

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КОТЮЖИНСЬКА Світлана Георгіївна

УДК 616.13-004.6:577.352.333

**ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ
ТА ЇЇ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

ДИ С Е Р Т А Ц І Я

на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант: доктор медичних
наук, професор, заслужений діяч науки та
техніки України

ГОЖЕНКО Анатолій Іванович

Одеса – 2015

ЗМІСТ

	ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1	ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗУ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (огляд літератури) ...	13
1.1.	Гіпотези та теорії атеросклерозу	14
1.2.	Роль ліпідтранспортної системи в атерогенезі.	24
1.3.	Участь тучних клітин та гепарину в ліпідному обміні ...	35
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	43
2.1.	Дизайн дослідження	43
2.1.1.	Характеристика клінічних моделей	45
2.1.2.	Експериментальне моделювання порушень транспорту ліпідів	49
2.2.	Методи дослідження	50
2.2.1.	Біохімічні методи дослідження	50
2.2.2.	Фізіологічні методи дослідження	53
2.2.3.	Морфологічні методи дослідження	54
2.3.	Статистичні методи дослідження	57
РОЗДІЛ 3	ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АТЕРОСКЛЕРОЗ	58
3.1.	Характеристика ліпідного складу крові у хворих на атеросклероз	59
3.2.	Характеристика ліпідного складу крові у хворих на атеросклероз в поєднанні з гіпертонічною хворобою ..	64

3.3.	Стан ліпідного профілю у хворих на атеросклероз в поєднанні з цукровим діабетом	74
РОЗДІЛ 4	ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГІПОГЕПАРИНЕМІЧНИХ СТАНАХ	82
4.1.	Характеристика ліпідного складу крові у хворих з явищами гіпогепаринемії	85
4.2.	Стан жирнокислотного спектру крові у хворих з гіпогепаринемією	92
4.3.	Активність ліпопротеїнліпази при гіпогепаринемічних станах	102
РОЗДІЛ 5	СТАН ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ НА ТЛІ ГІПОГЕПАРИНЕМІЇ ПРИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ	109
5.1.	Характеристика ліпідного спектру крові при жировому навантаженні на фоні гіпогепаринемії	110
5.2.	Вплив вуглеводного навантаження на ліпідтранспортну систему при гіпогепаринемії	135
5.3.	Стан ліпідтранспортної системи при дозованому фізичному навантаженні на тлі гіпогепаринемії	160
РОЗДІЛ 6	СТАН ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ЯВИЩАМИ ГІПЕРГЕПАРИНЕМІЇ	189
6.1.	Характеристика ліпідного спектру крові при гіпергепаринемічних станах	192
6.2.	Стан спектру жирних кислот крові при гіпергепаринемії	199
6.3.	Активність ліпопротеїнліпази при гіпергепаринемічних станах	207
РОЗДІЛ 7	СТАН ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ НА ТЛІ ГІПО- ТА ГІПЕРГЕПАРИНЕМІЇ	214

7.1.	Стан ліпідного обміну щурів при експериментальному моделюванні гіперліпідемії в залежності від рівня гепарину в крові	215
7.2.	Особливості структурно-функціонального стану судин та тучних клітин брижі щурів при експериментальному моделюванні гіперліпідемії	229
7.2.1.	Структурно-функціональна характеристика тучних клітин брижі та її судин у щурів при експериментальній гіперліпідемії	229
7.2.2.	Структурно-функціональна характеристика аорти у щурів при експериментальній гіперліпідемії	242
РОЗДІЛ 8	АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	252
	ВИСНОВКИ	293
	ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	298

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ	– атеросклероз
БА	– бронхіальна астма
ГТ	– гіпертиреоз
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДФН	– дозоване фізичне навантаження
ДГК	– докозагексаєнова кислота
ЕПК	– ейкозапентаєнова кислота
ЖН	– жирове навантаження
ЗДА	– залізодефіцитна анемія
ЗХС	– загальний холестерин
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт атерогенності
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
ЛПЛ	– ліпопротеїнліпаза
ЛПДНЩ	– ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
МНЖК	– мононенасичені жирні кислоти
НЖК	– насичені жирні кислоти
ННЖК	– ненасичені жирні кислоти
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти
ТГ	– тригліцериди
ТК	– тучні клітини
ХС	– холестерин
ЦД	– цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми. Атеросклероз вже давно отримав назву "хвороба століття", оскільки домінує в структурі захворюваності і має найбільшу клінічну і соціальну значимість. Водночас з ускладненнями він продовжує залишатись найбільш частою причиною смертності та інвалідності працездатного населення в усіх розвинених країнах [33,69,128]. В Україні захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань серед населення за останні 5 років зростає в середньому на 5 % [42].

Патогенез атеросклерозу є складним багатофакторним процесом, в механізмах розвитку якого беруть участь дисліпідемія, дисфункція ендотелію, окислювальний стрес, порушення коагуляційної системи крові, процеси запалення, порушення вуглеводного обміну тощо [4,8,99,257,314]. Порушення в системі транспорту ліпідів крові є загально визнаним ключовим компонентом патогенезу атеросклерозу, між тим причини та механізми порушення транспорту ліпопротеїнів, що ведуть до розвитку захворювання, залишаються головними нез'ясованими питаннями атерогенезу [77,113,321].

Ліпідтранспортна система організму людини і тварин відіграє основну роль у перенесенні жирів від кишечника після всмоктування до печінки та до жирової тканини, а також із печінки, у вигляді стабільних ліпопротеїнів, в першу чергу, у формі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) до тканин, які їх використовують [40,52,257]. Основна увага тривалий час приділялася особливостям транспортних молекул ліпопротеїнів, зокрема, їх апопротеїновому складу [1,26,86,154,169,241]. Встановлено, що порушення утворення окремих видів апопротеїнів може привести до явищ дисліпопротеїнемії з підвищенням у плазмі крові відповідних ліпопротеїнів, особливо, стосовно ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), які містять

велику кількість холестерину [84,180,215]. В силу цього даний механізм розглядається як вельми важливий у патогенезі атеросклерозу.

Відомо, що ω -3 поліненасичені жирні кислоти покращують ендотеліальну функцію, мають протизапальний ефект, антикоагулянтні властивості, а також сприятливо діють на ліпідний обмін [74,91,105,186,264]. Встановлено, що поліненасичені жирні кислоти, беручи участь у синтезі ейкозаноїдів, локально регулюють функцію ендотелію, що має значення в профілактиці розвитку та прогресування атеросклерозу [66,191,261].

Однак багато патогенетичних ланок атерогенезу до теперішнього часу залишаються дискусійними й до кінця не вивченими. Недостатньо дослідженні аспекти метаболізму жирних кислот соматичними клітинами, в першу чергу, м'язовими. Відомо, що жирні кислоти не перебувають у вільному стані в плазмі крові, а входять до складу ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) нейтральних ліпідів тригліцеридів [119,130,136]. Ключовим механізмом використання тригліцеридів у тканинах є їх гідроліз під дією ліпопротеїнліпази, що фіксується на стінці судин [58,76,376]. Цей етап, як мінімум, залежить від двох складових – від кількості субстрату та кількості ліпопротеїнліпази і її активності. Встановлено, що на активність ліпопротеїнліпази впливає ряд факторів, з яких на першому місці стоїть гепарин [23,37]. Основним депо гепарину в організмі є тучні клітини [32,44,302]. Відомо, що порушення локального метаболізму ліпідів є причиною виникнення цілої низки патологічних змін в ліпідтранспортній системі організму [57]. Однак роль в цьому процесі функціональної тріади тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза не вивчена.

У зв'язку з цим, дослідження механізмів функціонування ліпідтранспортної системи на етапі утилізації ліпопротеїнів тканинами та порушення системи тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза є актуальною проблемою сучасної патофізіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дослідження виконувалися в межах планової науково-дослідної роботи

кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету МОЗ України (ОНМедУ) «Роль та механізми порушення ліпідтранспортної системи крові у патогенезі атеросклерозу» (№ держреєстрації 0110U006663). Дисертант є відповідальним виконавцем теми.

Мета і завдання дослідження. *Метою* дослідження стало вивчення патогенетичної ролі ліпідтранспортної системи в механізмах порушень ліпідного обміну та обґрунтування патогенетичного значення системи тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза у генезі атеросклерозу.

Для досягнення вказаної мети були поставлені такі *завдання*:

1. Провести комплексний аналіз змін особливостей функціонального стану ліпідтранспортної системи у хворих на атеросклероз різного генезу.

2. Вивчити ступінь впливу ферментативної активності ліпопротеїнліпази на функціональний стан ліпідтранспортної системи на клінічних моделях хворих з гіпогепаринемією.

3. Дослідити динаміку змін основних ланцюгів ліпідтранспортної системи на клінічних моделях гіпогепаринемії при функціональних навантаженнях – жировому, вуглеводному та одноразовому дозованому фізичному.

4. Оцінити ступінь і характер змін функціонального стану ліпідтранспортної системи на клінічних моделях гіпергепаринемії.

5. Виявити взаємозв'язок між функціональним станом тканинних базофілів, рівнем гепарину і активністю ліпопротеїнліпази при експериментальній гіперліпідемії у щурів та з'ясувати особливості їх участі у розвитку атеросклеротичних уражень судин.

6. Експериментально обґрунтувати та апробувати нову експериментальну модель порушень ліпідтранспортної системи у щурів на підставі модуляції функціонального стану мастоцитів.

Об'єкт дослідження – патогенетичні механізми атеросклерозу.

Предмет дослідження – патофізіологічні механізми порушення функціонального стану ліпідтранспортної системи людей та щурів за умов гіпо- та гіпергепаринемії.

Методи дослідження: патофізіологічні, біохімічні, функціональні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше сформульована і обґрунтована гіпотеза щодо ролі функціонального комплексу тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза в порушенні функціонування ліпідтранспортної системи з розвитком гіперліпопротеїнемії та дисліпопротеїнемії як однієї із важливих ланок патогенезу атеросклерозу.

