

В.В.Амброскіна, Т.А.Крячок, О.П.Ларіонов, Т.В.Талаєва, В.В.Братусь

## Гіперліпідемія та зниження толерантності до ліпідів як фактори атерогенезу

*Исследовали влияние острой и хронической алиментарной липидной нагрузок у кроликов на выраженность важнейших факторов атерогенеза. Установлено, что умеренная одноразовая острая липидная нагрузка даже у контрольных животных сопровождается транзиторным развитием реакции проатерогенной направленности, включающей изменения, характерные для диабетической дислипидемии, активацию системного воспаления и свободнорадикальных реакций, модификацию липопротеинов крови. Длительное содержание кроликов на обогащенной липидами диете приводило к развитию комплекса сдвигов, типичных для состояния инсулинорезистентности с характерными нарушениями обмена липидов и липопротеинов, возрастанием атерогенного потенциала крови, развитием системного воспаления и оксидантного стресса. Помимо этого, отмечено резкое снижение толерантности к липидам, и острая липидная нагрузка у этих животных сопровождалась в несколько раз более выраженными изменениями, чем у контрольных животных. Данные свидетельствуют, что избыточное потребление алиментарных липидов может приводить к развитию и резкой активации патогенетических факторов атеросклероза.*

### ВСТУП

Найважливішими патогенетичними факторами атеросклерозу продовжують вважати специфічні порушення обміну ліпопротеїнів крові, найбільш інформативним проявом яких є розвиток гіперхолестеринемії. У зв'язку з цим вміст холестерину в крові розглядають як найважливіший показник наявності та вираженості патогенетичного фактора атеросклерозу, а також ефективності профілактичних і лікувальних впливів.

Однак літературні дані останніх років свідчать про те, що гіперхолестеринемія не може бути головним механізмом атерогенезу, і більш як у 50 % хворих з атеросклерозом та його вираженими клінічними проявами вміст холестерину в крові залишається у межах норми. Найбільш типовими виявленнями метаболічних порушень, які зумовлюють розвиток атеросклерозу, є збільшення в крові вмісту тригліцеридів і збагачених ними ліпопротеїнів (хіломік-

ронів, ліпопротеїнів дуже низької щільності – ЛПДНЩ та їх ремнант) [13]. Ці ліпопротеїни, крім інших властивостей, є джерелом вільних жирних кислот, патогенетична значимість яких в атерогенезі стає все більш наявною. Такі зміни виникають поряд зі зниженням вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), появою в крові фракції дрібних щільних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [12, 19]. Сукупність цих факторів визначається як „діабетична дисліпідемія” і є найголовнішою ознакою метаболічного синдрому, який розглядають як основу, а окремі дослідники – навіть як головну причину розвитку атеросклерозу [5, 8, 15].

Одним із найважливіших об'єктивних проявів метаболічного синдрому, а також факторів, які сприяють його розвитку та прогресуванню, є ожиріння, яке нині набуло епідеміологічного поширення [7, 21]. В основі розвитку ожиріння лежить, перш за все, надлишкове споживання їжі, багатой

© В.В.Амброскіна, Т.А.Крячок, О.П.Ларіонов, Т.В.Талаєва, В.В.Братусь

ліпідами [10]. На ранніх етапах це супроводжується збільшенням вираженості та тривалості так званої ліпемії після прийому їжі. Характерним для цього стану є підвищення вмісту тригліцеридів і вільних жирних кислот у крові, транзиторний перебіг якого забезпечується посиленням утворення і вивільнення інсуліну. В результаті цього гальмується гормончутлива ліпаза в адипоцитах, що зменшує гідроліз тригліцеридів і вивільнення в кров вільних жирних кислот. Крім того, інсулін активує білок (CD36), який забезпечує захоплення вільних жирних кислот адипоцитами, скелетними м'язами, кардіоміоцитами, що дає змогу тривалий час підтримувати фізіологічний рівень вільних жирних кислот у крові натще. Проте в міру накопичення ліпідів у адипоцитах розвивається їх інсулінорезистентність [20], внаслідок чого втрачається здатність інсуліну стимулювати захоплення та депонування ліпідів у жировій тканині і, більше того, вона починає постійно вивільнювати вільні жирні кислоти в кров з розвитком перманентної гіперліпідемії [14], яка має в цих умовах всі ознаки діабетичної дисліпідемії [4].

Як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях неодноразово показано, що гіпертригліцеридемія та збільшення вмісту вільних жирних кислот у крові призводять до появи метаболічних і функціональних порушень, які мають проатерогенну спрямованість [17]. Встановлена можливість розвитку в цих умовах вираженої дисфункції ендотелію з пригніченням його протизапальної, антиатерогенної й антиоксидантної активності, активації запальних клітин крові та вільнорадикальних реакцій, посилення згортального потенціалу крові [11, 16]. Проте значимість цих зрушень як патогенетичної основи атеросклерозу залишається суперечливою та знаходиться у значному протиріччі з класичними уявленнями про атерогенез як наслідок гіперхолестеринемії та збільшення

вмісту в крові холестерину ЛПНЩ.

