

Особенности липидного спектра мембран эритроцитов у детей, больных муковисцидозом

Т.И.Туркина[✉], С.Н.Щербо, М.И.Савина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

[✉]ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, Россия, 117997. kldkaf@yandex.ru

Резюме

Целью работы явилось изучение патогенетически значимых биохимических параметров метаболизма липидов эритроцитарных мембран у 36 детей в возрасте 7–15 лет, больных муковисцидозом (МВ). В качестве группы сравнения обследованы 20 здоровых детей того же возраста. Комплекс методов обследования больных МВ включал определение липидного спектра мембран эритроцитов методом тонкослойной хроматографии липидов. У детей с МВ соотношение фракций липидов мембран эритроцитов нарушается в зависимости от степени тяжести заболевания и наличия осложнений. Выявленные нами изменения липидного состава биомембран указывают на формирование дисфосфолипидного синдрома, обуславливают нарушение проницаемости, осмотической резистентности, энергетики клеток организма и приводят к формированию специфических осложнений. Представленные материалы показывают перспективность дальнейшего изучения метаболических нарушений при МВ у детей для понимания сущности этого заболевания и разработки обоснованной гипоплипидемической и мембраностабилизирующей терапии.

Ключевые слова: дети; муковисцидоз; метаболизм липидов; эритроцитарная мембрана.

Для цитирования: Туркина Т.И., Щербо С.Н., Савина М.И. Особенности липидного спектра мембран эритроцитов у детей, больных муковисцидозом. Трудный пациент. 2021; 19 (1): 48–50. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-48-50

Erythrocyte Membrane Lipid Composition in Children with Cystic Fibrosis

Tatiana I. Turkina[✉], Sergey N. Scherbo, Marina I. Savina

Pirogov Russian National Research Medical University

[✉]1 Ostrovitianov st., Moscow, 117997 Russia. kldkaf@yandex.ru

Abstract

The aim of present study was to investigate pathogenetically important biochemical parameters of lipid metabolism in erythrocytic membranes in 36 children aged 7–15 with cystic fibrosis (CF). The control group consisted of 20 healthy children of the same age. Examination included determination of RBC membrane lipid spectrum by thin-layer lipid chromatography. Lipid fraction ratio in children with CF was disturbed depending on the CF severity and the presence of complications. Changes in biomembrane lipid composition indicate the formation of dysphospholipid syndrome, cause disturbance of permeability, osmotic resistance, and cell energy, as well as lead to the development of specific complications. The presented materials show that further study of metabolic disorders in children with CF is important for understanding the essence of this disease and the development of grounded lipid-lowering and membrane-stabilizing therapy.

Keywords: children, cystic fibrosis, lipid metabolism, erythrocytic membrane.

For citation: Turkina T.I., Scherbo S.N., Savina M.I. Erythrocyte Membrane Lipid Composition in Children with Cystic Fibrosis. Trudny Patient = Difficult Patient. 2021; 19 (1): 48–50. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-48-50

Введение

В настоящее время большинство заболеваний у детей рассматриваются как состояния, сопряженные с поражением клеточных мембран, являющихся одним из основных компонентов клетки или структурно-функциональной единицы многоклеточного организма. Возможность использования мембран эритроцитов крови для оценки функционирования клеток при муковисцидозе (МВ) позволяет рассматривать в них характер нарушений липидного обмена.

МВ – широко распространенное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора проводимости МВ), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу [1]. На современном этапе проблема МВ приобрела медико-социальное значение в связи с возможностью ранней диагностики, увеличением продолжительности жизни больных на фоне новых подходов к

лечению. Научные исследования в области генетики, эпидемиологии, совершенствования терапии и реабилитации при МВ способствуют улучшению качества жизни больных и увеличению ее продолжительности.

Определяющим для жизни больных МВ является характер и степень поражения легких, а также желудочно-кишечного тракта, прежде всего поджелудочной железы и печени. Поражение поджелудочной железы при МВ ведет не только к нарушению поступления в организм важнейших питательных веществ (в первую очередь липидов), но и к изменению эндогенных процессов регуляции углеводного и липидного обмена. Поражение при МВ легких, поджелудочной железы и печени – органов, непосредственно участвующих в метаболизме липидов и углеводов, усугубляет эти расстройства.

Большая распространенность МВ в детском возрасте, его тяжелое и прогрессирующее течение являются объективными факторами для более углубленного изучения патогенеза этого заболевания [2].

