

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И УРОВНЯ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Елена Владимировна Колесниченко, Владимир Борисович Вильянов

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет» Росздрава, кафедра психиатрии, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, e-mail: elena7610@ya.ru

Реферат. Изучены особенности липопероксидации, активность антиоксидантных систем и уровень мозгового нейротрофического фактора у больных параноидной шизофренией. Показана взаимосвязь изучаемых показателей с типом течения и ведущим синдромом.

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

ШИЗОФРЕНИЯ БЕЛ• Н ЧИРЛ• Г• Н КЕШЕЛ• РД•
ЛИПИДЛАРНЫ• ПЕРОКСИДЛЫ ОКСИДЛАШУЫН
•• М МИ НЕЙРОТРОФИК ФАКТОРЫ
Д• Р••• СЕН ТИКШЕРУ

Елена Владимировна Колесниченко,
Владимир Борисович Вильянов

Саратов д•ул•т медицина университеты, психиатрия
кафедрасы, 410012, Саратов ш•h•ре, Зур Казак урамы,
112 нче йорт, e-mail: elena7610@ya.ru

Параноидлы шизофрения бел•н авырган кешел•рд•ге ми нейротрофик факторы д•р•••се, антиоксидант системаларыны• активлыгы, липопероксидлашу узенч•лекл•ре айр•нелг•н. Тикшерелг•н курс•ткечл•рне• төп синдром һ•м аны• юнчлеш төре бел•н узара бйл•неше курс•телг•н.

Төп төшенч•л•р: шизофрения, липидларны• пероксидлы оксидлашуы, ми нейротрофик фактор.

RESEARCH OF LIPID PEROXIDATION AND LEVEL OF
BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN
PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Elena V. Kolesnichenko, Vladimir B. Vilyanov

National Educational Institution of Higher Professional
Education «Saratov State Medical University» of Ministry of
Health of Russian Federation, Chair of Psychiatry
112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia,
e-mail: elena7610@ya.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, type of progression and basic syndrome.

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

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 постулируемой дофаминовой гипотезой транзиттерно-рецепторных сдвигов. Предполагается важная роль нарушения перекисного окисления липидов (ПОЛ) в повреждении мембран нейронов при шизофрении [2, 3, 6]. Некоторые исследователи указывают на причастность мозгового нейротрофического фактора к нейропластическим изменениям мозговой ткани, встречающимся при данной психической патологии [7]. Неадекватная нейротрофическая поддержка в периоде 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, остаётся недостаточно выясненным взаимосвязь этих нарушений с клиническими проявлениями болезни.

Цель настоящего исследования — проведение сравнительной оценки показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), активности антиоксидантных систем (АОС) и состояния нейротрофических факторов на примере BDNF (от brain-derived neurotrophic factor) у больных шизофренией с учетом клинико-синдромальных особенностей течения болезни, а также в группе практически здоровых людей.

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

Обследовано 104 пациента с шизофренией в возрасте от 18 до 49 лет (51 мужчина и 53 женщины) на фоне клинически выраженного обострения шизофренического процесса непосредственно при госпитализации в психиатрический стационар до назначения лекарственных средств, в удовлетворительном соматическом состоянии. У 40 пациентов (женщин — 32, мужчин — 8) была диагностирована приступообразная шизофрения, у 64 (мужчин — 43, женщин — 21) — непрерывный тип течения шизофренического процесса.

В соответствии с единой программой и методикой синдромологической квалификации больных психопатологические проявления у больных с приступообразным течением заболевания были квалифицированы в рамках синдрома острого бреда с характерными для этого состояния несистематизированными идеями отношения, инсценировки, значения, ложными узнаваниями, бредовых синдромов с депрессивным и маниакальным характером аффективных переживаний и онейроидной кататонией.

