

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

Наявність і характер взаємозв'язку порушень метаболізму ліпідів крові та системного запалення

Целью исследования было определение наличия и характера взаимосвязи нарушений обмена липидов крови и развития системного воспаления. Работа проведена на кролях в двух сериях экспериментов; в первой воспроизводилась модель воспаления посредством внутривенного введения бактериального липополисахарида, во второй – модель нарушений обмена липидов путем содержания животных на обогащенной липидами диете. В обеих сериях определяли показатели активности воспаления и оксидативного стресса, обмена липидов и липопротеинов, чувствительности к инсулину, проатерогенной и иммуногенной модификации липопротеинов крови. Полученные результаты свидетельствовали о наличии отчетливой прямой связи между исследованными воздействиями: при первичном воспроизведении воспаления отмечены выраженные нарушения обмена липидов и липопротеинов, при первичном нарушении липидного метаболизма отмечено развитие системного воспаления и оксидативного стресса. Взаимосвязь исследованных факторов была в значительной мере опосредована их способностью вызывать развитие инсулинорезистентности. Показано, что наличие этой взаимосвязи лежит в основе проатеро- и иммуногенной модификации липопротеинов крови, что является основным эффекторным механизмом развития и прогрессирования атеросклероза.

ВСТУП

Системне запалення є незалежним фактором атеросклерозу практично на всіх етапах його розвитку, починаючи з перших ознак пошкодження ендотелію та закінчуючи руйнуванням атеросклеротичної бляшки [4, 8, 17]. Відомо, що порушення метаболізму ліпідів відноситься до числа провідних факторів патогенезу атеросклерозу, є найбільш вірогідною ознакою його наявності та найбільш значимим прогностичним критерієм. Крім того, поєднання системного запалення з порушеннями обміну ліпідів, розвитком гіпертригліцеридемії та зниженням вмісту в крові холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) є одним з найважливіших патогенетичних факторів метаболічного синдрому, який розглядається як ендокринологічний еквівалент ішемічної хвороби серця (ІХС).

Водночас питання про те, в якій залеж-

ності знаходяться ці два найважливіших патогенетичних механізми атеросклерозу, чи є вони повністю незалежні, чи пов'язані в якусь єдину систему, мають взаємний вплив і опосередковують свою дію через загальні механізми, залишається ще відкритим. Вирішення цієї проблеми має значення не лише для більш глибокого проникнення в патогенез атеросклерозу, а й для клінічної медицини, оскільки може лежати в основі розробки більш раціональних і патогенетично обґрунтованих підходів до профілактики та лікування атеросклерозу, його клінічних наслідків.

Визначення наявності та причинно-наслідкового характеру взаємозв'язку ліпідного компонента та запалення в патогенезі атеросклерозу в умовах клініки на тлі вже розвинутого процесу у хворих на ІХС практично неможливо. Тільки умови експерименту із первинним відтворенням системного запалення або порушень обміну

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

ліпідів забезпечують можливість визначення значимості цих факторів в атерогенезі, характеру зв'язку між ними як в ініціації, так і в динаміці розвитку процесу.

Метою цієї роботи було встановлення характеру взаємозв'язку порушень метаболізму ліпідів, ліпопротеїнів, вуглеводів, активністю системного запалення, вільнорадикальних реакцій та зростанням проатерогенного потенціалу плазми в умовах експерименту при первинному відтворенні системного запалення або порушень обміну ліпідів.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на двох групах кролів масою 2,5–3,0 кг. Тварин першої групи (20 тварин) утримували на стандартній дієті віварію, і у них відтворювали запалення за допомогою внутрішньовенного введення ліпополісахариду (препарат пірогенал) за розробленою оригінальною схемою [2]. Тварин другої групи (30 кролів) утримували протягом 8 тиж на збагаченою ліпідами дієті; вони щоденно отримували per os сухі молочні вершки із розрахунку 1,0 г/кг маси тіла. У кролів цієї групи кров забирали у вихідному стані, через 2, 4, 6 і 8 тиж ранком натще, а в кінці 8-го тижня здійснювали гостре ліпідне навантаження з розрахунку 2,2 г вершків на 1 кг маси та забір крові через 4 та 24 год після проведення проби. В крові досліджували вміст ліпідів (холестерину, тригліцеридів і вільних жирних кислот), спектр ліпопротеїнів за вмістом в плазмі холестерину ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ), дуже низької (ЛПДНЩ) та високої щільності. 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 каталази – одного з найважливіших антиоксидантних ферментів плазми. Визначали також активність ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) як фактора, який пов'язує системне запалення та оксидантний стрес, а також лежить в основі їх метаболічної дії.

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. Наявність та активність специфічного імунного запалення визначали за змінами вмісту в плазмі загальної кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їх окремих фракцій – дрібних, середніх і великих. Про аутоімунний характер реакцій і ролі модифікованих ліпопротеїнів у них як аутоантигенів свідчили зміни вмісту холестерину та тригліцеридів у ЦІК.

