

Т.П. Новгородцева¹, Ю.К. Караман¹, Н.В. Жукова², Е.Г. Лобанова¹, М.В. Антонюк¹

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ФОРМИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

¹Владивостокский филиал Учреждения РАМН Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток;

²Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, г. Владивосток.

Изучен состав свободных жирных кислот (ЖК) плазмы, ЖК липидов эритроцитов, уровень оксипинов в сыворотке крови людей с метаболическим синдромом (МС). У пациентов с МС выявлено повышение уровня полиненасыщенных ЖК в плазме крови при одновременном их снижении в эритроцитах; в сыворотке крови установлено высокое содержание лейкотриена В₄, тромбоксана А₂, 6-кето-простагландина-F1 α . Установленная модификация состава свободных и эстерифицированных ЖК плазмы и клеток крови, нарушение синтеза вазоактивных и провоспалительных оксипинов является важным патогенетическим звеном развития МС.

Ключевые слова: жирные кислоты, оксипины, метаболический синдром.

Метаболический синдром (МС), включающий целый ряд системных клинико-биохимических процессов (резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия), привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики [1, 3, 4]. Существует несколько гипотез развития МС, из которых ведущей является теория инсулинорезистентности (ИР) [3, 8]. По мнению ряда авторов формированию резистентности к инсулину предшествует дефицит в клетках эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), одной из причин которого может являться нарушение их активного рецепторного (апо В/100) транспорта в составе липопротеидов [4, 5]. Эндогенный недостаток в клетках ПНЖК приводит к изменению жирнокислотного состава фосфолипидов и физико-химических свойств плазматических мембран, понижению их жидкости, нарушению функционирования рецепторов к инсулину и транспортных систем поступления в клетку глюкозы. Закономерным следствием блокады рецепторопосредованного трансфера жирных кислот (ЖК) является компенсаторное увеличение пассивного поглощения клетками свободных ЖК (СЖК) [8]. Приспособление клеток к такому типу транспорта ЖК активизирует липолиз, усиливает секрецию инсулина, потенцируя формирование гиперинсулиемии (ГИ) [5]. В свою очередь ГИ через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов еще больше усиливает периферическую ИР.

Другой негативной стороной истощения пула физиологически важных ПНЖК в мембране клеток является дисфункция синтеза биологически активных метаболитов – оксипинов (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны), являющихся ключевыми регуляторами функции эндотелия, иммунокомпетентных клеток, тромбоцитов [2, 9]. Доказано, что нарушение синтеза и дисбаланс эйкозаноидов в

организме становится причиной развития хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции [9]. Цепочка последовательных нарушений, начинающихся от патологии рецепторного транспорта ЖК, приводит к клеточному дефициту эссенциальных ПНЖК и нарушению синтеза эйкозаноидов, создает порочный круг формирования МС. Однако на данный момент отсутствуют четкие доказательства, подтверждающие патогенетическую роль жирных кислот, нарушения их транспорта, а также дисфункцию синтеза оксипинов в механизмах развития метаболического синдрома.

Цель исследования: установить роль модификации свободных и эстерифицированных жирных кислот, их метаболитов в формировании метаболического синдрома.

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 46 человек (20 мужчин, 26 женщин) в возрасте от 21 до 69 лет. Для диагностики МС использовали критерии, разработанные комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов [1]. Наличие трех и более перечисленных критериев считали достаточным для постановки диагноза МС. Все пациенты были рандомизированы на две группы: 1-ю группу (контрольная) составили 15 человек, не имеющих компонентов МС, во 2-ю группу вошли 31 пациент с МС. В исследовании углеводного обмена входило определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина, расчет индекса НОМА. Липидный спектр сыворотки крови оценивали по содержанию в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Выделение свободных жирных кислот проводили модифицированным методом колоночной хроматографии на силикагеле. Метилвые эфиры

ЖК анализировали на газо-жидкостном хроматографе Shimadzu GC-17A [6, 7, 10]. Результаты выражали в относительных % от общей суммы ЖК. Уровень эйкозаноидов (тромбоксан В₂, 6-кето-простагландин F1α, лейкотриен В₄) определяли иммуноферментным методом. Статистическую обработку данных проводили с использованием методов описательной статистики. Достоверность различий средних величин

определяли по t-критерию Стьюдента после проверки на нормальность распределения.

