

УДК 616.153.915

ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗА В ПАТОЛОГИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА**Гоженко А.И., Котюжинская С.Г.***Одесский государственный медицинский университет**Ключевые слова: липопротеинлипаза, липидный обмен, атеросклероз, сахарный диабет*

Нарушение липидного обмена является патогенетической основой развития атеросклероза и, соответственно, многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. В современных представлениях о причинах нарушения липидного обмена основное внимание уделяется изменениям липопротеидного спектра крови, где главная роль отводится изменениям апопротеидного 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 липопротеинды липопротеинлипазы, которая расщепляет основные энергетически значимые липиды – триглицериды на жирные кислоты и глицерин, которые и усваиваются тканями. А priori можно предположить, что роль последнего этапа обмена липидов является, если не определяющей, то весьма значимой, однако в литературе он представлен недостаточно.

Так, известно, что липопротеинлипаза (ЛПЛ) – фермент, обеспечивающий потребление экзогенных жиров тканями. ЛПЛ, локализована на эндотелии сосудов, к которым «прикрепляется» протеогликановыми цепями гепаринсульфата. Этот фермент обнаружен в экстрактах из сердца, жировой ткани, селезенки, легких, мозгового слоя почек, аорты, диафрагмы и лактирующей молочной железы. Он практически от-

сутствует в крови, однако после инъекции гепарина гепаринсульфатная связь перестает удерживать ЛПЛ, и она поступает в кровяное русло, где взаимодействует с хиломикронами кровотока и гидролизует триацилглицерины (ТАГ) на глицерин и жирные кислоты, которые поступают в клетку. По мере извлечения ТАГ из хиломикронов последние превращаются в остаточные хиломикроны и затем поступают в печень.

Фермент в организме существует в виде двух форм – печеночной (гепарин-освобождаемая липаза печени) и внепеченочной липазы. Липопротеинлипаза, или внепеченочная липаза, обнаруживается, главным образом, в жировой ткани и скелетных мышцах, где она связана с глюкозаминогликанами, локализованными на обращенной в просвет сосуда (люминальной) поверхности капиллярного эндотелия. Фермент активируется белком апо-С-II и ингибируется хлористым натрием и протаминсульфатом. ЛПЛ более активна в катаболизме липопротеинов, богатых триглицеридами, чем печеночная, и гидролиз триглицеридов происходит в основном внутри капилляров жировой ткани, скелетных мышц и сердечной мышцы.

Как фосфолипиды, так и апобелок С-II являются кофакторами ЛПЛ. Апо-С-II имеет специфический участок связывания фосфолипидов, которым он присоединяется к липопротеину. Таким образом, хиломикроны и ЛПОНП обеспечивают фермент, катализирующий их

метаболизм, как субстратом, так и ко-факторами.

Способность фермента расщеплять триглицериды не безгранична, поэтому избыточное накопление в плазме ЛПОНП может ухудшить удаление хиломикрон. Относительное содержание ЛПЛ в жировой ткани по сравнению с мышечной у женщин выше, чем у мужчин и коррелирует с более высоким уровнем холестерина, ЛПВП и более низкими значениями концентрации ЛПОНП, наблюдаемыми у женщин. У мужчин количество фермента в жировой ткани повышается при регулярном потреблении алкоголя, а систематические физические упражнения приводят к увеличению содержания фермента в скелетных мышцах, причем и то, и другое, сопровождается возрастанием уровня холестерина, ЛПВП.

Активность ЛПЛ в жировой ткани и плазме низкая при исследовании натощак, а в сердце и скелетной мышцах – высокая. Итоговая активность фермента обозначается как постгепариновая липолитическая активность (ПГЛА) и складывается из активности, по крайней мере, двух разных триглицеридлипаз: липопротеинлипазы и печеночной липазы. В отличие от ЛП-липазы печеночная липаза резистентна к протамину и солям и не требует АпоС-II в качестве кофактора. Использование специфического ингибитора или антител к липопротеинлипазе позволяет избирательно определить оба фермента в плазме после введения гепарина.