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

Отриманий цифровий матеріал оброблено за допомогою пакету статистичного аналізу Microsoft Excel. Досліди проводили з дотриманням вимог Страсбурзької конвенції щодо використання хребетних тварин в експерименті.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характер змін метаболізму ліпідів, ліпопротеїнів і вуглеводів, атерогенного потенціалу плазми при первинному відтворенні систем-

ного запалення. Розвиток системної запальної реакції при застосуванні пірогеналу проявлявся значним збільшенням вмісту в крові С-реактивного протеїну, який вже в кінці 2-го тижня був підвищений в 9,5 раза ($P < 0,001$) і продовжував прогресивно зростати протягом наступних 6 тиж експерименту. Через 4 тиж він був у 12 разів більшим від вихідного рівня ($P < 0,001$), а в кінці 8-го тижня – перевищив вихідний майже у 15,5 раза ($P < 0,001$). Відмічено також значне підвищення активності циркулюючих моноцитів, і її показник – внутрішньоклітинний вміст МДА був підвищений в кінці 2-го та 8-го тижня в 4,7 і у 7,8 раза ($P < 0,001$) відповідно. Паралельно відмічалась і активація клітин ендотелію із зростанням продукції АПФ, вміст якого в крові збільшився майже вдвічі ($P < 0,001$) через 2 тиж, у 2,5 і у 3,5 раза ($P < 0,001$) – в кінці 4-го і 8-го тижня відповідно.

Наслідком активації запальних клітин крові та ендотеліоцитів і підвищення активності в крові АПФ було виникнення оксидативного стресу із зростанням інтенсивності вільнорадикальних процесів, появою в крові як початкових, так і кінцевих продуктів ПОЛ. Інтенсивність спонтанної хемілюмінесценції крові підвищилась більш ніж у 3,5 раза ($P < 0,001$) через 2 тиж після першого введення пірогеналу і в 4,2 раза ($P < 0,001$) – в кінці 8-го тижня. Вираженість індукованої хемілюмінесценції збільшилась у 1,9 раза ($P < 0,01$) через 2-го, в 2,2 раза 4-го тижня та у 3,5 раза ($P < 0,001$) – на останньому етапі спостереження. Результатом активації ПОЛ було накопичення в крові його кінцевого продукту, і вміст МДА збільшився у 3,5 раза ($P < 0,001$) через 2 тиж і майже у 5 разів ($P < 0,001$) – в кінці 8-го тижня. Появі та підвищенню вираженості оксидативного стресу під час експерименту сприяло зниження антиоксидантного потенціалу крові: активність каталази в ній зменшилася практично вдвічі вже через 2 тиж ($P < 0,01$) і залишалася на цьому рівні

протягом наступного періоду дослідження.

Наслідком розвитку запалення та оксидативного стресу були значні системні порушення метаболізму ліпідів, ліпопротеїнів та глюкози, як кількісні, так і якісні. Відмічено вірогідне збільшення вмісту загального холестерину в крові, яке прогресувало в динаміці дослідження. У кінці 4-го тижня його вміст збільшився вже на 30 % ($P < 0,02$), а в кінці 8-го тижня – майже вдвічі ($P < 0,001$). Значно більш виражено збільшився вміст тригліцеридів у крові: на 50 % ($P < 0,02$) в кінці 4-го і на 150 % ($P < 0,001$) – через 8 тиж. Зменшився вміст в крові холестерину ЛПВЩ – на 60 % ($P < 0,01$) вже в кінці 2-го тижня і на 75 % ($P < 0,001$) – через 8 тиж. Про зрушення профілю ліпопротеїнів крові у бік фракції, яка містить апоВ, багата тригліцедами та схильна до проатерогенної модифікації, свідчили зміни коефіцієнта атерогенності. Він підвищився на 425 % вже в кінці 2-го тижня ($P < 0,001$), а через 8 тиж – у 16,7 раза ($P < 0,001$). Значно збільшилася концентрація в крові вільних жирних кислот – у 5,3 і в 13 разів у кінці 4-го та 8-го тижня ($P < 0,001$) відповідно. Цей ефект поєднувався зі зниженням активності ліпопротеїнової ліпази – на 30 % в кінці 2-го ($P < 0,02$) і на 40 % ($P < 0,01$) – через 8 тиж і тому залежав не від гідролізу тригліцеридів у ліпопротеїнах, а відображав посилене вивільнення вільних жирних кислот з адіпоцитів. Ця реакція була наслідком розвитку їх інсулінорезистентності, яка мала також системний характер, на що вказували зміни показників метаболізму глюкози. Гіперглікемія відмічена вже в кінці 2-го тижня, коли вміст глюкози в крові підвищився на 22 % ($P < 0,05$), в кінці 4-го та 8-го тижнів приріст вмісту глюкози перевищив 64 % ($P < 0,01$). Вміст глікозильованого гемоглобіну підвищився більш як у 4 рази вже через 2 тиж ($P < 0,001$) і залишався значно збільшеним протягом усіх етапів дослідження.

