

УДК 616.72-002:612.015.1

*С.Г. Котюжинская, Д.А. Уманский**Одесский национальный медицинский университет***РОЛЬ ГЕПАРИНА В ПАТОЛОГИИ ЛИПИД-ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ**

Исследования выявили зависимость состояния липид-транспортной системы от уровня гепарина в организме человека. Показано, что развитие патологических состояний, связанных с низкой концентрацией гепарина в крови, способствует антиатерогенным изменениям жирнокислотного профиля крови, а гипогепаринемия – проатерогенным. Гипогепаринемия влияет на количественные и качественные показатели работы липопротеинлипазы, приводя к изменению содержания полиненасыщенных жирных кислот в плазме крови, что является одним из основных звеньев в патогенезе атеросклероза.

Ключевые слова: *гепарин, липопротеинлипаза, жирные кислоты, липид-транспортная система.*

Известно, что тучные клетки и синтезируемые ими медиаторы принимают активное участие в метаболизме липопротеидов. По результатам исследований, проведенных рядом авторов, химаза тучных клеток вызывает протеолитическую деградацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что ведет к высвобождению медьсодержащих апо-В-100 пептидов от ЛПНП [1, 2]. Кроме того, гистамин, выделяемый активированными тучными клетками, связывает ионы меди в хелаты, тем самым предотвращая окисление ЛПНП. Гепарин секретируется в ответ на пищевую нагрузку и является независимым фактором, который усиливает липолиз в результате высвобождения молекул липопротеинлипазы в кровотоке из связи с эндотелием сосудистой сети [3–5]. Параллельно проходит угнетение этерификации холестерина и торможение его обратного транспорта системой сывороточных липопротеинов в печень [6, 7]. В то же время гепарин, образуя комплексы с протеазами (химазой, триптазой), с высоким отрицательным зарядом и большой молекулярной массой (до 750 кДа) наделяет эти структуры очень большим сродством к ЛПНП [1, 8].

В современных представлениях о причинах нарушения липидного обмена основное внимание уделяется изменениям липопротеинового спектра крови, где главная роль отводится изменениям апопротеинового их состава, а также избыточному поступлению в организм экзогенных липидов. Между тем

в цепочке обмена липидов в организме можно выделить три основных этапа – всасывание, транспорт в водной фазе внеклеточной жидкости и, наконец, усвоение тканями. Последний этап начинается с действия на липопротеины липопротеинлипазы, которая расщепляет основные энергетически значимые липиды – триглицериды – на жирные кислоты и глицерин. Увеличение активности липопротеинлипазы приводит к повышению концентрации жирных кислот в плазме крови [9].

Ингибирование липолиза в ЛПНП нарушает поглощение клетками эссенциальных полиеновых жирных кислот и приводит к избытку насыщенных жирных кислот (НЖК) [5, 7]. При блокаде поглощения клетками ЛПНП через апоВ-100 рецепторы возникают две проблемы: как клетке жить дальше в условиях дефицита полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), жизненно необходимых, и как удалить ЛПНП (основной переносчик ПНЖК), которые в крови, по сути, стали инородными телами. Невозможность физиологического решения двух этих проблем на уровне целостного организма и приводит к нарушению липидного обмена на уровне тканей.

Целью настоящей работы явилась оценка характера взаимодействия системы гепарин – липопротеинлипаза в механизмах нарушения липидного обмена.

Материал и методы. Обследовано 53 пациента (27 мужчин и 26 женщин) в возрасте

© С.Г. Котюжинская, Д. А. Уманский, 2016

47–69 лет со стабильной ИБС без инструментальных признаков коронарного атеросклероза и 23 больных с железодефицитной анемией (16 женщин и 7 мужчин) в возрасте 45–58 лет, находившихся на стационарном лечении в Одесском областном клиническом медицинском центре. Контрольную группу составили 56 лиц в возрасте 35–40 лет, из них 33 мужчины и 23 женщины, без признаков нарушений липидного обмена и с нормальным уровнем гепарина в крови.

Для оценки жирнокислотного статуса определяли концентрацию жирных кислот методом газовой хроматографии по методике F. Marangoni (2004) на хромато-масс-спектрометре Agilent MS D 1100 (Hewlett Packard, США). Всего в крови идентифицировали 8 жирных кислот, из них 2 – насыщенного ряда – пальмитиновая и стеариновая, и 6 – ненасыщенного ряда: мононенасыщенная – олеиновая и 5 полиненасыщенных, из них две ω -6: линолевая и арахидоновая, три – ω -3: α -линоленовая, эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК).

