

УДК 616.092.6-004.61:612.015.1

© А.И. Гоженко, С.Г. Котюжинская, В.Л. Васюк, 2014.

ОСОБЕННОСТИ ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ГИПОГЕПАРИНЕМИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, В. Л. Васюк

ГП Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса; Кафедра общей и клинической патологической физиологии, Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса.

THE LIPOPROTEINLIPASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH HYPOHEPARINEMIA STATES

A. I. Gozhenko, S.G. Kotyuzhinskaya, V. L. Vasyuk

SUMMARY

We have investigated lipoprotein lipase activity of blood plasma in patients with hypoheparinemiastates. Deficiency of the enzyme in patients with atherosclerosis that does not allow adequate hydrolysis of lipoproteins has been revealed, while low efficiency of lipolysis in patients with atherosclerosis complicated by type 2 diabetes associated with decreased activity of lipoprotein lipase and a qualitative change in the substrate for its action. We have established a decline in the efficiency of lipolysis of triglycerides in the blood plasma of patients with coronary heart disease without evidence of atherosclerosis against a normal average activity of lipoprotein lipase and an increased initial concentration of triglycerides. Low concentrations of heparin in the body reduce the quantitative and qualitative indicators of lipoprotein lipase, leading to hypertriglyceridemia development, and constitutes a violation in the functioning of the lipid transport system of the blood, which is one of the main links in the pathogenesis of atherosclerosis.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПОПРОТЕЇНЛІПАЗНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З ГІПОГЕПАРИНЕМІЧНИМИ СТАНАМИ

А. І. Гоженко, С. Г. Котюжинська, В. Л. Васюк

РЕЗЮМЕ

Досліджено активність ліпопротеїнліпази плазми крові у хворих з гіпогепаринемічними станами. Виявлений дефіцит самого ферменту в групі хворих атеросклерозом не дозволяє забезпечити адекватний гідроліз ліпопротеїдів, а низька ефективність ліполізу у осіб з атеросклерозом, ускладненим цукровим діабетом другого типу, пов'язана зі зниженням активності ліпопротеїнліпази і якісною зміною субстрату для її дії. Відзначено зниження коефіцієнта ефективності ліполізу тригліцеридів плазми крові у хворих на ішемічну хворобу серця без ознак атеросклерозу на тлі нормальної середньої активності ліпопротеїнліпази і підвищеної вихідної концентрації тригліцеридів. Низька концентрація гепарину в організмі зменшує кількісні і якісні показники роботи ліпопротеїнліпази, призводить до розвитку гіпертригліцеридемії, і свідчить про порушення функціонування ліпідтранспортної системи крові, що є одним з основних ланок у патогенезі атеросклерозу.

Ключові слова: ліпопротеинлипаза, гепарин, атеросклероз.

Многочисленные экспериментальные, клинические и эпидемиологические данные, имеющиеся на сегодня, убедительно свидетельствуют о важной роли гиперлипемий и дислипотеинемии в патогенезе атеросклероза [1,4,7]. Предполагается, что одной из главных причин их развития является нарушение в системе образования либо транспорта неэстерифицированных жирных кислот в плазме крови [6,8,9].

Известно, что ключевую роль в регуляции метаболизма липидов в организме человека играет липопротеинлипаза (ЛПЛ), увеличение активности которой приводит к повышению концентрации жирных кислот в плазме крови [2,3,11]. ЛПЛ локализована на эндотелии сосудов, к которым «прикрепляется» протеогликановыми цепями гепарансульфата.

ЛПЛ более активна в катаболизме липопротеинов, богатых триглицеридами, и гидролиз триглицеридов происходит в основном внутри капилляров жировой ткани, скелетных мышц и сердечной мышцы [10]. Следует отметить, что с ЛПЛ может специфически связываться гепарин и вызывать ее активацию [2,11]. Однако механизм связи между активностью ЛПЛ и состоянием липидтранспортной системы вплоть до настоящего времени изучен недостаточно. Вместе с тем, нужно отметить, что практически отсутствует и объективный способ оценки работы всей системы образования и транспорта липидов в плазме крови в целом.

Предполагая, что исходная степень активации ЛПЛ может быть связана в основном с уровнем гепарина в организме, целью нашего исследования

было изучение активности ЛПЛ у пациентов с гипогепаринемическими состояниями, что позволило бы уточнить роль ЛПЛ в регуляции работы липидтранспортной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 116 пациентов с диагнозом диффузный кардиосклероз, средний возраст $59,1 \pm 5,7$ лет (из них – 61 мужчина и 56 женщин), и 54 больных с атеросклерозом, осложненным сахарным диабетом 2 типа (средний возраст $60,3 \pm 3,1$ года), из них 35 (64,8 %) женщин и 19 (35,2 %) мужчин, находившихся на стационарном лечении в Одесском областном клиническом медицинском центре. Группой сравнения служили 40 пациентов с ИБС, не имеющие клинических и инструментальных признаков атеросклеротического повреждения сосудов. Контрольную группу составили 17 практически здоровых людей в возрасте $41,4 \pm 2,1$ года (среди них 12 мужчин и 5 женщин).

