

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОАТЕРОГЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОБМЕНА ЛИПОПРОТЕИДОВ И УГЛЕВОДОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ И ОКСИДАНТНЫМ СТРЕССОМ

Н.Г. ГВОЗДЬ, А.В. ПАСЕЧНИК, В.А. ФРОЛОВ, Д.К. ЛЬЯНОВА, Ф.Ю. ДАУРОВА

Кафедра патологической физиологии РУДН. Москва. 117198. ул. Миклухо-Маклая, д.8.

Медицинский факультет

Персистенция провоспалительных индикаторов активности иммунной системы является элементом возникшего хаоса в системе иммунологической защиты организма к меняющимся условиям существования. Вопросы патогенеза, механизмы развития и паттерн изменений при гипертонии с метаболическим компонентом, адаптации к холодovому стрессу, сахарном диабете, частое сочетание синдрома резистентности к инсулину с ишемической болезнью сердца позволили отнести гиперинсулинемию и гиперлипидемию к числу важнейших факторов риска возникновения современной патологии. Одним из важнейших механизмов проатерогенного действия воспаления является развитие системного оксидантного стресса и, как следствие, проатерогенных нарушений обмена ЛП крови, появление антител к ним, изменение структуры стенки магистральных артерий. В последнее время появились данные о том, что фенофибраты, являясь агонистами пероксисомальных рецепторов, оказывают, помимо гиполипидемического, выраженный противовоспалительный эффект, угнетают экспрессию цитокинов, металлопротеиназ и реактантов острой фазы, снижают уровень циркулирующего интерлейкина-6, фибриногена. Через 1 нед. после начала эксперимента (феномен Артюса, адаптация к холодovому стрессу) содержание СРП в крови кроликов достоверно увеличилось в 2 раза, достигая $(5,7 \pm 0,2)$ мг/л, и продолжало прогрессивно возрастать (до $(39,4 \pm 1,9)$ мг/л), максимально превысив исходное значение в 19 раз через 8 нед. ($P < 0,001$). Синтез маркеров воспаления проявлялся выраженной активацией воспалительных клеток крови, содержание МДА в перитонеальных макрофагах возросло через 2 нед. после первого введения антигена в среднем на 140 %, через 6 нед. – на 375 % и оставалось значительно повышенным (на 285 %) через 8 нед. ($P < 0,001$). Примерно такую же динамику имела активность нейтрофилов. Активация воспалительных клеток крови сопровождалась развитием выраженного оксидантного стресса, о чем свидетельствовало увеличение содержания МДА в плазме через 2 и 8 нед. соответственно на 252 и 460 % ($P < 0,001$). Развитие субклинического воспаления и системного оксидантного стресса сопровождалось значительными нарушениями обмена ЛП крови и возрастанием ее атерогенного потенциала. В проведенных нами исследованиях установлено, что системный воспалительный процесс сопровождался выраженными изменениями обмена липидов и ЛП крови, избыточным синтезом кислородных радикалов. Важнейшими медиаторами нарушений обмена ЛП при воспалении являются провоспалительные цитокины, прежде всего некротический фактор опухоли (TNF- α). Он обладает угнетающим действием на ЛПЛ, замедляет гидролиз ТГ, усиливает мобилизацию липидов из жировых депо и осуществляет проатерогенные изменения профиля ЛП крови. Кроме того, TNF- α и ИЛ-6 непосредственно активируют синтез ХС и увеличивают продукцию ЛПОНП в печени. В последние годы сложилось представление о том, что в условиях инфекции, эндотоксемии и системного воспаления увеличение содержания липидов и изменение профиля ЛП в крови имеют типовой стереотипный защитный характер и способствуют выживанию организма. Защитный характер возрастания содержания липидов и ЛП в крови при воспалении связан также с тем, что они уменьшают токсичность липополисахарида, а также являются сквендже-рами свободных радикалов и способны угнетать перекисные процессы. В последние годы неоднократно высказывалось предположение, что проатерогенное действие медиато-

