

Н.В. Рубан

Системний запальний процес як етіологічний фактор підвищення атерогенного потенціалу плазми

Задачей проведенного исследования было определение, насколько первичным является участие системного воспаления в развитии проатерогенных изменений крови и возможности его предупреждения с помощью применения препарата фенофибрат. Исследование проведено на двух группах кроликов с моделью системного воспаления, одна из которых на протяжении эксперимента получала фенофибрат, вторая служила контролем. Определяли активность воспалительного процесса по содержанию в плазме С-реактивного белка, активности циркулирующих моноцитов и нейтрофилов; интенсивность оксидантного стресса по показателям хемиллюминесценции плазмы и по содержанию в ней малонового диальдегида; липидный спектр крови и ее атерогенность посредством биотестирования с помощью мышинных макрофагов. Установлено, что при первичном характере воспалительного процесса, который моделировался внутривенным введением пирогенала, отмечалась отчетливая зависимость между интенсивностью воспаления, усилением свободнорадикальных процессов в крови со снижением ее антиоксидантного потенциала, атерогенной модификацией липопротеинов и последующим развитием гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Установленная зависимость подтверждалась при моделировании системного воспаления с одновременным применением фенофибрата, что не только предупреждало развитие гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, но и значительно ограничивало выраженность проатерогенных эф- фекторных механизмов воспаления.

ВСТУП

Нині відома роль запалення в патогенезі атеросклерозу. В літературі є окремі дані, які свідчать про те, що вміст у крові маркерів запалення (С-реактивного білка, фібриногену) чітко корелює з ризиком розвитку ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда навіть у осіб без істотних зрушень обміну ліпідів і ліпопротеїнів крові. Системне запалення при атеросклерозі з вираженим підвищенням активності циркулюючих моноцитів і нейтрофілів закономірно відмічається у пацієнтів навіть без клінічних ознак ішемічної хвороби серця та корелює з такими важливими факторами ризику атеросклерозу, як куріння, гіпертензія, вік [5,7,17].

Результати численних експериментальних досліджень і клінічних спостережень дали змогу трактувати атеросклероз як запальний аутоімунний процес, оскільки характер і наслідки змін метаболізму ліпідів у гострій фазі запалення включають практично всі основні фактори атерогенезу [8]. Однак ще немає чітких уявлень про те, якою мірою запалення є причиною розвитку атеросклерозу, а в якій воно включається в його патогенез як вторинний фактор у відповідь на зміни гомеостазу, що виникають внаслідок первинних порушень кровопостачання міокарда та відповідних функціональних і структурних змін.

Встановлено, що зміни метаболізму ліпідів у гострій фазі запалення мають чітку проатерогенну спрямованість, яка

зумовлена, перш за все, активацією оксидантного стресу, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і ліпопротеїнів крові [12]. Медіатори запалення в цій ситуації набувають значимості ключових регуляторів метаболізму ліпідів, і тому проатерогенний його ефект за своєю спрямованістю збігається з дією традиційних факторів атерогенезу.

Клінічними дослідженнями було показано, що застосування фібратів дозволяє істотно уповільнити процес утворення атеросклеротичних бляшок, зменшити ризик розвитку гострих коронарних явищ. Довгий час вважали, що провідним фактором у терапевтичному ефекті фібратів є їх ліпідкоригуюча дія, проте останнім часом ці уявлення істотно змінилися. В літературі з'являються дані про те, що виражений клінічний ефект фібратів значною мірою поєднується з відносно помірною їх гіполіпідемічною дією і тому, вірогідно, зумовлений їх впливом на інші патогенетичні складові атеросклерозу, перш за все, на хронічне системне запалення [16, 18].

Метою нашого дослідження було визначення здатності системного запалення ініціювати розвиток проатерогенних змін плазми крові та можливості впливу на патогенетичні механізми атерогенезу через вплив на запальний процес. Також визначалися можливості протизапальної та антиатерогенної дії фенофібрату, який використовується в кардіологічній практиці як препарат переважно гіполіпідемічної дії.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на кролях породи шиншила масою 3,0–3,5 кг, яких утримували на стандартному раціоні. Системне запалення у них відтворювали за розробленою схемою (внутрішньовенне введення пірогеналу по 10 мінімальних пірогенних доз тричі через добу протягом першого тижня, потім раз на тиждень протягом 8 тиж) [3].

Пірогенал використовували у такій концентрації, яка при внутрішньовенному введенні викликала підвищення температури у кролів на 1,5°C і не була токсичною. Підбір дози пірогеналу проводили індивідуально для кожної тварини з урахуванням її маси. Тварин поділили на дві групи, по 12 кролів у кожній. Контролем були тварини I групи. Тваринам II групи протягом усього часу проведення експерименту щодобово застосовували по 25 мг фенофібрату.

