

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ ТИРЕОТОКСИКОЗА

О.В. Серебрякова, А.В. Говорин, В.И. Просяник, Е.В. Бакшеева

Читинская государственная медицинская академия

В последние годы отмечается рост частоты заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся синдромом тиреотоксикоза [9]. Гиперпродукция тиреоидных гормонов оказывает неблагоприятное влияние на функциональное состояние миокарда [13]. Известно, что процессы диастолического расслабления протекают со значительной затратой энергии [10]. Одним из основных источников образования энергии в миокарде являются жирные кислоты, которые обеспечивают 60–70% энергозатрат сердца [5]. Возникновение дисбаланса в субстратном метаболизме миокарда является одним из звеньев патогенеза формирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных с гипертонической болезнью [4]. Трудов, посвященных изучению жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка на фоне тиреотоксикоза, в литературе нет.

Целью настоящего исследования было изучение фракционного состава жирных кислот липидов мембран эритроцитов у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка, развившейся на фоне тиреотоксикоза.

Изучен фракционный состав жирных кислот липидов мембран эритроцитов у 38 пациентов с синдромом тиреотоксикоза (у 26 без диастолической дисфункции левого желудочка — ДДЛЖ, у 12 с таковой) и у 12 здоровых лиц. Больные находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении областной клинической больницы г. Читы. В исследование не включали больных с другой эндокринной патологией, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, онкологическими заболеваниями, беременными. Средний возраст обследованных составлял $36,3 \pm 10,7$ года. Всем пациентам про-

водилось общеклиническое обследование. Синдром тиреотоксикоза был верифицирован путем определения тиреоидного статуса: свободный тироксин — свыше 23,2 пмоль/л, тиреотропный гормон — менее 0,34 мкМЕ/мл. Эхокардиографическое исследование выполнялось по методике Американской ассоциации эхокардиографии на аппарате "Acuson-Sequoia"-512 (США). Диастолическую функцию левого желудочка оценивали на основании исследования трансмитрального потока методом доплеровской эхокардиографии из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного (стрибуемого) объема между створками митрального клапана. Путем ЭхоКГ у 12 больных выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ).

В липидах мембран эритроцитов крови определяли содержание следующих высших жирных кислот: миристиновой ($C_{14:0}$), пентадекановой ($C_{15:0}$), пентадеценовой ($C_{15:1}$), пальмитиновой ($C_{16:0}$), пальмитоолеиновой ($C_{16:1}$), гептадекановой ($C_{17:0}$), гептадеценовой ($C_{17:1}$), стеариновой ($C_{18:0}$), олеиновой ($C_{18:1}$), линолевой ($C_{18:2\omega6}$), α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$), γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$), дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$), арахидоновой ($C_{20:4\omega6}$), эйкозапентаеновой ($C_{20:5\omega3}$) и докозапентаеновой ($C_{22:5\omega3}$). Экстракцию липидов из эритроцитов крови и метилирование жирных кислот осуществляли по методу К. М. Синяк и др. [8]. Обсчет и идентификацию пиков производили с помощью программно-аппаратного комплекса "Analytica for Windows" с использованием IBM Pentium IV 1800. Исследование проводили до начала терапии и через 21 день лечения. Все пациенты получали тиреостатики (тиамазол в средней дозе 30 мг/сут) и β -адреноблокаторы (метопролол в дозе 50 мг/сут). Статистическую обработку данных производили

с помощью программы "Biostat". При сравнении нескольких групп вычисляли критерий Крускала–Уоллиса, а затем группы попарно сопоставляли при помощи вычисления критерия Данна. При сравнении групп до и после лечения применяли коэффициент Уилконсона. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — стандартное отклонение. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [3].

Как видно из данных таблицы, у всех пациентов с тиреотоксикозом выявлены увеличение общего содержания насыщенных и снижение суммарной концентрации ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) липидов мембран эритроцитов. Сумма насыщенных жирных кислот (НЖК) превышала контроль на 15,5% ($p < 0,001$) у больных 1-й группы и на 21,2% ($p < 0,001$) из 2-й. Общее содержание ННЖК было ниже показателя контрольной группы на 11,3% ($p < 0,001$) и 12,8% ($p < 0,001$) в 1 и 2-й группах соответственно. Тиреостатическая терапия не повлияла на содержание НЖК и ННЖК липидов мембран эритроцитов у больных тиреотоксикозом.