Метою нашої роботи було визначення проатерогенної дії гіпертригліцеридемії за допомогою використання ліпідного навантаження в гострій формі як моделі ліпемії після прийому їжі, в хронічній формі – як моделі перманентної гіперліпідемії [1]. Враховуючи, що з розвитком гіперліпідемії може не тільки підвищуватися вміст вільних жирних кислот у крові, але й збільшуватися вираженість їх пошкоджувальної дії, ми визначали толерантність до екзогенних ліпідів відтворенням гострого навантаження на етапі становлення перманентного збільшення вмісту тригліцеридів крові.

## МЕТОДИКА

Досліди проведено на кролях масою 2,5–3,0 кг, яких поділили на дві групи. У тварин I групи (n = 20), котрих утримували на стандартній дієті віварію, відтворювали гостре ліпідне навантаження. Для цього кролям одноразово вводили сухі молочні вершки із розрахунку 2,2 г/кг. Ця група розглядалася надалі як контрольна. Кролів II (дослідної) групи (n = 30) утримували на збагаченій ліпідами дієті, тому вершки вводили їм щодобово із розрахунку 0,75 г/кг протягом 8 тиж. У кролів I контрольної групи забір крові здійснювали у вихідному стані, через 4 та 24 год після проведення гострого ліпідного навантаження. У кролів II дослідної групи забір крові здійснювали у вихідному стані, через 2, 4, 6 та 8 тиж ранком натще; гостре ліпідне навантаження у них виконували за тією самою схемою, як у кролів I групи.

У крові досліджували вміст ліпідів (холестерину, тригліцеридів та вільних жирних кислот), спектр ліпопротеїнів за вмістом в плазмі холестерину ЛПНЩ, ЛПДНЩ і ЛПВЩ. Наявність і вираженість системного запалення оцінювали за вмістом у крові С-реактивного протеїну та активності

циркулюючих моноцитів, яку визначали за внутрішньоклітинним вмістом малонового діальдегіду (МДА). Активність вільнорадикальних реакцій оцінювали за результатами хемілюмінесценції: спонтанної та індукованої, вмістом у плазмі МДА як кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), активністю одного з найважливіших антиоксидантних ферментів плазми – каталази. Визначали також активність ангіотензинперетворювального ферменту як фактора, що пов'язує системне запалення та оксидантний стрес, а також лежить в основі їх метаболічної дії [9].

Для визначення рівня атерогенності плазми та наявності в ній модифікованих ліпопротеїнів використовували метод біотестування культурою мишачих макрофагів з наступною оцінкою змін вмісту в них холестерину та тригліцеридів [3]. Наявність та активність специфічного імунного запалення визначали за змінами вмісту в плазмі загальної кількості циркулюючих імунних комплексів. Про аутоімунний характер реакцій і роль модифікованих ліпопротеїнів у них як аутоантигенів свідчили зміни вмісту холестерину та тригліцеридів у циркулюючих імунних комплексах.

Для оцінки чутливості до інсуліну використовували підшкірний інсуліновий тест. За змінами вмісту глюкози в крові через 60 та 120 хв після підшкірного введення 0,2 МО інсуліну (Актрапід® НМ) на 1 кг маси тіла тварини оцінювали системну чутливість до нього, за змінами вмісту тригліцеридів – чутливість гепатоцитів. За вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну та глюкози робили висновок про порушення обміну вуглеводів. Детально використані методичні підходи наведено в нашій раніше опублікованій праці [2].

Отриманий цифровий матеріал оброблено за допомогою пакета статистичного аналізу Microsoft Excel.

Досліди проводили з дотриманням

вимог Європейської конвенції щодо використання хребетних тварин в експерименті (Страсбург, 1985).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

*Вплив гострого ліпідного навантаження на досліджувані процеси у кролів контрольної групи.* Отримані результати свідчать про те, що гостре ліпідне навантаження у контрольних тварин призводило до розвитку вірогідних реакцій, які мали системний характер і не обмежувалися змінами метаболізму ліпідів і ліпопротеїнів крові. Так, збільшення вмісту в крові тригліцеридів і холестерину ЛПДНЩ, яке за цих умов мало первинний характер і було пусковим механізмом системних реакцій, що виникали, через 4 год після навантаження сягло 21 % відносно вихідних значень ( $P < 0,02$ ). Розвиток гіпертригліцеридемії в цих умовах супроводжувався збільшенням концентрації в крові вільних жирних кислот (на 0,10 ммоль/л,  $P < 0,01$ ). Водночас вміст у крові холестерину як загального, так і в ЛПНЩ не зазнавав вірогідних змін, також спостерігалася лише тенденція щодо змін вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну (рис. 1).