Для оцінки оксидантного статусу визначали показники спонтанної та індукованої хемілюмінесценції плазми, вміст у ній малонового діальдегіду (МДА), активність каталази – одного з ключових ферментів антиоксидантного захисту. Наявність та інтенсивність системного запального процесу визначали за вмістом С-реактивного білка (СРБ) у плазмі, активність циркулюючих моноцитів – за внутрішньоклітинним вмістом МДА, нейтрофілів – за показниками активності їх спонтанної та індукованої хемілюмінесценції. В плазмі визначали вміст загального холестерину та тригліцеридів. Біохімічні дослідження проведено з використанням стандартних наборів фірми “Согма” на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі “Согма Plus” (Польща). Підвищення вмісту в макрофагах мишей холестерину та тригліцеридів після інкубації їх з досліджуваною плазмою розглядали як показник рівня в ній модифікованих ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) відповідно. Дослідження проведено у вихідному стані, через 2, 4, 6 і 8 тиж після першого введення пірогеналу. Використані методичні підходи детально описано раніше [4]. Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм Excel 5.0 на ПК з визначенням середніх значень, середнього квадратичного відхилення та ступеня достовірності з застосуванням критерію t Стьюдента. Зміни вважали достовірними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показали результати нашого дослідження, введення пірогеналу кролям контрольної групи закономірно призводило до розвитку запального процесу, що підтверджувалося підвищенням вмісту СРБ як найбільш високочутливого та об'єктивного маркера запального процесу. Вже в кінці 2-го тижня після введення пірогеналу вміст СРБ збільшився майже в 9,5 раза і становив $22,40 \text{ мг/л} \pm 1,80 \text{ мг/л}$ ($P < 0,001$). Інтенсивність запалення збільшувалася під час експерименту, і максимальний вміст СРБ у плазмі відмічався через 8 тиж після його початку, збільшившись у 15,5 раза відносно вихідного значення ($P < 0,001$).

Наявність ознак системного запалення збігалася зі значною активацією запальних клітин крові. Так, вміст МДА у циркулюючих моноцитах як кінцевого продукту перекисного окиснення жирних кислот, що входять до складу фосfolіпідів їх мембран, збільшився через 2 тиж на 370 % до $4,60 \text{ мкмоль/мг білка} \pm 0,32 \text{ мкмоль/мг білка}$ ($P < 0,001$), через 4 тиж – на 512 % ($P < 0,001$), через 6 тиж сягнув свого максимального значення, яке в 9 разів перевищило вихідне ($P < 0,001$), і залишалося підвищеним на 676 % ($P < 0,001$) через 8 тиж.

Відмічено також значну активацію нейтрофілів – через 2 тиж після першого введення пірогеналу їх спонтанна хемілюмінесценція, яка відображає інтенсивність продукції вільних радикалів, була в 9 разів вищою від вихідного значення ($P < 0,001$), і сягла свого максимуму в кінці 6-го тижня, перевищивши вихідне значення майже у 20 разів ($P < 0,001$). Індукована хемілюмінесценція нейтрофілів також значно (майже в 16 раз) збільшилася через 2 тиж після першого введення пірогеналу ($P < 0,001$), потім стабілізувалася на рівні, що в 8–9 разів перевищував норму ($P < 0,001$).

Підвищення активності запальних клітин крові супроводжувалося розвитком вира-

женого оксидантного стресу, про що свідчило збільшення вмісту продуктів ПОЛ у плазмі. Показник інтенсивності індукованої хемілюмінесценції плазми, що відображає вміст у ній проміжних продуктів пероксидації ліпідів, збільшився в кінці 2-го тижня майже вдвічі ($P < 0,001$), через 8 тиж – у 3,5 раза ($P < 0,001$). Значення спонтанної хемілюмінесценції плазми через 2 тиж збільшилося в 3,4 раза, через 6 тиж – у 5 разів ($P < 0,001$) і в кінці експерименту в 4 раза перевищувало вихідне значення ($P < 0,001$). Концентрація МДА – кінцевого продукту ПОЛ – у плазмі в кінці 2-го тижня перевищувала початкове значення в 3,5 раза, збільшившись до $1,33 \text{ мкмоль/л} \pm 0,11 \text{ мкмоль/л}$ ($P < 0,001$), через 6 тиж – у 5,3 раза ($P < 0,001$), через 8 тиж – у 4,8 раза ($P < 0,001$).

Активація вільнорадикальних процесів поєднувалася зі зниженням антиоксидантного потенціалу крові, який визначали за активністю ферменту каталази. В кінці 6-го тижня вона була знижена більш ніж удвічі порівняно з вихідним значенням і становила $5,24 \text{ мккат/л} \pm 0,42 \text{ мккат/л}$ ($P < 0,001$) та залишалася на цьому рівні до кінця експерименту.

Розвиток оксидантного стресу призводив до появи в крові атерогенно модифікованих ліпопротеїнів, що підтверджувалося результатами дослідження накопичення холестерину у макрофагах мишей після їх інкубації з плазмою. Цей показник, що відображає концентрацію в плазмі модифікованих ЛПНЩ, був збільшений через 2 тиж у 5,6 раза до $228,20 \text{ мкг/мг білка} \pm 19,86 \text{ мкг/мг білка}$ ($P < 0,001$), через 6 тиж сягнув максимального значення, збільшившись у 12 разів відносно вихідного рівня ($P < 0,001$) і через 8 тиж залишався збільшеним в 9,4 раза ($P < 0,001$), що свідчило про виражену та прогресивно посилену модифікацію ЛПНЩ.

