

## НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ФОСФОЛИПИДОВ У ПОДРОСТКОВ С ПОГРАНИЧНОЙ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А. К. Зиньковский, В. В. Кочегуров, Г. М. Зубарева

*ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России*

В диагностике различных патологических процессов, в том числе психической патологии, все большее внимание уделяется показателям липидного обмена [3, 4]. Липидный обмен представляет собой сложную интегративную систему, отдельные звенья которой находятся в постоянном динамическом равновесии. Изменение функций организма сопровождается изменением липидного состава, что позволяет использовать некоторые показатели для характеристики состояния органов и систем [2, 6].

Особый интерес представляет изменение липидного обмена при стрессе. В условиях чрезмерно сильного и затянувшегося стрессорного воздействия на клеточном уровне происходит повреждение мембран избытком ионов кальция, запускаются липотропные реакции и свободнорадикальное окисление липидов. Повреждающими факторами становятся свободные жирные кислоты и лизофосфолипиды. Накопление ненасыщенных фосфолипидов приводит к образованию перекисных кластеров, между которыми образуются каналы ионной проводимости, способствующие повышению проницаемости и разрушению мембран [7, 12].

Изучение психоневрологической патологии с позиций медико-биологических концепций выявило, что одним из наиболее универсальных патогенетических механизмов при различных по этиологии патологических состояниях является повреждение биологических мембран [1, 3]. При органическом поражении головного мозга различного генеза обнаружены изменения содержания различных фракций фосфолипидов (ФЛ) и нарушение синтеза и распада таких фракций, как сфингомиелин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин. При изучении метаболизма ФЛ при эпилепсии доказана корреляция между степенью его нарушения и прогрессивностью заболевания [4]. В тоже время показано, что некоторые фракции ФЛ, являясь активной составной частью клеточных мембран, в свою очередь служат мощными антиоксидантами, предотвращая патологическое воздействие липидных перекисей на мембраны [1].

Вместе с тем, практически отсутствуют сообщения о биохимических исследованиях при психических расстройствах у детей и подростков, в частности при пограничной интеллектуальной недостаточности (ПИН). Пграничная интеллектуальная недостаточность является одной из наиболее распространенных форм психической патологии детского возраста [9] и включает различные по этиологии, патогенезу и клиническим особенностям состояния легких интеллектуальных нарушений, занимающие промежуточное положение между умственной отсталостью и интеллектуальной нормой. В силу неоднородности группы детей и подростков с ПИН с точки зрения этиопатогенеза указанной патологии, их неодинакового коррекционного потенциала и прогноза, становится актуальным решение вопроса о методах дополнительной диагностики, поиске маркеров и выборе обоснованной терапии данного контингента подростков.

Изменениям организма на клеточном, а затем и на органном уровне предшествуют изменения химического состава биологических жидкостей. Метод инфракрасной спектроскопии (ИК-спектроскопии) позволяет регистрировать электромагнитные колебания в инфракрасных спектрах поглощения биологических жидкостей, а, следовательно, косвенно судить о концентрациях химических веществ в органах и тканях (в частности в сыворотке крови) в норме и патологии [2, 5].

Так как среди детей с ПИН большую часть составляют подростки с резидуальной органической патологией, а также в связи с тем, что их воспитание характеризуется наличием многочисленных стрессов из-за частой асоциальной направленности их родителей и проживания в условиях закрытых учебных заведений интернатного типа, актуальным является изучение изменений фосфолипидного спектра сыворотки крови у данного контингента подростков с целью выявления метаболических критериев ПИН. Можно предположить, что в терапии подростков с ПИН преимущество должно отдаваться лекарствен-

ным препаратам с мембранотропными и антиоксидантными свойствами, а критериями их эффективности выступать данные метаболизма ФЛ.

**Цель исследования:** выявление особенностей метаболизма ФЛ у подростков с ПИН по данным тонкослойной хроматографии (ТХ) и ИК-спектрометрии сыворотки крови с целью совершенствования медицинского обеспечения данного контингента детей.