Печеночная липаза находится на люминальной поверхности эндотелиальных клеток печени и нечувствительна к ингибиторам и активаторам внепеченочной липазы. Функционирование печеночной липазы изучено меньше. Не исключено, что этот фермент участвует в катаболизме ремнантных частиц, которые образуются при действии внепеченочной липазы на хиломикроны и ЛПОНП. Процесс, по-видимому, происходит в печени и заключается в гидро-

лизе большей части остаточных триглицеридов и фосфолипидов ремнантных частиц – в результате возникают ЛПНП. Вторая предполагаемая роль печеночной липазы связана с превращением ЛПВП₂ обратно в ЛПВП₃ путем гидролиза триглицеридов и фосфолипидов, присутствующих в ЛПВП.

Изучение липопротеиновых аномалий, наблюдающихся при дефиците печеночной липазы, обнаружило две характерные особенности, которые подтвердили предполагаемый механизм действия этого фермента. Во-первых, фракция ЛПВП состояла исключительно из обогащенных триглицеридами аномально крупных частиц с плотностью ЛПВП₂, а частицы ЛПВП₃ отсутствовали. Это нарушение отражает, вероятно, отсутствие гидролиза триглицеридов в составе ЛПВП₂ печеночной липазой, приводящего к образованию ЛПВП₃ из ЛПВП₂. Вторая характерная особенность заключалась в накоплении I-ЛПОНП и ЛППП и сопутствующем повышении отношения холестерина к триглицеридам во фракции ЛПОНП. Поэтому дефицит печеночной липазы приводит к накоплению ремнантов ЛПОНП в крови.

Помимо триглицеридлипазной активности, оба фермента, а в особенности печеночная липаза, обладают также фосфолипаза А-подобной активностью.

С внепеченочной ЛП-липазой может специфически связываться гепарин, присутствующей в стенке капилляров, и вызывать высвобождение этого фермента в кровотоки. Частично N-десульфатированный гепарин связывается с ЛП-липазой интенсивнее, чем с АТ III. Имеется выраженная корреляция между способностью ткани включать жирные кислоты триацилглицеролов, находящихся в составе липопротеинов, и активностью фермента липопротеинлипазы. Последний локализован на стенках капилляров, к которым он «прикрепляется» протеогликановыми цепя-

ми гепаринсульфата. Он практически отсутствует в крови, однако после инъекции гепарина гепаринсульфатная связь перестает удерживать липопротеинлипазу и она поступает в кровяное русло, где катализирует гидролиз триацилглицеролов, находящихся в крови. При введении больших количеств гепарина из печени высвобождается другая липаза – липаза печени. Этот фермент по своим свойствам отличается от липопротеинлипазы и менее эффективно атакует хиломикроны.

Комплексное изучение внутрисосудистого липолиза, углеводного обмена и реактивности системы эндогенного гепарина у пациентов с инсулинорезистентной патологией (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром) выявило повышение липолитической активности сыворотки крови (15%), гипертриглицеридемию (138%), гиперлипидемию (130%), гипергликемию только при СД2 (191%), по сравнению с показателями здоровых доноров (100%). [Соколик В.В., 2006] Действие гепарина и инсулина *in vitro* на интенсивность сывороточного липолиза выявлено не было.

На модели пищевой липемии (2 ч после приема пищи) было изучено влияние эндогенного и экзогенного гепарина *in vivo* у здоровых доноров на общую ЛП-липазную активность. Было обнаружено повышение фонового (319%) и постгепаринового (205%) уровней общей ЛП-липазной активности и снижение концентрации внутриклеточного резервного гепарина (37%) в ответ на пищевую нагрузку у здоровых доноров (100%), по аналогии с тем, что наблюдалось натощак у инсулинорезистентных пациентов.

Показано, что, несмотря на усиление внутрисосудистого липолиза при гепаринизации, у инсулинорезистентных пациентов относительная реактивность этой системы была снижена, вследствие высокого исходного уровня активности свободного пула внепеченоч-

ной ЛП-липазы и пТГЛ. Таким образом, гепариновый тест демаскировал гиперинсулинемию и инсулин-резистентность, которые не выявлялись у пациентов с АГ и СД2 по показаниям инсулина в сыворотке крови. В липопротеиновом спектре постгепариновой сыворотки крови был выявлен пик мелких плотных частиц ЛНП, характерный для инсулинорезистентной патологии, у тех пациентов с АГ и СД2, у которых в догепариновой сыворотке он не обнаруживался. Предложена гипотеза о солюбилизирующем действии гепарина на мелкие плотные ЛНП, которые формируются при инсулинорезистентном состоянии и экспонированы на эндотелии капилляров инсулинорезистентных больных.

