff, M. Pantze, H. Bachmann, U. Moser // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1996. – Vol. 111. – P. 284 – 290.
 13. Ліпідкорегуюча та імуномодулююча ефективність нового вітчизняного препарату текому при лікуванні нестабільної стенокардії / К.М. Амосова, О.В. Кротенко, В.П. Ширококов та ін // Укр. кардіолог. журн. – 2000. – № 1-2. – С. 31 – 36.

Рябова О.О., канд. мед. наук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків;
Ромасько Н.В., канд. мед. наук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Надійшла до редакції 21 листопада 2007 р.