Комплексне вивчення особливостей ліпідтранспортної системи у хворих зі станами гіпо- та гіпергепаринемії вперше виявило, що характер та ступінь порушення транспорту ліпопротеїнів на тканинному рівні залежить від ефективності ліполізу насичених жирних кислот плазми крові. Встановлений механізм обумовлений здатністю гепарина впливати на функціональну активність ліпопротеїнліпази. Вперше показано, що при патологічних станах з надлишком гепарину в плазмі крові порушення з боку ліпідтранспортної системи мають антиатерогенний характер та виявляють й проатерогенну схильність, що обумовлено низькою ліполітичною активністю та зниженням рівня поліненасичених жирних кислот внаслідок підвищеної їх потреби. Вперше виявлена різниця в реакції ліпідтранспортної системи у хворих на атеросклероз за різних функціональних навантажень, яка полягає в віддзеркалюють стани надлишкового надходження, споживання і утилізації жирів за рахунок зниженої активності ліпопротеїнліпази.

Вперше експериментально обґрунтовано та з'ясовано механізм адаптації щурів до харчових ліпідних навантажень внаслідок природної посиленої секреторної активності тучних клітин та підвищеного титру гепарину в плазмі крові. Вперше доведено, що гепарин секретується у відповідь на ліпідне навантаження і є незалежним чинником, який посилює ліполіз в результаті вивільнення в кровообіг ліпопротеїнліпази із ендотелію судин.

Вперше на моделі харчової гіперліпідемії у щурів в поєднанні з впливом на функціональний стан мастоцитів доведено, що зменшення рівня гепарину в крові призводять до відповідного падіння функціональної активності ліпопротеїнліпази з подальшим формуванням дизрегуляторної патології ліпідтранспортної системи атерогенної спрямованості та подальшим розвитком атеросклеротичних змін в судинах. Вперше встановлено механізм регуляції ліпідного обміну тучними клітинами за рахунок морфологічної перебудови популяції клітин та збільшення випадків тотальної дегрануляції мастоцитів у відповідь на штучну гіперліпідемію.

Вперше виявлено, що пригнічення активності ліпопротеїнліпази є провідним механізмом пошкодження ліпідтранспортної системи, яке призводить до формування «хибного кола» в патогенезі ліпідного обміну.

Практичне значення одержаних результатів. Результати роботи слугують патогенетичним обґрунтуванням для розробки нових методів лікування, спрямованих на корекцію та регуляцію процесів транспорту ліпідів при атеросклерозі. Розроблено комплексний спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця з артеріальною гіпертензією на фоні дисліпідемії в основу якого покладено механізм впливу на ліпідтранспортну систему, що покращує показники ендотелійзалежної вазодилатації.

Виявлено, що підвищення рівня ендогенного або екзогенного гепарину можна застосувати як спосіб управління активністю ліпопротеїнліпази та ліпідтранспортною системою. Встановлені факти доводять можливість використання титру гепарину як предиктора раннього розвитку атеросклеротичного процесу в організмі людини.

Вперше запропонована принципова нова експериментальна модель порушень ліпідтранспортної системи у щурів, яка відкриває нові методологічні підходи до вивчення ланок патогенезу атеросклерозу в експерименті та патогенетичного обґрунтування їх корекції.

За результатами роботи опубліковані 1 методичні рекомендації «Спосіб комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з артеріальною гіпертензією на фоні дисліпідемії» МОЗ України.

Одержані результати впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, Харківського національного медичного університету, Кримського національного медичного університету ім. С. І. Георгієвського, Національного фармацевтичного університету, ДВНЗ «Українська медична стоматологічна академія», ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», Буковинського державного медичного університету, Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, медичного інституту Сумського державного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою автора. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук; сформульовані мета та завдання дослідження; здійснені огляд і аналіз літератури, визначені методологічні підходи; обґрунтуванні та відпрацьовані дослідні моделі; виконані експериментальні дослідження, а також проведені аналіз, статистична обробка і узагальнення отриманих результатів, обґрунтовані основні положення та наукові висновки роботи, написана і оформлена дисертація.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені у вигляді доповідей на: II міжнародній науковій конференції «Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка» (Одеса, 2005), V, VII, IX-XIII читаннях ім. В. В. Підвисоцького (Одеса, 2006, 2008, 2010-2014), XVIII з'їзді Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю (Одеса, 2010), V Пленумі наукового товариства патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 110-річчю від дня народження акад. АМН

СРСР М. М. Горєва «Современные аспекты типовых патологических процессов» (Луганськ, 2010), VII Південноукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні проблеми атеросклерозу – від гіпотез до фактів» (Одеса, 2012), VI Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Від експериментальних досліджень до клінічної патофізіології» (Крим, Сімферополь-Місхор, 2012), VIII Південноукраїнській науково-практичній конференції «Традиції та інновації внутрішньої медицини» (Одеса, 2013), науково-практичній конференції, присвяченій 90-річчю Чорноморської центральної басейнової лікарні на водному транспорті «Сучасні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2013), VI науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2013).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 39 наукових робіт, з них 15 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (6 – у індексованих журналах, 7 статей у зарубіжних фахових періодичних виданнях (4 – у індексованих виданнях, 1 – у електронному ресурсі), 1 стаття у іноземному збірнику праць, 1 методичні рекомендації МОЗ України, 15 тез доповідей на міжнародних конференціях, з'їздах та конгресах.

Розділ 1

**ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗУ:
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Широка поширеність атеросклерозу в ХХІ столітті залишається однією з головних проблем охорони здоров'я індустріально розвинених країн. У структурі захворюваності й смертності серед населення цих країн, хвороби в патогенезі яких основу складають атеросклеротичні ураження судин, займають більшу частку, ніж пухлинні хвороби, травми і нещасні випадки разом узяті [33,99,343]. Атеросклероз тривалий час визначали як «хворобу цивілізації». Нині атеросклероз розглядається як хвороба способу життя, що підтверджується численними дослідженнями і позитивними тенденціями в захворюваності і смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) в країнах Західної Європи і Північної Америки [57,128,223, 352,358,378].

Сумнішим свідомством залежності атеросклерозу від способу життя служить надзвичайно високий рівень захворюваності в Україні, де серцево-судинні захворювання (ССЗ) на підґрунті атеросклерозу набули характеру епідемії [2,15,33,57,102]. Згідно з даними ВООЗ, щорічно у всьому світі від захворювань, викликаних цією патологією, помирають 17 млн. чоловік. Інфаркт міокарду або інсульт щорічно у світі переносять 32 млн. чоловік, в Україні – майже 300 тис. чоловік, причому у 20 % з них, закінчується раптовою смертю; поширеність хронічних облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок складає в різних країнах від 5 до 15 % [41,100,123,128,291]. Зростання числа фатальних ускладнень атеросклерозу залишається одним з найактуальніших і невіршених завдань медицини.

За сучасними уявленнями, атеросклероз є загальним захворюванням людини з групи розладів обміну речовин і включає різні поєднання змін інтим артерій, що проявляється у вигляді осередкового відкладення ліпідів, складних

з'єднань вуглеводів, елементів крові і циркулюючих в ній продуктів, утворення сполучної тканини і відкладення кальцію (визначення VOO_3) [128].

1.1. Гіпотези та теорії атеросклерозу

Патогенез атеросклерозу на сучасному етапі є предметом численних наукових дискусій. Існує декілька десятків гіпотез розвитку атеросклеротичного ураження.

Так, згідно аліментарної ліпідно-інфільтраційної (холестеринової) теорії, початкова стадія атеросклерозу при гіперхолестеринемії характеризується появою на внутрішній стінці артерій скупчень ліпідів у вигляді жирових плям та смужок [1,9,20,34]. Вони розташовуються по ходу внутрішньої еластичної мембрани в інтимі з субендотеліальним накопиченням «пінистих клітин», що містять внутрішньоклітинні ліпіди, які при прогресі процесу гинуть, утворюючи жирові краплі [31,39,69, 120,282,316,333].

Про імбібіцію, інфільтрацію і перфузію ліпоїдів як процесів, що призводять до зміни артерій при атеросклерозі, писало багато відомих вчених XIX ст. (Р. Вірхов, Л. Ашофф, Ф. Доєрр). Ці процеси, природньо, відносили до плазми крові та її інгредієнтів. Вказувалося також, що ліпоїди можуть не бути продуктами дегенерації, що вони – елементи все тієї ж інфільтрації, і пов'язані із структурними елементами судинної стінки (ендотелію, колагеновими, еластичними, м'язовими волокнами) [1,36,39, 82,136,355]. У числі продуктів дегенерації на перший план виступав жир (ліпоїди). Ці ж ідеї увійшли до інфільтраційної теорії М. М. Анічкова (1915,1935), згідно якої високий вміст в їжі холестерину призводить до розвитку атеросклерозу [52,71,137,239,251,297,335].

Дж. Голдштейн і М. Браун (1974) уперше довели існування клітинних поверхневих рецепторів для ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). З'єднуючись з рецепторами поверхневих мембран клітин, ЛПНЩ і ЛПДНЩ проникають в клітини ендотелію за допомогою ендоцитозу, де і відбувається їх подальше перетворення [29,35,40,109,273,303,344].

Децю іншу точку зору, згідно якої атеросклеротична бляшка складається з речовин, циркулюючих в крові, і, в першу чергу, – з фібрину, висловив більше ста років тому К. Рокітанський (К. Rokitansky, 1852). Він вважав, що внаслідок відкладення фібрину на поверхні артерій і відбувається, власне, утворення бляшок і звуження судини [4,9,246]. Ця, довгий час не помічена, точка зору отримала потім підтримку з боку ряду учених, що відмітили важливу роль підвищеної здатності згущуватися крові в розвитку атеросклеротичних уражень [7,9,11,26]. На жаль, К. Рокітанський не надавав значення ліпідам плазми крові в патогенезі атеросклерозу, і в цьому полягав недолік його відносно справедливої гіпотези.