Комплексний характер реакції на навантаження проявлявся закономірним розвитком системного запалення і оксидантного стресу. Вміст С-реактивного протеїну через 4 год був підвищений на 41 % ( $P < 0,01$ ), вміст МДА в моноцитах – на 33 % ( $P < 0,01$ ). Зростання активності вільнорадикальних реакцій проявлялося збільшенням вмісту МДА в плазмі на 66 % ( $P < 0,01$ ), підвищеною інтенсивністю спонтанної хемілюмінесценції (26 %,  $P < 0,01$ ) на фоні тенденції до зниження активності каталази (на 8 %).

Отримані результати показали, що гостре одноразове ліпідне навантаження призводить до суттєвого, хоча і транзитного підвищення атерогенності ліпопротеїнів плазми. Так, вміст холестерину в макрофа-

гах мишей після інкубації з плазмою був збільшений на 19 % ( $P < 0,01$ ), вміст тригліцеридів – на 40 % ( $P < 0,001$ ; див. рис.1). Водночас у контрольних кролів вплив гострого ліпідного навантаження на імуногенні властивості ліпопротеїнів крові був практично відсутній. Не відмічено вірогідних змін кількості циркулюючих імунних комплексів, практично не змінився в них вміст холестерину та тригліцеридів. Це свідчить про відсутність аутоантигенних властивостей ліпопротеїнів крові в нормі, і вони не могли розвинути після модифікації ліпопротеїнів внаслідок гострого ліпідного навантаження, оскільки ця модифікація мала транзиторний короточасний характер.

Визначення досліджених показників через 24 год після гострого ліпідного навантаження говорило про практично повне їх повернення до вихідного рівня і, таким чином, про транзиторний характер

реакцій, що виникають (див. рис.1).

*Вплив хронічного ліпідного навантаження у кролів дослідної групи.* Утримання кролів на дієті, збагаченій ліпідами, протягом 8 тиж супроводжувалося значними порушеннями метаболізму, активацією запалення та оксидантного стресу, модифікацією ліпопротеїнів крові з появою у них проатерогенних та імуногенних властивостей. Особливості взаємозв'язку цих змін вказували на їх системний характер.

Вміст холестерину ЛПДНЩ у крові, який розглядався як фактор, відповідальний за розвиток системної реакції, був вірогідно збільшений на 32 % вже через 2 тиж ( $P < 0,02$ ) і продовжував прогресувати зростати протягом наступних 6 тиж. У кінці 4-го тижня він був збільшений на 65 % ( $P < 0,001$ ), в кінці 6-го – на 76 % ( $P < 0,001$ ), в кінці 8-го тижня – на 212 % ( $P < 0,001$ ). Аналогічно як кількісно, так і за динамікою, збільшувався вміст у крові тригліцеридів.

