

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

## Гіпертригліцеридемія як чинник атерогенезу: значимість і механізми дії

*Работа посвящена определению характера нарушений обмена липидов и липопротеинов крови у больных с выраженными клиническими проявлениями атеросклероза венечных артерий, значимости гипертриглицеридемии как показателя этих нарушений, ее связи с другими важнейшими патогенетическими факторами атеросклероза – инсулинорезистентности, системного воспаления и оксидативного стресса, модификации липопротеинов крови. Определяли также роль избыточного поступления алиментарных липидов в качестве фактора, инициирующего развитие гипертриглицеридемии с сопутствующей активацией других факторов атерогенеза. Установлено, что гипертриглицеридемия является одним из наиболее достоверных признаков наличия атеросклеротического процесса, однако она закономерно сочеталась с другими проявлениями дислипидемии, снижением чувствительности к инсулину, развитием системного воспаления и активацией свободнорадикального окисления липидов. Интегральным действием этих факторов была модификация липопротеинов крови, возрастание ее проатерогенного потенциала. Значимость гипертриглицеридемии как фактора, инициирующего эти нарушения и у здоровых обследуемых и у больных показана в условиях острой липидной нагрузки, которая сопровождалась развитием всего комплекса проатерогенных нарушений. Показано, что развитие атеросклероза сопряжено со снижением толерантности к липидам, в результате чего аналогичная по выраженности нагрузка сопровождалась пропорциональным возрастанием выраженности как гипертриглицеридемии, так и сопряженных с ней проатерогенных сдвигов. Полученные результаты позволили сделать вывод, что гипертриглицеридемия является фактором, инициирующим системные нарушения проатерогенного характера, которые включают изменения обмена липидов, липопротеинов и глюкозы, развитие инсулинорезистентности, системного воспаления и оксидативного стресса. Эти изменения имеют патогенетически взаимосвязанный характер, способны потенцировать один другого и приводят к модификации липопротеинов крови с появлением у них проатерогенных и аутоантигенных свойств, что и обуславливает роль гипертриглицеридемии в атерогенезе.*

### ВСТУП

Нині суттєво розширюється уявлення про патогенез атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Значною мірою це пов'язано з тим, що підвищення вмісту загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у крові, яке розглядалося як етіологічний чинник атеросклерозу, виявляється лише у 50 % хворих на ішемічну хворобу серця, навіть у тих, хто вже переніс інфаркт міокарда. Водночас

безсумнівною залишається роль ліпідного фактора у патогенезі атеросклерозу, проте його природа і біохімічні прояви мають принципово інший характер, ніж той, який традиційно вважався основним [1]. Аналіз результатів восьмирічного спостереження в дослідженні PROCAM (від англ. Prospective Cardiovascular Munster) свідчив про те, що підвищений вміст тригліцеридів у крові є самостійним чинником ризику ішемічної хвороби серця, незалежно від вмісту холестерину ЛПНЩ і ліпопротеїнів високої

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

щільності (ЛПВЩ), тоді як вміст загального холестерину не відноситься до числа попередників ішемічної хвороби серця [5]. Дані значної кількості клінічних спостережень свідчать про те, що вміст тригліцеридів у крові, який перевищує 1,13 ммоль/л, є одним з найважливіших незалежних чинників розвитку тяжких клінічних проявів ішемічної хвороби серця та збільшення смертності від гострих коронарних явищ [6]. Це означає, що вміст тригліцеридів, який до останнього часу вважався нормальним, є прогностичною ознакою підвищеного ризику розвитку коронарних явищ і важкого характеру їх клінічного перебігу [12, 13].

Тому в останні роки приділяється значна увага вивченню ролі тригліцеридів та гіпертригліцеридемії в патогенезі атеросклерозу. Отримані дані підтвердили значимість гіпертригліцеридемії в патогенезі атеросклерозу й ішемічної хвороби серця, проте вони свідчили також, що в більшості випадків ця патологія виникає і чинить свою проатерогенну дію не ізольовано, а в комплексі з іншими ліпідними та неліпідними факторами, які також можуть брати безпосередню участь в атерогенезі [7, 22]. Так, особливо високий ризик розвитку інфаркту міокарда (15,7 %) був у хворих з «ліпідною тріадою», яка включає вміст тригліцеридів більший ніж 2,3 ммоль/л, концентрацію холестерину ЛПВЩ меншу ніж 0,9 ммоль/л і відношення загального холестерину до холестерину ЛПВЩ більше ніж 5 [3].