### Материалы и методы

Исследование проходило в городе Твери в 2008–2011 годы на базе специализированного коррекционного образовательного учреждения VII типа школы-интерната №2, где обучаются дети с задержкой психического развития. С помощью методики Векслера (WISC, детский вариант, адаптированный и стандартизованный А.Ю.Панасюком) была обследована сплошная выборка подростков 12–15 лет (средний возраст  $14,1 \pm 0,8$  лет), учащихся школы-интерната, включающая 98 человек (55 мальчиков, 44 девочки). В результате предварительного обследования в основную группу был отобран 91 подросток (52 мальчика, 39 девочек) с ПИН: уровень общего показателя интеллекта по Векслеру 71–90 баллов, среднее значение  $86,2 \pm 1,74$  баллов.

Контрольную группу составили 63 подростка с нормативным психическим развитием без ПИН аналогичного возраста ( $13,9 \pm 0,6$  лет), учащиеся средней общеобразовательной школы №27 города Твери. Критериями исключения детей из обследования стало наличие острой инфекционной патологии и обострение сопутствующих хронических заболеваний.

На участие в исследовании (обследование психиатром, оценка интеллекта, забор крови, введение кортексина) как в основной, так и в контрольной группе было получено письменное добровольное информированное согласие от родителей (или иных законных представителей) детей в возрасте до 15 лет и от самих подростков, которым уже исполнилось 15 лет.

В работе использованы психопатологический (методика Векслера – WISC), биохимический (ТХ фосфолипидов сыворотки), биофизический (ИК-спектрометрия сыворотки крови) и статистический методы исследования. Экстракция липидов для ТХ осуществлялась по методу E.G. Bligh [11]. Определение общих липидов проводилось по методу Марша [10]. Количественное содержание отдельных липидных фракций регистрировалось с помощью денситометрии (денситометр CS-9000, «Shumadzu», Япония).

Для проведения ИК-спектрометрии использовался разработанный совместно с сотрудниками НИИ-2 МО РФ аппаратно-программный комплекс, представляющий собой девятиканальный спектроанализатор. Положение и число исследуемых диапазонов выбрано, исходя из особенностей спектров поглоще-

ния воды и фундаментальных органических компонентов крови. Цикл девяти измерений не превышал 1 секунды. Спектральная область действия прибора составляла от  $3\ 500\text{см}^{-1}$  до  $960\text{см}^{-1}$ , объем исследуемого материала – 0,02 мл. С помощью интерференционных фильтров выделялись следующие диапазоны: 3500–3200, 3085–2832, 2120–1880, 1710–1610, 1600–1535, 1543–1425, 1430–1210, 1127–1057, 1067–930  $\text{см}^{-1}$ . Спектрометр сертифицирован как новый тип измерителя (сертификат №5745 от 20.11.98 г.), который позволяет регистрировать показатели пропускания ИК-излучения после их многократного определения в девяти широких диапазонах в слоях жидкости толщиной 15 мк. Кюветы, в которых проводили анализы, изготовлены из сплава хлористо-бромистого и йодисто-бромистого талия (KRS). Для сравнения состояний исследуемых систем в качестве эталона были взяты предварительно определенные значения показателей пропускания ИК-излучения сыворотки плазмы крови здоровых подростков. Первичную обработку сигнала с аппаратно-программного комплекса «ИКАР» и аппаратных данных проводили специализированным программным обеспечением, разработанным для этих целей на базе операционной системы Windows XP в вычислительной среде системы MATLAB 6.5 фирмы Math Works Inc (лицензия № 146229).

Для установления статистических различий использовались методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни при использовании специализированной компьютерной программы на базе «Microsoft Excel» и «Statistica 6.1.478».