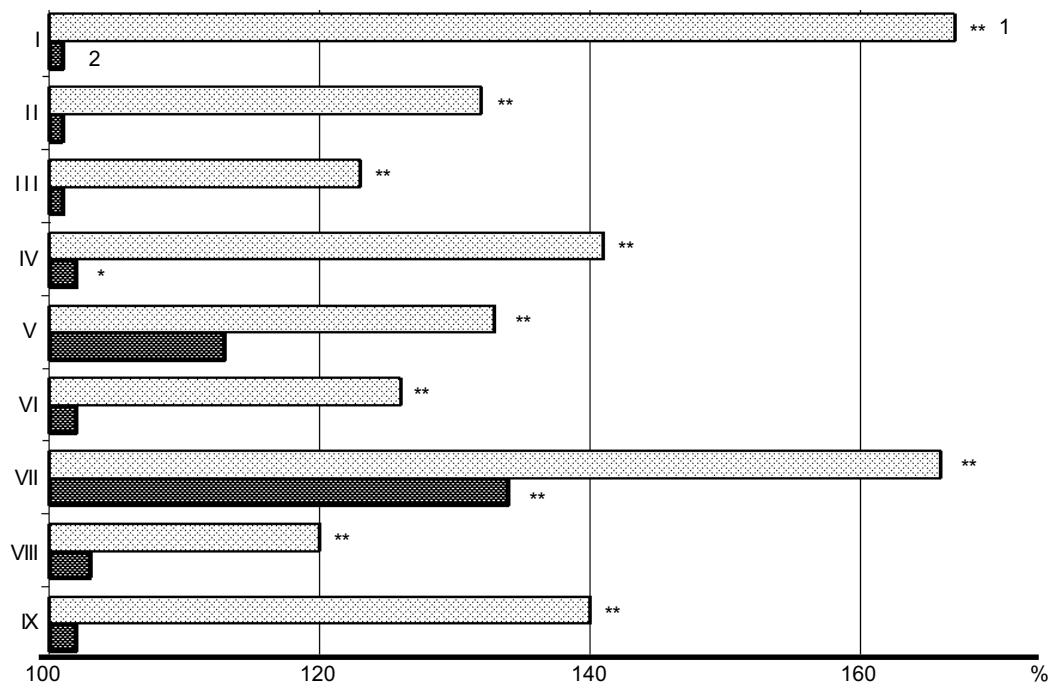


Рис. 1. Зміни вмісту в крові вільних жирних кислот (I), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (II), тригліцеридів (III), С-реактивного протеїну (IV), малонового діальдегіду в моноцитах (V), спонтанної хемілюмінесценції (VI), малонового діальдегіду в плазмі (VII) і тригліцеридів (IX) у тестових макрофагах (у відсотках до вихідного значення) у контрольних кролів через 4 (1) та 24 (2) год після гострого ліпідного навантаження. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Розвиток гіпертригліцеридемії був пов'язаний не тільки з надходженням в організм тварин значної кількості екзогенних ліпідів, але і з паралельним гальмуванням катаболізму ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди, внаслідок зниження активності ліпопротеїнової ліпази. Її значення вірогідно зменшилося в кінці 4-го тижня на 38 % ( $P<0,01$ ), в кінці 8-го – на 60 % ( $P<0,001$ ; рис.2).

Ці зміни супроводжувалися паралельним підвищенням вмісту в крові загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і вільних жирних кислот. Вміст холестерину ЛПНЩ збільшився більше ніж удвічі в кінці 2-го тижня ( $P<0,01$ ) і на 200 % ( $P<0,001$ ) – в кінці 8-го тижня. Вміст вільних жирних кислот у крові підвищився на 255 % ( $P<0,001$ ) в кінці 2-го і на 400 % ( $P<0,001$ ) –

в кінці 8-го тижня. Водночас вміст холестерину ЛПВЩ у крові прогресуюче знижувався: на 29 % ( $P<0,01$ ) та на 57 % ( $P<0,001$ ) в кінці 2-го і 8-го тижнів відповідно.

Про системний характер змін метаболізму, що виникали, свідчили показники вуглеводного обміну. Так, вміст глюкози мав тенденцію до збільшення в кінці 4-го тижня і вірогідно підвищився на 23 % ( $P<0,02$ ) в кінці 8-го тижня. Зміни концентрації глікозильованого гемоглобіну в крові мали більш виражений характер: він збільшився на 51 % ( $P<0,01$ ) уже в кінці 2-го тижня і на 142 % ( $P<0,001$ ) – в кінці 8-го тижня (див. рис.2).

Ці зміни були проявом інсулінорезистентності, і реакція на підшкірне введення інсуліну, визначена за зменшенням вмісту глюкози в крові через 60 хв, була пригнічена