Надалі виникла так звана тромболіпідна теорія патогенезу атеросклерозу (J. Duguid, 1946; J. Mustard, 1961), яка в первинному виді виглядала досить спрощеною: ліпіди, що накопичилися в артеріальній стінці, якимсь чином «притягують» до себе фібрин, а останній, у свою чергу, має здатність захоплювати ліпіди [58,73,130,139,165]. Прибічники тромболіпідної теорії допускали також можливість занесення ліпідів тромбоцитами, що затримуються між нитками фібрину на поверхні судини [9,14,81,160,263]. За інфільтраційною теорією артеріальній стінці відводилася пасивна, у кращому разі – другорядна роль, принаймні, до розвитку ліпідозу. Між тим швидкість інфільтрації залежить не лише від того, що фільтрується, але і від того, через що фільтрується [22,102,104,170,192]. У цьому сенсі артеріальна стінка є досить складною в морфологічному відношенні тканиною зі своєю фізіологічною функцією і особливостями обміну, і саме в ній відбувається атеросклеротичний процес [45,111,168, 197,252,387]. Тому, говорячи про патогенез атеросклерозу,

ми не можемо скинути з рахунку артеріальну стінку і обмежитися роллю тільки плазмових чинників.

Однією із загальноприйнятих теорій патогенезу атеросклерозу на сьогодні, яка узгоджується і з експериментальними даними, являється гіпотеза реакції на ушкодження судинної стінки [12,68,89,129,141]. Відповідно до даної гіпотези ендотеліальні клітини внутрішньої оболонки судин піддаються повторним або тривалим діям чинників, які порушують їх цілісність. Навідь незначні ушкодження ендотелію призводять до втрати функціонального резерву клітин [58,81,112,203,337]. Крайнім варіантом такого пошкодження є десквамація клітин. До таких ушкоджень ендотелію судин призводять хронічна гіперхолестеринемія або гомоцистинемія, механічний стрес внаслідок гіпертензії та навантаження імунного порушення, як у разі трансплантації нирки або серця [8,87,97,127,156,163,173,189,270].

Зменшення кількості функціонально спроможних ендотеліальних клітин в місцях підвищеного ризику призводить до того, що субендотеліальні тканини набувають здатності піддаватися дії різних речовин, що знаходяться в плазмі у великих концентраціях. Надалі в цих ділянках накопичуються тромбоцити, відбувається їх агрегація, утворюються мікротромби, вивільняються компоненти тромбоцитарних гранул, включаючи сильний мітогенний чинник [22,38,229,276]. Даний чинник тромбоцитів, разом з іншими елементами плазми, включаючи ліпопротеїди і гормони, а саме, інсулін, можуть стимулювати міграцію гладеньком'язових клітин з середньої оболонки у внутрішню, а також активувати процеси проліферації в місцях ушкодження [79,101,119,194,340]. Проліферуючі гладеньком'язові клітини можуть виступати основою для формування з'єднувально-тканинного матриксу і накопичення в ньому ліпідів. Цей процес посилюється у разі гіперліпідемії. Макрофаги, що утворюються з моноцитів, циркулюючих в крові, також можуть накопичувати ліпіди [159,177,233,264,320]. Передбачається, що ушкодження ендотеліальних клітин і подальша їх регенерація сприяють посиленому

захопленню плазмових ліпопротеїнів і розвитку осередкових атеросклеротичних уражень [99,176,250,283,367].

Найбільш раннім клітинним дефектом при атерогенезі є, насамперед, адгезія моноцитів та їх здатність мігрувати в середину артеріальної стінки, після чого вони набувають якості місцевих макрофагів [25,340,383]. Отже, повторне або хронічне травмування може призвести до ушкодження з повільним прогресуванням, що обумовлює поступове збільшенні кількості гладеньком'язових клітин та сполучної тканини, підвищення вмісту макрофагів і ліпідів. Ділянки, де стресова дія на ендотеліальні клітини особливо велика, наприклад, в місці відходження гілок або біфуркації судин, знаходяться в умовах підвищеного ризику атерогенезу [69,76,78,183]. У міру прогресу ушкодження і потовщення внутрішньої оболонки, потік крові у вказаних місцях буде ще більшою мірою порушуватися, що у свою чергу супроводжуватиметься зростанням ризику подальшого ушкодження [76,96,120,158]. Отже, замикається порочний круг, що закінчується розвитком ускладненого ураження. Проте після одноразового або повторного травматичного епізоду, що призводить до відповіді тканин проліферативного генезу, може настати зворотній розвиток морфологічних змін, чого не спостерігається при тривалій або багатократній дії [76,191,247].

Ця гіпотеза реакції на ушкодження узгоджується з відомими даними про потовщення внутрішньої оболонки артерії, що відбувається при нормальному старінні [33,64,81,188,217,231,267]. Вона може пояснити, як різноманітні етіологічні чинники, що беруть участь в атерогенезі, можуть прискорювати формування бляшок або як інгібітори агрегації тромбоцитів можуть вплинути на процес їх формування [2,128,248,276,355]. Крім того, ця теорія вселяє деякий оптимізм, дозволяючи створювати способи, що перешкоджають прогресу або, навіть, що викликають зворотний розвиток морфологічних змін.

Перекисна теорія (О. М. Воскресенський) надає певне значення перекисам ліпідів, що утворюються в результаті вільно-радикального окислення ненасиченої жирної кислоти в β -положенні фосфоліпідного компонента

ліпопротеїдів, а також гідроперекису холестерину, що утворюється [1,22,29,41,83,169]. Вважається, що проникнення в стінку судини ліпопротеїдів, що містять окислені фосфоліпідні ацили і гідроперекис холестерину, або утворення перекисів ліпідів в самій стінці можуть викликати первинне ушкодження інтими і посилювати течію атеросклеротичного процесу. Допускається також, що окислені ліпіди і продукти окислювальної деструкції ліпоперекисів легко вступають в реакцію з аміногрупами білків з утворенням міцних міжмолекулярних зв'язків, що може сприяти накопиченню ліпопротеїдів в судинній стінці [57,89,144,187]. Характерно, що попереднє введення тваринам комплексу антиоксидантів (токоферол, аскорбінова кислота, іонол, дібунол) затримувало розвиток експериментального атеросклерозу [71,82,153,273].

У 1980 році польський дослідник А. Szczeklik висунув гіпотезу, згідно якої перекиси ліпідів інгібують в ендотеліальних клітинах артерій фермент простациклінсинтетазу. В результаті розвивається локальна недостатність простацикліну при порівняно високому вмісті тромбоксану. Це призводить до агрегації тромбоцитів на поверхні ендотелію, сприяючій, згідно тромболіпідній теорії, розвитку атеросклерозу [199,201,355].

Автор моноклональної теорії американський вчений Е. Benditt (1974) звернув увагу на добре відомий факт, що для атеросклеротичних уражень характерна проліферація гладко м'язових клітин, зростання кількості колагену, еластину і самої бляшки в цілому, і дійшов висновку, що атеросклеротичне ураження можна розглядати як доброякісно зростаючу пухлину, утворення якої викликане вірусами або хімічними речовинами довкілля [203,262,329,363]. Робиться допущення, що під впливом мутагенів (вуглеводні тютюнового диму, віруси, токсини та ін.) частина гладко м'язових клітин, що містять Х-хромосому з генами, що визначають утворення ізоензимів А або Б ферменту глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, піддаються мутаційній зміні. Потім, під впливом промоторних чинників, до яких автор відносить гіпертензію і гіперхолестеринемію, найбільш чутлива клітина розпочинає проліферувати з

більшою швидкістю, ніж сусідні клітини, і ця проліферація веде до утворення атеросклеротичної бляшки з моноклональним набором клітин [57,79,337,351,357]. В той же час моноклональна теорія підтверджує тільки те, що проліферації піддаються найбільш чутливі до високих концентрацій холестерину клітини, і що їх проліферація є наслідком накопичення холестерину в артеріальній стінці, але не навпаки.

Інакше пояснюють причину проліферації гладких м'язових клітин R. Jackson та A. Gotto (1976) у своїй гіпотезі, що дістала назву «мембранної». До основи цієї гіпотези був покладений той факт, що неестерифікований холестерин відіграє важливу роль в підтримці фізичного стану мембрани тваринних клітин, у тому числі і гладком'язових клітин артерій [59,106]. Надходження в клітину надмірного холестерину знижує жидкістність мембрани, і для підтримки рідинного стану мембрани клітина збільшує синтез жирних кислот, за допомогою яких естерифікує надлишок холестерину [103,106,107]. Ефіри холестерину, на відміну від неестерифікованої його форми, не включаються у фосfolіпідний біслої мембрани і можуть розглядатися як захисна для клітини форма надмірного холестерину [75,111]. Якщо здатність клітини синтезувати жирні кислоти і естерифікувати холестерин вичерпана, то починається проліферація гладком'язових клітин, щоб утилізувати надлишок холестерину на побудову мембран клітин, що знову утворюються. При цьому збільшується і синтез фосfolіпідів – необхідного компоненту мембран [43,77,130,370].

Ця теорія добре узгоджується з багатьма біохімічними і морфологічними спостереженнями над процесами клітинної проліферації і тому заслуговує на увагу. Потрібно підкреслити, що і в цій теорії чинником, що ініціює атеросклероз, являється, знову ж таки, накопичення холестерину, а проліферація клітин – наслідок цього накопичення.

Вивчаючи процеси внутрішньоклітинного накопичення ефірів холестерину, С. De Duve з колегами (1974) показали, що при атеросклерозі в гладком'язових клітинах спостерігається відносна недостатність

лізосомального ферменту – холестеринестерази, що каталізує гідроліз ефірів холестерину. В результаті цього в гладких м'язових клітинах відбувається таке значне накопичення ефірів холестерину, що вони поступово перетворюються на пінисті клітини [1,119]. На підставі своїх досліджень автори запропонували розглядати атеросклероз як хворобу накопичення ефірів холестерину в лізосомальному апараті і в клітині в цілому. Крім того, відомо, що клітина, якщо в ній накопичується неестерифікований холестерин, прагне його естерифікувати за участю ферменту ацил-КоА-холестерин-ацетилтрансферази [111,150,186].