Взаимосвязь инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулемии и наиболее типичных нарушений липидного профиля представляется следующим образом. При гиперинсулинемии увеличен синтез ЛПОНП печенью. Удаление их из крови регулируется ферментом внепеченочной ЛП-липазой, который в свою очередь находится под контролем концентрации инсулина в крови. При ожирении, инсулиннезависимом сахарном диабете и, вероятно, вообще при синдроме инсулинорезистентности как печеночная ЛП-липаза, так и внепеченочная жировой ткани оказываются резистентными к управляющему действию инсулина. Сочетание повышенного синтеза ЛПОНП (вторичного по отношению к гиперинсулинемии) и нарушение удаления их из крови (вторичное по отношению к действию инсулина на липопротеинлипазу) вызывает подъем концентрации ЛПОНП и триглицеридов в плазме крови. Нарушение функции липопротеинлипазы способствует также понижению содержания липопротеинов высокой плотности в крови. Это происходит по той причине, что молекулы ЛПВП в организме образуются при гидролизе ЛПОНП липопротеинлипазой. Поэтому

все, что нарушает распад ЛПОНП, сопровождается замедлением образования ЛПВП. Кроме того, распад самих ЛПВП при гиперинсулинемии ускорен, что имеет четкую обратную корреляцию с содержанием инсулина в плазме крови натошак [10]. Следует добавить еще, что при повышении синтеза ЛПОНП в печени содержание липопротеинов промежуточной плотности также повышено. Последние являются источником ЛПНП, наиболее атерогенного класса липопротеинов [4].

Таким образом, несмотря на важную роль липопротеинлипаз (печеночной и внепеченочной) в обмене липидов на этапе их утилизации тканями, механизмы их регуляции в норме изучены недостаточной. Еще в меньшей мере исследована роль липопротеинлипаз в нарушении липидного обмена, хотя известные данные о широком спектре нарушений липопротеинов крови при атеросклерозе и немногочисленные сведения приведенные в обзоре об изменениях этого звена обмена липидов при сахарном диабете, дает возможность предположить важную роль нарушений липопротеинлипазы в патологии обмена липидов и, соответственно, акцентирует внимание на проведение соответствующих исследований в этом направлении, так как угнетение этого звена закономерно приводит к гиперлипемии, но является основным звеном патогенеза атеросклероза. Экспериментальная и клиническая проверка этой гипотезы может уточнить наши представления о патофизиологии липидного обмена.

Литература

1. Соколик В.В. Гепарин и инсулинорезистентность // Матер. IX Українського біохімічного з'їзду. – Харків, 2006. – Т. 2. – С. 113-114.
2. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот //
3. Insulin promotes shedding of syndecan ectodomains from 3T3-L1 adipocytes: a proposed mechanism for stabilization of extracellular lipoprotein lipase / Reizes O, Goldberger O, Smith AC, Xu Z, Bernfield M, Bickel P. // *Biochemistry*. – 2006. – V. 45, № 18. – P. 5703-5711.
4. Lipoprotein lipase bound to apolipoprotein B lipoproteins accelerates clearance of postprandial lipoproteins in humans / Zheng C, Murdoch SJ, Brunzell JD, Sacks FM. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2006. – V. 26, № 4. – P. 891-896.
5. Overexpression of apoC-I in apoE-null mice: severe hypertriglyceridemia due to inhibition of hepatic lipase / Conde-Knape K., Bensadoun A., Sobel J.H., Cohn J.S., Shachter N.S. // *J. Lipid. Res*. – 2002. – V. 43, № 12. – P. 2136-2145.
6. Chapman J., Guerin M., Bruckert E. Role of anomalies of low density lipoproteins (LDL) in atherogenicity. // *Bull Acad. Natl. Med*. – 2001. – V. 185. № 1. – P. 35-39.
7. Successful pregnancy outcome in a patient with severe chylomicronemia due to compound heterozygosity for mutant lipoprotein lipase / Al-Shali K., Wang J., Fellows F., Huff M., Wolfe B., Hegele R. // *Clin. Biochem*. – 2002. – V. 35. – P. 125-130.
8. Bergeron J., Normand T., Bharucha A. et al. Prevalence, geographical distribution and genealogical investigations of mutation 188 of lipoprotein lipase gene in the French Canadian population of Quebec // *Clin. Genet*. 1992. – V. 41. – P. 206-210.
9. Brunzell J.D., Deeb S.S. Familial lipoprotein lipase deficiency, apo CII deficiency and hepatic lipase deficiency. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. – McGraw-Hill, NY, 2001. – P. 2789-2816.
10. Excoffon K., Liu G., Miao L. et al. Correction of hypertriglyceridemia and impaired fat tolerance in lipoprotein lipase-deficient mice by adenovirus-mediated expression of human lipoprotein lipase // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 1997. – V. 17. – P. 2532-2539.

