

С.Ю. Терещенко, Л.В. Лаптева

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ПНЖК) В МЕМБРАНАХ ЭРИТРОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ (АД) РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (Красноярск)

В настоящее время существует гипотеза о наличии врожденного нарушения обмена полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), играющего роль в патогенезе atopического дерматита. Постулируется дефицит функции дельта-6-десатуразы, что приводит к недостаточному содержанию в клеточных мембранах производных линолевой кислоты (гамма-линоленовой (ГЛК), дигомолиноленовой и арахидоновой кислот). Кроме того, высказывается мнение о дефиците ω 3-ПНЖК при atopических болезнях.

Изучен состав жирных кислот эритроцитов у детей с АД. Получено снижение 14:0, 16:1 ω 7, 18:1 ω 9 и 18:3 ω 6 (ГЛК) кислот в мембранах эритроцитов у детей. Выявлена связь уровня ГЛК с тяжестью АД. Полное отсутствие ГЛК в мембранах выявлено у 83 % детей с тяжелым АД, у 60 % с легким АД и у 41 % здоровых детей, $p_{1-3} = 0,033$

Предполагается, что снижение ГЛК в клеточных мембранах может быть целью терапевтического вмешательства у детей с АД. В то же время, наше исследование не нашло никаких свидетельств дефицита ω 3-ПНЖК у детей с АД.

Ключевые слова: дети, atopия, жирные кислоты, эритроциты

THE CONTENT OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS (PUFAS) IN MEMBRANES OF ERYTHROCYTES IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS (AD) OF VARYING SEVERITY

S.Yu. Tereshchenko, L.V. Lapteva

State Medical Scientific Institute for Northern Problems of Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russia

Currently, there is a hypothesis about the presence of congenital metabolic disorders of polyunsaturated fatty acids (PUFAs), which plays a role in the pathogenesis of atopic dermatitis. It is postulated deficit of delta-function 6-desaturase, which leads to a lack of content in the cell membranes of derivatives of linoleic acid (gamma-linolenic acid (GLA) and arachidonic acid digomolinolenovoy). In addition, it is suggested a deficit of ω 3-PUFA in atopic diseases.

The composition of fatty acids of red blood cells in children with AD. Obtained by reduction of 14:0, 16:1 ω 7, 18:1 ω 9 and 18:3 ω 6 (GLA) acids in erythrocyte membranes in children. The relationship between the level of GLA to the severity of AD. The complete absence of HCA in the membranes was detected in 83 % of children with severe AD, 60 % with mild AD and 41 % of healthy children, $p_{1-3} = 0,033$

It is suggested that the decrease in GLA in cell membranes may be the target of therapeutic intervention in children with AD. At the same time, our study found no evidence of ω 3-PUFA deficiency in children with AD.

Key words: children, atop, fatty acids, erythrocytes

Установлено, что пищевой дефицит ПНЖК у человека (грудных детей с несбалансированным вскармливанием и взрослых с мальабсорбцией жиров) приводит к формированию изменений кожи, идентичных ранее описанным для животных (крыс и морских свинок) – формирование сухости, чешуйчатости, покраснению и экзематизации кожи [3, 4].

Поскольку поражение кожи при дефиците ПНЖК очень напоминают таковые при atopическом дерматите (АД), мультифакториальный патогенез этого заболевания вполне может включать дефект обмена жирных кислот. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в многочисленных исследованиях (особенно после внедрения метода газо-жидкостной хроматографии), подтвердивших, что при АД в плазме крови и клеточных мембранах снижены концентрации метаболитов линолевой кислоты ω 6-ряда: гамма-линоленовой

(18:3 ω 6) кислоты (ГЛК), дигомо-линоленовой, арахидоновой, докозопентаеновой кислот, при этом, концентрация самой линолевой кислоты была несколько повышена. [9]. Такие изменения позволили предположить, что при АД имеется снижение активности дельта-6-десатуразы – фермента превращающего линолеовую кислоту в вышеперечисленные ω 6-ПНЖК, в том числе в ГЛК. Исследования спектра ПНЖК в пуповинной крови позволили высказать гипотезу о первичном наследуемом характере снижения активности дельта-6-десатуразы [11].

Попытки использования ПНЖК в лечении АД известны с 30 – 40 годов прошлого века. Более поздние исследования, проводившиеся в основном с начала 80-х годов, связаны с использованием масла примулы, содержащего 72 % линолевой кислоты и 9 % ГЛК [11].