Про це ж свідчить посилення естерифікуючої активності артерій при атеросклерозі [74,75]. Більше того, згідно тільки що розглянутій мембранній теорії проліферації гладких м'язових клітин, виснаження саме естерифікуючої здатності цих клітин і призводить до їх проліферації [2,36,90,107,285].

Одним з нових напрямів в дослідженні патогенезу атеросклерозу є його вивчення з імунологічних позицій. Згідно аутоімунної теорії патогенезу атеросклерозу, яку розвивав А. М. Клімовим з колегами (1980,1985,1987,1995), ініціацію атеросклерозу викликають не стільки ліпопротеїди, скільки аутоімунні комплекси, що містять ліпопротеїди в якості антигену [39,40]. Потрібно помітити, що нині роль аутоімунних комплексів в патогенезі атеросклерозу загально визнана як вченими нашої країни, так і за кордоном [8,24,68,120,163,230,250].

Останнім часом в зарубіжній і вітчизняній літературі з'являється все більше публікацій, що акцентують увагу на гемодинамічній теорії атерогенезу [4,9,203,237,313]. Вивченню піддані як різні механізми впливу потоку крові на судинну стінку, так і вплив ураженої судинної стінки на розподіл і властивості потоків крові. На думку багатьох учених, атеросклероз починає розвиватися в зонах відходження артерій, розгалужень, викривлення або звуження артерій, тобто в місцях, які викликають в кровотоку такі зміни, як напругу зрушення (shear stress) і підвищення турбулентності [185,260,305,314,329].

Справедливості ради, не можна не згадати про існування вірусної гіпотези походження атеросклерозу. Незважаючи на деяку екстравагантність, ця теорія має досить переконливі аргументи [9,33]. Так, було встановлено, що у хворих атеросклерозом, зокрема – при ішемічній хворобі серця, спостерігається специфічний клініко-гематологічний синдром, характерний для інфекційного мононуклеозу у дорослих, що викликається гострою або хронічною персистуючою інфекцією герпес-вірусом Енштейна-Барр [355]. Причому тільки цей вірус обумовлює альтерацію ендотелію судин, проліферацію гладком'язових клітин і різні імунопатологічні зрушення. Про поширеність інфекції серед населення говорить той факт, що антитіла до антигенів вірусу Енштейна-Барр виявляються в усіх дорослих людей, незалежно від статі, віку, професії і місця проживання [53].

Цікава точка зору професора В. М. Тітова на роль інфекції в атерогенезі [102,112,113]. Він схильний розглядати атеросклероз не як нозологічну форму захворювання, а як синдром. З цих позицій В. М. Тітов вважає, що спільність запалення і атеросклерозу цілком природна. На думку автора, пусковим механізмом атеросклерозу є ендогенна патологія – блокада рецепторного поглинання клітинами ліпопротеїнів низької щільності і подальший дефіцит в клітинах есенціальних поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Численні мікробні токсини, у тому числі хламідійні ліпополісахариди, здатні інгібувати активність ферментів, сприяючих транспорту жирних кислот в крові. Інгібування ліполізу в ЛПНЩ порушує поглинання клітинами есенціальних полієнових кислот. Крім того, ліпополісахариди мікроорганізмів асоціюються в крові з ЛПНЩ і, порушуючи конформацію апоВ-100, блокують рецепторне поглинання клітинами ПНЖК [103-106,111].

В умовах дефіциту полієнових жирних кислот клітина реалізує адаптаційні можливості і починає самостійно синтезувати ейкозаноїди [66]. Проте тваринні клітини не здатні синтезувати ω -6 арахідонову, тим більше ω -3 ейкозапентаєнову ПНЖК. Клітини ссавців можуть *de novo* синтезувати тільки ω -9 (олеїнова) ПНЖК. В умовах адаптації усі клітини організму включають у

фосфоліпіди мембран замість екзогенних пента- і тетраєнових ПНЖК тільки ендогенну триєнову ПНЖК. Це призводить до зміни фізико-хімічних властивостей мембран і тим самим до порушення функції усіх вбудованих в мембрану білків, дисфункції високо диференційованих клітин мозку, гломерулярної мембрани нирок, інсулінпродукуючих клітин і так далі. Природно, що клітини рихлої сполучної тканини використовують адаптивний синтезовану ейкозатриєнову ПНЖК і для синтезу лейкотриєнів. При цьому ω -3 пентаєнові лейкотриєни мають протизапальні властивості, а ω -9 триєнові лейкотриєни значно активують запалення [66,108]. В результаті, активність запальної реакції при атеросклерозі істотно вища.

Функціональні властивості простагландинів, тромбоксанів та лейкотриєнів, які клітини ретикулярної системи синтезують з ω -3 і ω -9 ПНЖК, протилежні. Простагландини з ω -3 ПНЖК є активними вазоділататорами, тоді як ω -9-простагландини активізують скорочення гладком'язових клітин судин; ω -3 тромбоксан інгібує агрегацію тромбоцитів, а ω -9 її активізує; ω -9 лейкотриєни – активні хемоатрактанти, які посилюють міграцію нейтрофілів, моноцитів і макрофагів у вогнище будь-якого асептичного запалення. Таким чином, дефіцит в клітинах полієнових жирних кислот впродовж багатьох років моделює високий потенціал запалення і хронічну гіперкоагуляцію [103,106,113].

Реакція у відповідь організму на інфекційні агенти часто пов'язана з перепрограмуванням білкового синтезу печінкою, і замість синтезу альбуміну посилюється продукція каскаду острофазових реактантів, деякі, з яких беруть участь в атерогенезі [101,102]. Посилення синтезу фібриногену та інгібітору активатора плазміногену в умовах острофазової реакції може сприяти тромбозу. Збільшення продукції сироваткового амілоїду А (САА) порушує холестеринтранспортні властивості ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Синтез гепатоцитами білків гострої фази, зокрема САА, асоціація САА з ЛПВЩ інгібують естерифікацію холестерином полієнових жирних кислот. Як наслідок, порушуються апоВ-100-ендоцитоз ЛПНЩ і надходження в клітини

ессенціальних ПНЖК [102,106,254]. Можливо, у частини хворих при стиханні гострого періоду запалення, гепатоцити продовжують синтезувати САА, що формує гіперліпідемію II B типу, обумовлює підвищення рівня холестерину в ЛПНЩ, зниження ЛПВЩ, апоА-1, внутрішньоклітинний дефіцит есенціальних ПНЖК, високий вміст САА в тканині атеросклеротичних бляшок. Разом з цим, системна інфекція знижує концентрацію холестерину ЛПВЩ [107,110,113,239].

Гепатотоксична дія мікроорганізмів здатна інгібувати в гепатоцитах синтез лецитин-холестерин-ацилтрансферази і блокувати транспорт в клітини ПНЖК на етапі формування естерифікованого холестерину. Мікробні цитотоксини здатні пригнічувати синтез гепатоцитами апоА-1 і формування саме ЛПВЩ, які здійснюють відтік від клітин вільного холестерину [53,65,104,310].

Таким чином, на думку В. М. Тітова, атеросклероз починається з того моменту, коли клітини перестають поглинати ліпопротеїни низької щільності та в них виникає дефіцит есенціальних полієнових жирних кислот. Інфекційний агент запускає синдром запалення; запалення блокує апоВ-100-рецепторний ендоцитоз ЛПНЩ, а дефіцит ПНЖК і надлишок, що виникає в клітинах, в крові ЛПНЩ трансформують синдром запалення в синдром атеросклерозу.

Гострофазні білки – СРБ, САА, апоА – при атеросклерозі блокують фізіологічні ліганди в ЛПДНЩ і ЛПНЩ, стають їх патофізіологічними лігандами і переадресують потік насичених і ПНЖК від високодиференційних клітин до клітин у вогнищі запалення [89,166,199,200,255,310]. У такій ситуації інфекція є етіологічним чинником атеросклерозу, тоді як патогенетичний механізм один – дефіцит в клітинах і порушення метаболізму есенціальних ПНЖК [106-108,113].

Таким чином, усі найбільш значимі теорії і гіпотези патогенезу атеросклерозу укладаються в рамки двох концепцій. Одна виходить з того, що до розвитку атеросклерозу призводять ліпопротеїни і деякі білки (наприклад, фібриноген плазми крові) і початок атеросклерозу «вноситься» в артеріальну

стінку з крові. Згідно іншої концепції, першопричиною розвитку атеросклеротичного процесу є зміни клітинних, сполучнотканинних та інших структур артеріальної стінки під впливом різних чинників.

Не викликає сумніву і те, що обидві концепції – плазмова і судинна, – тісно переплітаються одна з одною, і лише для зручності освітлення проблеми в цілому деякі питання обговорюються з різних позицій.

1.2. Роль ліпідтранспортної системи в атерогенезі

Численні дослідження, проведені впродовж останніх десятиліть, не залишають сумнівів з приводу впливу порушень ліпідного обміну на розвиток атеросклерозу [1,7,30,70,99,146,179,202,224,243,277,315].

Метаболізм ліпопротеїнів – це складний динамічний і багато в чому до кінця не вивчений процес, що включає як різноманітні переміщення ліпідів і апопротеїнів між окремими класами ліпопротеїнів, так і цілий ряд реакцій, що каталізуються ферментами.