При анализе фракционного состава НЖК при синдроме тиреотоксикоза отмечалось увеличение практически всех исследуемых жирных кислот, за исключением стеариновой. Только у пациентов с ДДЛЖ на фоне тиреотоксикоза ее содержание превышало контроль на 16,5% ($p < 0,005$) и после лечения не отличалось от результатов здоровых лиц. У больных с ДДЛЖ выявлено высокое содержание пентадекановой (в 3 раза выше контроля; $p < 0,001$) и гептадекановой (в 4,5 раза) кислот. Во фракционном составе ННЖК липидов мембран эритроцитов выявлено уменьшение содержания полиеновых жирных кислот (ПНЖК) до 83,6% ($p < 0,001$) у больных 1-й группы и до 81,6% ($p < 0,001$) у пациентов с ДДЛЖ. Сумма моноеновых жирных кислот не отличалась от показателей контрольной группы.

Снижение содержания полиеновых жирных кислот происходило преимущественно за счет уменьшения содержания ω_6 -ПНЖК. Наиболее значительно (до $3,99 \pm 1,41\%$) изменялось содержание арахидоновой кислоты у пациентов

1-й группы до лечения (у здоровых — $13,86 \pm 2,07\%$). После лечения оно увеличилось в обеих группах, но показателя здоровых лиц не достигало.

При синдроме тиреотоксикоза отмечалось увеличение отношения НЖК/ННЖК у пациентов 1-й группы на 30,1% ($p < 0,001$) и во 2-й группе на 34,2% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Отношение полиеновых жирных кислот к моноеновым кислотам имело тенденцию к снижению. Выявлено увеличение коэффициента ω_3/ω_6 -ПНЖК по сравнению с контролем в 1,9 раза и в 1 и 2-й группах в 1,7 раза.

При гиперфункции щитовидной железы происходит активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к повышенному выбросу катехоламинов. Следствием этого процесса являются активация тканевых липаз, увеличение гидролиза триглицеридов, приводящее к повышению содержания свободных жирных кислот [4]. Полученные в ходе нашего исследования результаты свидетельствуют о повышении содержания НЖК у больных тиреотоксикозом и согласуются с данными других авторов [12]. Увеличение содержания НЖК может быть связано как с развитием синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом [1], так и с уменьшением транспорта жирных кислот в митохондрии за счет снижения уровня карнитина в миокарде [2].

Выявлено значительное снижение содержания ННЖК в основном за счет уменьшения суммарной концентрации полиеновых кислот. Это можно объяснить использованием их в качестве преимущественно субстрата для процессов перекисного окисления липидов, которые активируются при синдроме тиреотоксикоза [7,11]. В литературе встречаются данные о предпочтительном использовании ПНЖК в процессах энергообразования в миокарде [6].

При изучении фракционного состава жирных кислот обнаружено выраженное снижение концентрации арахидоновой кислоты в липидах мембран эритроцитов. С учетом повышения концентрации дигомо- γ -линоленовой кислоты — предшественницы арахидоната, можно предположить сни-

Жирнокислотный состав эритроцитов (в %) в крови больных тиреотоксикозом и диастолической дисфункцией левого желудочка (M±SD)