Про розвиток інсулінорезистентності

свідчили також результати інсулінового тесту. Через 2 тиж зниження вмісту глюкози в крові після введення інсуліну становило тільки 20 % і було зменшено у 2,5 раза відносно норми ($P < 0,05$), а в кінці 6-го та 8-го тижнів реакція була практично відсутня. Ще більшою мірою знижалася чутливість гепатоцитів, і зменшення вмісту тригліцеридів у крові через 60 хв після введення інсуліну припинялося вже з кінця 2-го тижня.

Одним із головних наслідків системного запалення та модифікації ліпопротеїнів була активація імунної реакції. Відмічено значне збільшення вмісту ЦІК: дрібних в 3,8 раза ($P < 0,001$), середніх – в 1,8 раза ($P < 0,001$) великих – у 2,1 раза ($P < 0,001$) вже в кінці 2-го тижня. Цей показник залишався стабільно високим протягом усього дослідження. Різке підвищення вмісту холестерину та тригліцеридів у ЦІК вказувало на аутоімунний характер цієї реакції і на антигенність модифікованих ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Вміст холестерину вже через 2 тиж збільшився більш як удвічі ($P < 0,001$), в кінці 8-го тижня – в 5 разів ($P < 0,001$), вміст тригліцеридів – у 2,7 ($P < 0,001$) та 8,4 раза ($P < 0,001$) відповідно. Про аутоімунний характер реакції та значимість модифікованих ліпопротеїнів як її активатора свідчила також наявність чіткої залежності між підвищенням вмісту холестерину та тригліцеридів як у макрофагах мишей, так і в ЦІК на всіх етапах дослідження (рисунки, а).

Якісні зміни обміну ліпопротеїнів проявлялися значним збільшенням вмісту в крові їх модифікованих проатерогенних форм. Результати біотестування з застосуванням макрофагів мишей свідчили про підвищення вмісту холестерину в них після інкубації з плазмою в 5,6 і в 9,4 раза ($P < 0,001$) в кінці 2-го і 8-го тижня відповідно. Ще істотніше збільшувався вміст у макрофагах тригліцеридів: у 6,3 раза ($P < 0,001$) в кінці 2-го тижня та у 25 разів ($P < 0,001$) – в кінці 8-го

тижня. Про наявність значної кількості модифікованих ліпопротеїнів у крові свідчило і збільшення вмісту холестерину в циркулюючих моноцитах: в 3,6 та у 4,7 раза ($P < 0,001$) відповідно в кінці 2-го і 8-го тижня (див. рисунок, б).

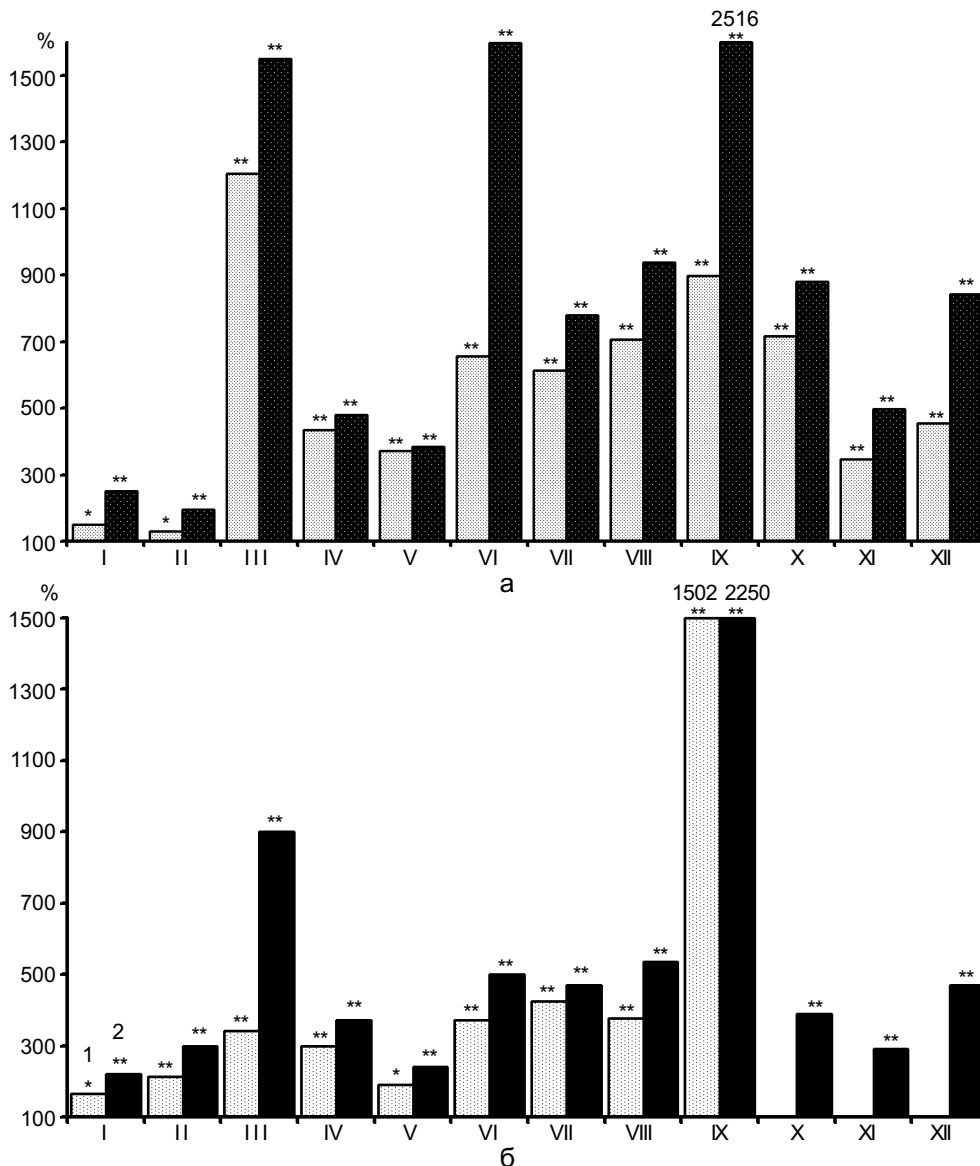
Вплив первинних порушень обміну ліпідів при тривалому утриманні нормальних кролів на збагаченій ліпідами дієті на активність системного запалення, вільнорадикальних реакцій та атерогенний потенціал плазми. Картина системних метаболічних зрушень, які виникали при первинному відтворенні ліпідного фактора атерогенезу, була майже повністю аналогічна тій, яка спостерігалася в умовах первинного розвитку запалення. Утримання кролів протягом 8 тиж на дієті, збагаченій ліпідами, супроводжувалося порушеннями метаболізму ліпідів і ліпопротеїнів, які мали виражений системний проатерогенний 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 прогресуючи підвищення протягом наступних 6 тиж утримання кролів на дієті і в кінці 8-го тижня був на 212 % ($P < 0,001$) більшим від вихідного. Аналогічно, як кількісно, так і за динамікою, збільшувався вміст у крові тригліцеридів.