Механізмом, через який запалення викликає проатерогенну модифікацію циркулюючих ліпопротеїнів, є їх перок-

сидація внаслідок активації запальних клітин крові, розвитку оксидантного стресу, підвищеної продукції вільних радикалів, гідропероксидів ліпідів, МДА. Роль оксидантного стресу в проатерогенних порушеннях структури ЛПНЩ детально описано в літературі. Показано, що нативні ЛПНЩ навіть у високій концентрації не є причиною атеросклерозу, оскільки інкубація макрофагів з ними не призводить до їх неконтрольованого захоплення. Але альдегіди і, зокрема МДА, спроможні ковалентно зв'язуватися з лізином та іншими амінокислотами апо В-100, що змінює його конфігурацію. В результаті атерогенно модифіковані ЛПНЩ втрачають спорідненість до специфічних В- та Е-рецепторів, що призводить до уповільнення їх елімінації з крові, але в апо-білку утворюються нові епітопи, які мають спорідненість до скевенджер-рецепторів клітин макрофагальної системи [11].

Відомо, що порушення обміну ліпідів і ліпопротеїнів крові при наявності запалення є також наслідком дії прозапальних цитокінів, перш за все, фактора некрозу пухлин (TNF- α). Він стимулює синтез тригліцеридів у печінці [15], має інгібіторний вплив на ліпопротеїніпазу, уповільнює в результаті гідроліз тригліцеридів у крові, підсилює мобілізацію ліпідів із жирових депо, що в комплексі призводить до проатерогенних змін обміну ліпідів [13]. Крім того, прозапальні цитокіни, перш за все TNF- α та інтерлейкінів-6 (IL-6), активують синтез холестерину та збільшують продукцію ЛПДНЩ у клітинах печінки. На культурі гепатоцитів показано, що TNF- α майже в 2,5 раза підвищує активність ГМГ-КоА-редуктази – ключового ферменту внутрішньоклітинного синтезу холестерину, що зумовлює збільшення його вмісту в плазмі на 25 % [1].

Найважливішим наслідком гіпертригліцеридемії, що виникає при збільшенні продукції ЛПДНЩ у печінці під впливом медіаторів запалення, є переміщення ефірів

холестерину з ЛПВЩ на ЛПДНЩ в обмін на тригліцериди, що опосередковується білком, який транспортує ефіри холестерину [9]. Внаслідок цього з'являються ЛПВЩ, збагачені тригліцеридами, які метаболізуються печінковою тригліцеридліпазою зі збільшенням проатерогенних ЛПВЩ і зниженням вмісту антиатерогенних ЛПВЩ [8]. Іншим наслідком підвищення активності білка, що транспортує ефіри холестерину під впливом центрального медіатора IL-6 є надмірне збагачення ЛПДНЩ ефірами холестерину, в результаті чого вони стають більш атерогенними. Це збігається з нашими результатами. Відмічено значне збільшення вмісту тригліцеридів у макрофагах мишей після їх інкубації з досліджуваною плазмою: через 2 тиж – в 6,3 раза до 118,0 мкг/мг білка \pm 8,9 мкг/мг білка ($P < 0,001$), через 6 тиж він сягнув максимального значення, майже в 44 рази перевищивши початкове значення ($P < 0,001$) і через 8 тиж залишався у 25 разів вищим від нього ($P < 0,001$).

Модифікація ліпопротеїнів супроводжувалася розвитком гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії. Вміст загального холестерину в плазмі достовірно збільшився на 30 % і становив 2,10 ммоль/л \pm 0,17 ммоль/л ($P < 0,01$) вже через 4 тиж після першого введення пірогеналу і через 8 тиж сягнув свого максимуму, збільшившись на 96 % порівняно з вихідним значенням ($P < 0,001$). Вміст тригліцеридів у плазмі збільшився на 50 % порівняно з вихідним рівнем у кінці 4-го тижня до 1,82 ммоль/л \pm 0,16 ммоль/л ($P < 0,01$), через 6 тиж він перевищував його у 2,5 раза ($P < 0,001$) і залишався достовірно підвищеним відносно нормального значення через 8 тиж. Таким чином, гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія розвивалися на більш пізніх етапах дослідження, що свідчить про їх залежність від активації запальних клітин, посилення вільнорадикальних процесів у плазмі крові та підвищення її атерогенності.

Порівняння зазначених змін свідчить про те, що первинною була активація циркулюючих моноцитів і нейтрофілів, збільшувався вміст у плазмі крові гідропероксидів ліпідів, МДА і відбувалась атерогенна модифікація ліпопротеїнів, а підвищення вмісту холестерину та тригліцеридів було вторинним і відмічалось на кінцевих етапах розвитку процесу.

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що системний запальний процес є одним із основних факторів підвищення атерогенності плазми, і тому вплив на його ефекторні механізми може запобігти порушенням ліпідного обміну, який є головною складовою частиною атерогенезу.

Нині з'явилась інформація, що в основі як прозапальних зрушень, так і порушень обміну ліпідів лежать процеси, які залежать від активації ядерного фактора транскрипції NF- κ B. За умов норми він зв'язаний з інгібіторною молекулою I κ B α , а стимуляція запальних клітин крові та ендотеліоцитів ліпополісахаридом, радикалами кисню призводить до протеолітичної деградації I κ B α , транслокації NF- κ B в ядро та транскрипції генів, що кодують експресію прозапальних цитокінів, активних форм кисню, хемоатрактантів, адгезивних молекул (VCAM-1, ICAM-1) на клітинах ендотелію та їх лігандів на лейкоцитах [2, 10, 20]. Наслідком цих процесів є розвиток запальної відповіді з підвищенням вмісту в плазмі СРБ, що збігається з одержаними нами результатами. Під дією цитокінів типу IL-6 та TNF- α , що виділяються в кровотік при ініціації запального процесу, активовані циркулюючі моноцити та нейтрофіли внаслідок активації власних ферментів продукують супероксидний радикал, який виділяється у міжклітинний простір і активує вільнорадикальні процеси безпосередньо в крові, а також бере участь у пероксидації власних ліпідів клітинних мембран, що спостерігалось в проведеному дослідженні.

З огляду на те, що в основі регуляції запальних процесів та обміну ліпідів є генні процеси на рівні ядра клітини, препарати, які застосовуються для лікування дисліпідемії та атеросклерозу, мають регулювати активність відповідних генів. Існують рецептори, котрі активуються проліфератором пероксисом (PPARs) і безпосередньо впливають на експресію генів, що регулюють запальний процес та обмін ліпідів крові [2].

Відомо, що в основі фармакодинаміки фібратів – похідних фіброевої кислоти, лежить їх здатність зв'язуватися з PPAR, причому відносно селективно – з їх підтипом PPAR α і через них впливати на експресію прозапальних цитокінів, адгезивних молекул на ендотеліоцитах і клітинах крові, апо С-II – активатора ліпопротеїнової ліпази [18]. PPAR α експресуються переважно в тканинах, для яких характерний високий рівень катаболізму жирних кислот (печінка, бура жирова тканина, а також у запальних клітинах) [2]. Вплив фібратів на системне запалення пов'язаний з їх здатністю попереджувати активацію ядерного фактора транскрипції NF- κ B через зв'язування з PPAR α .

Одержані нами результати підтверджують спроможність фібратів знижувати активність системного запального процесу. Ефект застосування фенофібрату паралельно з відтворенням системного запалення проявився значно меншим збільшенням вмісту СРБ у плазмі, рівень якого сягнув максимуму в кінці 2-го тижня, підвищившись порівняно з вихідним значенням у 5 разів до 2,01 мг/л \pm 0,15 мг/л ($P < 0,001$), тоді як у контрольній групі він у той же період перевищував вихідне значення в 9,5 раза. Починаючи з 4-го тижня, незважаючи на застосування підтримуючих доз пірогеналу, вміст СРБ прогресивно знижувався і практично сягнув вихідного значення у кінці 8-го тижня, тоді як у контрольній групі в цей період було зафіксовано максимальний його приріст (у 15,5 раза).

Застосування фенофібрату дало змогу також попередити активацію запальних клітин крові. Вміст МДА в циркулюючих моноцитах максимально перевищив вихідне значення на 480 % в кінці 2-го тижня і становив 4,93 мкмоль/мг білка \pm 0,29 мкмоль/мг білка ($P < 0,001$), тоді як у контрольній групі максимальний його вміст в циркулюючих моноцитах, збільшений у 9 разів порівняно з нормою, було відмічено в кінці 6-го тижня. Інтенсивність утворення МДА в циркулюючих моноцитах надалі зменшувалась і через 8 тиж перевищила вихідне значення тільки на 88 % ($P < 0,01$). У контрольній групі на аналогічному етапі дослідження цей показник був більшим від вихідного значення на 676 % (рис. 1).

Аналогічна динаміка характеризувала активацію нейтрофілів. У кінці 2-го тижня індукована хемілюмінесценція сягнула максимального рівня, який в 4,4 раза перевищив вихідне значення ($P < 0,001$). У кінці експерименту рівень індукованої хемілюмінесценції був лише на 24 %

більшим за норму. У контрольній групі максимальне значення цього показника теж було відмічено в кінці 2-го тижня, проте воно було майже в 16 разів більшим від вихідного рівня. Показник інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції нейтрофілів сягнув максимуму через 4 тиж, збільшившись при цьому порівняно з вихідним рівнем тільки в 4,4 раза ($P < 0,001$), тоді як у контрольній групі максимальне значення її інтенсивності перевищило вихідне майже в 20 разів у кінці 6-го тижня. До завершення дослідження інтенсивність утворення супероксидного радикала у нейтрофілах знизилась і була більшою порівняно з вихідним значенням приблизно вдвічі ($P < 0,01$).