Активность липопротеинлипазы плазмы крови определяли титрованием по методу T. Olivecrona (1992) в модификации В. Н. Титова (2003), полученной из локтевой вены спустя 15 мин после введения гепарина фирмы «Биолек» (Украина) в дозе 50 МЕ/кг. Показателем активности фермента является количество освобожденных жирных кислот из триглицеридов в течение 1 ч (ммоль/л·ч).

В ходе исследований проводилась оценка эффективности липолиза плазменных триглицеридов (ТГ) *in vivo*, которая основана на активации липопротеинлипазы гепарином. С этой целью использовали плазму крови из локтевой вены до и после введения гепарина. Об эффективности липолиза судили по разнице концентраций ТГ (Δ ТГ) в плазме крови до и после введения гепарина (через 15 мин).

Величину коэффициента, характеризующего эффективность липолиза, рассчитывали по формуле Ю.В. Фроловой и др. (2005) как отношение абсолютного снижения концентрации ТГ к ферментативной активности липопротеинлипазы.

Статистический анализ результатов исследований проводили по общепринятым в экспериментальной медицине методам. Достоверность различий между средними значениями в группах определяли по t-критерию Стьюдента, оценивая вероятность полученных результатов на уровне значимости не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Проведенные нами ранее исследования показали, что уровень гепарина в плазме крови у больных железодефицитной анемией составил $(14,39 \pm 0,23)$ против $(6,03 \pm 0,27)$ МЕд/мл у здоровых добровольцев ($p \leq 0,05$), в то время как у пациентов с ИБС концентрация гепарина была на уровне $(4,62 \pm 0,15)$ МЕд/мл ($p \leq 0,05$) [9, 10].

Анализ жирнокислотного профиля на фоне значительного дефицита гепарина (22,56 %) у пациентов с ИБС выявил увеличение содержания НЖК в основном за счет доли пальмитиновой кислоты (на 30,12 %), в то время как концентрация стеариновой кислоты по сравнению с контрольными данными не претерпевала изменений (таблица). Аналогичная динамика наблюдалась и со стороны олеиновой кислоты, что свидетельствовало об отсутствии достоверных различий уровней мононенасыщенных ЖК (МНЖК) относительно группы контроля.

Отмечали достоверное снижение суммарной концентрации ПНЖК в 1,22 раза. Так, неблагоприятные изменения сопровождались уменьшением уровня всех ω -3 кислот: титр α -линоленовой кислоты падал в 2 раза, ДГК – на 41,96 %, а ЭПК – на 39,53 % по сравнению

Жирнокислотный состав крови в зависимости от уровня в ней гепарина, (M \pm m) %

Жирные кислоты	Контроль (n=56)	ИБС (n=53)	ЖДА (n=25)
Пальмитиновая	26,71 \pm 3,25	34,59 \pm 5,28*	31,62 \pm 4,13
Стеариновая	14,58 \pm 3,33	14,91 \pm 2,30	17,87 \pm 2,43
Олеиновая	17,66 \pm 3,20	17,79 \pm 3,17	21,90 \pm 2,97*
Арахидоновая	9,03 \pm 4,62	6,74 \pm 1,16	4,20 \pm 1,26*
Линолевая	24,18 \pm 5,10	22,36 \pm 4,09	18,61 \pm 2,86*
α -линоленовая	0,88 \pm 0,43	0,48 \pm 0,13*	0,38 \pm 0,83
Эйкозапентаеновая	4,25 \pm 1,72	3,01 \pm 0,40	3,07 \pm 2,43
Докозагексаеновая	2,71 \pm 2,54	1,12 \pm 0,87	2,35 \pm 1,37

Примечания: 1. ЖДА – железодефицитная анемия.

2. * $p < 0,05$ – достоверность различий с контрольной группой.

с показателями контрольной группы. При этом была выявлена тенденция к более низкому содержанию ω -6 кислот: концентрация арахидоновой кислоты уменьшалась на 34,37 %, в то время как уровень линолевой кислоты снижался на 8,14 %.