11. Gilbert B, Rouis M, Grigli et al. Lipoprotein lipase (LPL) deficiency: a new patient homozygote for the preponderant mutation in the human LPL gene and review of reported mutations // *Ann Genet.* – 2001. – V. 44. – P. 25-32.
12. Hoffer M.J., Bredie S.J., Boomsma D.I. et al. The lipoprotein lipase mutation is associated with elevated lipid levels in families with familial combined hyperlipidaemia // *Atherosclerosis.* – 1996. – V. 119. – P. 159-167.
13. Hokanson J.E. Lipoprotein lipase gene variants and risk of coronary disease: a quantitative analysis of population-based studies // *Int. J. Clin. Lab. Res.* – 1997. – V. 27. – P. 24-34.
14. Kawashiri M., Higashikata T., Mizuno M. et al. Long-term course of lipoprotein lipase (LPL) deficiency due to homozygous LPL (Arita) in a patient with recurrent pancreatitis, retained glucose tolerance, and atherosclerosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – V. 90. – P. 6541-6544.
15. Marcais C., Verges B., Charriere S. et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment // *J. Clin. Invest.* – 2005. – V. 115. – P. 2862-2869.
16. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice / Nierman M., Rip J., Twisk J. Meulenberg J.J., Kastelein J.J., Stroes E.S., Kuivenhoven J.A. // *Neth. J. Med.* – 2005. – V. 63. – P. 14-19.
17. Peterson J., Ayyobi A.F., Ma Y. et al. Structural and functional consequences of missense mutations in exon 5 of the lipoprotein lipase gene // *J. Lipid. Res.* – 2002. – V. 43. – P. 398-406.
18. Tsai E.C., Brown J.A., Veldee M.Y. Potential of essential fatty acid deficiency with extremely low fat diet in lipoprotein lipase deficiency during pregnancy: A case report // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2004. – V. 4. – P. 27.
19. Wittrup H.H., Tybjaerg-Hansen A., Abildgaard S. et al. A common substitution in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease // *J. Clin. Invest.* – 1997. – V. 99. – P. 1606-1613.
20. Adenovirus-mediated gene transfer of human lipoprotein lipase ameliorates the hyperlipidemias associated with apolipoprotein E and LDL receptor deficiencies in mice / Zsigmond E., Kobayashi K., Tzung K.W., Li L., Fuke Y., Chan L. // *Hum. Gene Ther.* – 1997. – V. 8. – P. 1921-1933.

Резюме

ЛІПОПРОТЕЇНЛІПАЗА В ПАТОЛОГІЇ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

Гоженко А.І., Котюжинська С.Г.

Огляд літератури присвячений патофізіології ліпідного обміну і ролі ліпопротеїнліпази в патогенезі атеросклерозу і цукрового діабету.

Ключові слова: ліпопротеїнліпаза, ліпідний обмін, атеросклероз, цукровий діабет

Summary

LIPOPROTEIN LIPASE IN PATHOLOGY OF LIPID EXCHANGE

Gozhenko A.I., Kotyuzhinskaya S.G.

A review is devoted the physiopathology of lipid exchange and role of lipoprotein lipase in pathogenesis of atherosclerosis and pancreatic [insular] diabetes.

Keywords: lipoprotein lipase, pancreatic [insular] diabetes, atherosclerosis, lipid exchange

Впервые поступила в редакцию 31.05.2011 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования