

© Н. Н. КУШНАРЕНКО, А. В. ГОВОРИН, 2012

УДК 616.72-002.78-021.3-06:616-008.9]-074

Н. Н. Кушнаренко, А. В. Говорин

## ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ И СИНДРОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРЕ

Читинская государственная медицинская академия Росздрава

*Изучен состав жирных кислот липидов мембран эритроцитов у больных первичной подагрой в зависимости от наличия синдрома инсулинорезистентности (ИР). Изменения состава жирных кислот у больных подагрой с синдромом ИР характеризуются увеличением содержания насыщенных жирных кислот и уменьшением — ненасыщенных, при этом в пуле ненасыщенных кислот увеличено содержание моноеновых и значительно снижено содержание полиеновых кислот. В пуле полиненасыщенных жирных кислот отмечается увеличение содержания  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой и значительное снижение арахидоновой и докозапентаеновой кислот. Вышеуказанные сдвиги могут играть определенную роль в формировании синдрома ИР у больных первичной подагрой.*

**Ключевые слова:** подагра, жирные кислоты, инсулинорезистентность, мембраны эритроцитов

N.N. Kushnarenko, A.V. Govorin

### THE ALTERATIONS IN FATTY ACIDS CONTENT OF MEMBRANES OF ERYTHROCYTES AND INSULIN RESISTANCE SYNDROME UNDER PRIMARY GOUT

*The content of fatty acids of lipids of membranes of erythrocytes in patients with primary gout depending on presence of insulin resistance syndrome. The alterations of content of fatty acids in patients with gout and insulin resistance syndrome are characterized by increase of content of saturated fatty acids and decrease of unsaturated fatty acids. At that, in the pool of unsaturated fatty acids the content of monounsaturated acids is increased and the content of polyunsaturated acids is decreased. In the pool of polyunsaturated fatty acids the increase of content of  $\gamma$ -linolenic and digomo- $\gamma$ -linolenic acids and significant decrease of arachidonic and docosapentaenic acids are noted. The shifts mentioned above can play a certain role in the formation of insulin resistance syndrome in patients with primary gout.*

**Key words:** gout, fatty acid, insulin resistance, erythrocyte membrane

Подагра – системное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях, формированием тофусов у лиц с гиперурикемией [3]. Результаты многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Одним из возможных механизмов формирования сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой может быть нарушение обмена жирных кислот (ЖК). Дефицит эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) приводит к нарушению их активного рецепторного (апоВ/100) транспорта в составе липопротеинов [9], изменению физико-химических свойств клеточных мембран, функционирования рецепторов к инсулину и транспортных систем поступления в клетку глюкозы [7]. Приспособление клеток к такому типу транспорта ЖК активирует липолиз, усиливает секрецию инсулина, потенцируя возникновение внутриклеточной гипогликемии и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) [6]. ГИ через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов еще больше усиливает периферическую инсулинорезистентность (ИР). В свою очередь ГИ и ИР, являются важнейшими патогенетическими факторами как в формировании хронической неконтролируемой подагры [13], так и в прогрессировании атеросклероза [1]. Одна-

ко данных о взаимосвязи нарушений в составе ЖК мембран эритроцитов с показателями углеводного обмена у больных первичной подагрой в литературе нет. В связи с этим целью настоящего исследования были оценка состава ЖК липидов мембран эритроцитов и показателей углеводного обмена у больных первичной подагрой в зависимости от наличия синдрома ИР.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты обследования 80 мужчин, страдающих первичной подагрой, средний возраст составил  $41,0 \pm 6,5$  года. Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace, 1977. Критериями исключения из исследования явились: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение при индексе массы тела более  $40 \text{ кг/м}^2$ , сосудистые заболевания головного мозга, ряд соматических и эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации, терапия аллопуринолом. Мочевую кислоту сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). Для изучения фракционного состава высших ЖК в мембранах эритроцитов использовали метод газовой хроматографии на газовом хроматографе «Кристалл 2000М» (Россия) с плазменно-ионизационным детектором. Обсчет, идентификацию пиков проводили с помощью программно-аппаратного комплекса Analytica for Windows с использованием IBM «Pentium IV 1800». Определяли концентрации следующих ЖК: миристиновой (C14:0), пентадекановой (C15:0), пентадеценной (C15:1), пальмитиновой (C16:0), пальмитолеиновой (C16:1), гептадекановой (C17:0), гептадеценной (C17:1), стеариновой (C18:0), олеиновой (C18:1), линолевой (C18:2 $\omega$ 6),  $\alpha$ -линоленовой (C18:3 $\omega$ 3),  $\gamma$ -линоленовой

Для корреспонденции:

Кушнаренко Наталья Николаевна, канд. мед. наук, зав. каф. внутренних болезней педиатр. и стомат. фак.