Шифр кислоты	Контроль n=12	Тиреотоксикоз без ДД (1-я группа) n=26		Тиреотоксикоз с ДД (2-я группа) n=12	
		до лечения	20-21-й день лечения	до лечения	20-21-й день лечения
C14:0, %	1,19±0,24	1,94±0,91*	1,61±0,7	2,02±0,81*	1,3±0,16#
C15:0, %	0,50±0,41	1,45±0,48*	1,73±0,58*	1,92±0,46*&	1,99±0,55*
C15:1, %	0,80±0,33	1,26±0,48*	1,66±0,48*#	1,67±0,53*&	1,29±0,6*
C16:0, %	24,86±2,39	27,77±2,8*	25,09±2,12#	28,25±1,59*	25,46±0,84#
C16:1, %	2,99±0,62	2,94±1,60	3,36±1,57	3,0±0,77	2,69±0,84
C17:0, %	0,34±0,09	1,48±0,67*	1,44±0,52*	1,54±0,46*	1,33±0,2*
C17:1, %	0,86±0,13	1,07±0,38	1,15±0,63	1,25±0,49*	1,23±0,69*
C18:0, %	15,20±1,39	15,94±1,67	16,13±2,13	17,7±2,02*&	16,65±2,31
C18:1, %	16,57±2,35	15,43±2,5	16,97±2,29#	14,62±3,06	15,95±1,72
C18:2ω6, %	10,24±1,22	9,18±1,35*	11,58±2,02*#	8,59±2,01*	11,89±3,46#
C18:3ω3, %	3,07±0,17	1,33±0,76*	2,28±0,8*#	1,13±0,29*	1,18±0,73*\$
C18:3ω6, %	1,05±0,76	2,63±1,03*	1,7±0,52*#	2,90±0,38*	1,93±0,91*#
C20:3ω6, %	0,82±0,48	2,58±0,89*	2,36±1,05*	3,12±0,64*&	2,18±0,83*#
C20:4ω6, %	13,86±2,07	3,99±1,41*	5,99±1,24*#	3,43±1,05*	5,64±2,3*#
C20:5ω3, %	3,23±0,91	5,05±1,59*	3,07±1,11#	5,29±1,23*	4,05±1,76
C22:5ω3, %	4,42±1,78	5,39±1,67*	4,59±1,08#	5,45±2,26	4,89±1,01
Σ насыщ. к-т	42,09±2,14	48,6±3,62*	47,02±2,66*	51,44±1,93*&	46,73±2,58*#
Σ ненасыщ. к-т	57,91±2,14	51,39±3,62*	52,92±2,58*	50,5±2,03*	53,26±2,58*#
Σ моноеновых	21,22±2,16	20,71±3,45	21,36±2,84 #	20,55±3,07	21,47±0,91
Σ полиеновых	36,69±2,32	30,68±3,01*	29,55±2,33*	29,94±1,19*	31,8±2,13*#
Σω3 к-т	10,72±1,16	12,28±2,25*	9,89±1,72#	11,88±2,1	10,13±4,43
Σω6 к-т	25,97±2,15	15,76±2,26*	21,65±2,45*#	18,05±2,43*&	21,66±5,3*
Насыщ./ненас. ед.	0,73±0,05	0,95±0,13*	0,89±0,09*	0,98±0,07*	0,88±0,08*#
Поли/моно, ед.	1,73±0,25	1,52±0,32	1,51±0,37	1,49±0,30	1,48±0,49
ω3/ω6, ед.	0,41±0,06	0,79±0,16*	0,37±0,10#	0,68±0,22*	0,51±0,29

* Достоверность различий по сравнению с контролем; # до и после лечения; & между 1 и 2-й группами до лечения; \$ – между 1 и 2-й группами после лечения.

жение активности фермента Δ5-десатуразы, ответственного за конверсию дигомо-γ-линоленовой кислоты в арахидоновую [14].

Суммарное содержание ω3-жирных кислот практически не отличалось от контрольных показателей, но при изучении фракционного состава жирных кислот выявлено неблагоприятное снижение содержания α-линоленовой кислоты. Данная кислота является незаменимой для организма человека, так как в последующем она пре-

вращается в эйкозапентаеновую и докозапентаеновую кислоты, играющие важную роль в процессах тромбообразования и вазодилатации [15]. Из полученных результатов следует, что при синдроме тиреотоксикоза отмечается усиление образования данных кислот из α-линоленовой.