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

Системність виниклих змін проявлялася паралельним підвищенням вмісту в крові загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і вільних жирних кислот. Вміст холестерину ЛПНЩ збільшився більше як вдвічі 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 збільшився 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 57 % ($P < 0,001$) у кінці 2-го та 8-го тижнів відповідно.

Порушення метаболізму ліпідів супроводжувалося розвитком вираженої запальної реакції. Про це свідчило насамперед підвищення вмісту в крові С-реактивного протеїну майже вдвічі вже в кінці 2-го ($P < 0,001$), у 8 разів ($P < 0,001$) – через 8 тиж. Вміст МДА в моноцитах крові, як показник їх функціональної активності, збільшився в



Зміни вмісту показників (у відсотках до вихідних значень) у кролів через 4 (1) та 8 (2) тиж відтворення системного запалення (а) та утримання на жировій дієті (б): I – холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, II – холестерину низької щільності, III – С-реактивного протеїну, IV – малонових кислот, V – гліпозильованого гемоглобіну, VI – вільних жирних кислот, VII – маленового діальдегіду в моноцитах, VIII, IX – холестерину та тригліцеридів у макрофагах мишей (відповідно), X – циркулюючих імунних комплексів у плазмі, XI, XII – холестерину та тригліцеридів у циркулюючих імунних комплексах. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

кінці 2-го тижня в 3,3 раза з високим ступенем вірогідності ($P < 0,001$), і в кінці 8-го тижня він перевищив вихідне значення в 4,75 раза ($P < 0,001$).

Розвиток запалення супроводжувався активацією вільнорадикальних реакцій. Вміст МДА в плазмі, як показник інтенсивності ПОЛ, збільшився на 154 % ($P < 0,001$) через 2 тиж, на 273 % ($P < 0,001$) – в кінці 8-го тижня. Ці зміни супроводжувалися вірогідним підвищенням інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції плазми та зниженням активності каталази. Її значення зменшилось у кінці 2-го тижня на 21 % ($P < 0,01$), в кінці 8-го тижня – на 50 % ($P < 0,001$).

Розвиток запалення та підвищення активності вільнорадикальних процесів у крові значною мірою визначалися підвищенням активності АПФ, яка вірогідно збільшилася на 13 % вже через 2 тиж ($P < 0,05$), у кінці дослідження – на 144 % ($P < 0,001$).

