

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ АППЕНДИЦИТОМ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ВТОРОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

КОСИНЕЦ А.Н., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ОСОЧУК С.С.

Витебский государственный медицинский университет,

кафедра биохимии

Центральная научно-исследовательская лаборатория

Резюме. У мужчин и женщин II периода зрелого возраста (36-60 лет мужчины и 36-55 лет женщины) с острым флегмонозным (гангренозным) аппендицитом изучали липидный профиль плазмы крови и уровень кортизола. У женщин II периода зрелого возраста в сравнении с мужчинами того же возрастного периода интенсивность липолитических преобразований липопротеинов была ниже, а вновь синтезированные ЛПВП имели модифицированный апопротеиновый спектр.

Ключевые слова: *липидтранспортная система, ЛПВП, аппендицит.*

Abstract. Plasma lipid profile and plasma hydrocortisone level were studied in male and female patients of the second period of mature age (range: 36 to 60 years for men and 36-55 years for women). All of them suffered from acute phlegmonous (gangrenous) appendicitis. The intensity of lipoprotein lipolytic transformations was lower in women of the second period of mature age in comparison with men of the same age period; newly - synthesized HDL had a modified apoprotein spectrum.

Одним из наиболее серьезных осложнений в абдоминальной хирургии, чаще других ведущих к летальному исходу [3], является перитонит. Среди причин, приводящих к развитию этого грозного осложнения, не последнее место принадлежит и аппендициту [3], причем статистически данная патология в молодом и зрелом возрасте возникает и осложняется перитонитом чаще у мужчин, чем у женщин. В возрастном аспекте количество осложнений у женщин увеличивается к пременопаузальному периоду, а в постменопаузальном периоде даже преобладает над осложнениями у мужчин. В патогенезе воспалительного процесса участвуют липиды и в частности липопротеины высокой плотности (ЛПВП). В последнее время накапливается все больше свидетельств полифун-

кциональности ЛПВП: участие в прямом и обратном транспорте холестерина [2], антиоксидантная функция [13], транспорт полиненасыщенных жирных кислот [7], регуляция активности глюкокортикоидов [5].

Целью настоящей работы было сравнительное изучение изменений липидного спектра плазмы крови и состава ЛПВП больных острым аппендицитом мужчин и женщин второго периода зрелого возраста.

Методы

Было обследовано 5 мужчин второго периода зрелого возраста (22-35 лет) и 5 женщин того же периода (21-35 лет), больных острым флегмонозным и гангренозным аппендицитом, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Витебских областной и 3 городской клинических больниц. Подбор

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, Центральная научно-исследовательская лаборатория - Осочук С.С.

больных по возрастным периодам осуществлялся согласно рекомендациям, выработанным на симпозиуме по возрастной физиологии [1]. Кровь забиралась в цитратные пробирки при поступлении больных в стационар до операционного вмешательства. В качестве контроля были использованы 13 доноров мужчин и 14 доноров женщин, соответствующих возрастным периодам. Из плазмы крови выделяли ЛПВП₃ с использованием полиэтиленгликоля 20000 [4]. Суммарные ЛПВП выделяли химической преципитацией апо-В-содержащих липопротеинов под действием гепарина в присутствии ионов марганца [6]. Общий холестерин плазмы (ОХс) определяли наборами, предоставленными коммерческой фирмой Анализ-Х (Белорусский государственный университет). Триацилглицериды (ТГ) определяли коммерческими наборами Lahema. Холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП₂ рассчитывали математически. Эфиры холестерина (ЭХс) и свободный холестерин (СХс) определяли с использованием дигитонина [7]. Количество апопротеинов А1 и В (apo-A1 и apo-B) определяли электрофоретически с использованием наборов фирмы Cormay-Diana. Активность эфиров холестерина переносящих белков (ЭХПБ) определяли согласно методике, описанной Phoebe E. Fielding и соавторами [14]. Активность лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) определяли наборами Immunotech (Чехия). Концентрация кортизола оценивалась радиоиммунологическими наборами хозрасчетного опытного производства Института биоорганической химии Национальной Академии Наук Беларуси. Полученные результаты обрабатывались статистически с использованием программы Excel.

Результаты и обсуждение

У доноров женщин в сравнении с донорами мужчинами достоверных отличий не было выявлено, отмечена лишь тенденция к увеличению концентрации ЭХс ЛПВП (p=0,054), тенденция к снижению активности ЭХПБ (p=0,09) (табл. 1).