У обследованных лиц с МС выявлены выраженные клинико-метаболические изменения, характерные для данного синдрома: увеличение индекса массы тела, соотношения объема талии и бедер (ОТ/ОБ), повышение артериального давления, увеличение показателя ХС ЛПНП (табл. 1).

Таблица 1

Антропометрические и биохимические показатели у лиц с метаболическим синдромом

Показатели	1 группа (контроль, n=15)	2 группа (МС, n=31)
ИМТ, кг/м ²	21,97±0,65	***31,55±1,79
ОТ, см	70,45±1,55	***95,76±3,98
ОБ, см	98,63±1,88	***116,07±3,40
ОТ/ОБ	0,71±0,01	***0,82±0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.	105±2,00	***142±2,00
Диастолическое АД, мм рт. ст.	65±2,00	***88±2,00
Глюкоза, ммоль/л натощак	4,06±0,31	**5,80±0,22
Глюкоза, ммоль/л через 2 ч	4,32±0,39	*6,52±0,65
Инсулин, мкЕД/мл	8,08±1,04	***18,50±2,19
Индекс НОМА	1,50±0,21	***4,50±0,66
ОХС, ммоль/л	4,44±0,21	**5,80±0,29
ТГ, ммоль/л	0,68±0,07	*1,79±0,14
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,11	1,14±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,72±0,22	*3,88±0,28
6-кето-простагландин F1α, пг/мл	20,75±1,004	***38,24±2,94
Лейкотриен В ₄ , пг/мл	149,67±3,28	***217,37±8,58
Тромбоксан В ₂ , пг/мл	245,73±21,12	*301,33±9,62

Примечание: в табл. 1, 2 (*) – статистическая значимость различий относительно контрольной группы: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Анализ количественного состава СЖК плазмы крови показал, что у пациентов с МС по сравнению с контрольной группой наблюдается снижение уровней отдельных насыщенных ЖК (14:0, 17:0), повышение – полиненасыщенных ЖК (18:2ω6, 18:3ω3) (табл. 2). Интегральный показатель изменений в ряду ЖК – индекс ненасыщенности (ИН), рассчитанный как сумма произведений количества

двойных связей в каждой ЖК на ее относительное процентное содержание, возрастал. Полученные результаты свидетельствуют о модификации состава СЖК плазмы крови у лиц с МС. Причиной этого, предположительно, является нарушение переноса в крови и поглощение клетками ЖК. Следствием этих процессов может стать дефицит в клетках эссенциальных ПНЖК.

Таблица 2

Состав свободных жирных кислот плазмы и жирных кислот липидов эритроцитов крови у лиц с метаболическим синдромом

ЖК, %	1 группа (контроль, n=15)	2 группа (МС, n=31)
12:0	0,65±0,10 0,40±0,01	0,65±0,07 *0,2±0,07
14:0	2,96±0,21 0,65±0,04	2,91±0,17* *0,76±0,02
15:0	0,88±0,11 0,28±0,02	0,78±0,13 0,29±0,01
16:0	33,76±1,25 23,37±0,32	30,79±1,25 24,03±0,37
16:0-i	1,62±0,35 0,40±0,01	**0,41±0,07 0,50±0,01
16:1ω7	2,01±0,27 0,8±0,03	2,17±0,32 **0,64±0,03
17:0	1,25±0,19 0,45±0,04	*0,92±0,03 0,43±0,03