### Результаты исследования

С помощью ТХ сыворотки крови были обнаружены качественные и количественные отличия в содержании общих липидов и отдельных фракций ФЛ у подростков с ПИН от указанных показателей в группе контроля. Изучение относительных показателей содержания отдельных классов общих липидов показало, что в сыворотке крови у подростков с ПИН ФЛ было достоверно больше ( $26,2 \pm 1,15\%$ ;  $18,9 \pm 0,83\%$ ,  $p < 0,05$ ), а диглициридов/триглицеридов достоверно меньше ( $22,5 \pm 1,01\%$ ;  $29,9 \pm 1,33\%$ ,  $p < 0,05$ ). При анализе относительных показателей содержания различных фракций ФЛ у воспитанников интерната была зафиксирована большая доля сфингомиелина ( $28,3 \pm 1,27\%$ ;  $24,6 \pm 1,08\%$ ,  $p < 0,05$ ) и меньшая фосфатидилинозитола ( $3,9 \pm 1,15\%$ ;  $5,2 \pm 0,22\%$ ,  $p < 0,05$ ) и лизоформ ФЛ ( $3,8 \pm 1,13\%$ ;  $7,8 \pm 0,32\%$ ,  $p < 0,05$ ). Выраженные количественные отличия в содержании общих липидов и ФЛ в сыворотке крови у подростков с ПИН заключались в существенно меньшей их концентрации (в 2,1 раза), чем у подростков с интеллектуальной нормой как в целом (общие липиды:  $394 \pm 13,97$  мг/%;  $736,4 \pm 29,44$  мг/%; ФЛ:  $73,1 \pm 2,92$  мг/%;  $138,8 \pm 5,54$  мг/% соответственно,  $p < 0,01$ ), так и по отдельным классам указанных веществ.

При анализе средних значений показателей пропускания ИК-спектра сыворотки крови (рисунок) установлено, что у подростков с ПИН наблюдаются достоверные отличия от подростков без ретардации психического развития по всем изучаемым областям спектра ( $p < 0,05$ ). Наиболее информативными диапазонами являлись 3-й и 5-й каналы девятизонального аппаратно-программного комплекса «ИКАР», которые соответствуют областям  $2120-1880 \text{ см}^{-1}$  и  $1600-1535 \text{ см}^{-1}$ . При этом показатели пропускания по 3-му каналу у подростков основной группы были в 1,9 раз выше ( $88,0 \pm 3,51\%$ ), а по 5-му каналу в 2,1 раз ниже ( $19,7 \pm 0,48\%$ ) по сравнению с подростками группы контроля ( $46,3 \pm 1,84\%$ ;  $41,5 \pm 1,65\%$  соответственно,  $p < 0,01$ ). Тестируемые по 3-му каналу химические связи типа Р-ОН, -СН (-СН=СН<sub>2</sub>, -СН=СН-) в наибольшем количестве встречаются в ФЛ, триглицеридах и эфирах холестерина. Высокие показатели пропускания в данной области ИК-спектра косвенно подтверждают обнаруженную с помощью тонкослойной хроматографии низкую концентрацию этих веществ в сыворотке подростков с ПИН. В тоже время большая доля сфингомиелина в составе ФЛ у подростков основной группы находит свое отражение в низких показателях пропускания ИК-спектра по 5-му каналу, так как существенное влияние на данный параметр оказывают химические связи, присутствующие сфингомиелину.

Заключительным этапом исследования стало изучение возможности коррекции нарушений метаболизма фосфолипидов с помощью пептидного регулятора полимодального действия кортексина у подростков с ПИН. Кортексин вводился внутримышечно в дозе 10 мг 1 раз в 2 дня, курс лечения составил 10 инъекций. Изучение изменений метаболизма фосфолипидов после курса терапии, рассматриваемых в качестве критерия эффективности лечения, проводилось с помощью ИК-спектрометрии сыворотки крови на 5 день после последней инъекции препарата.