Адрес: 672038, Чита, ул. Красноармейская, 90-128

Телефон: 8(3022) 35-43-24

E-mail: natnikkush@rambler.ru

Таблица 1

**Показатели пуринового и углеводного обмена у мужчин с первичной подагрой**

Показатель	Контрольная группа (n = 29)	Больные без ИР (n = 37)	Больные с ИР (n = 43)
Мочевая кислота, мкмоль/л	247,5 [200,0; 293,5]	515,4* [428,9; 645,5]	610,0*, ** [445,0; 660,0]
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,4]	4,7 [4,1; 5,1]	5,3* [4,8; 5,6]
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,4]	5,9* [4,9; 7,0]	6,6*, ** [4,9; 7,3]
Инсулин, мЕд/л	7,9 [6,9; 10,7]	10,3* [10,2; 11,1]	21,6*, ** [18,7; 22,8]
Индекс НОМА, ед	1,52 [1,40; 2,25]	1,97 [1,59; 2,57]	4,77*, ** [4,12; 5,51]

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й перцентили); \* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ); \*\* – достоверность различий по сравнению с группой без ИР ( $p < 0,05$ ).

(C18:3 $\omega$ 6), дигомо- $\gamma$ -линоленовой (C20:3 $\omega$ 6), арахидоновой (C20:4 $\omega$ 6), эйкозапентаеновой (C20:5 $\omega$ 3) и докозапентаеновой (C22:5 $\omega$ 3). Интегральным показателем изменений ЖК является индекс ненасыщенности (ИН), рассчитанный как сумма произведений количества двойных связей в каждой ЖК на ее относительное процентное содержание [4]. В исследование углеводного обмена входило определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина натощак иммуноферментным методом («ELISA», Германия), рассчитывали индекс НОМА [12] – уровень инсулина натощак (в мЕД/мл) · уровень глюкозы натощак (в ммоль/л)/22,5. При уровне инсулина натощак выше 12,5 мЕД/мл диагностировали ГИ, при индексе НОМА выше 2,7 ед. пациентов считали ИР [5]. Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6/0 («StatSoft»). Для оценки различия между несколькими группами применялся критерий Крускала–Уоллиса. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Среди обследованных мужчин с подагрой у 37 показатели индекса НОМА не превышали контрольных значений, у 43 больных диагностирована ГИ и увеличение индекса НОМА более чем в 3 раза по сравнению со здоровыми. У больных подагрой с ИР содержание мочевой кислоты в сыворотке крови превышало показатели у пациентов без ИР и здоровых лиц (табл. 1).

При изучении состава ЖК эритроцитных мембран установлено, что общее содержание насыщенных ЖК кислот у больных первичной подагрой с синдромом ИР достоверно превышало показатели у пациентов без ИР (табл. 2). Установлено, что в группе мужчин, страдающих первичной подагрой в сочетании с ИР по сравнению со здоровыми лицами повышено содержание миристиновой кислоты на 25%, пальмитиновой – на 16%, стеариновой – на 12%, пентадекановой – в 2,4

раза и гептадекановой – в 2,5 раза; при этом содержание пальмитиновой кислоты превышало на 10%, а уровень стеариновой кислоты на 6% показатели у пациентов с подагрой без ИР. Отмечено понижение общего содержания ненасыщенных ЖК в липидах эритроцитных мембран у больных первичной подагрой, при этом наиболее глубокие сдвиги выявлены у пациентов с синдромом ИР. Концентрация мононенасыщенных кислот у больных первичной подагрой в сочетании с ИР была на 12% выше, а ПНЖК – значительно снижена (в 1,5 раза) по сравнению с группой здоровых лиц. Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным был на 42% выше, а отношение ПНЖК к мононенасыщенным в 1,7 раза снижено по сравнению с группой здоровых лиц. В пуле мононенасыщенных кислот у больных первичной подагрой в сочетании с ИР выявлены разнонаправленные сдвиги: установлено повышение уровня пентадеценной (на 61%), гептадеценной (на 16%) и олеиновой (на 14%) кислот и значительное снижение уровня пальмитолеиновой кислоты (в 1,3 раза) по сравнению с показателями у мужчин контрольной группы.