Протизапальний та антиоксидантний ефекти застосування фенофібрату були також пов'язані з підвищенням активності антиоксидантних ферментів типу каталази, що зменшує вираженість вільнорадикальних процесів і вторинно зменшує активність фактора NF- κ B. Через 8 тиж після

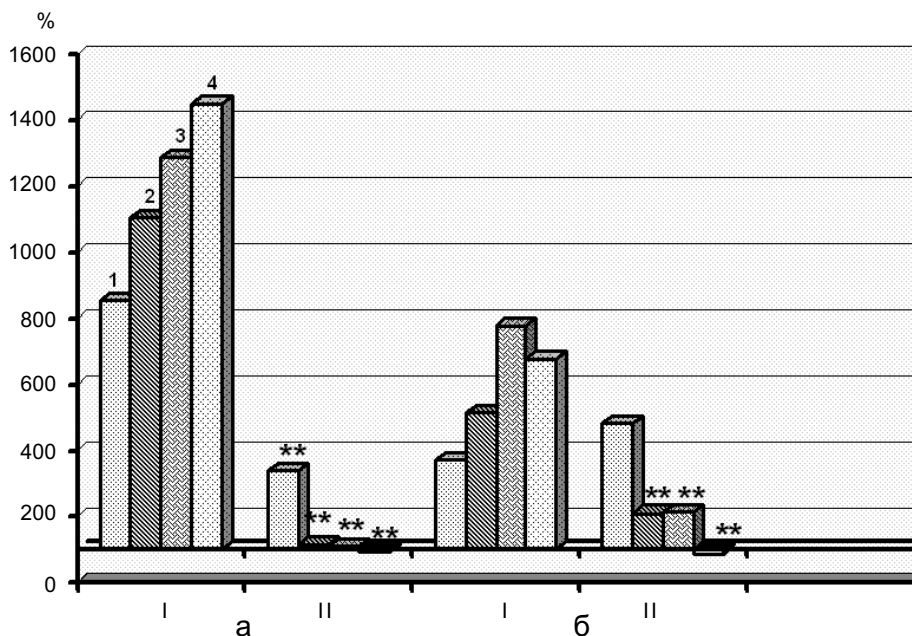


Рис. 1. Зміни вмісту С-реактивного білка в плазмі (а) та малонового діальдегіду в циркулюючих моноцитах (б) (у відсотках до вихідного значення) при розвитку системного запального процесу, які отримували фенофібрат: 1 – через 2 тиж, 2 – через 4 тиж, 3 – через 6 тиж, 4 – через 8 тиж після першого введення пірогеналу.

** $P < 0,01$ щодо контролю

застосування фенотібу показник спонтанної хемілюмінесценції лише на 8 % перевищував норму ($P < 0,05$), у той час, як у контрольній групі він у 4 рази був більшим за вихідне значення.

Інтенсивність індукованої хемілюмінесценції максимально перевищувала вихідне значення в 3,3 рази через 2 тиж ($P < 0,001$), але, починаючи з 4-го тижня, вона зменшувалась, і через 8 тиж її рівень знизився практично до норми. У контрольній групі значення цього показника прогресивно збільшувалося під час експерименту і в кінці 8-го тижня в 3,5 рази було більшим за вихідне, що свідчило про підвищення оксидантного стресу.

У кінці 2-го тижня вміст МДА в плазмі на фоні лікування фенотібом сягнув максимального значення і був більшим у 3 рази за норму ($P < 0,01$), приблизно таким, як і у кролів I групи. Проте у останніх він продовжував збільшуватися і сягнув мак-

симуму, який через 6 тиж перевищував вихідний рівень у 5,3 рази. Через 8 тиж вміст МДА в плазмі крові тварин, які отримували фенотіб, знизився майже до вихідного значення, тоді як у контрольній групі він у 4,8 рази перевищував норму.

Зміни стану антиоксидантної системи, який оцінювали за активністю в плазмі ферменту каталази, віддзеркалювали динаміку вмісту МДА в плазмі. Через 2 тиж у кролів обох груп спостерігалось виражене зниження активності каталази порівняно з вихідним значенням ($P < 0,001$). Проте через 8 тиж у II групі активність каталази відновлювалася майже до вихідного рівня, тоді як у контрольній групі вона була вдвічі зменшена порівняно з вихідним значенням (рис. 2).

Зниження активності запальних клітин крові, нормалізація вільнорадикальних процесів у плазмі крові та відновлення активності каталази сприяли значному