У мужчин II периода зрелого возраста, больных аппендицитом, по сравнению с конт-

рольной группой отмечалась тенденция к снижению уровня триацилглицеридов плазмы и Хс ЛПОНП (табл. 1) (p=0,09). Тенденция к уменьшению уровня Хс ЛПОНП может быть обусловлена увеличением липолитического преобразования ТГ-богатых ЛП в ЛПВП₃, а также снижением активности ЭХПБ, осуществляющих перенос ЭХс от ЛПВП₂ преимущественно к ЛПОНП взамен на глицерины [2]. Такая возможность подтверждается достоверным снижением активности ЭХПБ (p=0,003) и достоверным увеличением концентрации Хс ЛПВП₃ (p=0,01). Достоверное снижение активности ЛХАТ (p=0,003) также способствовало накоплению Хс ЛПВП₃. Возможно, ЛПВП₃ участвует в транспорте и потенцировании действия кортизола [5], количество которого в плазме и в ЛПВП было достоверно увеличено (p=0,01 и p=0,000006 соответственно).

Таким образом, у мужчин II периода зрелого возраста активировалось липолитическое преобразование ТГ-богатых липопротеинов в ЛПВП₃, вероятно, с целью транспорта и потенцирования действия кортизола.

У женщин того же возрастного периода достоверно увеличивалась концентрация ОХс плазмы (p=0,0007) за счет холестерина ЛПНП (p=0,0001). В экспериментальных исследованиях Feingold K.R. и соавторов [11] указывается на способность бактериальных липополисахаридов стимулировать активность ключевого фермента биосинтеза холестерина – β-окси-β-метил-глутарил-кофермент-А редуктазы (ОМГ-редуктаза), возможно, у женщин II периода зрелого возраста происходит аналогичный процесс, что и приводит к увеличению концентрации Хс плазмы крови и Хс ЛПНП. Учитывая то, что активация синтеза холестерина сопряжена с продукцией провоспалительных цитокинов интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли [12], вероятно, описанная картина сопряжена с более интенсивным воспалительным процессом. Увеличение концентрации Хс ЛПНП может быть так же обусловлено уменьшением интенсивности потребления этого класса липопротеинов надпочечниками, поскольку отмечалась лишь тенденция к увеличению концентрации кортизола плазмы (p=0,059). В то же время концентрация кортизола ЛПВП достоверно увеличивалась

Таблица 1

**Изменения липидного спектра плазмы крови, концентрации кортизола
и количества апопротеинов**

Показатель	Доноры		Больные	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Триацилглицериды, мМ/л	1,2±0,11 n=11	0,98±0,09 n=12	0,83±0,14 n=5*	1,2±0,03 n=5(*)
Общий холестерин, мМ/л	4,61±0,17 n=11	4,37±0,19 n=12	4,2±0,3 n=5	5,36±0,13 n=5**(**)
Холестерин ЛПНП, мМ/л	2,53±0,2 n=11	2,33±0,15 n=12	2,0±0,29 n=5	3,25±0,18 n=5**(**)
Холестерин ЛПОНП, мМ/л	0,55±0,05 n=11	0,45±0,04 n=12	0,38±0,06 n=5*	0,55±0,017 n=5(*)
Холестерин ЛПВП, мМ/л	1,58±0,1 n=11	1,69±0,11 n=12	1,6±0,14 n=5	1,56±0,03 n=5
Свободный холестерин ЛПВП, мМ/л	0,51±0,10 n=11	0,41±0,05 n=12	0,57±0,05 n=5	0,32±0,02 n=5(**)
Эфиры холестерина ЛПВП, мМ/л	1,1±0,06 n=11	1,34±0,08 n=12(*)	1,4±0,14 n=5	1,24±0,007 n=5
Холестерин ЛПВП ₃ , мМ/л	0,16±0,005 n=11	0,24±0,1 n=12	0,18±0,007 n=5**	0,19±0,007 n=5
Холестерин ЛПВП ₂ , мМ/л	1,44±0,12 n=11	1,41±0,14 n=12	1,42±0,13 n=5	1,38±0,02 n=5
Апопротеин-А1, г/л	1,1±0,05 n=11	1,24±0,07 n=12	1,28±0,1 n=5	1,04±0,06 n=5*(*)
Апопротеин-В, г/л	0,81±0,03 n=11	0,75±0,03 n=12	0,69±0,03 n=5	0,73±0,05 n=5
Эфиры холестерина переносящие белки, мкМ/л/ч	7,02±1,37 n=11	3,96±0,7 n=12(*)	0,07±0,01 n=5**	2,0±0,21 n=5*(**)
Лецитин-холестеринацил-трансферазы, мкМ/л ⁻¹ /ч ⁻¹	23,87±4,9 n=11	17,87±7,3 n=7	7,49±0,57 n=5**	0,82±0,04 n=5*(**)
Кортизол плазмы, нМ/л	415,66±47,8 n=11	412±72,9 n=12	802,1±184,9 n=5**	712,78±125 n=5*
Кортизол ЛПВП, нМ/л	439,55±37,6 n=11	301,77±58,9 n=12	997±37,4 n=5**	800,7±163,6 n=5**

Примечания: * - тенденция (p=0,1-0,05); ** - достоверные изменения (p<0,05);

(**); (*) – достоверно, тенденция в сравнении с мужчинами

(p=0,035). Активность ЛХАТ имела тенденцию к снижению (p=0,08) и может быть связана с обнаруженной тенденцией к снижению количества активатора этого фермента apo-AI (p=0,07). Активность ЭХПБ так же имела тенденцию к снижению (p=0,09). Вероятно, описанные факты свидетельствуют о снижении интенсивности внутрисосудистого преобразования ЛПВП.