З літературних джерел останніх років відомо, що гіпертригліцеридемія поряд з іншими проявами «ліпідної тріади» є компонентом метаболічного синдрому, до якого входять інсулінорезистентність, ожиріння, гіпертензія, системне запалення та оксидативний стрес, а також підвищення тромбогенного потенціалу плазми [14, 21]. Нині метаболічний синдром проявляється у 25–30 % усього дорослого населення розвинутих країн, головною причиною розвитку якого вважають надмірне споживання їжі, збагаченої ліпідами [17]. До

основних патогенетичних механізмів метаболічного синдрому, як і атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, відносять дисфункцію судинного ендотелію, системне запалення, оксидативний стрес та інсулінорезистентність [11, 16]. На цій підставі в 1995 р. була запропонована гіпотеза „загальної основи” метаболічного синдрому та атеросклерозу [18], яка й отримала загальне визнання [9]. Було показано, що розвиток інсулінорезистентності та метаболічного синдрому пов'язаний зі збільшенням вмісту в крові маркерів запалення [10], і деякі автори вважають, що запаленню належить навіть етіологічна роль у розвитку інсулінорезистентності та пов'язаних з нею метаболічних порушень [8, 15], оскільки вживання їжі з великим вмістом жирів супроводжується розвитком прозапального стану [4]. Крім того, у осіб з метаболічним синдромом значно підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця, тяжкість її перебігу та частота розвитку ускладнень типу гострого коронарного синдрому, інфаркту міокарда, інсульту [19, 20].

Проте, незважаючи на актуальність цієї проблеми для кардіології, і нині залишаються невизначеними механізми реалізації проатерогенної дії метаболічного синдрому, значення гіпертригліцеридемії в його розвитку, патогенетична роль окремих його компонентів, характер відношень між ними. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було визначення характеру метаболічних порушень у осіб із симптоматичною ішемічною хворобою серця, значення гіпертригліцеридемії як чинника, який є основою патогенезу атеросклерозу та метаболічного синдрому.

## МЕТОДИКА

Основну групу склали 89 хворих на ішемічну хворобу серця, наявність якої була підтверджена інфарктом міокарда, перенесеного за 12–14 діб до початку обстежен-

ня. Хворих з надлишковою масою тіла (індекс маси тіла більший за 25 кг/м<sup>2</sup>), ожирінням (індекс маси тіла більший за 30 кг/м<sup>2</sup>), цукровим діабетом і гіперглікемією натще в дослідження не брали. У всіх обстежених вранці натще проводили внутрішньовенний забір крові з ліктьової вени і визначали показники, які характеризують стан метаболізму ліпідів, ліпопротеїнів і глюкози, інтенсивність системного запалення, вираженість оксидативного стресу.

Роль гіпертригліцеридемії як самостійного чинника, який ініціює зрушення системного метаболізму та неліпідних факторів проатерогенного характеру, досліджувалися за допомогою гострого ліпідного навантаження.

Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб молодого віку без ознак метаболічних порушень і надмірної маси тіла (індекс маси тіла менший за 25 кг/м<sup>2</sup>).

Усім хворим проводили ліпідне навантаження, що застосовується в клінічних дослідженнях [1]. Воно було помірним, приблизно 1/3 стандартного, враховуючи тяжкість стану хворих і полягало у споживанні вранці натще 0,6 г вершкового масла на 1 кг маси тіла. Через 4 год після цього проводили забір крові та визначали всі показники, що досліджувалися. Відповідно до проведених розрахунків, застосоване ліпідне навантаження за калорійністю та вмістом ліпідів було аналогічне тому, яке виникає після стандартного вживання їжі. У крові хворих визначали спектр ліпопротеїнів, вміст загального холестерину, тригліцеридів, вільних жирних кислот. Активність системного запалення оцінювали за вмістом С-реактивного протеїну в плазмі крові, вмістом малонового діальдегіду (МДА) в циркулюючих моноцитах. Інтенсивність оксидативного стресу оцінювали за вмістом у плазмі крові МДА – кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів, активністю каталази – одного із найважливіших ферментів антиоксидативного захисту.

Для визначення чутливості до інсуліну використовували підшкірний інсуліновий тест. За змінами вмісту глюкози в крові через 60 хв після підшкірного введення 0,1 МО інсуліну (Актрапід® НМ) на 1 кг маси тіла оцінювали системну чутливість до інсуліну, за змінами вмісту тригліцеридів – чутливість до інсуліну гепатоцитів. Порушення обміну вуглеводів вивчали за вмістом у крові глюкози та глікозильованого гемоглобіну.

