

ПСИХИАТРИЯ

УДК 616. 895. 87: [616. 153. 915: 543. 87: 612. 112. 91. 014. 3] – 07 (045)

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Е.В. Колесниченко – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, ассистент кафедры психиатрии; **В.Б. Вильянов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, заведующий кафедрой психиатрии, профессор, доктор медицинских наук. E-mail: elena7610@yandex.ru

Изучены особенности липопероксидации, активность антиоксидантных систем и уровень мозгового нейротрофического фактора у больных параноидной шизофренией. Показана взаимосвязь изучаемых показателей с типом течения, длительностью заболевания и гендерным фактором.

Ключевые слова: шизофрения, перекисное окисление липидов, мозговой нейротрофический фактор.

FEATURES OF LIPID PEROXIDATION AND NEUROTROPHIC REGULATION IN PATIENTS SUFFERING FROM PARANOID SCHIZOPHRENIA

E.V. Kolesnichenko – Saratov State Medical University, Department of Psychiatry, Assistant; **V.B. Vilyanov** – Saratov State Medical University, Head of Department of Psychiatry, Professor, Doctor of Medical Science. E-mail: elena7610@yandex.ru

The article deals with the features of lipid peroxidation, activity of the antioxidative systems and level of brain-derived neurotrophic factor in patients with paranoid schizophrenia. Present study indicates associations between the studied parameters and type of progression, duration of disease and gender of patients.

Key words: schizophrenia, lipid peroxidation, brain-derived neurotrophic factor.

Актуальность исследования. Парадигма, положенная в основу многих исследований психопатологических нарушений при шизофрении, предполагает существование внутренней взаимосвязи широкого комплекса морфологических, биологических и психических процессов, не раскрываемой через анализ клинических проявлений изменения психики данной категории больных. Современный этап в изучении шизофрении характеризуется значительным расширением исследований, направленных на выявление биологических процессов, определяющих её возникновение и развитие. В настоящее время подтверждено наличие органического мозгового процесса при шизофрении, выходящего за рамки постулируемых дофаминовой гипотезой транссмиттерно-рецепторных сдвигов. Предполагается важная роль нарушения перекисного окисления липидов (ПОЛ) в повреждении мембран нейронов при шизофрении [2, 3, 6]. Некоторые исследователи говорят о причастности мозгового нейротрофического фактора к нейропластическим изменениям мозговой ткани, встречающимся при данной психической патологии [7]. Неадекватная нейротрофическая поддержка в период развития мозга приводит к структурной дезорганизации, а у взрослых индивидуумов может являться

основным механизмом, ведущим к уменьшению способности мозга к адаптивным изменениям и увеличивающим уязвимость к нейротоксическому повреждению [5]. Несмотря на общность выводов большинства исследователей о существенном вкладе клеточной патологии в патогенез шизофрении, недостаточно выяснена взаимосвязь этих нарушений с клиническими проявлениями болезни. Остаётся перспективным изучение маркеров клеточной патологии, в том числе процессов пероксидации и нейропротекции у больных шизофренией в контексте клинико-терапевтических закономерностей.

Материалы и методы. Было проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование больных шизофренией на базе кафедры психиатрии и ЦНИЛ Саратовского государственного медицинского университета.

Исходным материалом для исследования явились результаты стационарного наблюдения за больными параноидной шизофренией, находившимися в клинике психиатрии Саратовского государственного медицинского университета по поводу обострения заболевания. Лабораторным материалом являлась периферическая кровь больных, взятая из кубитальной вены утром натощак. Обследованы 103 больных ши-

зофренией и 40 психически и соматически здоровых лиц. Возраст пациентов варьировал от 18 до 49 лет (50 мужчин и 53 женщин). Такой возрастной диапазон был выбран во избежание возрастных патопластических влияний на изучаемые лабораторные показатели. Исследование пациентов проводилось на фоне клинически выраженного обострения шизофренического процесса непосредственно при госпитализации в психиатрический стационар до назначения лекарственных средств при отсутствии анамнестических сведений о применении психотропных лекарственных средств в течение 3 недель и более, предшествовавших госпитализации, в удовлетворительном соматическом состоянии.

У 40 пациентов (25 женщины и 15 мужчин) была диагностирована приступообразная шизофрения, у 63 (35 мужчин и 28 женщин) – непрерывный тип течения шизофренического процесса. Для приступообразного типа течения характерны отчетливо дискретные психотические эпизоды, характеризующиеся, наряду с галлюцинаторно-бредовыми переживаниями, выраженностью и относительно малой изменчивостью аффективных проявлений. После приступа наступает полная или частичная ремиссия. При непрерывном течении болезни невозможно выделить очерченные острые психотические состояния, при этом стабильные периоды улучшения отмечаются только на фоне проводимой терапии. Для верификации диагноза параноидной шизофрении и типа течения данного заболевания использованы диагностические критерии МКБ-10. Отдельно была набрана группа из психически здоровых лиц – 40 человек (20 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 21 до 37 лет (средний возраст 29 лет).

Содержание в сыворотке крови мозгового нейротрофического фактора (BDNF) определяли с помощью наборов фирмы Bender MedSystem (Австрия) на основе двухступенчатого иммуноферментного анализа согласно методике производителей. Метод определения малонового диальдегида (МДА) – конечного продукта ПОЛ, основан на образовании окрашенного комплекса при взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой. Активность антиоксидантных систем определялась значениями супероксиддисмутазы (СОД) (Mistra, Fridorovich, 1972, в модификации О.С. Брусова) [1], окисленного (ОГ) и восстановленного (ВГ) глутатиона (с использованием палладий-хлопромазинового комплекса по методике Lee Kum Tatt в модификации В. Г. Чернышова – спектрофотометрически) [4]. Определение проводилось на спектрофотометре СФ-46. Витамин Е определялся на приборе «Флюорат – 02 – АБЛФ» (Россия).

Результаты исследования и их обсуждение.

Полученные результаты свидетельствовали в пользу активации свободнорадикального окисления у пациентов с обострением шизофренической симптоматики. Средние числовые значения изучаемых показателей приведены в табл. 1.

У больных параноидной шизофренией в период обострения вне зависимости от типа течения выявлено достоверное увеличение содержания малонового диальдегида в периферической крови в сравнении с группой контроля. Так как МДА является конечным продуктом пероксидации, то его увеличение в периферической крови может свидетельствовать в пользу реализации программы липопероксидации в условиях возникновения оксидантного стресса. Показатели ферментного звена антиоксидантной защи-

ты, на примере супероксиддисмутазы, достоверно превышают аналогичный показатель у здоровых лиц, что говорит об активации ферментной антиоксидантной защиты у больных шизофренией, при этом активность супероксиддисмутазы достоверно выше у пациентов с приступообразным типом течения шизофрении. Содержание окисленного и восстановленного глутатиона у больных шизофренией достоверно ниже, чем у здоровых испытуемых, при этом содержание окисленного глутатиона в крови пациентов с приступообразным типом течения достоверно ниже, чем у пациентов с непрерывной шизофренией, тогда как уровень восстановленного глутатиона в обеих группах больных остаётся приближённым к нормальным цифрам. Такое соотношение ОГ и ВГ указывает на повышение активности фермента глутатионпероксидазы, ответственного за реакцию, в ходе которой ВГ утилизируется на инактивацию свободных радикалов с образованием ОГ. На основании полученных данных можно предположить, что активность глутатионпероксидазы несколько выше у пациентов с приступообразной шизофренией.

Таким образом, у пациентов с приступообразным типом течения шизофренического процесса активность антиоксидантных систем защиты достоверно превосходила аналогичную активность у пациентов с непрерывной шизофренией. Несмотря на напряжение как ферментного, так и неферментного звеньев антиоксидантной защиты у больных шизофренией в обеих группах, высокий уровень МДА указывает на их функциональную несостоятельность в процессе дезактивации ПОЛ.

Обращали на себя внимание значения показателя BDNF в группах пациентов, достоверно превышающие аналогичный показатель в контрольной группе. При этом уровень мозгового нейротрофического фактора был достоверно выше у пациентов с непрерывной шизофренией.

При исследовании показателей с учетом длительности шизофренического процесса на основании полученных результатов было установлено, что в период манифестации шизофрении и у пациентов с длительностью болезни до 5 лет за счёт адекватного ответа со стороны систем антиоксидантной защиты программа перекисного окисления не реализуется. Результаты обследования пациентов с длительностью болезненного процесса от 5 до 10 лет и более 10 лет указывали на возникновение окислительного стресса у таких больных в период обострения шизофренического процесса (табл. 2).

Была обнаружена отчётливая корреляция уровня BDNF с выраженностью окислительного стресса, которая носила обратный характер. Так, при возникновении оксидативного стресса у пациентов, страдающих шизофренией более 5 лет, наблюдалось снижение показателя BDNF. Возможно, в условиях окислительного стресса синтез BDNF блокируется.

При сравнении изучаемых показателей с учетом гендерных различий было выявлено более низкое содержание конечных продуктов ПОЛ в периферической крови пациентов женщин в сравнении с пациентами мужчинами, что указывает на более высокую интенсивность пероксидации у последних. Возможно, это связано с меньшей активностью эндогенного токоферола, избыток которого был выявлен в периферической крови пациентов женского пола. У женщин уровень МДА становится достоверно выше контрольного показателя после 10 лет болезни, тог-

да как у мужчин содержание МДА достоверно увеличивается уже после 5 лет заболевания, что, по-видимому, свидетельствует в пользу более раннего наступления истощения защитно-компенсаторных ресурсов, которое и влечёт за собой реализацию программы липопероксидации.