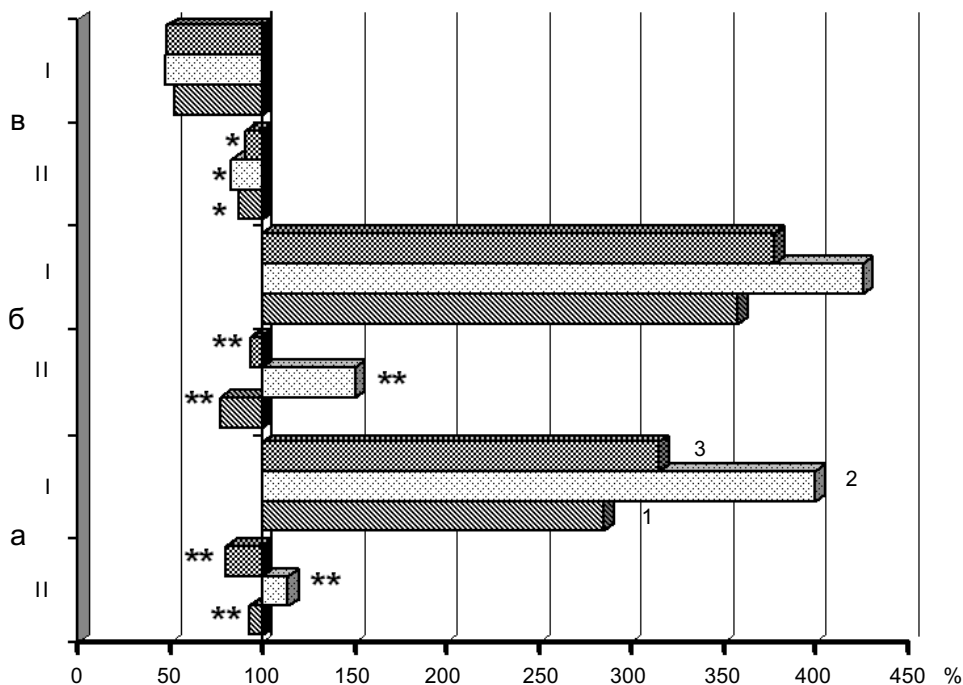


Рис. 2. Зміни показників про- та антиоксидантного потенціалу плазми (у відсотках до вихідного значення) – інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції (а), концентрації малонового діальдегіду в плазмі (б), активності каталази (в) при розвитку системного запального процесу в контрольній групі кролів (I) та у кролів, які отримували фенотіб (II): 1 – через 4 тиж, 2 – через 6 тиж, 3 – через 8 тиж після першого введення пірогеналу.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ щодо контролю

зменшенню вмісту в крові атерогенно модифікованих ліпопротеїнів. Про це свідчило вірогідне зниження інтенсивності накопичення холестерину і тригліцеридів у макрофагах мишей після інкубації з досліджуваною плазмою порівняно зі значеннями кролів I групи. Так, максимальний вміст холестерину після інкубації в середовищі, що містило плазму тварин дослідної групи, відмічено через 4 тиж і було в 3,3 раза збільшеним порівняно з вихідним значенням (до 134,73 мкг/мг білка \pm 10,70 мкг/мг білка; $P < 0,001$). У цей же період у групі контролю він був збільшений майже в 6 разів відносно вихідного рівня. Наприкінці 8-го тижня накопичення холестерину в макрофагах мишей у кролів II групи перевищувало вихідне значення всього на 86 % ($P < 0,01$), тим часом як у групі контролю воно було майже в 9,4 раза більшим від вихідного рівня. Максимальне накопичення тригліцеридів у макрофагах мишей також спостерігалось через 4 тиж після початку експерименту, перевищивши при цьому в 8,8

раза вихідне значення (до 162,92 мкг/мг білка \pm 12,70 мкг/мг білка; $P < 0,001$), а протягом 6–8-го тиж стабілізувалося на рівні, який тільки в 4 рази перевищував вихідний ($P < 0,001$) (рис. 3). У I групі воно максимально перевищувало вихідне значення в 44 рази в кінці 6-го тижня ($P < 0,001$).

Дані літератури свідчать про те, що фіbrates безпосередньо впливають на метаболізм ліпідів і ліпопротеїнів, що пов'язано головним чином з підвищенням активності ліпопротеїнази плазми. Цей ефект виникає завдяки посиленню активності генів, відповідальних за метаболізм ліпідів, і реалізується як внаслідок пригнічення синтезу апо С-III, який входить до складу ЛПДНЩ і є інгібітором ліпопротеїнази [16], так і внаслідок прямого підсилення експресії її гена [18]. Це супроводжується відновленням балансу між вмістом у ЛПДНЩ апо С-II й апо С-III, порушення якого призводить до атерогенного фенотипу ліпопротеїнів. У результаті зменшується вміст у крові як багатих

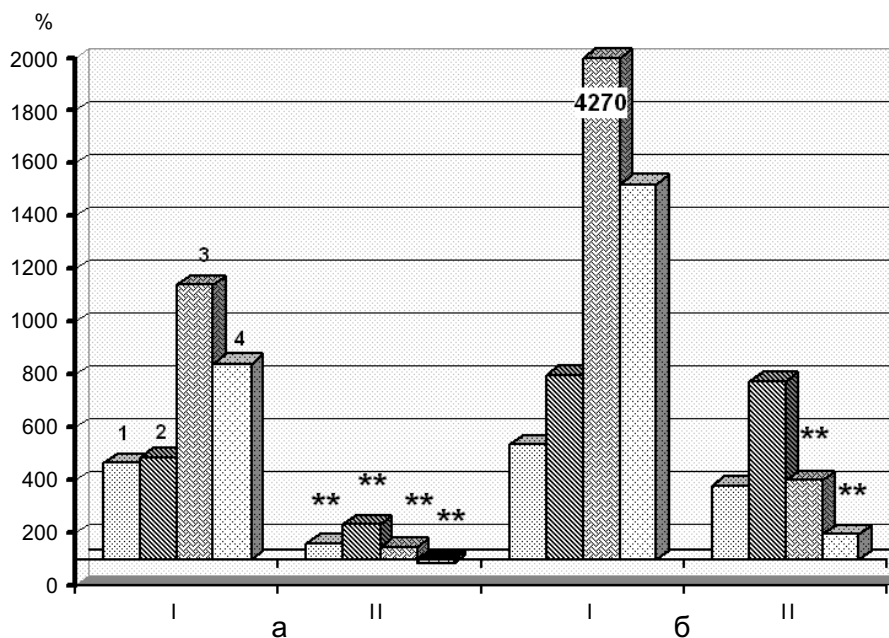


Рис. 3. Зміни накопичення холестерину (а) та тригліцеридів (б) макрофагах миші після інкубації з плазмою при розвитку системного запального процесу в контрольній групі кролів (I) та у кролів, які отримували фенофібрат (II): 1 – через 2 тиж, 2 – через 4 тиж, 3 – через 6 тиж, 4 – через 8 тиж після першого введення пірогеналу.