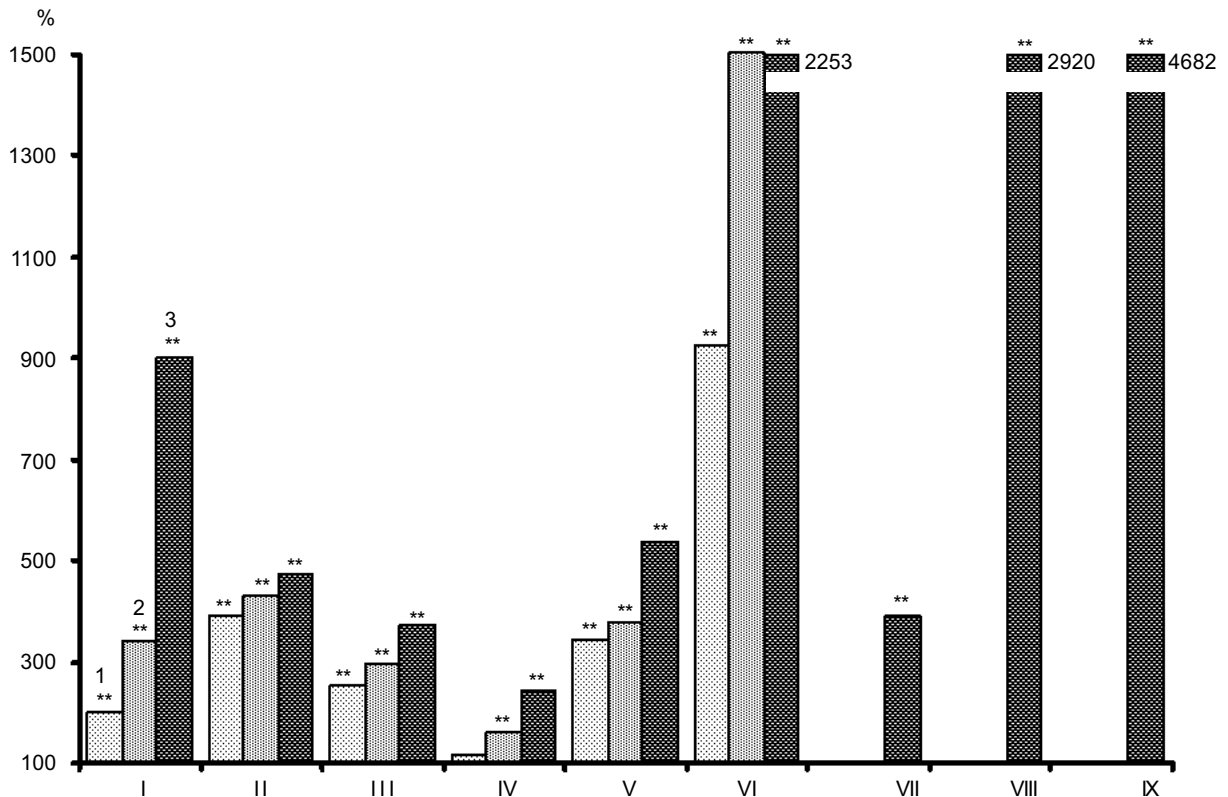


Рис. 2. Приріст вмісту в крові С-реактивного протеїну (I), вмісту малонового діальдегіду в моноцитах (II) та в плазмі (III), активності ангіотензинперетворювального ферменту (IV), вмісту холестерину (V) і тригліцеридів (VI) у тестових макрофагах, кількості циркулюючих імунних комплексів (VII), вмісту в них холестерину (VIII) та тригліцеридів (IX), (у відсотках до вихідного значення) у кролів дослідної групи у кінці 2-го (1), 4-го (2) та 8-го (3) тижнів ліпідної дієти. \*\*  $P<0,01$

на 26 % ( $P < 0,01$ ) в кінці 2-го тижня і на 85 % ( $P < 0,001$ ) – у кінці 8-го тижня. Зниження чутливості гепатоцитів до інсуліну було більш вираженим: якщо у вихідному стані вміст тригліцеридів у крові через 60 хв після введення інсуліну зменшився на  $35 \% \pm 2 \%$ , то в кінці 2-го тижня на 40 % ( $P < 0,01$ ), а в кінці 8-го тижня реакція повністю відсутня.

Системність змін, що виникали, проявлялася також розвитком запалення та активацією вільнорадикальних реакцій. Вміст С-реактивного протеїну в крові підвищився майже вдвічі вже в кінці 2-го тижня ( $P < 0,001$ ) і зростав на наступних етапах дослідження, в кінці 8-го тижня перевищив вихідні значення у 8 разів ( $P < 0,001$ ). Вміст МДА в моноцитах як показник їх функціональної активності збільшився в кінці 2-го тижня в 3,3 рази ( $P < 0,001$ ), а вже в кінці 8-го тижня він перевищив вихідне значення в 4,75 рази ( $P < 0,001$ ; див. рис.2).

Вміст МДА в плазмі як показник інтенсивності ПОЛ також прогресуюче підвищувався в динаміці дослідження: на 154 % ( $P < 0,001$ ) в кінці 2-го тижня, на 195 і 273 % ( $P < 0,001$ ) в кінці 4-го та 8-го тижнів відповідно. Ці зміни супроводжувалися вірогідним зростанням інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції плазми та зниженням активності каталази. Її значення знизилося в кінці 2-го тижня на 21 % ( $P < 0,01$ ), а в кінці 8-го тижня – на 50 % ( $P < 0,001$ ). Розвиток запалення та посилення активності вільнорадикальних процесів у крові значною мірою визначалися підвищенням активності ангіотензинперетворювального ферменту, яка збільшилася на 13 % уже в кінці 2-го тижня ( $P < 0,05$ ), в кінці дослідження – на 144 % ( $P < 0,001$ ).

Поєднання гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії з активацією ПОЛ і розвитком системного запалення призводило до проатерогенної модифікації ліпопротеїнів крові. В цих умовах модифікація ЛПДНЩ була значно більш вираженою, ніж

ЛПНЩ. Слід відмітити, що вміст тригліцеридів у макрофагах мишей після інкубації з плазмою був збільшений у 9,2 рази ( $P < 0,001$ ) в кінці 2-го тижня, у 15 разів ( $P < 0,001$ ) в кінці 4-го, у 18 разів ( $P < 0,001$ ) – в кінці 6-го і у 22,5 рази ( $P < 0,001$ ) – в кінці 8-го тижнів. Вміст холестерину в макрофагах підвищувався також виражено та вірогідно, проте меншою мірою. Він був збільшений у кінці 2-го, 4-го, 6-го і 8-го тижнів у 3,5; 3,8; 3,9 і 5,4 рази ( $P < 0,001$ ) відповідно.

Модифікація ліпопротеїнів супроводжувалася не тільки підвищенням їх атерогенності, але і появою аутоантигенних властивостей. Це підтверджувало збільшення вмісту в плазмі крові циркулюючих імунних комплексів в кінці 8-го тижня у 4 рази ( $P < 0,001$ ). Про аутоантигенні властивості модифікованих ліпопротеїнів вказувало зростання в кінці 8-го тижня вмісту в циркулюючих імунних комплексах холестерину та тригліцеридів в 2,9 і в 7,2 рази ( $P < 0,001$ ) відповідно ( $P < 0,001$ ; див. рис. 2). Ці результати також вказували на значно більшу модифікацію ЛПДНЩ і більше їх значення як фактора проатерогенних порушень в умовах хронічного ліпідного навантаження, ніж модифікація ЛПНЩ.