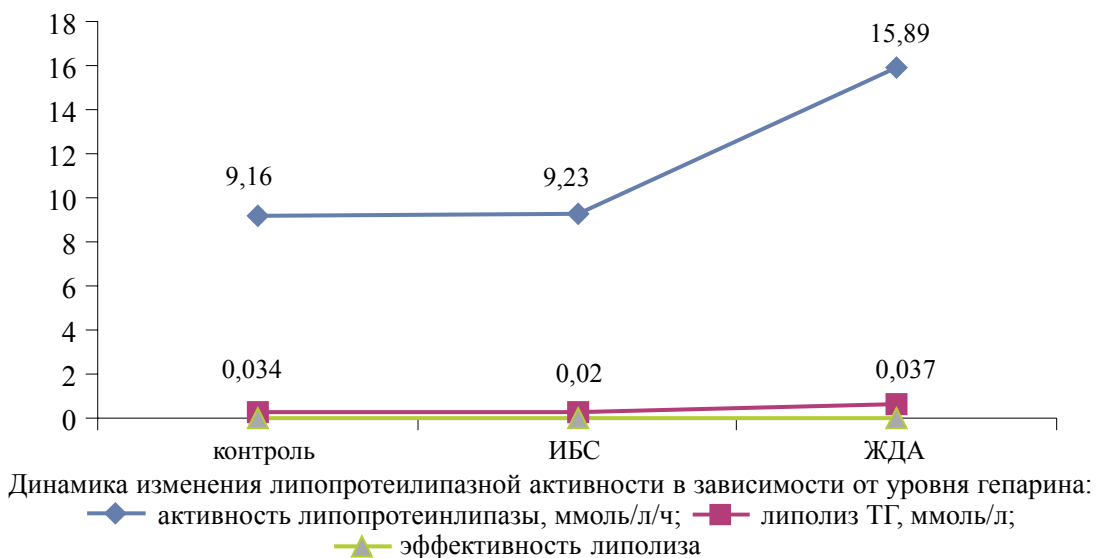
Исследование состава жирных кислот в крови больных железодефицитной анемией указывало на увеличение фракции НЖК на 19,86 % в основном за счет пальмитиновой кислоты, уровень которой возрастал в 1,18 раза, при этом концентрация стеариновой кислоты повышалась на 22,57 % относительно контрольных величин (таблица). Уровень МНЖК, представленный олеиновой кислотой, увеличивался на 24,01 % ($p < 0,05$).

В то же время наблюдалось уменьшение ПНЖК в липидах сыворотки крови. Во фракции ω -6 ПНЖК было снижено содержание арахидоновой кислоты в 2,2 раза по сравнению с контролем, в то время как концентрация линоленовой кислоты уменьшалась на 29,93 %. Что касается ω -3 ПНЖК, то в данной группе пациентов на фоне уменьшения суммарного количества кислот в 1,35 раза отмечали снижение α -линоленовой кислоты на 26,14 %, ЭПК на 27,73 % и ДГК на 13,16 % относительно данных группы контроля.

При этом у больных ИБС при средней активности липопротеинлипазы и повышенной исходной концентрации ТГ отмечали низкий уровень липолиза и сниженный коэффициент его эффективности относительно контрольных величин (рисунок), в то время как при максимальной активности липопротеин-

липазы и максимальном уровне липолиза у больных железодефицитной анемией коэффициент эффективности был достоверно выше контрольных данных.

Таким образом, прослеживалась зависимость состояния липид-транспортной системы от уровня гепарина и степени активности липопротеинлипазы. Следует отметить, что на фоне гипогепаринемии и нормальной активности липопротеинлипазы содержание пула НЖК увеличивалось на 30 % за счет концентрации пальмитиновой кислоты, а уровень ПНЖК уменьшался в результате падения почти в 2 раза концентрации α -линоленовой и достоверно низкого содержания ДГК и ЭПК по сравнению с лицами контрольной группы. В то же время повышение содержания НЖК и МНЖК плазменных липидов при более низких значениях ПНЖК при гипергепаринемии можно рассматривать как компенсаторный механизм в ответ на гипоксию, направленный на поддержание концентрации полиеновых жирных кислот. С одной стороны, гипоксия, которая сопровождает это патологическое состояние, оказывает самостоятельное и весьма выраженное влияние на обмен регуляторных молекул и соответственно на обмен ПНЖК, являющихся исходным материалом для их синтеза. С другой стороны, поскольку ПНЖК являются источником образования биологически активных молекул, принимающих участие в регуляции метаболических процессов, можно полагать, что нарушение их содержания оказывает непосредственное влияние и на течение самих этих процессов.