Некоторыми исследователями предполагается вероятность положительного эффекта от использования ω 3-ПНЖК при различных atopических заболеваниях. [15]. Идея заключается в использовании замещения арахидоновой кислоты в мембране жирными кислотами ряда ω 3, блокирования ими метаболизма арахидоновой кислоты, синтеза из ω 3-ПНЖК противовоспалительных факторов и их собственных иммуномодулирующих свойств [12]. Интересно в этой связи мнение P.N. Black и S. Sharpe, которые прямо связывают рост заболеваемости бронхиальной астмой с повышенным потреблением в развитых странах ω 6-ПНЖК (растительных масел, маргаринов) и приводят данные о распространенности астмы в определенных регионах и социальных классах, имеющих соответствующие пищевые предпочтения [2]. S. Farchi с соавт. также связывают рост распространенности респираторной аллергии (бронхиальной астмы и ринита) у детей с повышенным потреблением ω 6-ПНЖК [5]. Напротив, употребление повышенного количества рыбных продуктов, богатых ω 3-ПНЖК, снижает риск возникновения астмы у детей. Как показал анкетный анализ употребления более чем 200 пищевых ингредиентов у 574 респондентов, ни один вид пищевых продуктов, кроме рыбных, не выявил ни протективного, ни провоцирующего эффекта на развитие БА у детей [10]. Результаты недавнего крупного эпидемиологического исследования ISAAC показали положительную корреляцию между пищевым потреблением растительных ПНЖК и распространенностью астмы, ринита и АД у детей [4, 7, 8]. Одновременно, была показана отрицательная корреляция распространенности этих atopических болезней у детей с употреблением рыбных продуктов. У взрослых лиц была показана прямая ассоциация между большим пищевым употреблением растительных ω 6-ПНЖК (маргаринов), мононенасыщенных жирных кислот (олеиновой) и частотой встречаемости atopии и полиноза, но не АД [14].

Цель исследования: изучить спектр жирных кислот в мембранах эритроцитов у детей с atopическим дерматитом различной степенью тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовано абсолютное (мг/л) содержание жирных кислот в мембранах эритроцитов у 22 детей с АД и у 22 детей без каких-либо atopических заболеваний на момент обследования и в анамнезе, включая АД грудного ребенка. Тяжесть клинических проявлений АД оценивали с использованием SCORAD-индекса [13]. Контрольная группа формировалась с использованием дизайна с подбором пар (paired design) по полу и возрасту.

Исследование проводилось в день забора крови, одновременно для проб основной и контрольной групп. Взятую натощак венозную кровь центрифугированием разделяли на плазму и эритроцитарную массу. Определяли содержание

жирных кислот в эритроцитарной массе в мг/л. Экстракцию липидов проводили согласно общепринятому методу Фолча. Анализ метиловых эфиров ЖК проводили на газовом хроматографе с масс-спектрометрическим детектором (GCD Plus, «Hewlett-Packard», США) Условия анализа подробно изложены в работе M.A. Gladyshev et al [6].

Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде медианы и интерквартильного интервала Me(LQ-UQ), где Me — медиана, LQ — 25% процентиль, UQ — 75% процентиль, качественных — в виде процентной доли и ее 95% доверительного интервала. Статистическую значимость различий при сравнении количественных данных анализировали с помощью критерия Манна — Уитни (U), качественных данных — двустороннего точного критерия Фишера. Для оценки силы связи между признаками использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о содержании жирных кислот в мембранах эритроцитов у обследованных нами детей представлены в таблице 1. В таблице 2 представлено содержание некоторых жирных кислот в эритроцитах в зависимости от тяжести АД (медиана SCORAD-индекса в нашей выборке составила 21 балл).

В мембранах эритроцитов у детей с АД выявлено снижение миристиновой (14:0), пальмитолеиновой (16:1 ω 7), олеиновой (18:1 ω 9), докозатетраеновой (22:4 ω 6) и γ -линоленовой (18:3 ω 6) кислот. Однако только для ГЛК в мембранах эритроцитов нами выявлена связь с тяжестью АД в виде прогрессирующего снижения. Так, полное отсутствие ГЛК в плазматических мембранах выявлено у 83 % детей с тяжелым АД (SCORAD-index > 21), у 60 % с легким АД (SCORAD-index < 21) и только у 41 % здоровых детей. Только в подгруппе детей с тяжелым АД в мембранах эритроцитов найдено снижение содержания докозатетраеновой (22:4 ω 6) кислоты и отношения арахидоновая/эйкозопентаеновая (20:4 ω 6/20:5 ω 3) кислот. Тенденция к снижению отношения 20:4 ω 6/20:5 ω 3 кислот была ранее показана нами для детей с АД, в отличие от детей с бронхиальной астмой и полинозом, у которых это отношение достоверно повышалось [1]. Кроме того, в этом же исследовании мы показали достоверное снижение ГЛК у здоровых детей, имевших АД в грудном возрасте, в отличие от детей, не имевших кожных аллергических проявлений в анамнезе. Подобный характер изменений ГЛК высоковероятно свидетельствует о первичном, наследуемом характере обмена ω 6-ПНЖК у детей с АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы предполагаем, что связанное с тяжестью болезни снижение ГЛК в клеточных мембранах может быть целью терапевтического вмешательства

Таблица 1

Содержание жирных кислот в мембранах эритроцитов у детей основной и контрольной групп (мг/л)

Наименование кислоты	Мембраны эритроцитов		
	Контроль (n = 21)	Дети с АД (n = 22)	p
Нонановая (9:0)	0 (0–17)	0,08 (0–0,23)	
Каприновая (10:0)	0 (0–0,33)	0,16 (0,03–0,29)	
Лауриновая (12:0)	0,79 (0,42–1,22)	0,54 (0,29–0,86)	
Изомиристиновая (i14:0)	0 (0–0)	0 (0–0)	
Миристиновая (14:0)	5,69 (4,99–7,57)	4,19 (2,54–6,13)	0,043
Миристолеиновая (14:1)	0 (0–0,19)	0 (0–0)	
Изопентадекановая (i15:0)			
Антейкопентадекановая (ai15:0)			
Пентадекановая (15:0)	2,85 (1,97–3,94)	1,97 (1,27–3,59)	
Пентадеценная (15:1)			
Изопальмитиновая (i16:0)	0 (0–0,26)	0 (0–0)	
Пальмитиновая (16:0)	246,57 (197,88–314,44)	227,12 (165,11–259,72)	
Пальмитолеиновая (16:1ω7)	7,39 (4,22–9,42)	4,7 (3,15–6,54)	0,049
Изогептадекановая (i17:0)	0 (0–0,62)	0 (0–0,97)	
Антейкогептадекановая (ai17:0)	0 (0–0,49)	0 (0–0,56)	
Маргариновая (17:0)	4,19 (3,67–5,56)	4,17 (3,31–5,49)	
Гептадеценная (17:1)			
Стеариновая (18:0)	165,07 (112,19–194,41)	170,66 (120,76–200,66)	
Олеиновая (18:1ω9)	108,11 (93,97–121,08)	88,99 (76,37–101,2)	0,002
Линолевая (18:2ω6)	131,03 (113,79–191,62)	121,97 (80,79–150,25)	
γ-Линоленовая (18:3ω6)	4,64 (0–12,96)	0 (0–7,92)	
α-Линоленовая (18:3ω3)			
Эйкозановая (20:0)	7,95 (5,98–10,35)	7,76 (5,95–9,44)	
Нонановая (9:0)	0(0–17)	0,08 (0–0,23)	
Эйкозеновая (20:1ω9)			
Эйкозодиеновая (20:2ω6)	4,16 (3,17–5,03)	3,68 (3,07–4,84)	
Дигомолиноленовая (20:3ω6)	13,56 (11,01–15,46)	12,47 (9,87–14,53)	
Арахидоновая (20:4ω6)	107,83 (85,57–121,56)	94,26 (58,67–126,36)	
Эйкозапентаеновая (20:5ω3)	4,66 (2,96–5,67)	3,25 (2,47–5,79)	
Бегеновая (22:0)	33,41 (25,81–44,66)	33,22 (26,64–43,3)	
Докозатетраеновая (22:4ω3)	3,68 (2,98–5,85)	3,96 (1,78–5,03)	
Докозатетраеновая (22:4ω6)	33,58 (25,09–36,35)	30,15 (21,32–39,48)	
Докозапентаеновая (22:5ω3)	14,31 (11,58–18,78)	12,99 (9,68–16,55)	
Докозагексаеновая (22:6ω3)	39,67 (27,41–51,18)	34,93 (22,4–42,11)	
Лигноцериновая (24:0)	70,81 (48,61–111,82)	67,29 (50,49–78,73)	
Нервоновая (24:1)	49,23 (37,92–62,44)	53,05 (39,92–61,89)	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между основной и контрольной группами.

ства у детей с АД. В то же время, наше исследование не нашло никаких свидетельств недостаточного содержания ω3-ПНЖК в эритроцитарных мембранах у детей с АД. Вероятно, дефицит ω3-ПНЖК либо избыток ω6-ПНЖК играет значительно большую роль в формировании респираторных атопических заболеваний (бронхиальной

астмы и аллергического ринита) и меньшую в формировании АД. Кроме того, возможно, что патогенетическое значение при атопических болезнях имеет изменение отношения ω3/ω6 жирных кислот только в определенных клеточных линиях, например лимфоцитах и эффекторных клетках аллергического воспаления.