У спрощеному виді внутрішньоклітинний і тканинний метаболізм ліпопротеїнів різних класів можна представити таким чином. Хіломікрони доставляють ліпіди їжі в плазму крові через лімфу. Під впливом позапечінкової ліпопротеїніпази (ЛПЛ), що активується апобелком С-II, хіломікрони в плазмі перетворюються на ремнанти, які захоплюються рецепторами гепатоцитів, що розпізнають поверхневий апобелок E [29,39,206,249]. Ендогенні тригліцериди переносяться ЛПДНЩ з печінки в плазму, де вони, як і хіломікрони, зазнають часткову деградацію до ремнантних ЛПДНЩ, або ліпопротеїнів проміжної щільності (ЛППЩ). У свою чергу, ЛППЩ або захоплюються рецепторами ЛПНЩ, апоЕ, що розпізнають, або апоВ-100, або перетворюються на ЛПНЩ,

апоВ-100, що містять, але вже апоЕ, що не мають [29,40,111,143,154]. У цьому процесі може брати участь печінкова ліпаза. Катаболізм ЛПНЩ протікає двома основними шляхами, один з яких пов'язаний з рецепторами ЛПНЩ, а другий – з печінковою тригліцеридліпазою. Ліпопротеїни високої щільності мають складне походження: їх ліпідний компонент включає або вільний холестерин і фосфоліпіди, що вивільняються при ліполізі хіломікронів та ЛПДНЩ, або вільний холестерин, що поступає з периферичних клітин, тоді як основний апопротеїн ЛПВЩ, апоА-І, синтезується і в печінці, і в тонкому кишечнику [72,86,145,241]. Новосинтезовані частки ЛПВЩ в плазмі представлені підкласом ЛПВЩ₃, але, зрештою, під впливом лецитинхолестерол-ацилтрансферази (ЛХАТ), що активується апоА-І, вони перетворюються на ЛПВЩ₂ [75,86,113,254,265].

Тут доречно нагадати, що функція апопротеїнів не обмежується тільки тим, що вони утворюють з ліпідами розчинні комплекси, що транспортуються кров'ю. Встановлено, що деякі апопротеїни виконують коензимну роль, активуючи окремі реакції ліпідного обміну. Зокрема, апоА-І активує реакцію, здійснювану ЛХАТ [86,193]. В ході цієї реакції, як відомо, відбувається естерифікація вільного холестерину в плазмі крові. Є дані, що реакція ЛХАТ каталізується також апоС-І. АпоС-І виявився необхідним компонентом для реакцій, каталізованих ліпопротеїнліпазами [166,184,195,208].

Нині гіперхолестеринемія вважається визнаним чинником ризику розвитку атеросклерозу. Існує тісний зв'язок між середньою концентрацією загального холестерину в плазмі крові представників населення різних країн та смертністю від коронарної недостатності [33,78,99,138,166,186]. У дослідженнях по первинній профілактиці ішемічної хвороби серця було встановлено, що зниження рівня загального холестерину крові приблизно на 9 % призводить до значного зменшення (на 19 %) частоти розвитку ускладнень ішемічної хвороби серця у чоловіків середнього віку [128,146,157,286,327].

Патогенез гіперхолестеринемії, в першу чергу, обумовлений тим, що навантаження екзогенним холестерином перевищує компенсаторні можливості

регуляторних механізмів метаболізму цього стерину в організмі [40,57,123,162,295,334,356]. Посилений синтез холестерину клітинами органів і тканин супроводжується порушенням швидкості транзиту екзогенного і ендогенного холестерину по шлунково-кишковому тракту. Змінюються швидкість і міра абсорбції холестерину та його похідних з кишечника, утруднюється його трансформація в жовчні кислоти і стероїдні гормони. Погіршуються процеси трансформації холестерину та його похідних у форми нейтральних стеринів і деструкції стеринів, що не абсорбуються, до кінцевих продуктів [9,11,23,29,106,293,319,357,375].

Також, це властиві атеросклерозу специфічні порушення ліпідного обміну : блокада рецепторного поглинання клітинами модифікованих ЛПНЩ і, як наслідок, збільшення поглинання цих атерогенних часток фагоцитами (скевенджер-захват). Блокування рецепторного поглинання ЛПНЩ може бути пов'язано з гіперхолестеринемією, дисліпідемією або недостатньою кількістю специфічних рецепторів, як це спостерігається при спадкових дефектах апоВ-100-рецепторного взаємодії, що зустрічаються при сімейних гіперхолестеринеміях [1,33,51,109,150,176,253]. Як наслідок блокади рецепторного поглинання клітинами атерогенних ліпопротеїнів, збільшується тривалість їх циркуляції в судинному руслі, а, отже, модифікація часток і активне нерепторне захоплення їх функціональними фагоцитами (скевенджер-захват) [42,83,180,340,344].

У своїх дослідженнях Дж. Голдштейн і М. Браун, виявивши рецептори, з якими здатні зв'язуватися і ЛПВЩ, і ЛПНЩ в клітинах усіх тканин, окрім нервової, показали *in vitro* конкуренцію за рецептори між ЛПВЩ та ЛПНЩ [131,167,207,355]. Проте *in vivo* така конкуренція не має місця, оскільки через стінки капілярів з артеріальної крові в тканині проникають тільки ЛПВЩ, а в інтиму артерій з кровотоку проникають тільки ЛПНЩ та ЛПДНЩ без конкуренції з боку ЛПВЩ [41,190,205,234].

Атерогенні властивості ліпопротеїдів крові залежать від відношення загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності.

Відомо, що при гіперхолестеринемії змінюється структура ендотелію : збільшується вміст холестерину і співвідношення холестерин/фосфоліпиди в мембрані ендотеліальних клітин, що призводить до порушення бар'єрної функції ендотелію і підвищення його проникності для ЛПНЩ. В результаті виникає надмірна інфільтрація інтими холестерином в ЛПНЩ [178,204,210]. Слід зазначити, що при пасажі через ендотелій ЛПНЩ піддаються окисленню, і в інтимі проникають в основному окислені форми ЛПНЩ, які самі по собі чинять пошкоджуючу дію на структурні елементи, як ендотелію, так і інтими.

Разом з цим, клініцистам добре відомий факт наявності ішемічної хвороби серця у хворих з нормальним або дещо підвищеним рівнем загального холестерину та ХС ЛПНЩ. За даними ряду дослідників до цієї категорії можна віднести більше 1/3 пацієнтів, а вивчення атерогенності плазми крові у хворих на ішемічну хворобу серця з різним рівнем холестерину показало, що атерогенність плазми підвищена в усіх пацієнтів і не має прямої залежності від рівня холестерину [47,56,227,232,294]. Накопичення ХС ЛПНЩ в мишачих макрофагах при інкубації їх в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця було підвищеним в порівнянні з контролем і не корелювало з вираженістю гіперхолестеринемії [5,280,311].

Одним з пояснень цього протиріччя може бути гіпотеза, згідно якої в результаті еволюції у людини, як біологічного виду, склався особливий вид ліпідного обміну, при якому навіть середній (нормальний) рівень холестерину є потенційно небезпечним в аспекті розвитку атеросклерозу, – цього виключно людського захворювання. Гіпотеза знаходить своє підтвердження в популяційних дослідженнях різних геоетнічних груп населення, а також в експериментальних роботах, які показали, що оптимальним для зв'язування специфічних рецепторів з частками ЛПНЩ являється рівень останніх в межах 2,5-5,0 ммоль/л [5,47,56,128,153,227,268,272,296,345]. Цей рівень ЛПНЩ значно нижче нормального для дорослої людини і відповідає величинам, спостережуваним у новонароджених, вегетаріанців і травоядних тварин [16,45,99,202,274,290,311,324,346]. Мабуть, особлива «напруженість» ліпідного

обміну у людини може бути розплатою за його спосіб життя : особливості харчування, недостатня фізична робота та посилена розумова діяльність, несезонна гормональна і статева активність.

Другим важливим положенням є те, що гіперхолестеринемія не є єдиним порушенням ліпідного обміну і чинником ризику атеросклерозу. Так, зменшення в крові концентрації ХС ЛПВЩ може грати істотну роль в розвитку та прогресі атеросклерозу [7,29,40,149,178,243,261]. Як відомо, частки ЛПВЩ беруть участь в перенесенні холестерину з тканин назад в печінку і тим самим перешкоджають розвитку атеросклеротичного ураження.

Наступним важливим ліпідним чинником ризику патогенезу атеросклерозу може бути підвищена атерогенність самого ХС ЛПНЩ, незважаючи на його нормальний рівень в плазмі крові. У недавніх дослідженнях встановлена неоднорідність фракції ХС ЛПНЩ. Показано, що апо-В100-вмісткі ліпопротеїни неоднорідні, мають 15 різновидів і 3 підкласи : великі легкі (1,02-1,03 г/мл), проміжні (1,03-1,04 г/мл) і маленькі щільні частки (1,04-1,06 г/мл) [169,193,203,204,289]. Маленькі щільні частки найбільш атерогенні і в нормі складають не більше 30 % фракції ЛПНЩ. Для них характерні погана спорідненість до ЛПНЩ-рецепторів, подовження часу перебування в плазмі, здатність пенетрувати ендотелій, наявність електростатичного зв'язку з протеогліканами, низька резистентність до пероксидації [1,330]. Показано, що рівень маленьких щільних часток ЛПНЩ тісно пов'язаний з обміном ліпопротеїнів, багатих тригліцидами (ЛПДНЩ, ЛППЩ) і буває підвищеним у 35 % хворих з комбінованою гіперліпідемією [190,212,215,234,256].

Останніми роками отримано переконливі дані, які свідчать про те, що гіпертригліцидемія є незалежним і істотним чинником ризику виникнення атеросклерозу. Насичені тригліцидами ліпопротеїни (ЛПДНЩ, ЛППЩ) асоціюються з прогресом раннього атеросклерозу [4,11,293,309,360,382]. Підвищення рівня тригліцидів при незначному підвищенні ХС ЛПНЩ і

зниженому рівні ХС ЛПВЩ характерно для метаболічного синдрому і цукрового діабету 2-го типу [42,46,72,98,175,321,339,362].

Як вказувалося вище, атерогенні класи ліпопротеїнів (хіломікрони, ліпопротеїни дуже низької щільності, ремнантні частки і, особливо, ліпопротеїни низької щільності) є потенційно прозапальними чинниками. Навпаки, ліпопротеїни високої щільності мають декілька механізмів захисної від атеросклерозу дії. В першу чергу, ЛПВЩ беруть участь в зворотному транспорті холестерину, коли частки ЛПВЩ захоплюють ХС з мембран клітин, у тому числі і артеріальних, і транспортують його в печінку, де він перетворюється на жовчні кислоти і виводиться з організму [22,213,388]. Крім того, ЛПВЩ перешкоджають розвитку атеросклерозу завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним, антиагрегантним і профібринолітичним властивостям [221,276,303,323,334,348,350]. Низький рівень ЛПВЩ може бути наслідком нездорового способу життя, оскільки ХС ЛПВЩ знижується при палінні, ожирінні, гіподинамії [238,245,312,317,325].

Встановлено, що не лише гіперліпідемія (гіперхолестеринемія і гіпертригліцеридемія), але і дисліпідемія, а саме зміна співвідношення окремих фракцій ліпопротеїнів крові можуть грати істотну роль в процесі атерогенезу.

Виявляється, при збільшенні концентрації як ЛПНЩ, так і ЛПДНЩ (загального холестерину та тригліцеридів), характерне накопичення в крові дрібних, щільних, таких, що легко піддаються окисленню часток ЛПНЩ [136,159,171,336]. Такі модифіковані частки викликають дисфункцію ендотелію. Потрапляючи в субендотеліальний простір, дрібні ЛПНЩ піддаються подальшому окисленню, захоплюються макрофагами, що призводить до накопичення в них ефірів холестерину і, таким чином, беруть участь в утворенні пінистих клітин, які є невід'ємним компонентом атероматозної бляшки. Хімічно модифіковані ліпопротеїди (окислені, глікозилірованні та ін.) здатні запускати аутоімунні реакції [1,38,163,257,298]. Це супроводжується формуванням аутоімунних комплексів, що містять ЛПНЩ, які, у свою чергу, активують макрофаги і ушкоджують ендотеліальні клітини

[2,25,93,132,147,174,225,262]. Крім того, хімічно модифіковані ЛПНЩ (і імунні комплекси, що утримують їх) ефективно стимулюють викид і секрецію моноцитами або макрофагами підвищених кількостей прозапальних з'єднань, що утворилися з них, – цитокінів, включаючи чинник некрозу пухлини альфа (TNF) та інтерлейкін-1 (IL - 1) [155,271,284,363,371,373,386].

Патогенетичний потенціал такої стимуляції при атерогенезі величезний. Цитокіни індукують прилипання лейкоцитів до ендотеліальних клітин, вони сприяють синтезу і секреції ендотелієм з'єднань, що мають прокоагулянтні властивості, а також чинників зростання, сприяючих проліферації гладком'язових клітин (ГМК) [2,31,45,73]. Проліферація ГМК вважається однією з найбільш яскравих характеристик розвитку атеросклеротичного ураження. Було показано, що в умовах *in vitro* проміжні продукти, що утворюються при синтезі холестерину, – ізопреноїди, стимулюють зростання і міграцію цих клітин в інтиму [33,129,234, 265]. Тому лікарські препарати, блокуючі синтез холестерину на етапі утворення мевалоната (інгібітори ключового ферменту синтезу холестерину – ГМГ-КоА-редуктази), пригніблюють проліферацію ГМК і, таким чином, можуть впливати на розвиток атеросклеротичного ушкодження [52,70,154,212,213,354]. Модифіковані ЛПНЩ набувають хемотаксичного ефекту для моноцитів, сприяючи їх прилипанню до ендотелію. Крім того, вони гальмують проліферацію ендотеліальних клітин, яка є механізмом відновлення пошкодженого ендотелію [194,306,341].

В протилежність цьому ліпопротеїни високої щільності стимулюють проліферацію ендотелію і вносять позитивний вклад в нормалізацію його функції [218].

У літературі існують дані щодо окислено-модифікованих ЛПНЩ, які посилюють секрецію ендотеліна-1, гальмують активність NO-синтази і, тим самим, сприяють спазмуванню артерій [59,140,174,219]. При підвищеному рівні ХС ЛПНЩ порушується продукція простацикліну – потужного вазоділататора та інгібітору агрегації тромбоцитів; в той же час ЛПВЩ посилюють його синтез

і секрецію [45,78,102,161,181]. Модифіковані ЛПНЩ знижують активність фібринолізу, пригнічуючи секрецію ендотеліальними клітинами тканинного активатора плазміногену і стимулюючи продукцію цими ж клітинами його інгібітору, посилюючи, таким чином, тромбоутворення [10,26,85,172,198].

Особливо атерогенною формою ЛПНЩ є ліпопротеїн-А, що складається з ЛПНЩ і специфічного апопротеїну-А. Передбачається, що апо-А, будучи за своєю структурою, в значній мірі, подібним до плазміногену, зв'язуючись з його рецепторами на поверхні ендотелію, конкурентно інгібує перетворення плазміногена на плазмін, що також сприяє тромбоутворенню [122,148].

Важливим в патогенезі атеросклерозу є той факт, що характер дисліпідемії має потужний вплив на стан судинного ендотелію. Відомо, що підвищений вміст ЛПНЩ та ЛПДНЩ викликає порушення продукції ендотелієм ендотелійзалежних вазоділататорів, в першу чергу NO, тоді як ЛПВЩ мають протилежну дію [59,101,104,124,182,244]. Більше того, виявилось, що після відміни живлення, що індукує гіперхолестеринемію у тварин, здатність ендотелію продукувати NO відновлюється [131,185]. Можна вважати, що і у людей нормалізація спектру ліпопротеїнів плазми супроводжуватиметься відновленням ендотеліальної функції.

В сучасних уявленнях про причини порушення ліпідного обміну основна увага приділяється змінам ліпопротеїнового спектру крові, де головна роль відводиться змінам апопротеїновому їх складу, а також надмірному надходженню в організм екзогенних ліпідів. Між тим в ланцюжку обміну ліпідів в організмі можна виділити три основні етапи – всмоктування, транспорт у водній фазі позаклітинної рідини і, нарешті, засвоєння тканинами. Останніми роками сформульовано поняття ліпідтранспортної системи [7,22,40,52,74,77,123,380]. При цьому важливе те, що усі вказані компоненти ліпідного обміну – ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцериди – розглядаються як ланки одного ланцюга, який забезпечує доставку ліпідів від тонкого кишківника, або жирової тканини до органів і тканин, що використовують ліпіди.

В той же час, слід звернути увагу, що жирні кислоти, використовувані клітинами, вивільняються тільки на рівні стінки судин [66,75,77,103]. По суті справи ліпопротеїни доставляють тригліцериди тільки до ендотеліальних клітин, де вони розщеплюються до жирних кислот і гліцерину, які надалі використовуються в енергетичному обміні. Останній етап розпочинається з дії на ліпопротеїни ліпопротеїніліпази (ЛПЛ), яка розщеплює основні енергетично значимі ліпіди – тригліцериди на жирні кислоти і гліцерин, які і засвоюються тканинами.

Оскільки при дії ліпопротеїніліпази відбувається розщеплювання тригліцеридів хіломікронів та ЛПДНЩ, то ця реакція набуває особливого значення як початковий ступінь в катаболізмі ліпопротеїнів на рівні тканин [20,25]. Ці взаємодії призводять, у тому числі, до рецепторно-опосередкованому надходженні холестерину в клітину або до його видалення з клітини [103,196,311].

А ргіорі можна припустити, що роль останнього етапу обміну ліпідів являється, якщо не визначальною, то дуже значимою, проте в літературі він представлений недостатньо.

Відомо, що ліпопротеїніліпаза – це фермент, що забезпечує споживання екзогенних жирів тканинами, яка злокалізована на ендотелії судин, до якого «прикріплюється» протеоглікановими ланцюгами гепарансульфата. Фермент в організмі існує у вигляді двох форм – печінкової (гепарин-вивільнена ліпаза печінки) і позапечінкової ліпази. ЛПЛ, або позапечінкова ліпаза, виявляється, головним чином, в жировій тканині і скелетних м'язах, де вона пов'язана з глюкозаміногліканами, злокалізованими на оберненій в провіт судини (люмінальній) поверхні капілярного ендотелію [93]. Фермент активується гепарином і білком апоС-II та пригнічується хлористим натрієм і протамінсульфатом [37,43,120,184]. Ліпопротеїніліпаза активніша в катаболізмі ліпопротеїнів, багатих тригліцеридами, чим печінкова, і гідроліз тригліцеридів відбувається в основному усередині капілярів жирової тканини, скелетних м'язів і серцевого м'яза [91,105].

Як фосфоліпіди, так і апобілок-С-II є кофакторами ЛПЛ. Апо-С-II має специфічну ділянку зв'язування фосфоліпідів, яким він приєднується до ліпопротеїну [288]. Таким чином, хіломікрони та ЛПДНЩ забезпечують фермент, що каталізує їх метаболізм, як субстратом, так і кофакторами.

Здатність ферменту розщеплювати тригліцериди не безмежна, тому надмірне накопичення в плазмі ЛПДНЩ може погіршити видалення хіломікронів. Відносний вміст ЛПЛ в жировій тканині в порівнянні з м'язовою у жінок вище, ніж у чоловіків і корелює з більш високим рівнем холестерину, ЛПВЩ і нижчими значеннями концентрації ЛПДНЩ, що спостерігається у жінок [214,269,292,331,377]. У чоловіків кількість ферменту в жировій тканині підвищується при регулярному споживанні алкоголю, а систематичні фізичні вправи призводять до збільшення змісту ферменту в скелетних м'язах, причому і те, і інше, супроводжується зростанням рівня холестерину ЛПВЩ [164,288,332].

Активність ліпопротеїналіпази в жировій тканині і плазмі низька при дослідженні натще, а в серці та скелетних м'язах – висока. Є виражена кореляція між здатністю тканини включати жирні кислоти триацилгліцеролів, що знаходяться у складі ліпопротеїнів, і активністю ферменту ліпопротеїналіпази [133,287,376,381].