Визначали наявність і вміст у плазмі крові модифікованих ліпопротеїнів біотестуванням макрофагами мишей з оцінкою змін вмісту в них холестерину та тригліцеридів після інкубації з досліджуваною плазмою крові. За кількістю циркулюючих імунних комплексів у крові визначали вираженість специфічного імунного запалення, за вмістом холестерину та тригліцеридів у циркулюючих імунних комплексах оцінювали аутоантигенні властивості модифікованих ЛПНЩ і ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) відповідно. Використані методичні підходи детально описані в раніше опублікованій праці [2].

Отриманий цифровий матеріал обробляли за допомогою пакета статистичного аналізу Microsoft Excel 2000. Для визначення вірогідності відмінностей середнього значення після проведеного втручання і відмінностей середніх розрахунків у досліджених групах використовували критерій t Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відмітити, що у всіх хворих на ішемічну хворобу серця був значно порушений обмін ліпідів, проте характер цих порушень істотно відрізнявся від того, який вважається класичним для атеросклерозу. Так, вміст загального холестерину в крові був у середньому меншим за 5,0 ммоль/л і таким чином, залишався у межах норми. Виражену гіперхолестеринемію зі вмістом холестерину більшим за 6,0 ммоль/л

спостерігали лише у 17 % хворих.

Водночас зміни вмісту в крові тригліцеридів і холестерину ЛПДНЩ були значно вираженими та вірогідними. Він був підвищений у середньому більше як на 130 % у поєднанні з істотно (на 55 %) зменшеним вмістом холестерину ЛПВЩ. Внаслідок цих змін коефіцієнт атерогенності збільшувався практично вдвічі, що свідчило про проатерогенний характер змін профілю ліпопротеїнів плазми. Вміст вільних жирних кислот у крові також вірогідно підвищився на 40%.

Порушення метаболізму у обстежених не обмежувалися змінами вмісту ліпідів і ліпопротеїнів у крові та мали системний характер. Закономірно відмічався розвиток інсулінорезистентності, і за результатами підшкірного інсулінового тесту системна чутливість до інсуліну (головним чином скелетних м'язів) була знижена на 63%, чутливість гепатоцитів до інсуліну – на 53 %. У результаті виникало компенсоване порушення обміну вуглеводів, і вміст

глюкози в крові натще залишався в межах нормальних значень, проте вміст глікозильованого гемоглобіну збільшився майже втричі (рис.1).

Метаболічні порушення у хворих поєднувалися із розвитком системного запалення, яке проявлялося збільшенням вмісту в крові С-реактивного протеїну більш як у 7 разів і майже в 4 рази – вмісту МДА в циркулюючих моноцитах як показника їх активності. Паралельно підвищилась інтенсивність вільнорадикальних процесів, про що говорило закономірне збільшення вмісту в крові МДА в 4,5 раза та зниження активності каталази на 44 % (рис.1).

Найбільш характерною ознакою порушень, які відмічались у обстежених хворих, було виражене збільшення вмісту в крові модифікованих форм ліпопротеїнів. Концентрація в них холестерину після інкубації з плазмою крові збільшилася майже в 3 рази, а тригліцеридів – практично в 10 разів, що свідчило про пропорційне підвищення вмісту в крові модифікованих