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

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

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

Статистический анализ результатов исследований проводили по общепринятым в экспериментальной медицине методам с использованием пакета программ “Microsoft Excel-2000”. Результаты обрабатывались параметрическими методами вариационной статистики и представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средних значений ($M \pm m$). Достоверность различий между средними значениями в группах определяли по t-критерию Стьюдента, оценивая вероятность полученных результатов на уровне значимости не менее 95% ($p < 0,05$). Для оценки корреляционных взаимоотношений между изучаемыми показателями применялся линейный корреляционный анализ с расчетом коэффициента линейной корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами анализ показал разнонаправленный характер активности ЛПЛ у пациентов обследованных групп. При этом наблюдалось снижение активности фермента только в группе больных атеросклерозом относительно контрольной, в то время как у больных АТ+СД 2 типа и ИБС отмечено повышение (табл.).

Нами в предыдущих работах было показано, что у больных с аналогичными клиническими диагнозами наблюдается стойкий низкий уровень гепарина – гипогепаринемия, что позволяет объяснить низкую активность ЛПЛ у пациентов с атеросклерозом [5]. Можно предположить, что повышение активности фермента в группе больных с СД 2 типа свидетельствует о компенсаторных реакция организма.

Таблица 1

Активность ЛПЛ и эффективность липолиза триглицеридов у обследуемых пациентов, ($M \pm m$)

Группы	Активность ЛПЛ, ммоль/л/ч	Липолиз ТГ, ммоль/л	КЭЛ, ед.
Контроль	$9,16 \pm 0,54$	$0,31 \pm 0,05$	$0,034 \pm 0,001$
ИБС	$9,23 \pm 0,86$	$0,26 \pm 0,89$	$0,028 \pm 0,004$
АТ	$5,63 \pm 1,03^*$	$0,77 \pm 0,21^*$	$0,137 \pm 0,003^*$
АТ+СД 2 типа	$9,68 \pm 0,71$	$0,85 \pm 0,27^*$	$0,087 \pm 0,005^*$

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

Корреляционный анализ показал, что у пациентов контрольной группы имеет место отрицательная взаимосвязь между отношением ТГ и активностью ЛПЛ ($r = -0,56$, $p < 0,01$), в то время как у пациентов остальных групп она отсутствует. Это позволило предположить, что одной из причин повышения

концентрации ТГ в плазме крови является также и нарушение липолиза ТГ в холестерин липопротеидов очень низкой плотности, как следствие возможного снижения активности ЛПЛ.

Проведенная сравнительная оценка липолиза в данных группах показала, что максимальное досто-

верное уменьшение концентрации ?ТГ (почти в 2,5 раза) наблюдается у пациентов АТ+СД 2 типа по сравнению с контрольной группой. Аналогичная динамика была характерна и для больных с атеросклерозом, но была менее выражена, в то время как ?ТГ у пациентов с ИБС была низкой по отношению

к контрольным величинам. Однако следует отметить, что в контрольной группе снижение уровня ТГ по отношению к исходному уровню составило 24,12 %, у лиц с АТ, и АТ+СД 2 типа – 53,72 %, и 32,37 % соответственно, а у пациентов с ИБС – только 12,21 % (рис.1).

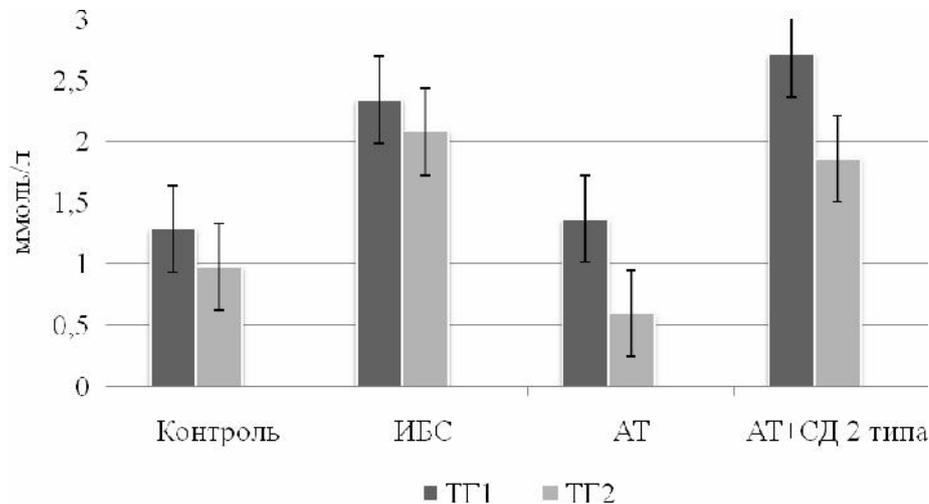


Рис. 1. Динамика изменения концентрации триглицеридов в плазме крови у пациентов исследуемых групп.

Корреляционный анализ выявил отрицательный вектор взаимосвязи между ?ТГ и ЛПЛ в контрольной группе ($r=-0,53$; $p?0,05$). В тоже время, в группах АТ и АТ+СД 2 типа были установлены слабые положительные взаимосвязи ?ТГ и ЛПЛ, а именно $r=0,33$ и $r=0,41$ соответственно ($p?0,05$).

С целью уточнения роли ЛПЛ в липидном обмене проведено сравнительное изучение эффективности функционирования фермента у больных исследуемых групп. Нами отмечено, что наиболее низкая эффективность липолиза наблюдалась у лиц с нормолипидемией (контрольная группа). По результатам анализа можно констатировать, что в группе больных АТ был отмечен высокий коэффициент эффективности липолиза на фоне низкой активности ЛПЛ. Это свидетельствует о возможном дефиците самого фермента, не позволяющего обеспечить адекватный гидролиз липопротеинов.

Коэффициент отношения липолиза к активности ЛПЛ был выше в группе больных АТ+СД 2 типа по сравнению с контрольными величинами, несмотря на максимальный уровень липолиза и высокую активность ЛПЛ. Можно предположить, что низкая эффективность липолиза у данных лиц связана с тем, во-первых, что ЛПОНП плазмы крови обогащены холестерином и вследствие этого являются менее адекватным субстратом для ЛПЛ, а, во-вторых, инсулин, как известно, может подавлять активность ЛПЛ[3,11].

Заслуживает внимания динамика изменения концентрации ТГ плазмы крови у больных ИБС без признаков атеросклероза, где при нормальной сред-

ней активности ЛПЛ и повышенной исходной концентрации ТГ, липолиз и коэффициент эффективности были ниже и контрольных величин, и показателей остальных исследуемых групп.

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют сделать заключение, что в норме у человека активность ЛПЛ избыточна по отношению к концентрации ТГ в крови, о чем свидетельствует низкая концентрация ТГ и высокая активность ЛПЛ при низкой эффективности липолиза. Такая ситуация позволяет быстро реагировать на резкое повышение концентрации ТГ в крови после приема пищи.

В группе больных атеросклерозом выявлен дефицит самого фермента, не позволяющий обеспечить адекватный гидролиз липопротеинов, анизкая эффективность липолиза у лиц с СД 2 типа связана с возможным влиянием на активность ЛПЛ инсулина и качественным изменением субстрата для ее действия.

Таким образом, при низкой концентрации гепарина в организме уменьшаются количественные и качественные показатели работа ЛПЛ, что приводит к развитию дислипидемии и гипертриглицеринемии, нарушению функционирования липидтранспортной системы крови в целом, что является одним из основных звеньев в патогенезе атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодрова О. В. Атеросклероз / О. В. Бодрова. – М.: Крон-Пресс, 2000. – 408 с.
2. Гоженко А. И. Липопротеинлипаза в патоло-

гии липидного обмена / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 2. – С. 8-13.

3. Денисенко А. Д. Роль активности липопротеинлипазы, гиперинсулинемии и уровня незэстерифицированных жирных кислот в развитии дислипидемий / А. Д. Денисенко, Т. В. Виноградова, Е. В. Агеева // Медицинский академический журнал. – 2005. – № 4. – С. 43-49.

4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / Руководство для врачей. - Спб.: Питер, 2009. – 234 с.

5. Котюжинская С. Г. Особенности жирнокислотного состава липидов крови при гипогепаринемии /С.Г. Котюжинская, В. Жуков// Journal of Health Sciences (J fortheSs H). – 2013. – Т. 3, № 11. – P. 341-354.

6. Назаров П. Е. Полиненасыщенные жирные кислоты как универсальные эндогенные биорегуляторы / П. Е. Назаров, Г. И. Мягкова, Н. В. Гроза //

Вестник МИТХТ. – 2009. – Т. 4, № 5. – С. 3-19.

7. Талаева Т. В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Українськийкардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 101-111.

8. Титов В. Н. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндозкологии / В. Н. Титов // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129, № 2. – С. 124-143.

9. Magnusson C.D. Ether lipids / C. D. Magnusson, G. G. Haraldsson // Chem. Phys. Lipids. – 2011. – Vol. 164, № 5. – P. 315-340.

10. 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.

11. 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.