ЖК, %	1 группа (контроль, n=15)	2 группа (МС, n=31)
17:1	$0,3 \pm 0,01$ $0,37 \pm 0,025$	$0,35 \pm 0,08$ *** $0,16 \pm 0,02$
18:0	$31,32 \pm 5,07$ $17,23 \pm 0,29$	$29,15 \pm 4,85$ *** $22,8 \pm 0,9$
18:0-i	$0,25 \pm 0,08$ $0,80 \pm 0,01$	Следы ** $0,57 \pm 0,07$
18:2 ω 6	$7,53 \pm 1,68$ $13,74 \pm 0,53$	* $11,13 \pm 2,21$ * $11,98 \pm 0,34$
18:3 ω 6	$0,13 \pm 0,03$ $0,20 \pm 0,01$	Следы $0,21 \pm 0,02$
18:3 ω 3	$0,51 \pm 0,11$ $0,20 \pm 0,01$	* $0,82 \pm 0,17$ следы
20:0	$0,89 \pm 0,09$ $0,18 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,11$ ** $0,3 \pm 0,03$
20:3 ω 9	$0,60 \pm 0,21$ $0,56 \pm 0,24$	** $0,36 \pm 0,06$ * $0,88 \pm 0,18$
20:4 ω 6	$0,36 \pm 0,06$ $12,13 \pm 0,24$	$0,41 \pm 0,06$ *** $10,14 \pm 0,35$
20:5 ω 3	$0,66 \pm 0,11$ $1,08 \pm 0,11$	$0,45 \pm 0,07$ ** $1,58 \pm 0,11$
22:1	Следы $0,25 \pm 0,02$	Следы *** $0,67 \pm 0,10$
22:4 ω 6	$1,74 \pm 0,12$ $2,15 \pm 0,11$	$1,94 \pm 0,11$ ** $1,58 \pm 0,09$
$\Sigma \omega$ 6	$7,77 \pm 1,71$ $30,1 \pm 0,6$	* $11,42 \pm 2,27$ *** $25,7 \pm 0,67$
$\Sigma \omega$ 3	$1,01 \pm 0,18$ $9,98 \pm 0,78$	$1,21 \pm 0,22$ $9,94 \pm 0,47$
ИН	$38,41 \pm 7,30$ $155,98 \pm 1,33$	$49,08 \pm 8,83$ ** $133,16 \pm 6,17$

Примечание: в числителе – показатели СЖК в плазме, в знаменателе – ЖК липидов эритроцитов крови.

Для подтверждения вышесказанного был изучен состав ЖК липидов эритроцитов у пациентов с МС (табл. 2). У пациентов с МС в эритроцитах отмечалось повышение доли насыщенных ЖК (14:0, 18:0, 20:0), снижение уровня моноеновых (16:1 ω 7, 17:1). Обнаружено увеличение относительного уровня кислоты Мида (20:3 ω 9), компенсаторный синтез которой происходит при дефиците ω 6 и ω 3 ПНЖК [5]. Действительно, в группе лиц с МС выявлено снижение доли линолевой, α -линоленовой, арахидоновой кислот и ее метаболита (22:4 ω 6). Установлено снижение суммарного показателя – $\Sigma \omega$ 6 и ИН.

Полученные результаты свидетельствуют о модификации состава свободных жирных кислот плазмы крови и жирных кислот липидов эритроцитов у лиц с МС. Причиной выявленного накопления ПНЖК в плазме при одновременном их дефиците в клетках может быть нарушение рецепторного аппарата клетки, ответственного за активный захват ЖК. Изменение состава жирных кислот в мембранах клеток, главным образом в сторону понижения количества этерифицированных в фосфолипиды эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот, приводит к уменьшению отрицательного заряда мембраны, увеличению ее микровязкости, активации синтеза

провоспалительных эйкозаноидов и повышению чувствительности гладкомышечных клеток стенок артерий к действию вазоконстрикторов [4, 5, 9]. Выявленные изменения являются основными патогенетическими факторами формирования сердечно-сосудистых заболеваний. Обнаруженное снижение доли арахидоновой кислоты в эритроцитах указывает на нарушения в эйкозаноидном цикле и увеличение синтеза оксипинов с выраженными вазоконстрикторными (тромбоксан A_2) и провоспалительными (лейкотриен V_4) свойствами.

Исследование уровней эйкозаноидов в сыворотке крови пациентов с МС показало, что у лиц 2-й группы наблюдалось повышение концентраций 6-кето-простагландина $F1\alpha$, лейкотриена V_4 , тромбоксана V_2 по сравнению с группой контроля (табл. 1). Превышение уровня 6-кето-простагландина $F1\alpha$, являющегося мощным вазодилататором, свидетельствует о запуске у пациентов с МС компенсаторных механизмов, поддерживающих сохранение баланса между образованием про- и противовоспалительных оксипинов. Однако попытка организма самостоятельно поддерживать состояние динамического равновесия между лейкотриенами и простагландинами имеет свои ограничения, что может стать решающим эта-

пом в запуске механизмов кардиоваскулярных заболеваний, сахарного диабета и других патологий, часто развивающихся у лиц с МС. Это подтверждается гиперпродукцией тромбоксана B_2 у лиц с МС, что указывает на подключение патогенетических механизмов формирования МС, таких как вазоконстрикция, гиперкоагуляция, усиливающих нарушения функционирования сосудистой стенки, повышающих резистентность клеток к инсулину. Полученные данные продемонстрировали, что в патогенезе МС имеет место повышенная экспрессия провоспалительных эйкозаноидов (лейкотриена B_4), детерминирующих процессы воспаления, гиперпродукция вазоконстрикторных оксипинов (тромбоксана B_2), обуславливающих эндотелиальную дисфункцию, тромбообразование.