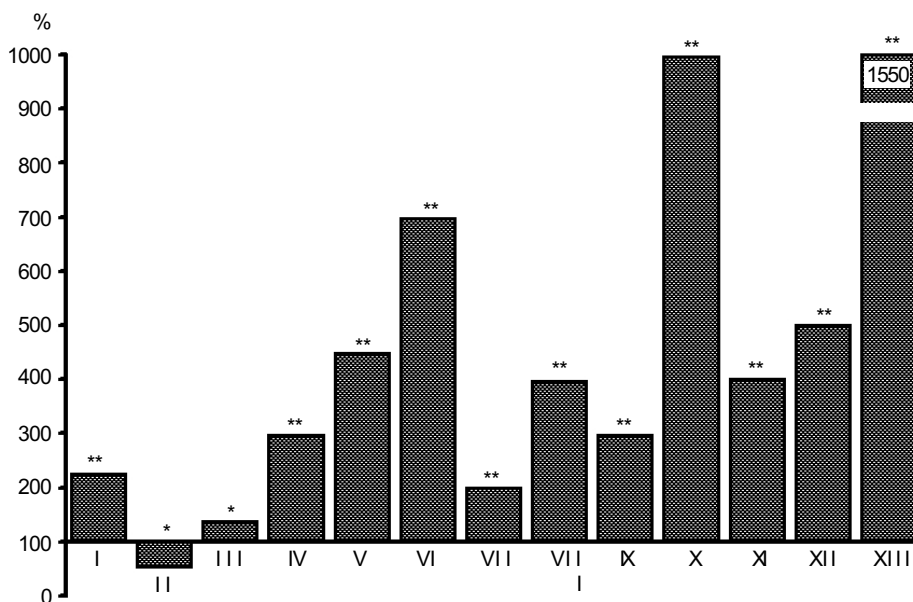


Рис. 1. Характер змін досліджених показників (у відсотках відносно норми) у хворих на ІХС. Вміст в крові: I – тригліцеридів, II – холестерину ліпопротеїнів високої щільності, III – вільних жирних кислот, IV – глікозильованого гемоглобіну, V – малонового діальдегіду, VI – С-реактивного протеїну, VII – коефіцієнта атерогенності, VIII – вміст малонового діальдегіду в моноцитах, вміст холестерину (IX) та тригліцеридів (X) в макрофагах мишей, кількість циркулюючих імунних комплексів (XI), концентрації в них холестерину (XII) та тригліцеридів (XIII). \* P<0,05; \*\* P<0,01

ЛПНЩ і ЛПДНЩ відповідно. При цьому відмічалася пряма залежність між інтенсивністю модифікації ліпопротеїнів, активністю системного запалення та оксидативного стресу, збільшенням концентрації тригліцеридів у крові, але інтенсивність проатерогенної модифікації ЛПНЩ не залежала від їх концентрації в крові.

Модифіковані ліпопротеїни набували не лише атерогенних, але й антигенних властивостей і здатності викликати розвиток аутоімунного запалення. В результаті в 3–4 рази збільшувалася концентрація в крові циркулюючих імунних комплексів, які містили модифіковані ліпопротеїни як антигенну складову. Про це свідчило підвищення вмісту холестерину в циркулюючих імунних комплексах у середньому в 5 разів, тригліцеридів – у 15,4 раза, що також було ознакою переважної модифікації ЛПДНЩ. Ці зміни знаходилися в прямій кореляційній залежності з активністю запалення, оксидативного стресу, інтенсивністю модифікації ЛПНЩ і ЛПДНЩ.

Таким чином, отримані результати вказують на те, що гіпертригліцеридемія є одним із найважливіших компонентів

патогенезу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, проте вона закономірно поєднується з цілим комплексом порушень, кожний із яких має проатерогенну дію. Це розвиток інсулінорезистентності, системного запалення та оксидативного стресу, проатерогенна модифікація ліпопротеїнів, набуття ними аутоантигенних властивостей. Залишалося відкритим питання, якою мірою гіпертригліцеридемія може мати етіологічний характер і визначати розвиток системних проатерогенних порушень. Для його вирішення ми моделювали первинний розвиток гіпертригліцеридемії ліпідним навантаженням і визначали її вплив на інші чинники атерогенезу.

Згідно з отриманими результатами, моделювання гіпертригліцеридемії за допомогою гострого ліпідного навантаження навіть у практично здорових осіб супроводжувалося появою деяких транзиторних зрушень проатерогенної спрямованості. Вони мали вірогідний характер, незважаючи на те, що гіпертригліцеридемія була досить неістотною, і вміст тригліцеридів у крові через 4 год після навантаження збільшився лише на 16,4 %, вміст

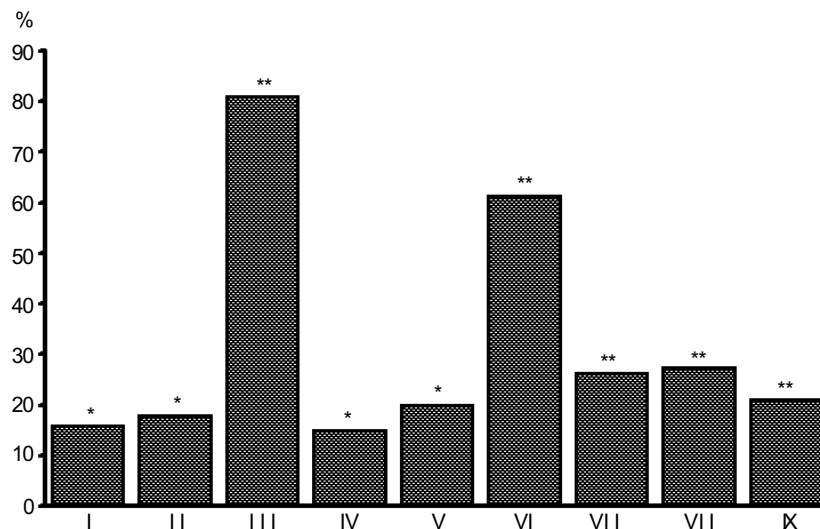


Рис. 2. Зміни показників (у відсотках до вихідних значень) у здорових обстежених через 4 год після гострого ліпідного навантаження. Вміст у крові: тригліцеридів (I), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (II), вільних жирних кислот (III), IV – коефіцієнт атерогенності, V – вміст в крові глікозильованого гемоглобіну, – малонового діальдегіду, VI – С-реактивного протеїну, вміст малонового діальдегіду в моноцитах (VII), холестерину (VIII) та тригліцеридів (IX) в макрофагах мишей. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

холестерину ЛПДНЩ – на 18,4% . Це зумовило підвищення коефіцієнта атерогенності на 15 % ( $P < 0,05$ ), що свідчило про зрушення спектра ліпопротеїнів крові проатерогенної спрямованості, незважаючи на відсутність змін вмісту в крові загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і ЛПВЩ. Паралельно виникало збільшення на 81 % вмісту вільних жирних кислот у крові (від  $0,31 \pm 0,02$  до  $0,56$  ммоль/л  $\pm 0,03$  ммоль/л,  $P < 0,001$ ).

Порушення метаболізму ліпідів в умовах ліпідного навантаження розглядалися як первинні, і їх наслідком були поєднані зміни інших найважливіших факторів атерогенезу, насамперед – порушення обміну глюкози, розвиток системного запалення та активація вільнорадикальних реакцій, проатерогенна модифікація ліпопротеїнів крові. Так, незважаючи на відсутність вірогідних змін вмісту глюкози в крові, концентрація в ній глікозильованого гемоглобіну підвищилася на 20%: від  $1,47 \pm 0,06$  до  $(1,75 \pm 0,08)$  мкмоль фруктози/1 г гемоглобіну ( $P < 0,01$ ). Розвиток системного запалення проявлявся значним підвищенням вмісту С-реактивного протеїну в крові на 61 % ( $P < 0,001$ ), а також вмісту МДА в моноцитах на 26 % ( $P < 0,01$ ).

Гострий розвиток гіпертригліцеридемії призводив до істотного посилення модифікації ліпопротеїнів крові, підвищення її атерогенного потенціалу. Це проявлялося збільшенням вмісту холестерину в мишачих макрофагах після інкубації з плазмою крові на 27 % ( $P < 0,05$ ), вміст тригліцеридів у мишачих макрофагах у цих умовах збільшився на 21 % ( $P < 0,05$ ), що вказувало на приблизно пропорційне збільшення концентрації в крові модифікованих ЛПНЩ і ЛПДНЩ (рис.2).

Зміни, які виникали внаслідок гострого ліпідного навантаження у хворих, також характеризувалися системністю, проте були більш значними. При аналогічній інтенсивності навантаження вміст три-

гліцеридів у крові підвищився через 4 год в 5,8 раза порівняно з контролем. Приріст вмісту тригліцеридів сягнув у середньому до значень  $0,82$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ) порівняно з  $0,14$  ммоль/л у контролі. Внаслідок проведеного навантаження приблизно в 6 разів збільшилася концентрація холестерину ЛПДНЩ у крові. Її приріст становив  $0,42$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ) у порівнянні з  $0,07$  ммоль/л у здорових обстежених. Водночас зміни вмісту в крові загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і ЛПВЩ були на рівні тенденції і не мали статистично вірогідного характеру. Проте коефіцієнт атерогенності збільшився на 55 %, ніж у контролі (на  $0,42$  у порівнянні з  $0,27$  ум.од.). Розвиток значної гіпертригліцеридемії супроводжувався також суттєво більшими порушеннями обміну глюкози, і вміст глікозильованого гемоглобіну в крові підвищився на  $0,96$  мкмоль фруктози/1 г гемоглобіну ( $P < 0,01$ ), тобто в 3,4 раза більше, ніж у контрольних осіб, де приріст його вмісту сягнув лише  $0,28$  мкмоль фруктози/1 г гемоглобіну.

Значно більш виражений характер у хворих мала також активація системного запалення та вільнорадикальних реакцій. Незважаючи на підвищений вихідний вміст С-реактивного протеїну в крові, його приріст після навантаження сягнув  $5,89$  мг/л і в 5,4 раза перевищив величину реакції у контрольних осіб, де приріст вмісту С-реактивного протеїну дорівнював  $1,09$  мг/л. Вміст МДА в циркулюючих моноцитах у групі хворих після навантаження підвищився на  $1,56$  мкмоль/мг білка – що в 6 разів більше, ніж у осіб контрольної групи, де величина приросту становила  $0,26$  мкмоль/мг білка. У обстежених хворих було відмічено підвищення активації оксидативного стресу, і вміст МДА в плазмі крові збільшився на  $1,06$  мкмоль/л ( $P < 0,01$ ), тоді як у осіб контрольної групи приріст після навантаження був майже в 12 разів меншим і не мав вірогідного характеру,

активність каталази знизилася на 24 % ( $P<0,001$ ), а в контролі зміни цього показника були статистично невірними.

Ліпідне навантаження у хворих істотно підвищувало проатерогенну модифікацію ліпопротеїнів крові. Вміст тригліцеридів у мишачих макрофагах після інкубації з плазмою крові збільшився на 213,7 мкг/мг білка ( $P<0,001$ ), тоді як у контрольних досліджених приріст цього показника був у 32 рази меншим і дорівнював 6,6 мкг/мг білка. Збільшення вмісту холестерину в мишачих макрофагах у групі хворих сягнуло 148,7 мкг/мг білка ( $P<0,001$ ) і перевищило величину реакції у осіб контрольної групи, де вона становила 14,7 мкг/мг білка, більше як у 10 разів.

Крім того, гостре ліпідне навантаження в групі хворих призводило до розвитку змін, які не виникали в групі контролю. Насамперед це мало відношення до впливу навантаження на імунний статус і аутоантигенні властивості ліпопротеїнів крові. Відмічено підвищення на 36 % загального

вмісту в крові циркулюючих імунних комплексів, особливо дрібних і середніх. Імунна реакція у хворих мала аутоімунний характер за участю модифікованих ліпопротеїнів як антигена. На це вказувало поєднання збільшеного вмісту в крові циркулюючих імунних комплексів зі зростанням концентрації в них холестерину та тригліцеридів. Так, вміст холестерину в циркулюючих імунних комплексах збільшився після навантаження на 11,2 мг/дл або 29 %, вміст тригліцеридів ще більше підвищився – на 47,1 мг/дл або 112 % ( $P<0,001$ ; рис.3). Атерогенні та антигенні властивості ліпопротеїнів і здатність їх викликати розвиток аутоімунної реакції посилюються в умовах ліпідного навантаження і можуть істотно визначати ризик активацію системного запалення.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що гіпертригліцеридемія є однією з найбільш вірогідних ознак наявності атеросклеротичного процесу. Проте її не можна розглядати ні як чинник ризику

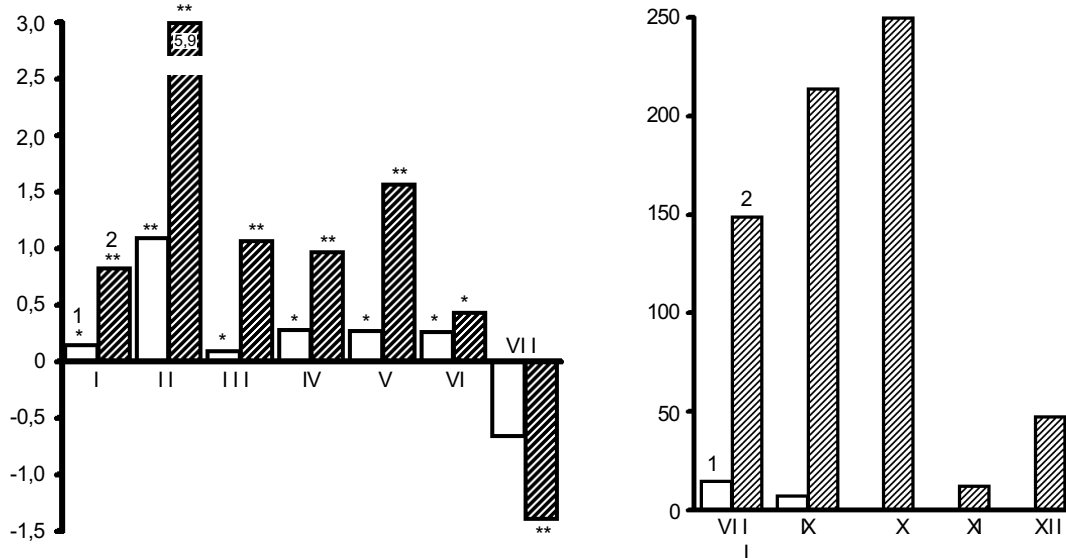


Рис. 3. Зіставлення змін показників (в абсолютних величинах) після гострого ліпідного навантаження у здорових осіб (1) та хворих на ішемічну хворобу серця (2). I – вміст в крові тригліцеридів (ммоль/л), II – С-реактивного протеїну (мг/л), III – малонового діальдегіду (мкмоль/л), IV – глікозильованого гемоглобіну (мкмоль фруктози/1 г Нб), V – вміст малонового діальдегіду в моноцитах (мкмоль/мг білка), VI – коефіцієнт атерогенності (ум.од.), VII – активність каталази (мккат/л), VIII – вміст холестерину та IX – тригліцеридів в тестових макрофагах (мг/мкг білка), X – кількість імунних комплексів (ум.од.), вміст у них холестерину (мг/дл) (XI) та тригліцеридів (мг/дл) (XII). \*  $P<0,05$ ; \*\*  $P<0,01$

атеросклерозу, ні як його патогенетичний механізм, оскільки тригліцериди не є самостійним компонентом плазми крові, а входять до складу ліпопротеїнів – ліпідно-білкових комплексів. Тому розвиток гіпертригліцеридемії відображає наявність загальних порушень обміну ліпопротеїнів, збагачених тригліцедами, насамперед хіломікронів, ЛПДНЩ і їх ремнантних форм [23].

Крім того, встановлено, що наявність хронічної або відтворювання гострої гіпертригліцеридемії і відповідних порушень обміну ліпопротеїнів внаслідок ліпідного навантаження супроводжуються розвитком системних порушень метаболізму у поєднанні з активацією системного запалення та вільнорадикальних реакцій, і ці зміни можуть бути значною мірою відповідальними за розвиток і прогресування атеросклерозу. Практично у всіх обстежених хворих встановлені вірогідні порушення обміну вуглеводів, що проявлялося значним підвищенням вмісту в крові глікозильованого гемоглобіну і суттєвим зниженням чутливості до інсуліну. Всі ці зміни відносяться до механізмів модифікації ЛПНЩ внаслідок їх окиснення та глікозилювання. Проте ця форма проатерогенної модифікації ліпопротеїнів була менш значимою щодо їх модифікації, пов'язаної з перевантаженням тригліцедами й ефірами холестерину. На це вказує більше накопичення тригліцеридів у мишачих макрофагах у порівнянні з холестерином. Також модифіковані ліпопротеїни набували аутоантигенних властивостей, що призводило до активації аутоімунного запалення, накопичення в крові циркулюючих імунних комплексів, особливо дрібних і середніх, для яких характерні найбільш виражені прозапальні властивості, здатність активувати систему комплемента, а також захоплюватися макрофагами з підвищенням їх активності. В цьому процесі ліпопротеїни, збагачені тригліцедами, також відігравали ключову

роль, що проявлялося підвищенням вмістом тригліцеридів у порівнянні з холестерином у циркулюючих імунних комплексах.

Крім того, що отримані результати свідчать про значну проатерогенну дію порушень метаболізму ліпопротеїнів, багатих тригліцедами, вони також вказують на різке зростання значимості цього чинника на тлі вже розвинутого атеросклерозу. Це пов'язано з істотним зниженням резистентності до ліпідів, яке призводило до підвищеного в 4 рази зростання рівня тригліцеридів у крові у хворих на ішемічну хворобу серця в порівнянні з обстеженими здоровими добровольцями при аналогічному за вираженістю ліпідного навантаження. В результаті приблизно пропорційно збільшувалась вираженість системних проатерогенних порушень, які були пов'язані з розвитком гіпертригліцеридемії: значно більше була розвинута інсулінорезистентність і порушення обміну глюкози, активація системного запалення та оксидативного стресу, атерогенна модифікація ліпопротеїнів крові, підвищувалась антигенність модифікованих ліпопротеїнів і їх здатність викликати розвиток аутоімунного запалення. Це означає, що проатерогенна дія надмірного споживання ліпідів підвищується з розвитком атеросклерозу і, особливо, за наявності його клінічних проявів.

Отже, гіпертригліцеридемія є чинником, здатним ініціювати розвиток системних порушень проатерогенного характеру, які включають зміни метаболізму ліпідів, ліпопротеїнів і глюкози, інсулінорезистентність, системне запалення та оксидативний стрес. Ці порушення є патогенетично взаємопов'язаними, вони здатні потенціювати один одного і призводити до модифікації ліпопротеїнів крові з появою у них проатерогенних та аутоантигенних властивостей, що і зумовлює значення гіпертригліцеридемії в атерогенезі.