Таким образом, у женщин II периода зрелого возраста, больных аппендицитом, в сравнении со здоровыми донорами того же возрастного периода отмечается снижение интенсивности внутрисосудистого преобразования ЛПВП, приводящее к увеличению концентрации холестерина плазмы за счет Хс ЛПНП.

У больных женщин, в сравнении с мужчинами, больными острым флегмонозным аппендицитом, отмечались более выраженные отличия: концентрация ОХс плазмы и Хс ЛПНП были достоверно выше ($p=0,01$), активность ЭХПБ была достоверно выше ($p=0,0001$), а ЛХАТ – ниже ($p=0,00002$), чем у мужчин. Концентрации ТГ и Хс ЛПОНП имели тенденцию к увеличению ($p=0,056$). Концентрация аро-АІ обнаруживала тенденцию к снижению ($p=0,09$), а концентрация СХс ЛПВП была достоверно снижена ($p=0,009$). Следовательно, участие ЛПВП в развитии воспалительного процесса отличается у мужчин и у женщин.

У женщин ЛПВП через ЭХПБ обеспечивает поддержание концентрации Хс ЛПОНП и ЛПНП с целью продукции глюкокортикоидов надпочечниками. Структура ЛПВП модифицируется замещением аро-АІ, вероятно, на острофазные апопротеины при синтезе *de novo* в печени. При этом интенсифицируется и синтез ТГ-богатых ЛП. У мужчин ЛПВП ресинтезируются в результате активации липолитических преобразований ТГ-богатых ЛП, их преобразование в ЛПВП₃ замедляется, вероятно, с целью потенцирования активности глюкокортикоидов.

Литература

1. Бунак В.В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов // Советская педагогика. -1965. №11. -С.105-119.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г./Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения – СПб: Питер Ком, 1999. - 512 с.
3. Косинец А.Н. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений при экстренных операциях на органах брюшной полости (клинико-экспериментальное исследование): Дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. – Витебск, 1994.
4. Никитин С.В., Волкова Е.И., Творогова М.Г., Титов В.Н. Сопоставление методов выделения липопротеинов высокой плотности //Клин. и лаб. диагност. –1992. №1-2. – С.7-9.
5. Панин Л.Е. Маянская Н.Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении – Новосибирск: Наука (сибирское отделение), 1987. –197с.
6. Современные методы исследования липопротеинов высокой плотности (методические рекомендации) / Под ред. Н.В.Перовой -М.: 1983. -175с.
7. Справочник Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В.Меньшикова - М.: Медицина, 1987. С.243-244.
8. Титов В.Н. Филогенез и становление транспорта в клетки жирных кислот //Клин. Лаб. Диагностика – 1999. №3. –С.3-7.
9. Титов В.Н. Транспорт холестерина липопротеинами высокой плотности с позиции биохимии белка // Вопросы Мед. Химии – 1995. №3. –С.2-8.
10. Холодова Ю.Д., Чайло П.П. Липопротеины крови – Киев: Наук. Думка, 1990. -208с.
11. Feingold-KR; Hardardottir-I; Memon-R; et al. Effect of endotoxin on cholesterol biosynthesis and distribution in serum lipoproteins in Syrian hamsters.// J-Lipid-Res. –1993. Vol.34. №12. –P.2147-2158.
12. Hardardottir I.; Moser-АН; Memon-R; et al. Effects of TNF, IL-1, and the combination of both cytokines on cholesterol metabolism in Syrian hamsters.// Lymphokine-Cytokine-Res. -1994 Vol.13. №3. -P.161-166.
13. Parthasarathy S., Barnett J., Fong L.G. High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein /Biochim. Biophys. Acta. –1990. – Vol.1044. – P275-283.
14. Phoebe E. Fielding, Christopher J. Fielding, Richard J. Havel, et al. Cholesterol net transport, esterification, and transfer in human hiperlipidemic plasma // J.Clin.Invest. -1983. Vol.71. №3.– P. 449-460.
15. Vosbeck K., Tobias P., Mueller H., et al. Priming of polymorphonuclear granulocytes by lipopolysaccharides and its complexes with lipopolysaccharide binding protein and high density lipoprotein. //J.Leukoc.Biol.-1990. -Vol.47. №2. - P.97-104.
16. Yamashita S., Hui D.Y., Wetterau J.R., et al. Characterization of plasma lipoproteins in patients heterozygous for human plasma cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency: plasma CETP regulates high-density lipoprotein concentration and composition. // Metabolism. -1991.-Vol.40. №7. - P. 756-763.

Поступила 07.10.2002 г.
Принята в печать 10.01.2003 г.