Таким образом, развитие МС сопровождается модификацией состава свободных и эстерифицированных ЖК плазмы и клеток крови, одной из причин которой может быть нарушение их активного транспорта, что приводит к изменению структуры клеточных мембран, нарушению синтеза оксипинов и дисбалансу между про- и противовоспалительными, вазоконстрикторными и вазодилатационными эйкозаноидами. Смещение динамического равновесия биосинтеза цитопротективных и цитотоксических эйкозаноидов в сторону последних инициирует патогенетические механизмы развития и прогрессирования метаболических и иммунных осложнений, становится одним из главных компонентов формирования эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Результаты исследования убедительно свидетельствуют о важной роли жирных кислот и их метаболитов в патогенезе метаболического синдрома. Полученные данные необходимо учитывать при разработке профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение или устранение выявленных нарушений в липидтранспортной, циклооксигеназной и липоксигеназной системах.

T.P. Novgorodseva¹, Yu.K. Karaman¹, N.V. Zhukova², E.G. Lobanova¹, M.V. Antonjuk¹

ROLE OF DYSLIPIDEMIA IN THE FORMATION OF METABOLIC SYNDROME

¹Vladivostok Affiliation of Far Eastern Research Centre for Physiology and Respiratory Pathology of SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok

²Institute of marine biology of name A.V. Zhirmunskogo FEB RAS

The research studies composition of fatty acids of plasma, erythrocytes lipids, and the level of lipins in the blood serum of the patients with metabolic syndrome. The increase of the polyunsaturated fatty acids level in blood plasma was detected while their simultaneous decrease in erythrocytes; high content of the leukotriene B_4 , thromboxane A_2 , 6-keto-prostaglandine- $F_{1\alpha}$ was registered in the blood serum. The revealed modification of the composition of free and esterify fatty acids in blood plasma and cells, disorder of vasoactive and anti-inflammatory oxylipins synthesis are important pathogenetic components of metabolic syndrome development.

Key words: fatty acids, oxylipins, metabolic syndrome.

Адрес для переписки: e-mail: karaman@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома: Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М., 2007. 26 с.
2. Марков Х.М. Простаноиды и атеросклероз / Х.М. Марков // Патологич. физиология и эксперим. терапия. 2004. № 1. С. 2–7.
3. Метаболический синдром / О.В. Александров, Р.М. Алехина, С.П. Григорьев и др. // Рос. мед. журн. 2006. № 6. С. 50–55.
4. Роль свободных и эстерифицированных жирных кислот при формировании метаболического синдрома / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, М.В. Антонюк, Н.В. Жукова // Клинич. медицина. 2009. №5. С. 33–37.
5. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза / В.Н. Титов. М.: Изд-во Алтус, 2002. 495 с.
6. Bligh E.G. A rapid method of total lipid extraction and purification / E.G. Bligh, W.J. Dyer // Can. J. Biochem. Physiol. 1959. Vol. 37, № 8. P. 911–917.
7. Carreau J.P. Adaptation of a macroscale method to the microscale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract / J.P. Carreau, J.P. Duback // J. Chromatogr. 1978. Vol. 151, № 3. P. 384–390.
8. Fernandez-Real J.M. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition / J.M. Fernandez-Real, M. Broch, J. Vendrell // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 1362–1368.
9. Phinney S.D. Fatty acids, inflammation, and the metabolic syndrome / S.D. Phinney // Am. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 82, № 6. P. 1151–1152
10. Stransky K. An improved method of characterizing fatty acids by equivalent chain length values / K. Stransky, T. Jursik, A. Vitek // J. High. Res. Chromatogr. 1992. Vol. 15. P. 730–740.