**V.V.Ambroskina, T.A.Kriachok, V.V.Bratus, T.V.Talaeva**

**HYPERTRIGLICERIDEMIA AS A FACTOR OF ATHEROGENESIS: SIGNIFICANCE AND MECHANISMS OF ACTION**

The aim of the study was to investigate the pattern of lipid and lipoprotein metabolism disturbances in patients with manifested clinical signs of coronary atherosclerosis. There was determined the significance of hypertriglyceridemia as the marker of these disturbances and its connection with other most important factors of atherogenesis such as insulin resistance, systemic inflammation, and oxidative stress, blood lipoprotein modification. The role of excessive alimentary lipid consumption as a factor, which initiates the hypertriglyceridemia development and accompanying activation of the other proatherogenic factors was determined with the use of acute lipid loading. It was established that hypertriglyceridemia is one of the most reliable signs of atherosclerosis existence but it coincides as a rule with other signs of dislipidemia, a decrease in insulin sensitivity, systemic inflammation and lipid free radical oxidation development. The modification of blood lipoprotein and increase of blood atherogenic potentials were the integral effects of these factors. Significance of hypertriglyceridemia as the factor initiating all these disturbances both in normal volunteers and in examined patients was shown in conditions of acute lipid loading which was accompanied by the development of the whole complex of proatherogenic disturbances. It was established that the development of atherosclerosis is connected with the decrease of lipid tolerance and as a result the same lipid loading was accompanied with proportional increase of both hypertriglyceridemia and connected with it proatherogenic disturbances. The obtained data allowed concluding that hypertriglyceridemia is the factor which can initiate the proatherogenic systemic disturbances which include changes in lipid, lipoprotein and glucose metabolism, the development of insulin resistance, systemic inflammation and oxidative stress. These changes are pathogenically interconnected, capable to amplify one another and induce blood lipoprotein modification with appearance of both proatherogenic and autoantigenic properties, which stipulate the role of hypertriglyceridemia in atherogenesis.

*National Scientific Center "N.D.Strazhesko Institute of Cardiology", Ukrainian Academy of Medical Sciences, Kyiv*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада-Х, 2000. – 412 с.
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. Adiels M., Borjén J., Caslake M.J. et al. Overproduction of VLDL driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – 25. – P.11697–1705.
4. Aljada A., Mohanty P., Ghanim H. et al. Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect // *Amer. J.Clin. Nutr.* – 2004. – 79. – P.682–690.
5. Assman G., Gotto A.M. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis // *Circulation.* – 2004. – 109, suppl.III. – P.III-8–III-14.
6. Austin M.A. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease // *Amer. J.Cardiol.* – 1999. – 83. – P.13F–16F.
7. Chirieac D.V., Collins H.L., Cianci J. et al. Altered triglyceride-rich lipoprotein production in Zucker diabetic fatty rats // *Amer. J.Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – 287. – P.E42–E49.
8. Clapp B.R., Hingorani A.D., Kharbanda R.K. et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress // *Cardiovascular. Res.* – 2004. – 64. – P.172–178.
9. Day C. Diagnostic definitions-metabolic syndrome // *Brit. J.Diab. Vasc. Dis.* – 2005. – 5. – P.115–118.
10. Festa A., D'Agostino R., Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // *Circulation.* – 2000. – 102. – P.42–47.
11. Laight DW, Carrier MJ, Anggard EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction // *Cardiovascular. Res.* – 2000. – 47. – P.457–464.
12. Merkel M., Eckel R.H., Goldberg I.J. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation // *J.Lipid Res.* – 2002. – 43. – P.1997–2006.
13. Miller G.J. Dietary fatty acids and the haemostatic system // *Atherosclerosis.* – 2005. – 179, № 2. – P.213–227.
14. Pilz S., Scharnagl H., Tiran B. et al. Free fatty acids are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease // *J.Clin. Endocrinol. and Metabol.* – 2005. – 91, № 7. – P.2542–2547.
15. Raghavan R.P., Laight D.W., Shaw K.M., Cummings M.H. Aspirin and diabetes // *Br.J.Diabetes Vasc.Dis.* – 2006. – 6, № 2. – P.74–82.
16. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance // *J.Clin. Invest.* – 2006. – 116. – P.1793–1801.
17. Smith S.R., Wilson P.W.F. Free fatty acids and atherosclerosis-guilty or innocent? // *J.Clin. Endocrinol. and Metabol.* – 2006. – 91, № 7. – P. 2506–2508.
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 // Br.J.Diabetes Vasc.Dis. – 2003. – 3, № 3. – P.184–189.
20. Vogel R.A., Corretti M.C., Plotnick G.D. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects // Amer. J.Cardiol. – 1997. – 79. – P.350–354.
21. Weisberg S.P., Hunter D., Huber R. et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding // J.Clin. Invest. – 2006. – 116. – P.115–124.
22. Zheng C., Murdoch S.J., Brunzell J.D., Sacks F.M. Lipoprotein lipase bound to apolipoprotein B lipoproteins accelerates clearance of postprandial lipoproteins in humans // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – 26. – P.891–899.

*ННЦ І-т кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, Київ  
victorbratus@yahoo.com*

*Матеріал надійшов до  
редакції 29.10.2007*