Наиболее выраженные сдвиги у больных первичной подагрой в зависимости от наличия ИР зарегистрированы в пуле ПНЖК. Суммарное количество  $\omega$ -3-ПНЖК у больных первичной подагрой в сочетании с ИР было в 2,4 раза ниже, чем у здоровых и в 1,3 раза ниже, чем у лиц без ИР. При изучении относительного содержания отдельных ненасыщенных ЖК были выявлены достоверные различия между группами пациентов практически по каждой кислоте. Особое внимание обращает на себя снижение концентрации  $\alpha$ -линоленовой кислоты: содержание ее уменьшалось в 3 раза по сравнению с таковым в группе здоровых лиц и на 8% – с пациентами без ИР. Выявлено значительное снижение уровней эйкозапентаеновой (в 1,5 раза) и докозапентаеновой (в 3,3 раза) кислот у больных подагрой в сочетании с ИР по сравнению со здоровыми лицами. Содержание арахидоновой кислоты у больных первичной подагрой в сочетании с ИР было снижено значительно: в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой и на 15% по сравнению с мужчинами без ИР. Концентрация  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот превышала в 1,8 и в 2,3 раза соответственно показатели у здоровых лиц. Коэффициент, характеризующий соотношение  $\omega$ -3/ $\omega$ -6-ПНЖК у больных первичной подагрой с ИР, снижался в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой и на 13% – с показателями у больных без ИР. ИН у больных первичной подагрой в сочетании с ИР был снижен в 1,5 раза по сравнению со здоровыми и на 15% – с больными подагрой без ИР.

Таким образом, состав ЖК эритроцитных мембран у больных первичной подагрой существенно изменяется в зависимости от наличия синдрома ИР. Установлено, что в условиях дефицита ПНЖК, особенно эйкозапентаеновой и докозапентаеновой, нарушается активное поглощение клетками эссенциальных ПНЖК, компенсаторно увеличиваются пассивное поглощение клетками ненасыщенных ЖК, активация липолиза, секреция инсулина [10]. Нарушение углеводного обмена приводит к накоплению в сосудистой стенке конечных продуктов гликирования (AGEs) [15]. Присоединение конечных продуктов гликирования к AGE-рецепторам эндотелиоцитов обусловлено развитием механизмов истощения антиоксидантной клеточной защиты и повышенной генерацией активных форм кислорода

Таблица 2

**Состав жирных кислот липидов эритроцитарных мембран у больных первичной подагрой**

Показатель	Контрольная группа (n = 29)	без ИР (n = 37)	с ИР (n = 43)
C14:0, %	1,13 [1,03; 1,25]	1,34* [1,07; 1,66]	1,41* [1,05; 1,76]
C15:0, %	0,52 [0,50; 0,66]	1,31* [1,17; 2,17]	1,29* [1,19; 2,16]
C15:1, %	0,90 [0,67; 1,12]	1,39* [0,92; 1,64]	1,45* [1,16; 1,64]
C16:0, %	24,86 [22,38; 25,60]	26,50* [25,27; 29,32]	28,95*, *** [27,20; 31,18]
C16:1, %	3,18 [2,20; 3,54]	2,73* [1,86; 3,25]	2,40* [1,58; 3,36]
C17:0, %	0,54 [0,31; 0,63]	1,38* [1,20; 1,63]	1,37* [1,27; 1,44]
C17:1, %	0,94 [0,69; 1,04]	1,26* [0,87; 1,48]	1,09* [0,79; 1,48]
C18:0, %	15,94 [14,25; 16,50]	16,79* [15,94; 17,90]	17,81*, *** [16,64; 19,38]
C18:1, %	15,57 [14,71; 17,09]	17,06* [15,25; 18,08]	17,79*, *** [16,03; 19,04]
C18:2ω6, %	10,30 [9,98; 10,47]	9,90 [9,37; 11,47]	9,82 [9,21; 10,39]
C18:3ω3, %	3,94 [3,39; 4,39]	1,40* [1,21; 2,21]	1,29*, ** [1,21; 1,50]
C18:3ω6, %	1,05 [0,78; 1,70]	1,96* [1,57; 2,66]	1,94* [1,60; 2,57]
C20:3ω6, %	1,01 [0,79; 1,08]	2,42* [2,17; 2,89]	2,33* [1,63; 2,95]
C20:4ω6, %	10,08 [9,25; 11,05]	5,02* [4,29; 6,35]	4,28*, *** [3,30; 4,92]
C20:5ω3, %	4,23 [3,97; 5,14]	3,02* [2,49; 3,99]	2,89*, ** [2,43; 3,36]
C22:5ω3, %	6,18 [3,83; 7,97]	2,56* [2,09; 3,34]	1,88*, *** [1,59; 2,52]
∑ насыщенных кислот (НК)	42,51 [40,25; 43,95]	48,22* [46,73; 50,93]	51,20*, *** [48,78; 54,29]
∑ ненасыщенных кислот (ННК)	57,49 [55,93; 59,75]	51,78* [49,07; 53,27]	48,80*, *** [45,71; 51,22]
∑ моноеновых кислот (МК)	20,59 [19,11; 21,68]	22,64* [21,09; 23,55]	22,99*, ** [21,09; 24,54]
∑ полиеновых кислот (ПК)	37,64 [35,45; 39,46]	28,94* [25,84; 31,03]	24,83*, *** [22,63; 27,23]
∑ ω3 кислот	15,09 [13,42; 16,33]	7,96* [6,96; 9,51]	6,08*, *** [5,46; 7,19]
∑ ω6 кислот	22,38 [21,26; 23,29]	19,88* [18,37; 21,68]	18,69*, *** [16,88; 19,95]
НК/ННК, ед.	0,74 [0,67; 0,78]	0,93* [0,88; 1,04]	1,05*, *** [0,95; 1,19]
ПК/МК, ед.	1,80 [1,70; 2,01]	1,28* [1,16; 1,46]	1,06*, *** [0,99; 1,23]
ω3ω6, ед.	0,66 [0,57; 0,73]	0,39* [0,33; 0,45]	0,34*, *** [0,30; 0,38]
ИН, ед.	154,2 [146,33; 165,85]	118,85* [105,56; 126,19]	101,36*, *** [95,27; 110,35]