Среди пациентов с непрерывным течением заболевания были выделены 3 группы в зависимости от преобладания той или иной психопатологической симптоматики: 1) с галлюцинаторно-бредовыми переживаниями, квалифицируемыми в рамках бредового и галлюцинаторного вариантов синдрома Кандинского—Клерамбо; 2) с парафреническим синдромом, включающим проявления галлюцинаторной или конфабуляторной парафрении; 3) с выраженными изменениями личности в виде аутизма, эмоционального оскудения при отсутствии или незначительности проявлений продуктивных расстройств — апато-абулический синдром. Контрольную группу составили 20 психически и соматически здоровых доноров в возрасте от 20 до 46 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 оценки малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта ПОЛ — основан на образовании окрашенного комплекса при взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой. Активность антиоксидантных систем изучали по активности супероксиддисмутазы — СОД (Mistra, Fridorovich, 1972, в модификации Брусова О.С.) [1], окисленного (ОГ) и восстановленного (ВГ) глутатиона (с использованием палладий-хлорпромазинового комплекса по методике Lee Kum_Tatt в модификации В.Г. Чернышова — спектрофотометрически) [4]. Исследование проводилось на спектрофотометре СФ-46. Содержание витамина Е определяли на приборе «Флюорат- 02-АБЛФ» (Россия).

Средние значения показателей у больных с приступообразным типом течения шизофрении представлены в табл. 1. У пациентов с приступообразным течением болезни значения МДА практически не отличались от аналогичных показателей здоровых лиц. Отмечалась тенденция к увеличению показателя у больных с бредом и гипертимным аффектом, которая не достигала степени достоверности по отношению к аналогичному показателю в группе контроля. Наряду с этим, значения показателей как ферментного, так и неферментного звеньев антиоксидантной защиты свидетельствовали об их активации, что было особенно очевидно у пациентов с онейроидной кататонией. Средние показатели уровня BDNF в сыворотке крови у пациентов с приступообразным типом течения шизофрении заметно превосходили аналогичные контрольные показатели.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии окислительного стресса, высокой реакционной способности антиоксидантной системы защиты и должном уровне нейтропротекции за счёт достаточной экспрессии мозгового нейротрофического фактора у больных шизофренией с приступообразным типом течения.

Результаты обследования пациентов с непрерывным типом течения (табл. 2) указывают на возникновение окислительного стресса у таких

Таблица 1

Показатели ПОЛ, АОС и BDNF у больных приступообразной шизофренией с различными психопатологическими синдромами (M±m)

Синдромы	МДА, мкмоль/ л	СОД, у.е. на 1мл. пробы	ОГ, ммоль/ л эритроцитов	ВГ, ммоль/ л эритроцитов	Vit. E, мкг/ мл	BDNF, пг/ мл
Острый бред (n = 11)	2,31+ 1,5 (1,01–5,03)	3,36+ 0,9* (1,75–3,76)	0,14+ 0,34 (0,06–0,23)	0,56+0,64 (0,1–1,48)	4,21+1,2* (4,01–6,9)	56,6+10,7* (14–137)
Бредовый с депрессией (n = 12)	1,4+ 0,01 (1,01–1,72)	3,3+ 0,85* (2,15–4,2)	0,33+ 0,29 (0,1–0,76)	1,37+0,13* (1,34–1,72)	5,13+0,77* (4,25–6,15)	132,4+24,6* (5–228,2)
Бредовый с манией (n = 14)	3,42+ 1,3 (1,52–5,03)	4,05+0,25* (3,74–4,21)	0,34+ 0,4 (0,06–0,23)	1,98+0,01* (1,76–2,1)	4,71+ 1,4* (4,34–7,62)	120,9+ 5,3* (10–545,3)
Онейроидная кататония (n = 3)	1,82+ 0,01 (1,68–2,04)	4,27+ 1,1* (3,74–4,73)	0,47+0,1 (0,06–0,29)	1,37+0,19* (1,31–1,62)	6,08+0,75* (5,02–6,7)	76,6+10,9* (52–79,9)
Контрольная группа (n = 20)	2,01+ 0,2 (1,71–2,28)	1,46+0,11 (1,01–2,16)	0,42+0,17 (0,41–1,87)	0,98+ 0,09 (0,15–0,92)	1,0 + 0,1 (0,59–1,42)	37,9+0,38 (10–56,2)

*p < 0,05 по отношению к контролю. То же в табл. 2.