Таким образом, при синдроме тиреотоксикоза наблюдаются значительные изменения жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов. Дисбаланс в жир-

нокислотном составе отмечается уже при манифестном течении заболевания, когда отсутствуют клинические признаки поражения миокарда. Более выраженные изменения наблюдаются у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка. Достижение эутиреоидного состояния не приводит к нормализации показателей, что оказывает, вероятно, неблагоприятный эффект на дальнейшее течение заболевания и ведет к прогрессированию поражения миокарда при тиреотоксикозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакиева Е.В., Говорин А.В., Просьяник В.И. и др. // Кардиоваск. тер. и профилактик. – Томск, 2004. – № 4. – С.44.
2. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. – Екатеринбург, 1994.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 1990.
4. Говорин А.В., Филев А.П. Гипертоническое сердце: механизмы развития, диагностика, применение β -адреноблокаторов. – Чита, 2006.
5. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. – М., 1986.
6. Оти Л.Х. Физиология и патофизиология сердца./ Под ред. Н. Сперелакиса. – М., 1990. – Т.2.– С. 7–63.
7. Родионова Т.И., Костенко М.А. // Пробл. эндокринолог. – 2003. – № 5. – С. 42–45.

8. Сияк К.М., Оргель М.Я., Крук В.И. // Лаб. дело. – 1976. – № 1. – С. 37–41.
9. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.). СПб, 2002.
10. Титов В. Н. // Кардиология. – 1998. – № 1. – С. 43–49.
11. Тишенкина Р.С., Филоненко Т.А., Древаль А.В. и др. // Пробл. эндокринолог. – 2000. – № 6. – С. 26 – 28.
12. Туракулов Я.Х., Абидов А.А., Рахимджанова М.Т. // Вопр. мед. химии. – 1973. – № 11. – С. 212 – 214.
13. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. // Клин. Экспер. тиреолог. – 2006. – № 1(4). – С. 21–31.
14. Olivieri O., Lombardi S., Russo C. et al. // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 585 – 592.

Поступила 03.05.07.

COMPOSITION OF ERYTHROCYTE MEMBRANE LIPID ACIDS IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION WITH THYROTOXICOSIS

O.V. Serebryakova, A.V. Govorin, V.I. Prosyaniak, E.V. Baksheeva

Summary

Acid composition of erythrocyte membrane lipids in patients with thyrotoxicosis and left ventricular diastolic dysfunction was studied. An increase in the sum of saturated fatty acids and decrease in unsaturated, mostly fraction of polyene fatty acids, were found. The biggest decline was noted in the level of arachidonic acid. The usage of traditional thyrostatic therapy did not normalize the studied indexes.

УДК 577.164.175:616.411:577.113.7:577.115.3

ИЗМЕНЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ДНК-СВЯЗАННЫХ ЛИПИДОВ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС ПРИ ФОЛАТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ КАК РЕЗУЛЬТАТ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМНОЙ ДНК

Р. И. Жданов, А. С. Крюков, Н. Б. Стражевская, А. С. Шмырина,
И. И. Салафутдинов, М. Я. Ибрагимова, А. Краус, В. Лоренц

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (директор – акад. РАМН,
проф. А.А. Кубатиев), г. Москва, Институт химии пищи
и окружающей среды, Университет им. М. Лютера, г. Халле (Заале), Германия

Гипергомоцистеинемия является следствием нарушения метаболизма метионин/цистеин и вызывается дефицитом витаминов В₆, В₁₂ и фолата. Гомоцистеин (ГЦ) — продукт естественной деградации незаменимой аминокислоты метионина, обладает рядом токсических свойств. Высокий уровень ГЦ в сыворотке крови — это важный и независимый фактор риска развития атеросклероза, тромбоза вен и других сердечно-сосудистых заболеваний [12], а также при

таких нейродегенеративных нарушениях, как болезнь Альцгеймера [9] и Паркинсона [5]. Предполагается, что ГЦ может действовать как прооксидант, так как метаболизм и аутоокисление ГЦ идут параллельно при образовании свободных радикалов кислорода [4].

Было обнаружено [7], что образование микроядер и индекс генетических повреждений в лимфоцитах человека прямо коррелируют с уровнем ГЦ плазмы, но обрат-