Показано, що, незважаючи на посилення внутрішньо судинного ліполізу при гепаринізації, у інсулінрезистентних пацієнтів відносна реактивність цієї системи була понижена, внаслідок високого початкового рівня активності вільного пулу позапечінкової ЛПЛ та тригліцеридів [3,23,116,134]. Таким чином, гепариновий тест демаскував гіперінсулінемію та інсулінрезистентність, які не виявлялися у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу за показниками інсуліну в сироватці крові. У ліпопротеїновому спектрі постгепаринової сироватки крові був виявлений пік дрібних щільних часток ЛПНЩ, характерний для інсулінрезистентної патології, у тих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, у яких в догепариновій сироватці він не виявлявся [80,84,105,116,134,381].

Запропонована гіпотеза про сольобілізуючу дію гепарину на дрібні щільні ЛПНЩ, які формуються при інсулінорезистентному стані та представлені на ендотелії капілярів інсулінорезистентних хворих [37,43,48,88,98].

Взаємозв'язок інсулінорезистентності, компенсаторної гіперінсулемії та найбільш типових порушень ліпідного профілю представляється наступним чином. При гіперінсуліемії збільшується синтез ЛПДНЩ печінкою. Видалення їх з крові регулюється ферментом позапечінкової ЛПЛ, який у свою чергу знаходиться під контролем концентрації інсуліну в крові [3,386]. При ожирінні, інсуліннезалежному цукровому діабеті і, ймовірно, взагалі при синдромі інсулінрезистентності як печінкова ЛПЛ, так і позапечінкова ЛПЛ жировій тканині виявляються резистентними до дії інсуліну [46,67,209,307]. Поєднання підвищеного синтезу ЛПДНЩ (вторинного по відношенню до гіперінсуліемії) і порушення видалення їх з крові (вторинне по відношенню до дії інсуліну на ЛПЛ) викликає підвищення концентрації ЛПДНЩ та тригліцеридів в плазмі крові [220,235,381].

Порушення функції ЛПЛ сприяє також зниженню вмісту ЛПВЩ в крові [326,353,389]. Крім того, розпад самих ЛПВЩ при гіперінсуліемії прискорений, що має чітку зворотну кореляцію з вмістом інсуліну в плазмі крові натще [321,328,366].

Слід додати ще, що при підвищенні синтезу ЛПДНЩ в печінці вміст ЛППЩ також підвищується. Останні є джерелом ЛПНЩ, найбільш атерогенного класу ліпопротеїнів [4,15,80,169,322,323].

Таким чином, незважаючи на важливу роль ліпопротеїнліпаз (печінкової та позапечінкової) в обміні ліпідів на етапі їх утилізації тканинами, механізми їх регуляції в нормі вивчені недостатньо. Ще в меншій мірі досліджена роль ліпопротеїнліпази в порушенні ліпідного обміну, хоча відомі дані про широкий спектр порушень ліпопротеїнів крові при атеросклерозі й нечисленні відомості, приведені в огляді, про зміни цієї ланки обміну ліпідів. Усе це дає можливість припустити важливу роль порушень ліпопротеїнліпазної активності в патології обміну ліпідів і, відповідно, акцентує увагу на проведення

відповідних досліджень в цьому напрямі, оскільки пригноблення цієї ланки закономірно призводить до гіперліпемії, що є основною ланкою патогенезу атеросклерозу. Експериментальна і клінічна перевірка цієї гіпотези допоможе уточнити та доповнити наші уявлення про патофізіологію ліпідного обміну.

1.3. Участь тучних клітин та гепарину в ліпідному обміні

Інтерес дослідників до властивостей тучних клітин пояснюється тим, що вони, маючи поліфункціональність, є ключовою ланкою дії на метаболічні процеси при будь-яких формах адаптації і патологічних процесів в організмі [13,32,114,135,151,236,302].

На сьогодні розрізняють дві субпопуляції тучних клітин – тучніні клітини слизових оболонки, які характеризуються присутністю триптази і відсутністю хімази, та тканині базофіли сполучної тканини, які містять як хімазу, так і триптазу, розташовуються поблизу кровоносних і лімфатичних судин, в тісному контакті з нервовими закінченнями вегетативної нервової системи [13,17,19,115,301].

Досить давно відомо, що тучні клітини активно залучаються до захисно-приспосовної функції при запаленні, будучи джерелом ряду медіаторів запалення (гістаміну, нейтральних протеаз, простагландинів, лейкотриєнів), здатні ініціювати і підтримувати запальні реакції [6,13,44,49,240]. Гепарин – ключовий компонент гранул мастоцитів, визнаний головним гуморальним агентом в підтримці властивостей реологій крові, в модуляції клітинних відповідей при запальних та імунних процесах, але дуже мало уваги приділяється ролі гепарину в адаптивних і патологічних реакціях організму [43,151,299].

Відомо, що багато хто з цитокінів і хемокінів може активувати нейтрофіли й індукувати експресію молекул адгезії (TNF, IL4, IL14), викликати міграцію нейтрофілів [266,320,373]. В той же час, гепарин тучних клітин має здатність знижувати міграцію нейтрофілів (впливаючи на чинники активації та хемотаксису), продукцію прозапальних цитокінів і CD11b-залежну адгезію лейкоцитів [67,248].

На підставі досліджень фізіологічного стану тканинних базофілів при запальних захворюваннях різних внутрішніх органів, S. H. He [240] висунув гіпотезу про самостимуляцію дегрануляції тучних клітин у разі розвитку патології. Дія різних медіаторів тучних клітин припускає баланс між прозапальним і протизапальним ефектами [63,242,259,278,304,308,364]. Порушення цього балансу призводить до розвитку запальних захворювань.

Роль запалення в патогенезі атеросклерозу відзначається у багатьох дослідженнях останнього десятиліття [2,28,258,342]. Запальний процес при розвитку атеросклерозу за своїм морфологічним виразом має риси імунного запалення, тобто переважання в запальних інфільтратах лімфоцитів і моноцитів/макрофагів [8,38,99,148,285,318,338,360]. Розвиток імунного запалення пов'язують з антигенними властивостями модифікованих ЛПНЩ, імунною відповіддю на антигени судинного походження, а також на антигени вірусної і бактеріальної природи. Встановлено, що лімфоцити, моноцити, макрофаги і тканинні базофіли мігрують в зони накопичення ліпідів в стінках судин [6,10,28,176]. Активація тучних клітин може відбуватися у відповідь на чинники, що беруть участь в імунній запальній реакції – модифіковані ЛПНЩ, білки комплементу (C3a, C5a), моноцитарні хемотаксичні протеїни, моноцитарний запальний пептид, макрофагальний інтерлейкін [44,90,155,240,261,269,300,318].

Під впливом медіаторів тучних клітин відбуваються протеоліз апо-В і агрегація комплексів ЛПНЩ, відновлення клітинного складу стінки судини. У цих процесах особливе значення має гепарин, що має інгібуючі властивості відносно ЛПНЩ [37,43,44,369,374]. Проте порушення балансу медіаторів може

привести до самостимуляції дегрануляції, зміни фенотипу тучних клітин і прогресу захворювання [13,114,115,118,126]. Не випадково деякі дослідники пов'язують розрив атеросклеротичних бляшок коронарних артерій при гострому коронарному синдромі з присутністю активованих макрофагів, Т-лімфоцитів і тучних клітин [114,120,365,368]. Відновлення структури стінки судин і епітеліального вистилання відмічене при експериментальному атеросклерозі у разі підшкірного введення нефракційного гепарину кроликам в дозі 2 мг/кг 2 рази/добу впродовж 6 місяців [152]. Є відомості про успішне лікування атеросклерозу у людей при використанні гепарину у вигляді інгаляцій [330].

Тучні клітини, будучи джерелом ендогенного гепарину, в нормі захищають стінку артерій від атеросклерозу, а коли вони втрачають цю здатність, прискорюються атеросклеротичні зміни. Дійсно, в ліпідних смужках і атеромах було виявлено значне зменшення числа тучних клітин. Результати цих досліджень свідчать не про зменшення популяції мастоцитів в зонах атеросклеротичного ураження, а про збільшення/або збереження її чисельності на рівні незміненої інтим [6,44,279,385]. Збільшення числа тучних клітин в ранніх ліпідних плямах супроводжується зростанням популяції лімфоцитів і моноцитів, а також дегрануючих форм тучних клітин, що свідчить про появу ознак імунного запалення вже на цій стадії атеросклеротичного процесу [19,28,73,365].

За результатами досліджень, проведених рядом авторів, стимуляція дегрануляції тучних клітин щурів у присутності ЛПНЩ супроводжується посиленням їх модифікації з подальшим масивним їх поглинанням макрофагами [28,29,118,302,330]. При цьому апо-В-100 ЛПНЩ зв'язується з гепарином, після чого його руйнують нейтральні протеази (хімаза і карбоксипептидаза-А), а решта ЛПНЩ фіксується на поверхні гранул тучних клітин [58,288,361]. Частиці гранул, навантажені зв'язаними ЛПНЩ, фагоцитуються макрофагами з подальшим накопиченням естерифікованого холестерину і утворенням пінистих клітин в субендотеліальному шарі інтими

артерій [6,28,324,368]. Гепарин тучних клітин утворює великі нерозчинні комплекси з ЛПНЩ, які також поглинаються макрофагами шляхом рецепторно-опосередкованого фагоцитозу з накопиченням холестерину [43,151,299,302].

Незалежно від цих ефектів, що реалізуються за допомогою протеаз і гепарину, огрядні клітини можуть мати протилежний вплив на модифікацію ЛПНЩ. Так, показано, що тучні клітини роблять ЛПНЩ стійкими до окислення за участю іонів Cu^{2+} за допомогою наступного механізму: хімаза тучних клітин здійснює протеолітичну деградацію ЛПНЩ, що веде до звільнення мідьвмісних апо-В-100 пептидів від ЛПНЩ. Це дозволяє невеликим пептидам, що звільнилися, зв'язувати вільні іони міді з утворенням комплексних з'єднань, неактивних в окислювально-відновному відношенні [279]. Крім того, гістамін, що виділяється активованими тучними клітинами, пов'язує іони міді в хелати, тим самим, запобігаючи окисленню ЛПНЩ [148,279].