** $P < 0,01$ щодо контролю

на тригліцериди ЛПДНЩ, так і аномальних дрібних щільних частинок ЛПНЩ, які характеризуються зниженою спорідненістю з В- та Е-рецепторами [14], що активує зв'язування клітинами ЛПНЩ і супроводжується зменшенням їх вмісту в крові в середньому на 30 %.

Зменшення накопичення ЛПДНЩ у крові при застосуванні фенофібрату опосередковано також зниженням активності запальних клітин і продукції ними цитокінів, зокрема TNF- α і IL-6, які активують синтез холестерину та збільшують продукцію ЛПДНЩ у печінці. Під впливом фібратів підсилюється ефективність зворотного транспорту холестерину від клітин внаслідок збільшення продукції апо А-I у печінці, що сприяє зниженню атерогенності ЛПДНЩ, збагачених його ефірами [16].

Отже, застосування фенофібрату підвищувало катаболізм ліпопротеїнів, які збагачені тригліцедами, внаслідок чого достовірно знижувалися вираженість гіпертригліцеридемії та вміст у крові атерогенних ЛПДНЩ. Встановлено також, що фіб-

рати активують β -окиснення жирних кислот з супутнім зниженням синтезу тригліцеридів і, таким чином, попереджують розвиток гіпертригліцеридемії [2, 6].

Описані в літературі дані повністю узгоджуються з нашими результатами, які свідчать про чітке зниження вмісту тригліцеридів навіть нижче від вихідного значення через 8 тиж розвитку системного запалення, в той час як у контрольній групі спостерігалася виражена перманентна гіпертригліцеридемія, і вміст тригліцеридів у плазмі збільшився в 2,5 раза через 6 тиж.

Отримані результати підтверджують наявність у фенофібрату і гіпохолестеринемічної дії, оскільки протягом експерименту зміни вмісту загального холестерину були недостовірними, а до кінця 8-го тижня він навіть знизився на 22 % порівняно з вихідним значенням ($P < 0,05$) (рис.4). У контрольній групі вміст холестерину прогресивно збільшувався з максимальним значенням, яке через 8 тиж майже вдвічі перевищувало вихідний рівень.

Нормалізувальний вплив фенофібрату на

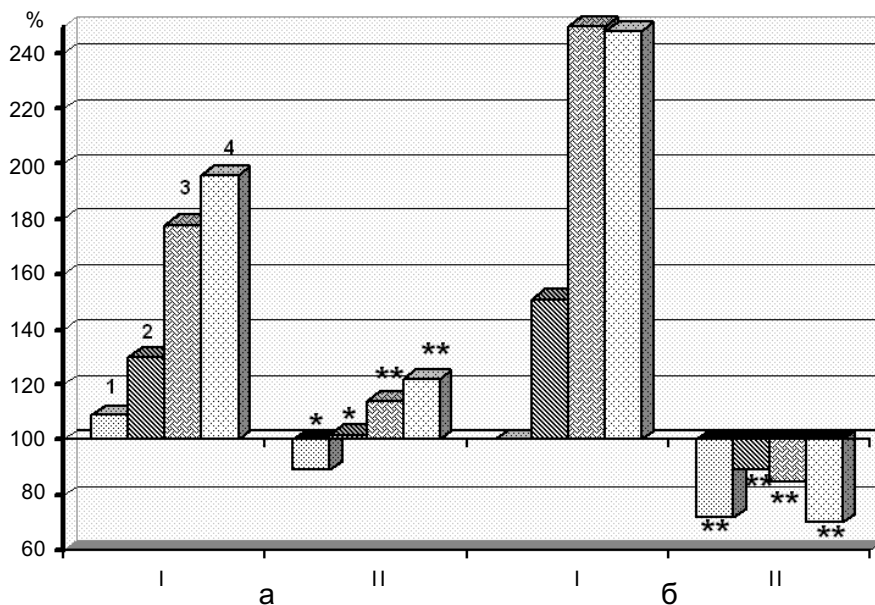


Рис. 4. Зміни вмісту холестерину (а) та тригліцеридів (б) у плазмі при розвитку системного запального процесу в контрольній групі кролів (I) та у кролів, які отримували фенофібрат (II): 1 – через 2 тиж, 2 – через 4 тиж, 3 – через 6 тиж, 4 – через 8 тиж після першого введення пірогеналу.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ щодо контролю

вміст загального холестерину в плазмі міг бути значною мірою пов'язаним з пригніченням оксидантного стресу, послабленням пероксидації ЛПНЩ і виникненням їх модифікованих форм. Крім того, доведено, що гіпохолестеринемічний ефект фібратів певним чином пов'язаний з його пригнічувальною дією на активність мікосомальної ГМГ-ацил КоА-редуктази – ключового фермента ендogenous синтезу холестерину, яка більшою мірою притаманна статинам. Під впливом фібратів підсилюється також ефективність зворотного транспорту холестерину від клітин внаслідок збільшення продукції апо А-I у печінці та підвищення концентрації ЛПВЩ у крові [16].