При оценке средних значений показателей пропускания ИК-спектра сыворотки крови подростков с ПИН (рисунок) обнаружены их достоверные от-

личия до и после лечения кортексином по всем изучаемым областям ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что среди наиболее информативных диапазонов ИК-спектра были отмечены 4-й канал ( $1750-1610 \text{ см}^{-1}$ ), характеризующий присутствие -С=О связи, которая содержится во всех ФЛ, и 9-й ( $1067-930 \text{ см}^{-1}$ ), тестирующий фосфатидные связи -Р-О-С и -Р-ОН, присутствующие фосфатидилинозитолу, фосфатидилэтаноламину и фосфатидилсерину. Снижение средних значений показателей пропускания в данных областях после курса лечения достигало 3,1 и 2,5 раза соответственно ( $p < 0,01$ ).

### Обсуждение результатов

Выявленные в основной группе нарушения метаболизма ФЛ, выражающиеся в более низком их содержании в сыворотке крови, изменении качественного и количественного состава, могут указывать на дестабилизацию клеточных мембран (в том числе нейронов), изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера [3, 4]. Низкий уровень общих липидов и ФЛ у подростков с ПИН, наряду с действием алиментарного фактора, возможно, связан с активацией липаз и фосфолипаз, а также усилением перекисного окисления липидов, что отмечается при пребывании в условиях хронического стресса [1]. Более высокая доля сфингомиелина, наиболее важного структурного компонента мембраны нервной клетки, в крови у подростков с ПИН может отражать структурно-метаболические изменения нейромембран при данной патологии и повреждение цитоскелета нейронов. Следовательно, метаболические изменения, обнаруженные у детей основной группы обследования, свидетельствуют о наличии связи между нарушениями обмена фосфолипидов и ПИН. Несмотря на возможную обратимость клинических проявлений ПИН и сглаживание интеллектуального дефекта с возрастом вплоть до возможности достижения нормального интеллектуального уровня или значительную компенсацию дефекта при благоприятных условиях обучения и воспитания [8, 9], исходя из данных, полученных при ис-

Средние значения показателей пропускания ИК-спектра сыворотки крови подростков с ПИН до и после лечения кортексином (%)

Примечания: \* –  $p < 0,05$ ;  
\*\* –  $p < 0,01$ .



следовании сыворотки крови, правомочно утверждать, что высокая эффективность указанных мероприятий возможна только при добавлении к ним методов медикаментозной коррекции.

Результаты лечения, свидетельствующие об активации метаболизма ФЛ, могут расцениваться как запуск адаптивных процессов в организме подростков с ПИН в связи с выраженными антиоксидантными свойствами ФЛ [3, 5]. Поэтому кортексин является обоснованным средством коррекции нарушений метаболизма ФЛ у подростков с ПИН. Учитывая полученные данные, метод ИК-спектрометрии сыворотки крови можно рекомендовать для дополнительной диагностики ПИН в трудных экспертных случаях и оценки эффективности лечения данной патологии.

Таким образом, в сыворотке крови подростков с ПИН обнаружены достоверные качественные и количественные отличия в содержании общих липидов и отдельных фракций ФЛ, заключающиеся в большей доле ФЛ и в меньшей доле диглицири-

дов/триглицеридов. Концентрация общих липидов и ФЛ в сыворотке крови данной категории детей была в 2,1 раза ниже, чем у подростков с интеллектуальной нормой. Наиболее выраженное изменение показателей пропускания ИК-спектра сыворотки крови подростков в диапазонах длин волн 3500–3100 см<sup>-1</sup>, 1750–1610 см<sup>-1</sup>, 1067–930 см<sup>-1</sup> отражает степень дестабилизации и повреждения клеточных мембран. Для повышения эффективности коррекции ПИН обосновано назначение пептидного регулятора полимодального действия кортексина, обладающего способностью корригировать нарушения метаболизма ФЛ (по 10 мг внутримышечно 1 раз в 2 дня, 10 инъекций на курс с повторными курсами с интервалом в 3–6 мес.).