Выводы. Результаты исследования подтверждают патогенетическую роль мембранной патологии при параноидной шизофрении. Изучение биохимических особенностей ПОЛ, АОС и нейропротекции у больных параноидной шизофренией способствует более надёжному определению тяжести течения процесса. Маркеры клеточной патологии, выявленные в ходе настоящего исследования, коррелируют с тяжестью заболевания, превалируя у пациентов мужского пола,

пациентов с непрерывным течением шизофрении и с большей длительностью болезненного процесса.

Процессы свободнорадикального окисления находятся во взаимосвязи с уровнем нейропротекции, на начальных этапах болезни вызывая компенсаторное увеличение последней и снижая в дальнейшем.

Гендерный фактор влияет на формирование психопатологических состояний, что прослеживается по результатам клинико-лабораторного исследования перекисного окисления липидов и нейрорегенерации у больных параноидной шизофренией. Гендерные различия могут иметь существенное значение для лучшего понимания патогенетических механизмов шизофрении, а также для прогноза течения заболевания и оптимизации терапевтической тактики.

Таблица 1

Показатели ПОЛ, АОС и BDNF у здоровых испытуемых и больных шизофренией с приступообразным и непрерывным типом течения болезни (M±m)

Группа	МДА Мкмоль/л	СОД у.е. на 1мл.пробы	ОГ ммоль/ л эритроци- тов	ВГ ммоль/ л эритроцитов	Вит. Е. мкг/ мл	BDNF пкг/мл
Здоровые испытуемые	1,9±0,04	1,49±0,07	0,43±0,04	1,15±0,1	1,42±0,14	37,9±3,18
Пациенты с приступообразным течением	2,3± 0,14**	3,5±0,12***#	0,21±0,02#* **	0,9±0,09*	4,34±0,2***#	103,4±16,4***#
Пациенты с непрерывным течением	2,6±0,17***	2,59±0,14***#	0,3± 0,03***#	1,13±0,06	3,6±0,23***#	166,3±19,9***#

Примечание. Достоверность различий по отношению к показателям в контрольной группе: *p < 0,1; **p < 0,05; *** p < 0,001; # – достоверность различий между группами пациентов p < 0,05.

Таблица 2

Показатели ПОЛ, АОС и BDNF у больных шизофренией с различной длительностью заболевания (M±m).

Показатель	Манифест	1-5 лет	5-10 лет	Более 10 лет	Группа сравнения
МДА Мкмоль/л	2,06±0,16	1,98±0,11	2,69±0,29*	3,38±0,26*	1,9±0,04
СОД у.е. на 1мл.пробы	3,6±0,22*	3,08±0,19*	2,61±0,21*	2,65±0,19*	1,49±0,07
ОГ ммоль/ л эритроцитов	0,28±0,05*	0,2±0,02**	0,31±0,05	0,28±0,04*	0,43±0,04
ВГ ммоль/ л эритроцитов	1,32±0,26	0,89±0,09	1,123±0,1	1,09±0,11	1,15±0,1
Вит. Е. мкг/ мл	4,23±0,41*	3,99±0,26*	3,8±0,38*	3,26±0,27*	1,42±0,14
BDNF пкг/мл	156,7±37,0*	196,8±26,8*	131,3±23,6*	63,4±15,6	37,9±3,18

Примечание. Достоверность различий по отношению к показателям в контрольной группе: *p < 0,05; ** p < 0,001.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Брусов, О.С. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина / О.С. Брусов, А.М. Герасимов, Л.Ф. Панченко // Бюл. экспер. биологии. – 1976. – №1. – С.33-35.

2. Вилков, Г.А. Перекисное окисление липидов и микровязкость мембран эритроцитов больных шизофренией / Г.А. Вилков, Р.И. Киров // Журнал неврологии и психиатрии. – 1991. – №10. – С. 45-47.

3. Прилипко, Л.Л. Процессы перекисного окисления липидов как один из факторов модификации мембраносвязанных белков нервных клеток при шизофрении / Л.Л. Прилипко, Р.Р. Лидерман // Вестн. РАМН. – 1982. – № 1. – С. 33-36.

4. Чернышов, В. Г. Определение восстановленного и окисленного глутатиона в эритроцитах беременных

женщин / В.Г. Чернышов // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 31–33.

5. Angelucci, F. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models / F. Angelucci, S. Brene, A.A. Mathe // Mol Psychiatry. – 2005. – Vol.10. – № 4. – P. 345-352.

6. Ketamine-induced loss of phenotype of fast-spiking interneurons is mediated by NADPH-oxidase / M.M. Behrens [etc.] // Science. – 2007. – Vol. 1. 318. – № 5856. – P.1645-1647.

7. Shoval, G. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia / G. Shoval, A. Weizman // Eur Neuropsychopharmacol. – 2005. – Vol. 15. – № 3. – P.319-329.