*Вплив гострого ліпідного навантаження у кролів дослідної групи.* Застосування гострого ліпідного навантаження у кролів, яких утримували на збагаченій ліпідами дієті протягом 8 тиж, супроводжувалося суттєво відмінними реакціями у порівнянні з тими, які спостерігалися у контрольних кролів, незважаючи на те, що в обох групах тварин застосовувався кількісно і якісно аналогічний характер гострого навантаження.

Відмінності в характері реакцій, що виникали, проявлялися у вираженості змін. Перш за все, значно збільшувався вміст у крові тригліцеридів і холестерину ЛПДНЩ. Якщо в контролі концентрація тригліцеридів у крові через 4 год після навантаження підвищилася на 0,17 ммоль/л, то в

умовах хронічного експерименту – на 0,63 ммоль/л, тобто в 3,7 рази більше ( $P < 0,01$ ; див. рис. 3,а). Збільшення вмісту холестерину ЛПДНЩ у крові кролів з хронічним ліпідним навантаженням було виражено в 5,6 рази ( $P < 0,01$ ) більше, ніж у контролі. Крім того, якщо у контрольних кролів значення цих показників через 24 год після навантаження не відрізнялося від вихідного, то у кролів, які знаходилися на ліпідній дієті, вміст холестерину продовжував підвищуватися і в результаті перевищив ті показники, які було відмічено через 4 год, ще на 11 %.

Вміст вільних жирних кислот у крові кролів через 4 год після навантаження був збільшений на 0,1 ммоль/л в обох досліджених групах, проте в контрольній він через 24 год повертався до вихідного рівня, а у кролів, які знаходилися на ліпідній дієті, він залишався на стабільно підвищеному рівні. Це свідчить про те, що збільшення вмісту ліпідів у крові після гострого ліпідного навантаження не було наслідком надлиш-

кового їх надходження в організм, а відображає активну реакцію, в основі якої лежить посилений ендогенний синтез тригліцеридів і ЛПДНЩ та тривале надходження вільних жирних кислот у кров при гідролізі тригліцеридів у жирових депо та в ЛПДНЩ.

Загалом реакція на гостре ліпідне навантаження у кролів, які знаходилися протягом 8 тиж на збагаченій ліпідами дієті, також мала системний характер і включала всі компоненти, які були відмічені при навантаженні у контрольних кролів. Проте вони були значно більше виражені і мали довготриваліший характер. На відміну від контролю, в цій групі спостерігалось помірне, але вірогідне підвищення вмісту в крові загального холестерину на 16 % ( $P < 0,05$ ) через 4 і на 21 % ( $P < 0,01$ ) – через 24 год, яке могло бути наслідком тільки посиленого його ендогенного синтезу. Це поєднувалося з поступовим зменшенням вмісту холестерину ЛПВЩ у крові, яке сягло вірогідного значення на рівні 35 % ( $P < 0,02$ ) при дослідженні через 24 год.

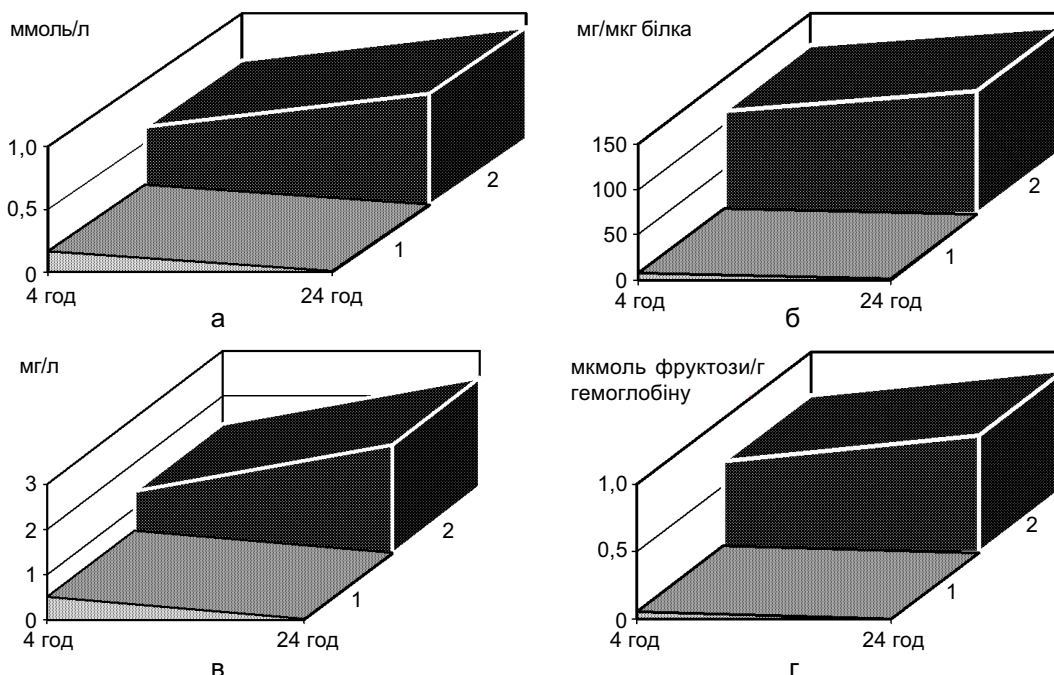


Рис. 3. Зіставлення змін вмісту тригліцеридів у крові (а) та в тестових макрофагах (б), концентрації в крові С-реактивного протеїну (в) та глікозильованого гемоглобіну (г) через 4 та 24 год після ліпідного навантаження: 1 – контрольні кролі; 2 – кролі, які утримувалися на ліпідній дієті протягом 8 тиж