Содержание жирных кислот в мембране эритроцитов в зависимости от тяжести клинических проявлений АД (мг/л)

Наименование кислоты	Контроль (n = 22)	Легкий АД, SCORAD-индекс <21 (n = 10)	Тяжелый АД, SCORAD-индекс >21 (n = 12)	p
	1	2	3	
Мембраны эритроцитов				
Миристиновая (14:0)	5,70 (4,98–7,51)	3,53 (2,05–6,68)	4,46 (3,13–7,11)	(1–2) 0,05
Пальмитолеиновая (16:1)	7,39 (4,22–9,42)	4,15 (3,31–5,34)	5,54 (3,02–7,19)	(1–2) 0,04
Олеиновая (18:1ω9)	108,11 (93,97–121,08)	88,99 (71,97–95,08)	90,71 (79,61–108,08)	(1–2) 0,01 (1–3) 0,02
γ-линоленовая (18:3ω6)	4,63 (0–12,96)	0 (0–9,75)	0 (0–0)	(1–3) 0,08
Эйкозеновая (20:1ω9)	не обнаружено			
Докозатетраеновая (22:4ω6)	33,58 (25,09–36,35)	34,87 (30,83–39,88)	24,11 (16,55–34,47)	(2–3) 0,05
Нервоновая (24:1)	49,23 (37,92–62,44)	53,61 (47,29–59,55)	46,97 (34,88–65,72)	
Отношение 20:4ω6/20:5ω3	26,47 (21,64–35,07)	27,03 (21,15–44,91)	19,82 (14,83–26,42)	(2–3) 0,02
% детей с полным отсутствием γ-линоленовой кислоты (18:3ω6)	41 (23–62) %	60 (31–83) %	83 (55–95) %	(1–3) 0,03

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко С.Ю. Клинико-патогенетическая роль структурной организации плазматических мембран при атопических заболеваниях у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Красноярск, 2002. – 44 с.

2. Black P.N., Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10, N 1. – P. 6–12.

3. Duchén K, Björkstén B. Polyunsaturated n-3 fatty acids and the development of atopic disease // Lipids. – 2001. – Vol. 36, N 9. – P. 1033–1042.

4. Ellwood P., Asher M.I., Björkstén B. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 17, N 3. – P. 436–443.

5. Farchi S., Forastiere F., Agabiti N. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22, N 5. – P. 772–780.

6. Gladyshev M., Emelianova A., Kalachova G. Gut content analysis of Gammarus lacustris from Siberian lake using biochemical and biophysical methods // Hydrobiologia. – 2000. – Vol. 431. – P. 155–163.

7. Gool C.J., Thijs C., Henquet C.J., Houwelingen A.C. et al. Gamma-linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis – a randomized controlled trial in infants at high familial risk // Am. J. Clin. Nutr. – 2003. – Vol. 77, N 4. – P. 943–951.

8. Gool C.J., Zeegers M.P., Thijs C. Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis—a meta-analysis of placebo-controlled trials // Br. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 150, N 4. – P. 728–740.

9. Hansen A.E., Haggard M.E., Boelsche A.N. Essential fatty acids in infant nutrition. III. Clinical manifestations of linoleic acid deficiency // J. Nutr. – 1958. – Vol. 66, N 4. – P. 565–576.

10. Hodge L., Salome C.M., Peat J.K. Consumption of oily fish and childhood asthma risk // Med. J. Aust. – 1996. – Vol. 164, N 3. – P. 137–140.

11. Horrobin D.F. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71, N 1. – P. 367–372.

12. Prescott S.L., Calder P.C. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2004. – Vol. 7, N 2. – P. 123–129.

13. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // Dermatology. – 1993. – Vol. 186, N 1. – P. 23–31.

14. Trak-Fellermeier M.A., Brasche S., Winkler G. Food and fatty acid intake and atopic disease in adults // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23, N 4. – P. 575–582.

15. Yen C.H., Dai Y.S., Yang Y.H. Linoleic acid metabolite levels and transepidermal water loss in children with atopic dermatitis // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 100, N 1. – P. 66–73.

Сведения об авторах

Терещенко Сергей Юрьевич – руководитель клинического отделения соматической патологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г; тел.: 89135371361, тел. (факс): 8-391-228-06-83)

Лаптева Людмила Владимировна – ведущий научный сотрудник лаборатории психического здоровья и социальной адаптации ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАМН, кандидат медицинских наук (660001, г. Красноярск, ул. Пролетарская, 1-41; тел.: 89130306096, тел. (факс): 8-391-228-06-83; email: prale@list.ru; imprn@imprn.ru)