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ); \*\* – достоверность различий по сравнению с группой без ИР ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – достоверность различий по сравнению с группой без ИР ( $p < 0,001$ ).

[15]. В условиях окислительного стресса AGE-активированные эндотелиоциты экспрессируют молекулы межклеточной адгезии (E-селектин, ICAM-1), прокоагулянтный фактор (PTF), инсулиноподобный фактор роста (IGF)-1, цитокины, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [14] и прогрессированию атерогенеза [10]. Кроме того, окислительный стресс может усугублять дефицит определенных ПНЖК в связи с их интенсивным использованием в качестве субстратов перекисного окисления липидов [8]. Процессы перекисного окисления липидов у больных первичной подагрой активированы, что было показано нами ранее [11].

Для установления патогенетических взаимосвязей изменений в составе жирных кислот мембран эритроцитов с показателями углеводного обмена у больных первичной подагрой проведен корреляционный анализ. Установлена прямая корреляционная связь индекса НОМА с уровнями пальмитиновой, стеариновой и дигомо-γ-линоленовой кислот (коэффициент корреляции от 0,31 до 0,41;  $p < 0,01$ ) и отрицательная – с уровнями арахидоновой, эйкозопентаеновой и докозопентаеновой кислот (коэффициенты корреляции от -0,29 до -0,44;  $p < 0,01$ ). Установлено, что концентрация инсулина сыворотки крови находилась в обратной взаимосвязи с уровнями арахидоновой, эйкозопентаеновой и докозопентаеновой кислот (коэффициенты корреляции от -0,31 до -0,54,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, у больных, страдающих подагрой, выявлены существенные изменения состава ЖК мембран эритроцитов, наиболее выраженные при наличии синдрома ИР, которые могут вносить существенные изменения в формирование сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеев М. С., Барскова В. Г., Ильиных Е. В., Насонова В. А. // Клин. геронтол. – 2005. – № 4. – С. 30–41.
2. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Караулова Ю. Л. // Клин. фармакол. и тер. – 2002. – № 11. – С. 32–39.
3. Насонова В. А., Барскова В. Г. // Consilium medicum. – 2002. – № 8. – С. 400–402.
4. Новгородцева Т. П., Караман Ю. К., Антонюк М. В., Жукова Н. В. // Клин. мед. – 2009. – № 5. – С. 33–37.
5. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. – М., 2007.
6. Титов В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза. – М., 2002.
7. Титов В. Н., Лисицын Д. М. // Клин. лаб. диагн. – 2005. – № 3. – С. 3–9.
8. Титов В. Н., Лисицын Д. М., Разумовский С. Д. // Клин. лаб. диагн. – 2005. – № 4. – С. 3–10.
9. Титов В. Н., Аранбаева А. А., Кухарчук В. В. // Клин. лаб. диагн. – 2006. – № 1. – С. 1–8.
10. Титов В. Н., Дугин С. Ф., Дмитриев В. А., Копылов М. А. // Клин. лаб. диагн. – 2006. – № 11. – С. 3–12.
11. Щербаков О. А., Говорин А. В., Кушнарченко Н. Н., Губанова М. В. // Дальневосточный мед. журн. – 2010. – № 4. – С. 15–18.
12. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
13. Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z. // Metabolism. – 2001. – Vol. 50, N 4. – P. 393–398.
14. Wendelhag I., Fagerberg B., Hulthe J. et al. // J. Intern. Med. – 2002. – Vol. 252, N 4. – P. 305–313.
15. Yan S. F., Ramasamy R., Naka Y. et al. // Circ. Res. – 2003. – Vol. 93. – P. 1159–1169.

Поступила 06.06.11