Мы считаем, что снижение концентрации ПНЖК может быть отражением основных патогенетических механизмов, лежащих в основе последующего усугубления патологии липидного обмена и развития атеросклероза коронарных сосудов у данных пациентов.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что низкая активность липопротеинлипазы при дефиците гепарина в крови приводит к увеличению пула насыщенных жирных кислот в основном за счет пальмитиновой кислоты, снижению содержания полиеновых жирных кислот и нарушению функциониро-

вания липид-транспортной системы в целом. Изменения транспорта липидов на тканевом уровне за счет депрессии системы гепарин – липопротеинлипаза является одним из важных механизмов нарушения усвоения тканями (клетками) жирных кислот и в дальнейшем приводит к развитию дислипидемии и атеросклероза.

Перспективы дальнейших исследований: изучение состояния ферментативной активности липопротеинлипазы как одной из звеньев липид-транспортной системы при блокаде тучных клеток позволит в перспективе получить новые данные о патогенезе атеросклероза.

Литература

1. Kovanen P.T. Mast cells in atherogenesis: actions and reactions / P.T. Kovanen // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 214–219.
2. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines / J. Sun, G. K. Sukhova, P.J. Wolters, et al. // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 719–724.
3. Арташян О.С. Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома / О.С. Арташян, Б.Г. Юшков, Ю. С. Храмцова // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2012. – Т. 15, № 3, Ч. 1. – С. 22–28.
4. Жданов В.С. Воспалительная клеточная реакция и тучные клетки в интиме аорты и легочной артерии человека на ранних стадиях атеросклероза / В.С. Жданов, П.В. Чумаченко, И.П. Дробкова // *Архив патологии.* – 2006. – № 2. – С. 19–23.
5. Yasuda T. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis / T. Yasuda, T. Ishida, D.J. Rader // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 2263–2270.
6. Кондрашевская М.В. Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах / М.В. Кондрашевская // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2010. – № 6. – С. 49–54.
7. Metabolic regulation of fatty acid esterification and effects of conjugated linoleic acid on glucose homeostasis in pig hepatocytes / J.A. Conde-Aguilera, M. Lachica, R. Nieto, et al. // *Animal.* – 2012. – Vol. 6. – P. 254–261.
8. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery disease / S. Ehara, M. Ueda, T. Naruko, et al. // *J. Diabetes.* – 2012. – Vol. 16. – P. 60–64.
9. Котюжинська С.Г. Липопротеїнліпазна активність ліпідтранспортної системи при гіпергепаринемії / С.Г. Котюжинська, В.Л. Васюк // *Медична хімія.* – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 17–20.
10. Котюжинская С.Г. Характеристика липидтранспортной системы при гипогепаринемии / С.Г. Котюжинская, А.И. Гоженко // *Буковинський медичний вісник.* – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 57–59.

С.Г. Котюжинська, Д.А. Уманський

РОЛЬ ГЕПАРИНУ В ПАТОЛОГІЇ ЛІПІД-ТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ

Дослідження виявили залежність стану ліпід-транспортної системи від рівня гепарину в організмі людини. Показано, що розвиток патологічних станів, пов'язаних з низькою концентрацією гепарину в крові, сприяє антиатерогенній зміні жирнокислотного профілю крові, а гіпогепаринемія – проатерогенній. Гіпогепаринемія впливає на кількісні і якісні показники роботи липопротеїнліпази, приводячи до зміни вмісту поліненасичених жирних кислот в плазмі крові, що є одним з основних ланок у патогенезі атеросклерозу.

Ключові слова: гепарин, липопротеїнліпаза, жирні кислоти, ліпід-транспортна система.

S.G. Kotiuzhynska, D.A. Umanskyi

THE ROLE OF HEPARIN IN THE PATHOLOGY OF LIPID TRANSPORT SYSTEM

Studies have revealed the dependence of the condition of lipid transport system from the level of heparin in the human body. It is shown that the development of pathological conditions associated with low concentrations of heparin in the blood contribute to anti-atherogenic changes of the fatty acid profile of blood, and hypoheparinemia – proatherogenic. Hypoheparinemia affect the quantitative and qualitative indicators of lipoprotein lipase activity, leading to changes in the content of polyunsaturated fatty acids in plasma, which is one of the main links in the pathogenesis of atherosclerosis.

Key words: *heparin, lipoprotein lipase, fatty acids, lipid transport system.*

Поступила 20.04.16