ров воспаления может в значительной степени быть связанным с его способностью нарушать обмен углеводов, так как медиаторы воспаления способны провоцировать развитие ИР и ИНЗ СД. Представление о зависимости между концентрацией ИЛ-6, СРП, TNF- α , нарушениями обмена липидов и ЛП крови и сниженной чувствительностью к инсулину основано на результатах экспериментальных исследований и многоцентровых клинических наблюдений. Действие ИЛ-6 основано на способности активировать ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники с увеличением секреции адренокортикотропного гормона и кортизола, что и определяет развитие центрального ожирения, гипертензии, ГТЕ и снижение уровня ХС ЛПВП. В проведенном нами исследовании проатерогенные нарушения обмена липидов и ЛП крови в условиях системного воспалительного процесса сочетались с развитием ИР. Уже в начале 4-й недели реакция на подкожное введение инсулина была уменьшена в 5 раз, а через 8 нед. она полностью отсутствовала. Развитие ИР сопровождалось возникновением гипергликемии, и через 4 нед. содержание глюкозы в крови было достоверно увеличено на 65 %, через 8 нед. – более чем в 2 раза в сочетании с повышением уровня HbA1c в крови, который достигал максимального значения уже через 2 нед. и превышал исходный более чем в 4 раза. Частично воздействие фибратов на обмен ЛП связано с их способностью усиливать поглощение и β -окисление тканями жирных кислот, в результате чего уменьшается их доставка к печени, снижается продукция ЛПОНП, предупреждается развитие ГТЕ. Эти данные полностью согласуются с результатами, полученными в проведенном исследовании. Фенофибрат оказывал менее выраженный эффект на содержание в крови общего ХС по сравнению с его влиянием на уровень ТГ. Это в определенной степени связано с тем, что в результате нормализации активности ЛПЛ и обмена ЛПОНП из крови исчезают мелкие плотные частицы ЛПНП и преобладают нормальные флотирующие частицы, богатые эфирами ХС. Нормализующее влияние фенофибрата на обмен ЛП, а также его способность угнетать развитие оксидантного стресса в условиях системного воспаления обусловили предупреждение возрастания атерогенного потенциала плазмы, причем в значительно большей степени угнеталась проатерогенная модификация ЛП, богатых ТГ, чем ХС. Считают, что между наличием воспалительной реакции и нарушениями обмена липидов крови существуют как прямая, так и обратная зависимости. Это означает, что как воспаление вызывает нарушение обмена липидов проатерогенной направленности, так и нарушения липидного обмена могут стать причиной развития провоспалительных и прокоагулянтных нарушений. Результаты исследования также свидетельствуют, что воспалительный процесс и изменения обмена липидов неразрывно связаны, и сочетанность их развития не позволяет определить, что является первичным в механизме действия фибратов. Применение фенофибрата оказывало нормализующее воздействие и на углеводный обмен, нарушения которого были инициированы острым воспалением. У животных опытной группы, в отличие от контрольной, не отмечали достоверного повышения содержания глюкозы и появления HbA1c в крови. Нормализующий эффект фенофибрата на углеводный обмен обусловлен, по-видимому, его опосредованным воздействием на основные патогенетические механизмы, инициирующие эти изменения, а именно – на интенсивность острого воспаления и нормализацию липидного обмена. Таким образом, применение фенофибрата в условиях воспаления значительно предупреждает развитие нарушений обмена липидов и ЛП крови и обмена глюкозы. При этом противовоспалительное действие фенофибрата не менее значимо, чем липидкорректирующее, что подтверждает гипотезу о воспалительном процессе как возможном этиологическом факторе проатерогенных нарушений обмена ЛП крови и развития ИР. Таким образом, системное воспаление может являться причиной развития комплекса метаболических изменений, которые относятся к числу независимых факторов риска развития атерогенеза, прежде всего проатерогенных нарушений обмена липидов и ЛП крови, ИР. В то же время вопрос о причинно-следственных отношениях между изменениями обмена липидов, углеводов и системным воспалением при первичных метаболических нарушениях остается нерешенным

и требует дальнейшего изучения. Предполагают, что дислипидемия в виде "липидной триады" и нарушение толерантности к глюкозе являются ведущими компонентами так называемого "смертельного квартета" или "полиметаболического синдрома", включающего также гипертензию и повышенную активность свертывающей системы крови. Этот синдром определяет сложный характер патогенеза и клинического течения современных форм патологии с неоднородными изменениями состава липидов и липопротеинов в крови, содержанием в ней холестерина и триглицеридов, глюкозы и инсулина. В генезе метаболического синдрома, инсулиннезависимого диабета и атеросклероза выявлены общие патогенетические механизмы, в частности - близкие по характеру нарушения обмена ЛП, сочетающиеся с выраженной активацией воспалительных клеток крови. Это свидетельствует, что инсулинорезистентность и проатерогенные нарушения обмена липидов и ЛП имеют общие этиологические факторы либо являются взаимосвязанными процессами.

PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF LIPID, CARBOHYDRATE METABOLISM, INDUCED BY SUBCLINICAL INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS

N.G. GVOZD, A.V. PASECHNIK, V.A.FROLOV, D.K. LIANOVA, F.J. DAUROVA

Department of pathological physiology RPFU. Moscow. 117198. M-Maklaya st., 8.
Medical faculty

The aim of investigation was to determination the role of inflammation as factor, common for pathogenesis of atherosclerosis and insulin resistance. Indexes of the systemic inflammation activity, oxidative status, the mode of the changes of blood lipid spectrum, glucose metabolism and insulin sensitivity were determined in rabbits with systemic inflammation induced by intravenous injection of pyrogenal and in patients with ischemic heart disease in acute phase. Systemic inflammation activity was evaluated by C-reactive protein blood level, activity of peripheral monocytes and neutrophils. In parallel there we determined main indexes of lipid, lipoprotein and carbohydrate metabolism, modified lipoproteins amount in blood, activity of lipid peroxidation and antioxydative blood potential. Insulin sensitivity was evaluated by results of subcutaneous insulin test. It was established that the systemic inflammation development was accompanied with pronounced proatherogenic blood lipid and lipoprotein metabolism disturbances in association with insulin resistance, hyperglycemia and glycoxidation of blood proteins. Under these conditions fenofibrate revealed its antiinflammatory effect and suppressed the activity of both systemic inflammation and systemic oxidative stress. These changes were accompanied with prevention of lipid, lipoprotein and glucose metabolism disturbances and decrease of blood atherogenicity. The results of clinical investigation also pointed to the common features of pathogenesis of systemic inflammation, proatherogenic disturbances of lipid, lipoprotein and glucose metabolism. The obtained data allow to conclude that systemic inflammation can be the cause of the development of complex metabolic changes which are independent atherogenic factors, first of all - insulin resistance and proatherogenic changes of lipid, lipoprotein and glucose metabolism.