Для дополнительной диагностики ПИН в трудных экспертных случаях и оценки эффективности проводимой терапии больных рекомендуется использование метода ИК-спектрометрии сыворотки крови в качестве экспресс-метода.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Говорин Н.В., Злова Т.П., Ахметова В.В. Нейроиммунные показатели как маркеры эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с задержками психического развития органического генеза // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2007. Т. 107, № 6. С. 36–38.
2. Гордцев А.С. Инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей и тканей // Современные технологии в медицине. 2010. № 1. С. 84–98.
3. Зиньковский А.К., Каргаполов А.В., Зиньковский К.А. Роль фосфолипидов при психических расстройствах // 3-я Междунар. конф. «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». Суздаль, 2001. С. 65.
4. Зиньковский К.А. Клинико-патохимические, иммунологические изменения и их терапевтическая коррекция у больных эпилепсией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004. 23 с.
5. Зубарева Г.М. Анализ состояния биологических систем с помощью инфракрасной спектрометрии: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. М., 2005. 34 с.
6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питерб 1999. 504 с.
7. Коррекция липидного метаболизма головного мозга при токсическом поражении // Фармация / И.В.Меркушкина и соавт. 2009. № 1. С. 42–44.
8. Седова А.А. Медико-социальные аспекты школьной дезадаптации у подростков с задержкой психического развития – воспитанников специализированных (коррекционных) образовательных учреждений: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Рязань, 2007. 24 с.
9. Шалимов В.Ф. Клиника интеллектуальных нарушений. М.: Академия, 2003. 160 с.
10. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармазии и клинической биохимии. М.: Мир, 1980. Ч. 1. С. 74.
11. Bligh E.G., Dyer W.J. Can. J. Biochem. Physiol. 1959. Vol. 37. P. 911.
12. Miyamoto O., Auer R.N. Hypoxia, hyperoxia, ischemia and brain necrosis // Neurology. 2000. Vol. 54, N. 2. P. 362.

### НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ФОСФОЛИПИДОВ У ПОДРОСТКОВ С ПОГРАНИЧНОЙ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А. К. Зиньковский, В. В. Кочегуров, Г. М. Зубарева

Исследование посвящено изучению показателей метаболизма фосфолипидов сыворотки крови у подростков с пограничной интеллектуальной недостаточностью методами тонкослойной хроматографии и инфракрасной спектрометрии. Установлены качественные и количественные изменения содержания фосфолипидов у подростков с пограничной интеллектуальной недостаточностью. Обосновывается применение препарата кортексин как корректора выявленных нару-

шений метаболизма фосфолипидов. Метод инфракрасной спектрометрии сыворотки крови рекомендуется для дополнительной диагностики пограничной интеллектуальной недостаточности в трудных экспертных случаях и оценки эффективности лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** метаболизм, фосфолипиды, подростки, пограничная интеллектуальная недостаточность, инфракрасная спектрометрия, тонкослойная хроматография.

### DISORDERED PHOSPHOLIPID METABOLISM IN ADOLESCENTS WITH BORDERLINE MENTAL RETARDATION

A. K. Zinkovsky, V. V. Kochegurov, G. M. Zubareva

This research deals with exploring the characteristics of phospholipid metabolism in blood serum of adolescents with borderline mental retardation, using the methods of thin layer chromatography and infrared spectrometry. The investigation shows quantitative and qualitative differences in the levels of phospholipids in the adolescents studied. The researchers give their grounds for using cortexin for correction of

discovered disordered metabolism of phospholipids. Infrared spectrometry of blood serum is recommended as an additional method for diagnosis of borderline mental retardation in difficult cases of psychiatric evaluation and also for evaluation of treatment effectiveness.

**Key words:** metabolism, phospholipids, borderline mental retardation, infrared spectrometry, thin layer chromatography.

**Зиньковский Александр Константинович** – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии с курсом психиатрии ФПДО ГОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России, кафедры психологии труда и клинической психологии ГБОУ ВПО «Тверской государственный университет»; e-mail: zinkovsky@mail.ru

**Кочегуров Вадим Вадимович** – ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии с курсом психиатрии ФПДО ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России; e-mail: vvpsyd@mail.ru

**Зубарева Галина Мефодьевна** – профессор, доктор биологических наук, заведующая кафедрой химии и биохимии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России; e-mail: gmzubareva@yandex.ru