Спектр липидов мембран эритроцитов у детей, больных МВ RBC membrane lipid spectrum in children with cystic fibrosis					
Группы детей	Спектр липидов, %				
	ФЛ	СХ	НЭЖК	ТГ	ЭХ
1-я (n=13)	31,20±3,11 ²	43,43±1,78	2,76± 0,53	3,73± 1,27	18,88±2,6
2-я (n=23)	30,31± 3,26	49,96±3,60	3,50± 1,08	3,06± 1,42	13,17±4,01
3-я (n=11)	31,04±2,73	45,97±1,39	2,62± 0,48	3,32 ±1,07	17,05±2,36
4-я (n=7)	28,4 ± 2,64	46,42±2,35	2,63±0,57	2,86±1,08	19,63 ±2,95
Здоровые (n=20)	51,52±0,91	41,80±1,10	1,16± 0,65	0,73± 0,65	5,01±0,63

Примечание. ¹p<0,05; ²p<0,001 по сравнению с группой здоровых детей.
Note. ¹p<0,05; ²p<0,001 compared with the group of healthy children.

Поэтому вопрос о морфофункциональных изменениях клеточных мембран и механизмах их повреждения при МВ у детей приобретает самостоятельное значение.

Функциональное состояние эритроцитов при этом заболевании практически не изучено. Комплексное исследование липидного спектра мембран эритроцитов у этого контингента детей также не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей липидного обмена клеточных мембран эритроцитов при МВ у детей.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 36 детей с МВ в возрасте 7–15 лет. При оценке по шкале Швахмана–Брасфилда в модификации С.В.Рачинского и Н.И.КапрANOVA среднетяжелое течение МВ диагностировано у 36,1% больных (1-я группа), преобладало тяжелое течение заболевания с ранней манифестацией кишечного и респираторного синдрома у 63,8% больных (2-я группа). У многих пациентов тяжесть заболевания усугублялась присоединением осложнений МВ: билиарный цирроз печени – у 30,5% (3-я группа), желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – у 19,4% (4-я группа). В качестве сравнения обследованы 20 здоровых детей того же возраста. Были изучены показатели липидного обмена мембран эритроцитов у больных МВ.

С этой целью применяли метод тонкослойной хроматографии для определения липидного спектра мембран эритроцитов у детей в зависимости от тяжести течения МВ и наличия осложнений: спектр липидов – фосфолипиды (ФЛ), свободный холестерин (СХ), незэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), триглицериды (ТГ), эфиры холестерина (ЭХ). Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета статистических программ Stat Soft 6,0.

Результаты и обсуждение

Нарушения липидного обмена у больных МВ, проявляющиеся изменениями липидной фазы мембран эритроцитов, имели как общие черты, так и индивидуальные особенности в каждой группе. Результаты показали, что такие изменения нарастают параллельно с ростом степени тяжести заболевания (таблица).

Так, у детей со среднетяжелым течением МВ (1-я группа) отмечалось уменьшение относительного содержания общего количества ФЛ, увеличение концентрации ЭХ ($p \leq 0,001$ и $p \leq 0,001$, соответственно) по сравнению с уровнем такового у здоровых детей. Коэффициент отношения ХС/ФЛ составил 1,97 (в норме – 0,91).

Наиболее выраженные нарушения жирового обмена были выявлены у детей с тяжелым течением МВ, а также при МВ, осложненным циррозом печени (2- и 3-я группы). В обеих группах отмечалось

уменьшение концентрации ФЛ ($p \leq 0,001$), увеличение содержания СХ и ЭХ, которые в совокупности с гиперкетонемией обуславливали общую интоксикацию организма и способствовали мембранолитическим процессам. Коэффициент отношения ХС/ФЛ в 2 раза превышал нормальные значения. Повышение холестерина в мембранах эритроцитов в условиях гипоксии, сопутствующей МВ, на фоне активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), может свидетельствовать об увеличенном потреблении данной фракции в свободно радикальных реакциях.

У детей с МВ, осложненным циррозом печени, была повышена концентрация ТГ ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой здоровых детей, что свидетельствовало о включении механизмов долговременной адаптации (благодаря переключению обмена веществ с преимущественно углеводного на преимущественно липидный) с последующим развитием хронической стрессовой реакции, при которой с целью энергообеспечения происходит мобилизация ТГ из депо. Если активность ПОЛ превышает физиологические потребности, то под влиянием «окислительного стресса» развивается мембранная патология. При сильных и длительных стрессовых реакциях, когда истощается потенциал антиоксидантных систем, активизируется свободно-радикальное окисление липидов, в результате чего возникает разобщение окисления с фосфорилированием, индуцируется аутокаталитическая деструкция мембран и хроматина. Основными повреждающими факторами становятся незэтерифицированные жирные кислоты, которые накапливаются вследствие избыточного гидролиза ФЛ. В мембранах повышается содержание ФЛ с насыщенными жирными кислотами. «Жидкость» мембран уменьшается.