Відтворення первинних порушень ліпідного обміну супроводжувалося не тільки паралельним розвитком системного запалення і оксидативного стресу, а приводило до виникнення інсулінорезистентності із супутніми метаболічними зрушеннями. Про це свідчили результати інсулінового тесту, згідно з якими через 2 тиж зниження вмісту глюкози в крові через 60 хв після введення інсуліну було зменшено на 26 % ($P < 0,01$), і в кінці 8-го тижня – на 85 % ($P < 0,001$). Ці зміни розглядалися як наявність системної інсулінорезистентності, яка зумовлена насамперед зниженням чутливості до інсуліну скелетних м'язів. Ще більш значною була інсулінорезистентність гепатоцитів: її вираженість, яка визначалася за зниженням вмісту тригліцеридів у крові через 60 хв після введення інсуліну, в кінці 2-го і 4-го тижня була зменшена на 40 і 70 % ($P < 0,01$) відповідно, а в кінці 8-го тижня реакція була повністю відсутня. Поєднання значного підвищення вмісту вільних жирних

кислот у крові зі зниженням активності ліпопротеїнової ліпази свідчило про інсулінорезистентність адипоцитів з посиленням гідролізом у них тригліцеридів і вивільненням вільних жирних кислот у кров.

Наслідком системної інсулінорезистентності були порушення обміну глюкози. Її вміст мав тенденцію до підвищення в кінці 4-го тижня (на 20–23 %, $P < 0,05$), а через 6 і 8 тиж він збільшився на 20–25 % ($P < 0,05$). Підвищення вмісту глікозильованого гемоглобіну в крові мало значно більш виражений характер: 51 % ($P < 0,01$) вже в кінці 2-го, 140 % ($P < 0,001$) – в кінці 8-го тижня.

Поєднання гіпертригліцеридемії та гіперхолестеринемії з активацією ПОЛ і розвитком системного запалення призводило до проатерогенної модифікації ліпопротеїнів крові. Вміст холестерину в тестових макрофагах після інкубації з плазмою був збільшений у 3,5 раза ($P < 0,001$) в кінці 2-го і у 5,4 раза ($P < 0,001$) – в кінці 8-го тижнів. Ще більшою мірою підвищився вміст у макрофагах тригліцеридів: у 9,2 раза ($P < 0,001$) в кінці 2-го і у 22,5 раза ($P < 0,001$) в кінці 8-го тижнів.

Модифікація ліпопротеїнів супроводжувалася не лише підвищенням їх атерогенності, але і появою аутоантигенних властивостей. Про це свідчило збільшення кількості в плазмі ЦІК як у цілому, так і окремих фракцій. Через 8 тиж загальна кількість ЦІК була збільшена в 3,9 раза ($P < 0,001$), дрібних – в 3,25 раза ($P < 0,001$), великих – в 4,5 раза ($P < 0,001$). Значимість модифікованих ліпопротеїнів, як аутоантигенів, проявлялася підвищенням вмісту в ЦІК холестерину (2,9 раза, $P < 0,001$) та, особливо, тригліцеридів (7,2 раза, $P < 0,001$; див. рис.б).

Вплив гострого ліпідного навантаження на активність системного запалення, вільнорадикальних реакцій та атерогенний потенціал плазми у кролів з первинними порушеннями обміну ліпідів. Застосування гострого ліпідного навантаження у кролів

цієї групи дає змогу отримати результати, які переконливо свідчили про прямий зв'язок між порушеннями обміну ліпідів, активністю системного запалення та чутливістю до інсуліну, оскільки ці умови дозволили звести практично до мінімуму можливість втручання додаткових екзо- або ендогенних факторів у визначену залежність. Через 24 год після навантаження вміст тригліцеридів у крові збільшився на 50 % ($P < 0,001$), вміст вільних жирних кислот – на 20 % ($P < 0,05$). Загалом реакція мала системний характер і включала вірогідне підвищення в крові вмісту загального холестерину (на 21 %, $P < 0,01$) у поєднанні зі зниженням холестерину ЛПВЩ на 30 % ($P < 0,05$). Ці зміни супроводжувались активацією системного запалення та оксидативного стресу, і вміст С-реактивного протеїну в крові підвищився на 21 % ($P < 0,01$), вміст МДА в моноцитах збільшився на 24 % ($P < 0,01$), в плазмі – на 44 % ($P < 0,001$), активність каталази знизилася на 20 % ($P < 0,02$). Неістотно, але вірогідно, підвищився вміст глікозильованого гемоглобіну в крові (на 12 %, $P < 0,05$).

Значно вираженим був вплив гострого ліпідного навантаження на атерогенні властивості ліпопротеїнів. Проте і в цьому разі домінували зміни, які були зумовлені ЛПДНЩ, і вміст тригліцеридів у макрофагах мишей після інкубації з плазмою збільшився на 44 % ($P < 0,001$), вміст холестерину – на 20 % ($P < 0,001$).

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність прямого зв'язку між системним запаленням і порушеннями обміну ліпідів, незалежно від того, який з компонентів мав первинну значимість. Крім того, ця залежність мала більш узагальнений характер, включала також розвиток інсулінорезистентності з відповідними метаболічними порушеннями і лежала в основі модифікації ліпопротеїнів крові з появою у них проатерогенних та імуногенних властивостей.