Таблица 2

Показатели ПОЛ и АОС у больных непрерывной шизофренией с различными психопатологическими синдромами (M±m)

Синдромы	МДА, мкмоль/ л	СОД, у.е. на 1мл. пробы	ОГ, ммоль/ л эритроцитов	ВГ, ммоль/ л эритроцитов	Vit. E, мкг/ мл	BDNF, пг/ мл
Галлюцинаторно- параноидный (n = 32)	2,78+1,5 (1,3–3,14)	2,6+ 1,2 (0,36–4,79)	0,56+ 0,2 (0,03–1,4)	0,16+0,53 (0,07–2,04)	3,6+0,61* (0,84–7,8)	226,8+29,7* (14–588,8)
Парафренный (n = 20)	3,8+0,9* (0,98–8,3)	2,2+ 1,5 (0,52–4,18)	0,27+ 0,1 (0,04–0,74)	1,38+0,12* (1,34–1,72)	5,13+0,77* (4,25–6,15)	144,9+25,26* (14–450,5)
Апато- абулический (n = 11)	3,1+0,86* (2,69–6,02)	2,2+0,65 (1,47–4,29)	0,48+ 0,12 (0,26–0,91)	1,5+0,31 (1,16–2,0)	4,71+ 1,4* (4,34–7,62)	34,9+14,8* (5–176,9)
Контрольная группа (n = 20)	2,01+0,2 (1,71–2,28)	1,46+0,11 (1,01–2,16)	0,42+0,17 (0,41–1,87)	0,98+ 0,09 (0,15–0,92)	1,0 + 0,1 (0,59–1,42)	37,9+0,38 (10–56,2)

больных в периоде обострения шизофренического процесса. Выявлено достоверное увеличение активности МДА у пациентов с парафренной и апато-абулической симптоматикой. Несмотря на отсутствие достоверных различий по отношению к контрольному значению малонового диальдегида у больных с галлюцинаторно-параноидным синдромом, увеличение данного показателя отмечалось в 61% наблюдений (у 19). Наряду с повышением концентрации эндогенного токоферола у больных данной категории, должной компенсаторной заинтересованности ферментного звена антиоксидантной защиты не наблюдалось, что свидетельствует в пользу его угнетения или дефектности. В этой связи правомерно

констатировать активацию свободнорадикального окисления.

В группе пациентов с непрерывным типом течения была обнаружена отчетливая корреляция между уровнем BDNF и клиническими проявлениями шизофренического процесса. Концентрация нейротрофического фактора существенно превышала пороговые значения в случае преобладания позитивной симптоматики, тогда как низкие значения BDNF у больных с негативной (дефицитарной) симптоматикой свидетельствовали в пользу нейротрофической депривации.

Маркеры клеточной патологии, выявленные в ходе настоящего исследования, коррелируют с

типом течения шизофрении, превалируя у пациентов с непрерывным течением. Содержание в сыворотке крови мозгового нейротрофического фактора как соотношение параметров ПОЛ можно рассматривать в качестве дополнительного критерия прогноза. Активация свободнорадикального окисления у больных с непрерывной шизофренией делает целесообразным проведение коррекции путём дифференцированного назначения экзогенных антиоксидантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусов, О.С. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина [Текст] / О.С. Брусов, А.М. Герасимов, Л.Ф. Панченко // Бюлл. exper. биологии. — 1976. — №1. — С.33—35.

2. Вилков, Г.А. Перекисное окисление липидов и микровязкость мембран эритроцитов больных шизофренией [Текст] / 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 [Текст] / 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 [Текст] / В.Г. Чернышов // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 31—33.

5. Angelucci, F. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models [Text] / 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 [Text] / M.M. Behrens [etc.] // Science. — 2007. — Vol. 318, № 5856. — P.1645—1647.

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

Поступила 04.03.07.