Отмеченное увеличение содержания ХС в эритроцитах у детей с тяжелым течением МВ и в группе детей, больных МВ, осложненным циррозом печени, сопровождалось усилением процессов его эстерификации ($p \leq 0,001$ и $p \leq 0,001$, соответственно). Повидимому, при МВ имеет место повышение активности фосфолипаз А₁ и А₂, под влиянием которых образуются довольно токсичные жирные кислоты и еще более агрессивные лизоформы фосфолипидов. Накопление их в эритроцитах приводит к заметным нарушениям формы клетки и стабильности мембран вплоть до гемолиза эритроцитов.

Исследование липидного состава мембран эритроцитов у детей с МВ выявило ряд особенностей становления липидного метаболизма в зависимости от такого осложнения, как ЖБК (4-я группа): отмечалось достоверное уменьшение процентного содержания ФЛ ($p \leq 0,001$) и увеличение концентрации ЭХ ($p \leq 0,001$). Такое изменение фракционного состава липидов, по-видимому, обуславливает неполноценность ферментных систем у больных МВ и снижение липотропного эффекта в печени. Нарушение

физико-химического состава желчи у больных МВ ведет к замедлению печеночно-кишечного кругооборота желчи и создает условия для развития холестатического синдрома, что приводит к глубоким нарушениям на уровне гепатоцитов, свидетельством которых является измененный липидный спектр мембран эритроцитов. Сопутствующая МВ хроническая интоксикация существенным образом влияет на обмен фосфолипидов клетки, следствием чего, по-видимому, является изменение антиоксидантной активности мембранных фосфолипидов. Повышение молярного отношения ХС/ФЛ более, чем в 2,5 раза у этой группы больных приводит к изменению текучести липидной фазы клетки и нарушению ее функциональных свойств.

Заключение

У обследованных нами больных МВ в связи с панкреатической недостаточностью происходит нарушение всасывания липидов, которое ведет к возникновению дислипидемии и изменению спектра биологических мембран. Так, в норме основными липидными компонентами мембран эритроцитов являются ФЛ и ХС. При МВ они заменяются нейтральными липидами и лизоформами, делая конструкцию мембран более жесткой и ломкой. Функции такой мембраны нарушаются. В частности, она хуже сохраняет трансмембранное распределение ионов. Недостаточность энергообеспечения клеток при МВ способствует ослаблению антиоксидантных систем и накоплению перекисей липидов, являющихся ингибиторами тканевого дыхания. Та-

ким образом, у детей с МВ соотношение фракций липидов мембран эритроцитов нарушается в зависимости от степени тяжести заболевания и наличия осложнений. Выявленные изменения липидного состава биомембран указывают на формирование дисфосфолипидного синдрома, обуславливают нарушение проницаемости, осмотической резистентности, энергетики клеток организма и приводят к формированию специфических осложнений. Представленный материал показывает перспективность дальнейшего изучения метаболических нарушений при МВ у детей для разработки обоснованной гиполипидемической и мембраностабилизирующей терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Никифорова А.И., Абрамов Д.Д., Зобкова Г.Ю., Горяинова А.В., Семькин С.Ю., Донникова А.Е. Определение мутаций гена CFTR у детей с муковисцидозом. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2018; 3: 36–4. [Nikiforova A.I., Abramov D.D., Zobkova G.Y., Gorianova A.V., Semikin S.Y., Donnikova A.E. Opredelenie mutaciy gena CFTR u detei s mukoviscidozom. Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2018; 3: 36–4. (in Russian)]
- Баранов А.А., Намазова –Баранова Л.С., Симонова О.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А Красовский С.А. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 589–604. [Baranov A.A., Namazova – Baranova L.C., Simonova O.I., Kashirskaya N.Y., Roslavtseva E.A., Krasovskiy S.A. Sovremennye predstavleniy o diagnostike i lechenii detei s mukoviscidozom. Pediatricheskay farmakologiy. 2015; 12 (5): 589 – 604. (in Russian)]

Информация об авторах / Information about the authors

Туркина Татьяна Ивановна – д.б.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия

Щербо Сергей Николаевич – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия

Савина Марина Ивановна – д.б.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия

Tatyana I. Turkina – D. Sc. in Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Sergey N. Shcherbo – D. Sc. in Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Marina I. Savina – D. Sc. in Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 25.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2020