Вміст у крові глікозильованого гемоглобіну через 24 год після ліпідного навантаження збільшився на 12 % ( $P < 0,05$ ; див. рис. 3,г), тоді як у контрольній серії він не змінився. Значно більш вираженою, ніж у контролі, була активація системного запалення та оксидантного стресу. Вміст С-реактивного протеїну в крові підвищився через 4 год після навантаження на 1,28 мг/л ( $P < 0,02$ ), а до кінця 24 год – ще на 1,12 мг/л ( $P < 0,02$ ), тоді як у контролі цей приріст максимально сягав 0,51 мг/л (див. рис. 3,в). Вміст МДА в моноцитах збільшився у тварин з порушеною толерантністю до ліпідів в кінці 4-ї години на 40 % ( $P < 0,01$ ) і залишився на підвищеному рівні до 24 год, тоді як в контролі приріст цього показника був в 4 рази меншим, і мав транзиторний характер. Вміст МДА в плазмі був також значно підвищеним протягом усього періоду дослідження – на рівні тенденції в перші 4 год і 44 % ( $P < 0,001$ ) – в кінці 24-ї години; в контролі він підвищився також вірогідно, але значно менш виражено. Активність каталази після гострого ліпідного навантаження практично не змінилась у контрольній серії дослідження і знизилась на 20 % ( $P < 0,02$ ) у кролів, яких тривало утримували на збагаченій ліпідами дієті.

Значно більшим був вплив гострого ліпідного навантаження у дослідних кролів на атерогенні властивості ліпопротеїнів. Проте і в цьому разі домінували зміни, які були зумовлені ЛПДНЩ, і приріст вмісту тригліцеридів у макрофагах мишей після інкубації з плазмою становив 37 та 44 % ( $P < 0,001$ ) через 4 та 24 год відповідно (див. рис. 3,б), вміст холестерину підвищився на 10 % ( $P > 0,05$ ) та 20 % ( $P < 0,001$ ). У контрольних тварин ця реакція була в 3,4 раза менше вираженою і відмічалася тільки через 4 год.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що навіть помірне ліпідне навантаження у контрольних тварин викликає розвиток дисліпідемії, характерної для

інсулінорезистентності, у поєднанні з активацією системного запалення, розвитком оксидантного стресу та модифікацією ліпопротеїнів крові. Ці зміни мають виражену проатерогенну спрямованість, проте характеризуються транзиторністю і практично повністю зникають протягом 24 год. Водночас повторні відтворення ліпідного навантаження навіть значно меншої інтенсивності призводять до кумуляції ефектів, що проявляється більшою вираженістю змін і їх перманентним характером. Цьому сприяє виражене зниження толерантності до ліпідів і підвищення реактивності кролів до гострого ліпідного навантаження після хронічного утримання на збагаченій ліпідами дієті і розвитку системних метаболічних порушень. Це проявлялося істотним і більш тривалим збільшенням вмісту в крові тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ЛПДНЩ, глікозильованого гемоглобіну, більшою активацією системного запалення та оксидантного стресу, більшою проатерогенною модифікацією ліпопротеїнів крові, особливо ЛПДНЩ.

Отримані результати відображають не тільки зниження толерантності до ліпідів при наявності хронічної гіпертригліцеридемії, вони означають також більше виражену проатерогенну дію надлишкового надходження ліпідів в організм в умовах порушень системного метаболізму, характерних для патогенезу ішемічної хвороби серця. Результати, наведені на рис. 3, свідчать про суттєвий вплив гострого ліпідного навантаження у кролів із стабільними проатерогенними змінами системного метаболізму, викликаних тривалою дією з підвищеним вмістом ліпідів, на найважливіші фактори атерогенезу з урахуванням як вираженості змін, що виникають, так і тривалості їх дії. Слід зазначити, що використаний принцип аналізу тільки частково відображав вираженість патогенетичної дії досліджених показників, оскільки в аналізі не враховувалась їх



значимість ні до 4-ї, ні після 24-ї год ліпідного навантаження. Однак наведені результати говорять про значне зростання інтенсивності головних факторів атерогенезу: вмісту тригліцеридів в крові, активності системного запалення і концентрації С-реактивного протеїну, порушень обміну вуглеводів зі збільшенням вмісту в крові глікозильованого гемоглобіну та, на кінцевому етапі, підвищення атерогенності ЛПДНЩ. Вони переконливо свідчать про те, що проатерогенна дія досить помірного ліпідного навантаження, яка була вірогідно виражена в умовах експерименту навіть у контрольних тварин, значно підвищувалась у кролів з системними метаболічними порушеннями, які були пов'язані з тривалим утриманням кролів на збагаченій ліпідами дієті.