Ці результати повністю відповідають даним сучасних епідеміологічних, клінічних та експериментальних досліджень, згідно з якими ліпемія після вживання жирної їжі або гострого ліпідного навантаження навіть у здорових осіб супроводжується підвищенням вмісту в крові маркерів запалення, порушеннями функції ендотелію. Ця реакція в нормі транзиторна, проте у хворих на ІХС, як і у тварин з проатерогенними порушеннями обміну ліпідів значно підвищується вираженість і тривалість цих змін, їх значимість як фактора, що сприяє прогресуванню атеросклерозу та розвитку його гострих клінічних проявів [10].

Дані проведених останнім часом досліджень свідчать про те, що системне запалення може суттєво впливати на обмін ліпідів і ліпопротеїнів крові, надаючи йому проатерогенного характеру. Встановлено на системному рівні і підтверджено в умовах тканинної культури, що медіатори запалення, особливо фактор некрозу пухлин α та інтерлейкін-6, прямо стимулюють внутрішньоклітинний синтез холестерину насамперед в гепатоцитах, що сприяє утворенню ЛПДНЩ і підвищенню їх концентрації в крові [1]. Крім того, ці цитокіни також пригнічують активність ліпопротеїнової та печінкової ліпази – ферментів, які беруть участь у катаболізмі ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди. В результаті цього уповільнюється їх елімінація з крові, виникає гіпертригліцеридемія у поєднанні зі зменшенням вмісту в крові ЛПВЩ [9].

Зв'язок між запаленням і ліпідами значною мірою зумовлений тим, що прозапальні цитокіни, які вивільнюються макрофагами, здатні посилювати гідроліз тригліцеридів у жирових депо і вивільнення із них вільних жирних кислот [20], які стимулюють макрофаги, посилюють продукцію в них цитокінів і сприяють розвитку системного запалення [3].

Деякі дослідники вважають, що зміни метаболізму ліпідів при запаленні – це не

побічний ефект, а один з найголовніших компонентів програми захисту організму від дії патогенних збудників. Ці погляди базуються на тому, що ліпопротеїни здатні зв'язувати ліпополісахарид і зменшувати вираженість ендотоксемії, що характерно, перш за все, для ЛПВЩ, далі – ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Це пояснює, чому в умовах запалення відмічається різке зниження вмісту в крові ЛПВЩ, тоді як вміст ЛПДНЩ зберігається на високому рівні [12]. Показано, що у літніх людей із вмістом загального холестерину, меншим за 5,0 ммоль/л, ризик летального наслідку від інфекції підвищений практично вдвічі порівняно в пацієнтами, у яких цей показник більший за 6,5 ммоль/л. Встановлено також, що для генетичної лінії мишей з відсутністю рецепторів ЛПНЩ і вираженою гіперхолестеринемією характерна значно підвищена резистентність до фатальної інфекції у поєднанні з дво-триразовим збільшенням продукції прозапальних цитокінів макрофагами. Крім того, відтворення у шурів гіполіпемії перед моделюванням інфекційного процесу супроводжувалося значним зростанням летальності при дії ліпополісахариду. Тому зменшення вмісту ліпопротеїнів у крові в цих умовах відіграє негативну роль, що підтверджується наявністю зворотної залежності між вмістом у крові загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, з одного боку, і фактора некрозу пухлин α та інтерлейкіна-6, з іншого [16].

Важливим механізмом захисної дії ліпопротеїнів в умовах інфекційного запалення є здатність ЛПВЩ і меншою мірою ЛПНЩ і ЛПДНЩ нейтралізувати ендотоксин, що забезпечує його кліренс і наступну елімінацію гепатоцитами [18]. Крім того, підвищена в умовах гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії активність моноцитів та їх здатність продукувати прозапальні цитокіни визначають підвищення резистентності до інфекції. При цьому гіпертри-

гліцеридемія значно більше, ніж гіперхолестеринемія сприяє підвищенню реактивності моноцитів і стимульованої ними продукції цитокінів [14]. Тому переважаюче підвищення вмісту в крові тригліцеридів і ЛПДНЩ порівняно з холестерином і ЛПНЩ в умовах запалення фізіологічно обгрунтовано і сприяє більш вираженому підвищенню резистентності організму до пошкоджувальної дії медіаторів запалення. Звідси питання про доцільність застосування ліпідзнижувальної терапії в лікуванні хворих на ІХС, яка поєднується з серцевою недостатністю і, відповідно, розвитком системного запалення, залишається суперечливим [6].

Крім того, ЛПВЩ містять значну кількість антиоксидантних ферментів (параоксоназу, фосфоліпазу А2, глутатіонпероксидазу), ЛПНЩ – вітамін Е та ненасичені жирні кислоти, які зумовлюють їх функцію як гасників вільнорадикальних реакцій [3]. Це зумовлює захисну дію ліпопротеїнів крові в умовах системного запалення та оксидативного стресу, проте її зворотним боком є модифікація ліпопротеїнів, перш за все – їх апо-білків, що надає ліпопротеїнам проатерогенних та імуногенних властивостей.

Водночас запалення може впливати на обмін ліпідів не лише прямо, а і опосередковано, через пригнічення чутливості до інсуліну і розвитку інсулінорезистентності. Показано, що медіатори запалення зменшують здатність інсуліну пригнічувати гідроліз тригліцеридів у адипоцитах, внаслідок чого в крові підвищується вміст вільних жирних кислот і стимулюється синтез ЛПДНЩ у гепатоцитах. Цьому сприяє посилення синтезу в гепатоцитах апоВ-білка, який у нормі пригнічується інсуліном. Зменшується також здатність інсуліну стимулювати активність ліпопротеїнової ліпази, що сумарно забезпечує підвищення вмісту ЛПДНЩ у крові та розвиток гіпертригліцеридемії і в умовах

оксидативного стресу сприяє модифікації ліпопротеїнів, появі у них атерогенних та аутоімунних властивостей.

З іншого боку, в літературі є дані про те, що первинні порушення обміну ліпідів, особливо накопичення в крові вільних жирних кислот і ЛПДНЩ, можуть безпосередньо викликати розвиток системного запалення [5]. Здатність тригліцеридів і вільних жирних кислот призводити до розвитку гострої запальної реакції було підтверджено обстеженнями здорових людей: через 2 та 4 год інфузії інтраліпиду – препарату, який містить тригліцериди та використовується для парентерального годування, вміст вільних жирних кислот в плазмі зростав від 0,35 до відповідно 0,61 та 0,74 ммоль/л, концентрація тригліцеридів підвищилась пропорційно збільшенню вмісту вільних жирних кислот. Це супроводжувалося зростанням активності фактора NF- κ B в ядерних екстрактах моноцитів до 163 і 144 %, активацією продукції вільних радикалів кисню нейтрофілами через 2, а моноцитами – через 4 год інфузії. Постішемічна дилатація плечової артерії зменшилася від 6,3 % у вихідному стані до 4,3 та 2,7 % через 2 та 4 год перфузії відповідно [21].

Показано, що насичені жирні кислоти є прямим активатором так званих „Toll-like”-рецепторів (TLR-4) в ендотеліоцитах і макрофагах, через які розпізнається ЛПС грамнегативних бактерій. У результаті виникає активація цих клітин, посилюється синтез і вивільнення в кров вільних радикалів кисню, цитокінів [11]. Важливу роль в ініціації запального процесу, як локального в судинній стінці, так і системного, відіграють окиснені ліпіди, які входять до складу атерогенних модифікованих ЛПНЩ. Цей ефект реалізується завдяки тому, що окиснені ліпіди мають мітогенні, хемотаксичні, оксидантні, вазоактивні властивості, які проявляються при їх дії на судинну стінку та моноцити [15]. Крім того, ремнанти хіломікронів і ЛПДНЩ захоплюються

макрофагами навіть без попередньої модифікації і активують їх з наступною посиленою секрецією медіаторів запалення [19].

Важливим механізмом прозапальної дії окиснених ЛПНЩ є їх здатність стимулювати експресію АПФ у клітинах ендотелію паралельно з посиленням експресії рецепторів ангіотензину (AT-R1), що не притаманне для дії нативних ЛПНЩ. Цей ефект опосередковується скевенджер-рецепторами окиснених ліпопротеїнів (LOX-1) та повністю пригнічується при застосуванні їх блокаторів. З іншого боку, одним з наслідків підвищеної активності АПФ в ендотеліоцитах є посилення експресії LOX-1 із посиленням захоплення окиснених ЛПНЩ і виникненням “вадного кола” [13].

Крім того, накопичення вільних жирних кислот у крові, а потім їх інфільтрація в клітини викликає розвиток інсулінорезистентності з характерними для неї метаболічними порушеннями, збільшенням вираженості гіперглікемії, гіпертригліцеридемії. Через ці фактори первинна гіперліпідемія опосередковано стимулює системне запалення та оксидативний стрес, проатерогенну та імуногенну модифікацію ліпопротеїнів крові. Показано, що ЛПДНЩ, як і вільні жирні кислоти типу лінолієвої та олеїнової, здатні підвищувати клітинну експресію ядерного фактора транскрипції (NF- κ B), який відіграє ключову роль у розвитку запалення. Показано, що ендотеліоцити аорти щурів, яким вводили ЛПДНЩ людини (6 мг білка/кг), позитивно забарвлювалися на NF- κ B протягом 6–24 год. Інфузія тригліцеридів мала аналогічну дію, тоді як окиснені ЛПНЩ чинили значно менший ефект, а нативні – зовсім не мали подібної дії [7].

Таким чином, отримані результати та аналіз даних літератури свідчать про наявність тісного як прямого, так і зворотного зв'язку між системним запаленням і порушеннями обміну ліпідів. Він значною мірою опосередкований здатністю обох

факторів викликати розвиток інсулінорезистентності і лежить в основі проатерогенної та імуногенної модифікації ліпопротеїнів, що є основним ефекторним механізмом розвитку та прогресування атеросклерозу.

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

THE PRESENCE AND CHARACTER OF INTERRELATIONS BETWEEN LIPID METABOLISM DISTURBANCES AND SYSTEMIC INFLAMMATION

The aim of the investigation was to determine the existence and describe interconnection between the lipid metabolism disturbances and development of systemic inflammation. The work was carried out on rabbits in two series of experiments: in the first one, the model of inflammation was reproduced by means of intravenous injection of bacterial lipopolysaccharide. In the second one, the model of lipid disturbances induced by lipids enriched diet was reproduced. In both series of experiments, the indexes of inflammation and oxidative stress intensity, metabolism of lipids and lipoproteins, insulin sensitivity, blood lipoprotein proatherogenic and immunogenic modification were determined. The data obtained confirmed the existence of distinct direct links between investigated influences: during the primary induced inflammation we observed pronounced disturbances in lipid and lipoprotein metabolism, while under the primary induction of lipid disturbances the systemic inflammation and oxidative stress were developed. The connection between the action of both influences was greatly mediated by their ability to induce insulin resistance. There was also shown that the interrelation between these factors is the cause of blood lipoprotein proatherogenic and immunogenic modification, which is the main effector mechanism of atherosclerosis development and progression.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В. Настоящее и будущее профилактики атеросклероза // *Международ. мед. журн.* – 1999. – Т. 3–4. – С. 149–152.
2. Талаєва Т.В., Корниєнко 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. Berg A.H., Lin Y., Lisanti M.P., Scherer P.E. Adipocyte differentiation induces dynamic changes in NF- κ B expression and activity // *Amer. J.Physiol. Endocrinol. and Metabol.* – 2004. – 287. – P.E1178–E1188.

4. Blankenberg S., Luc G., Ducimetiere P. et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men // *Circulation.* – 2003. – 108, № 20. – P. 2453–2439.
5. Cominacini L., Garbin U., Pasini A.F. et al. Oxidized low-density lipoprotein increases the production of intracellular reactive oxygen species in endothelial cells: inhibitory effect of lacidipine // *J.Hypertens.* – 1998. – 16. – P.1913–1919.
6. Conraads V.M., Bosmans J.M., Schuerwegh A.J. et al. Association of lipoproteins with cytokines and cytokine receptors in heart failure patients // *Eur.Heart J.* – 2003. – 24, № 24. – P.2221–2226.
7. Dichtl W., Nilsson L., Goncalves I et al. Very low density lipoprotein activates nuclear factor- κ B in endothelial cells // *Circulat. Res.* – 1999. – 84, № 9. – P.1085–1094.
8. Engstrom G. Stavenow L., Hedblad B. et al. Inflammation-sensitive plasma proteins and incidence of myocardial infarction in men with low cardiovascular risk // *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* – 2003. – 23. – P.2247–2254.
9. Feingold K.R., Grunfeld C., Pang M. et al. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Ibid.* – 1992. – 12. – P.1496–1502.
10. Giannattasio C., Zoppo A., Gentile G. et al. Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects // *Ibid.* – 2005. – 25. – P.406–412.
11. Kharbanda R.K., Wallace S., Walton B. et al. Systemic acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibition reduces inflammation and improves vascular function in hypercholesterolemia // *Circulation.* – 2005. – 111. – P.804–807.
12. Khovidhunkit W., Memon R.A., Feingold K.R., Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins // *J. Infect Dis.* – 2000. – 181 (Suppl 3). – P. S462–S472.
13. Li D., Singh R.M., Liu L. et al. Oxidized-LDL through LOX-1 increases the expression of angiotensin-converting enzyme in human coronary artery endothelial cells // *Cardiovascular. Res.* – 2003. – 57, № 1. – P.238–243.
14. Mohrschlatt M.F., Weverling-Rijnsburger A.W.E., de Man F.H.A.F. et al. Hyperlipoproteinemia affects cytokine production in whole blood samples ex vivo. The influence of lipid-lowering therapy // *Atherosclerosis.* – 1999. – 148, №2. – P.413–419.
15. Natarajan R., Nadler J.L. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* – 2004. – 24. – P.1542–1548.
16. Rauchhaus M., Koloczek V., Volk H. et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* – 2000. – 76. – P.125–133.
17. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – 340. – P.115–126.
18. Stoll L.L., Denning G.M., Weintraub N.L. Potential

- role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* – 2004. – **24**. – P.2227–2235.
19. Stollenwerk M., Schioppa A., Fredrikson G. et al. Very low density lipoprotein potentiates tumor necrosis factor- α expression in macrophages // *Atherosclerosis*. – 2005. – **179**, № 2. – P.247–254.
20. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. Role of free fatty acids and tumor necrosis factor- α // *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* – 2005. – **25**. – P.2062–2071.
21. Tripathy D., Mohanty P., Dhindsa S. et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects // *Diabetes*. – 2003. – **52**. – P.2882–2887.

*ННЦ “Ін-т кардіології ім.М.Д. Стражеска” АМН
України, Київ
e-mail: victorbratus@yahoo.com*

*Матеріал надійшов до
редакції 19.10.2007*