ВИСНОВКИ

1. Системне запалення є самостійним етіологічним фактором проатерогенних змін обміну ліпідів, ліпопротеїнів, а також розвитку гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії.

2. Розвиток оксидантного стресу та активація запальних клітин крові являються ефекторними механізмами проатерогенних змін ліпідного обміну.

3. Фенофібрат має протизапальний та антиатерогенний ефекти. При цьому безпосередній вплив фенофібрату на системне запалення та метаболізм ліпідів може поєднуватися з їх взаємопідсилювальним ефектом.

4. Застосування фенофібрату за умов системного запалення призводить до зниження активації запальних клітин крові та зменшення вираженості оксидантного стресу, що свідчить про його антиатерогенну дію.

N.V.Ruban

THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF THE ATHEROGENIC PLASMA ABILITIES

The aim of the study was to investigate the role of systemic inflammation in the development of the atherogenic plas-

ma abilities and to prevent the systemic inflammatory process by using fenofibrate (F.). An experimental model of inflammation was produced in 2 groups of rabbits, one of them received F. The activity of the systemic inflammation, oxidative stress, disturbances of lipoprotein metabolism, and the character and mechanisms of F. action were determined during 8 weeks of investigation. Under the primary character of the inflammation, induced in rabbits by intravenous injection of pirogenal, it was determined the distinct interdependence between activity of the systemic inflammatory process, monocytes activation, oxidative stress intensity, antioxidative plasma potential, the appearance of the lipoprotein atherogenic forms, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. This dependence was confirmed in rabbits, treated with F. These data show that treatment with F. prevents hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia development and suppresses the activity of inflammatory process.

M.D. Straghesko Institute of Cardiology, Ukrainian Academy of Medical Sciences, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В. Настоящее и будущее профилактики атеросклероза // *Международ. мед. журн.* – 1999. – № 3–4. – С. 149–152.
2. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада-Х, 2000. – 412 с.
3. Братусь В.В., Талаева Т.В., Радаловська Н.В., Третьяк І.В. Роль системного запального процесу в атерогенній модифікації ліпопротеїнів і розвитку гіперхолестеринемії // *Фізіол. журн.* – 1999. – **45**, №1–2. – С. 40–49.
4. Талаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь В.В. и др. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса // *Журн. АМН Украины.* – 1997. – **3**, № 3. – С.463–471.
5. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina // *Circulation.* – 2002. – **106**, № 1. – P.24–30.
6. Byrne C.D. Triglyceride-rich lipoproteins: are links with atherosclerosis mediated by a procoagulant and proinflammatory phenotype? // *Atherosclerosis.* – 1999. – **145**, Suppl.1. – P.1–15.
7. Danesh J., Muir J., Wong M. et al. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study // *Eur. Heart J.* – 1999. – **20**. – P.954–959.
8. Feingold K.R., Grunfeld C., Pang M. et al. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Arterioscler. Thromb.* – 1992. – **12**. – P.1496–1502.
9. Fernandez-Real J.-M., Broch M., Vendrell J. et al. In-

- terleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity // *Diabetes*. – 2000. – **49**, № 3. – P. 422–430.
10. Flavell D.M., Jamshidi Y., Hawe E. et al. Peroxisome Proliferator-activated receptor a gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease // *Circulation*. – 2002. – **105**, № 12. – P.1440–1445.
 11. Fogelman A.M., Shechter I., Seager J. et al. Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. –1980. – **77**. – P. 2214.
 12. Jialal I., Stein D., Balis D. et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels // *Circulation*. – 2001. – **103**. – P.1933–1935.
 13. Jovinge S., Hultgardh A., Regnstrom J., Nilsson J. Tumor Necrosis Factor- α Activates Smooth Muscle Cell Migration in Culture and Is Expressed in the Balloon-Injured Rat Aorta // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – **17**. – P.490–497.
 14. Lemieux I., Laperriere L., Dzavik V. et al. A 16-week fenofibrate treatment increases LDL particle size in type IIA dyslipidemic patients // *Atherosclerosis*. – 2002. – **162**, № 2. – P.363–371.
 15. Mizia-Stec K., Zahorska-Markiewicz B., Mandecki T. et al. Hyperlipidemia and serum cytokines in patients with coronary heart disease // *Acta Cardiol.* – 2003. – **58**, № 1. – P.9–15.
 16. Rader D.J., Haffner S.M. Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia // *Amer. J. Cardiol.* – 1999. – **93**, (9B). – P.30F–35F.
 17. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – **344**. – P.1959–1965.
 18. Sartippour M.R., Renier G. Differential regulation of macrophage peroxisome proliferator-activated receptor expression by glucose. Role of peroxisome proliferator-activated receptors in lipoprotein lipase gene expression // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – **20**. – P.104.
 19. Tan K.C.B., Shiu S.W.M., Chu B.Y.M. Roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein in determining low density lipoprotein subfraction distribution in Chinese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Atherosclerosis*. – 1999. – **145**, № 2. – P.273–278.
 20. Tedgui A., Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall // *Circulat. Res.* – 2001. – **88**. – P.877–889.

*Ин-т кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України,
Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 26.12.2003*