**V.V.Ambroskina, T.A.Kriachok, O.P.Larionov  
T.V.Talaeva, V.V.Bratus**

#### **THE SIGNIFICANCE OF HYPERLIPIDEMIA AND DECREASE OF LIPID TOLERANCE AS THE FACTORS OF ATHEROGENESIS**

In experiments performed on rabbits the influence of acute and chronic alimentary lipid loading on the pathogenic factors of atherosclerosis was examined. A single moderate lipid loading even in normal rabbits was established to induce a transitory development of the proatherogenic changes, which includes appearance of dislipidemia of diabetic type, activation of systemic inflammation and free radical reactions, blood lipoprotein modification. Prolonged keeping of rabbits on the diet enriched with lipids induced the development of complex changes which are typical for insulin resistance with specific lipid and lipoprotein metabolism disturbances, increased plasma atherogenic potential, activation of systemic inflammation and oxidative stress. We also noticed a sharp decrease of lipid tolerance and acute lipid loading was accompanied by more pronounced changes than in normal rabbits. The data show that the excessive consumption of alimentary lipids can induce the development and sharp activation of atherosclerosis pathogenic factors.

*NSC „N.D.Strazhesko Institute of Cardiology”, Ukrainian Academy of Medical Sciences, Kyiv*

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.:Триада, X.2000. – 411 с.
2. Талаєва 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.
3. Тертов В.В., Каленич О.С., Орехов А.Н. Перитонеальные макрофаги как модель для изучения атерогенного потенциала плазмы крови // Кардиология. – 1990. – №10. – С.30–31.
4. Adiels M., Borjén J., Caslake M.J. et al. Overproduction of VLDL driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia // Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. – 2005. – 25. – P.11697–1705.
5. Bays H. Atherogenic dyslipidaemia in type 2 diabetes and metabolic syndrome: current and future treatment options // Brit. J.Diabetes. Vascular. Dis. – 2003. – 3, № 5. – P.356–360.
6. Berg A.H., Lin Y., Lisanti M.P., Scherer P.E. Adipocyte differentiation induces dynamic changes in NF-κB expression and activity // Amer. J. Physiol. Endocrinol. and Metabol. – 2004. – 287. – P.E1178–E1188.
7. Broom I. Thinking around abdominal obesity and cardiovascular risk // Brit. J. Diabetes Vascular. Dis. – 2006. – 6, № 2. – P.58–61.
8. Chiriac D.V., Collins H.L., Cianci J.et al. Altered triglyceride-rich lipoprotein production in Zucker diabetic fatty rats // Amer. J.Physiol. Endocrinol. and Metabol. – 2004. – 287. – P.E42–E49.
9. De Ciuceis C., Amiri F., Brassard P. et al. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice. Evidence for a role in inflammation in angiotensin-induced vascular injury // Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. – 2005. – 25. – P.2106–2114.
10. Esposito K., Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases // Europ. Heart J. – 2006. – 27, № 1. – P.15–20.
11. Giannattasio C., Zoppo A., Gentile G.et al. Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects // Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. – 2005. – 25. – P.406–412.
12. Halle M., Berg A., Baumstark M.W. et al. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in health men with low density lipoprotein cholesterol levels // Atherosclerosis. – 1999. – 143. – P.185–192.
13. Karpe F., Boquist S., Tang R.et al. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides // J.Lipid. Res. – 2001. – 42. – P.17–21.
14. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense // J.Clin.Invest. – 2004. – 113. – P.1530–1532.
15. Natarajan R., Nadler J.L. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease // Arterioscl. Thromb. Vascular. Biol. – 2004. – 24. – P.1542–1548.

16. Ritchie S.A., Ewart M.A., Perry C.G. et al. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function // Clin. Sci. (London). – 2004. – **107**. – P.519–532.
17. Rivellese A.A., De Natale C., Di Marino L. et al. Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels // J.Clin. Endocrinol. and Metabol. – 2004. – **89**, № 5. – P. 2153–2159.
18. Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease. The «common soil» hypothesis // Diabetes. – 1995. – **44**. – P.369–374.
19. Valabhji J., Elkeles R.S. Dyslipidemia in type 2 diabetes: epidemiology and biochemistry // Brit. J.Diabetes Vascular. Dis. – 2003. – **3**, № 3. – P.184–189.
20. Wang C.C.L., Goalstone M.L., Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology // Diabetes. – 2004. – **53**, № 11. – P.2735–2740.
21. Wilson PWF. Diabetes mellitus and coronary heart disease // Endocrinol. and Metab. Clin. – 2001. – **30**. – P.857–881.
22. York D.A., Rossner S., Caterson I. et al. Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke group I: worldwide demographics of obesity // Circulation. – 2004. – **110**. – P.463–470.

*Нац. наук. центр Ін-ту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, Київ*

*Матеріал надійшов до редакції 21.06.2007*