Головним чинником, що визначає антиатерогенні властивості гепарину, є поліаніонний характер молекули, тобто наявність великого числа негативно заряджених груп, розташованих по ходу лінійних полімерів [117,330]. Виділяючись з активованих тучних клітин в доквілля, гепарин практично відразу утворює комплекси з протеазами (хімазою, триптазою), з якими існував в гранулах, утворюючи структури з високим негативним зарядом і великою молекулярною масою (до 750 кДа). Ці структури мають дуже велику спорідненість до ЛПНЩ, а також до інших основних молекул [44,117,151,368].

За даними Б. А. Умарової [117], при стресових діях на організм важлива роль в стимуляції секреції гепарину тучними клітинами належить появі в кровотоку тромбіну, катехоламінам і адренкортикотропному гормону. Встановлено, що дія адренкортикотропного гормону на секрецію гепарину тучними клітинами не є опосередкованою через стимуляцію продукції глюкокортикоїдів клітинами кори надниркових залоз [43].

Слід зазначити, що вивчення впливу інформаційного навантаження на стан популяції тучних клітин – основного стресогенного компонента сучасного

соціального середовища, показало, що в порівнянні з контролем, у щурів, які піддавалися дії інформаційного навантаження в харчовій ситуації, абсолютне число тучних клітин не змінювалося, тоді як, індекс дегрануляції достовірно зростав. Введення гепарину призводило до нормалізації абсолютного числа тучних клітин і зниження індексу дегрануляції у тварин, що піддавалися дії інформаційного навантаження, що дозволяє констатувати антистресовий ефект гепарину, який виражається в захисті від виснаження медіаторсинтезуючого пулу тучних клітин [6,44].

Таким чином, активовані тучні клітини, виділяючи велику кількість медіаторів, зокрема гепарин, які сприяють окисленню ліпопротеїнів низької щільності та утворенню колагену, можуть мати вагоме значення в розвитку атеросклерозу.

Наведені в даному розділі наукові дані дозволяють зробити наступні висновки: по-перше, поза сумнівом, в патогенезі атеросклерозу вагому роль відіграє гіперхолестеринемія. В основі порушень транспорту ліпідів лежить дисліпопротеїнемія з переважанням ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, що веде до нерегульованого клітинного обміну холестерину, появи так званих пінистих клітин в інтимі артерій, з якими пов'язано утворення атеросклеротичних бляшок.

По-друге, осередкове депонування холестерину стінками артерій пов'язане з порушенням метаболізму холестерину в самій клітині, передусім, з обміном ліпопротеїнів в ній, до яких клітина має специфічні апорецептори. При регульованому обміні постачальниками холестерину в клітину є ліпопротеїни дуже низької та низької щільності (регульований ендцитоз). В разі чого надлишки холестерину після утилізації його клітиною виводяться ліпопротеїнами високої щільності. Проте при спадковій втраті апорецепторів клітиною або їх поломці при переважанні ліпопротеїнів дуже низької щільності та ліпопротеїнів низької щільності над ліпопротеїнами високої щільності регульований обмін холестерину в клітині змінюється нерегульованим

(нерегульований піноцитоз), що веде до накопичення холестерину в клітині. В цьому і полягає атерогенність ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності.

По-третє, патогенез атеросклерозу враховує не лише ті чинники, які сприяють розвитку атерогенної ліпопротеїнемії, але і ті, які ведуть до підвищення проникності мембран стінки артерій. На думку багатьох дослідників, подією, яка починає процес атерогенезу, є ушкодження ендотелію судин. З ним пов'язано надалі накопичення плазмових модифікованих ліпопротеїнів (дуже низької та низької щільності) в пошкодженій інтимі, нерегульоване захоплення атерогенних ліпопротеїнів клітинами інтими, проліферація в ній гладеньком'язових клітин і макрофагів з подальшою трансформацією, які причетні до розвитку всіх атеросклеротичних змін.

Вчетверте, при атеросклерозі порушений не лише обмін холестерину, але і взагалі обмін ліпідів, до складу яких входять фосфоліпіди, нейтральний жир і жирні кислоти. Пригнічення ліполізу в ліпопротеїнах низької щільності порушує поглинання клітинами есенціальних поліненасичених жирних кислот і призводить до надлишку насичених жирних кислот. При блокаді поглинання клітинами ліпопротеїнів низької щільності через апоВ-100 рецепторів, виникають дві проблеми: як клітині жити далі в умовах дефіциту полієнових жирних кислот (життєво необхідних), і як видалити ліпопротеїни низької щільності (основний переносник поліненасичених жирних кислот), які в крові, по суті, стали чужорідними тілами. Неможливість фізіологічного рішення двох цих проблем на рівні цілісного організму і призводить до атеросклерозу.

З точки зору сучасних уявлень, основу патогенезу атеросклерозу складають: порушення транспорту, блокада активного їх поглинання клітинами, внутрішньоклітинний дефіцит, і подальше порушення метаболізму есенціальних поліненасичених жирних кислот.

Особливий інтерес представляють дані щодо участі тучних клітин в метаболізмі ліпопротеїдів. Гранули тканинних базофілів можуть переносити ліпопротеїни низької щільності до макрофагів та гладком'язового комплексу синтетичного типу, індукуючи їх трансформацію в пінисті клітини. Під

впливом протеаз тучних клітин відбувається протеоліз апопротеїну В та агрегація комплексів ліпопротеїнів низької щільності; хімаза мастоцитів викликає протеоліз ліпопротеїнів високої щільності.

Як ми бачимо, хоча і ідентифіковані деякі ключові моменти атеросклеротичних уражень, увесь шлях його розвитку залишається до кінця незрозумілим. Не викликає сумнівів, що порушення з боку ліпідтранспортної системи крові є ключовим компонентом патогенезу атеросклерозу. Проте чому і як відбувається порушення транспорту ліпопротеїнів, що веде до розвитку захворювання, залишається головним нез'ясованим питанням атерогенезу. Відома роль ліпопротеїнліпази в обміні ліпідів, при цьому недостатньо досліджена її роль в механізмах порушень обміну ліпідів при атеросклерозі.

На сьогодні в доступній нам літературних джерелах не знайдено робіт, присвячених системній оцінці кооперації тучні клітини, гепарин, ліпопротеїнліпаза та ліпіди при атеросклерозі. Метою справжньої роботи стала оцінка характеру взаємодії цих компонентів ліпідтранспортної системи в механізмах розвитку гіперліпемії та атеросклерозу.

Основні положення розділу 1 «Етіологія і патогенез атеросклерозу : сучасний стан проблеми (огляд літератури)» опубліковані в наступних друкарських роботах :

1. Котюжинская С. Г. Гепарин: регуляция гемостаза и негемостатические функции / С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 2. – С. 11-17.

2. Котюжинская С. Г. Мастоциты и базофилы в физиологии и патологии / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская // Патологія. – 2006. – Т. 3, № 3. – С. 12-17.

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

4. Котюжинская С. Г. К патогенезу атеросклероза / С. Г. Котюжинская // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3 (ч.2) – С.343-344 (Від експериментальних досліджень до клінічної патофізіології : VI національний Конгрес патофізіологів України з міжнародною участю, 3-5 жовтня, 2012 р., Крим, Сімферопіль-Місхор : тези доп.).

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**2.1. Дизайн дослідження**

Для виконання завдань та досягнення мети дослідження роботу виконували в декілька етапів. На першому етапі у дослідження методом відкритого рандомізованого відбору було включено 645 пацієнтів у віці 40-79 років (середній вік $57,3 \pm 4,7$ років, серед них 300 жінок і 345 чоловіків) з різними нозологічними формами атеросклерозу, що знаходилися на лікуванні в кардіологічному відділенні Одеського обласного клінічного медичного центру в період з 2008 року по 2013 рік.

Другим етапом була поглиблена оцінка стану ліпідтранспортної системи за умов дефіциту та підвищеного вмісту гепарину в крові на клінічних моделях:

- гіпогепаринемії ($n=221$), де рівень гепарину в плазмі крові був нижчим за референтні дані ($>6,0$ МОд./мл), до яких увійшли: 86 – пацієнтів із ішемічною хворобою серця і дифузним кардіосклерозом (група АТ), 81 – особа хвора на ішемічну хворобу серця і дифузний кардіосклероз в поєднанні з гіпертонічною хворобою (група АТ+ГХ) та 54 пацієнти із ішемічною хворобою серця і дифузним кардіосклерозом на тлі цукрового діабету 2 типу (група АТ+ЦД 2 типу);

- гіпергепаринемії ($n=62$), де концентрація гепарину в плазмі крові перевищував референтні показники ($<6,7$ МОд./мл), яку склали: 22 хворих на дифузний гіпертиреоз (група ГТ), 23 пацієнти із залізодефіцитною анемією (група ЗДА) та 17 – хворі на бронхіальну астму алергічного генезу (група БА).

Групу порівняння представлено 153 пацієнтами (87 чоловіків і 66 жінок) віком 47-69 років із ішемічною хворобою серця без клінічно значущих проявів атеросклерозу, які не зверталися за амбулаторною та стаціонарною допомогою протягом року.

До групи контролю увійшли 56 добровольців віком 35-40 років, з них 33 чоловіки і 23 жінки, без ознак атерогенної дисліпідемії та вмістом гепарину в плазмі крові в межах референтних величин.

Для з'ясування патогенетичних механізмів порушень функціонування ліпідтранспортної системи при надлишковому надходженні, споживанні та утилізації жирів, на клінічних моделях з гіпогепаринемією та в групі добровольців проводили загальноприйняті стандартні функціональні тести згідно протоколам клінічних обстежень та біоетичним нормам (протокол комісії з біоетики ОНМедУ № 50-В від 22 листопада 2013 р.) – третій етап дослідження:

- аліментарне жирове навантаження (n=64) за методикою J. R. Patsch (1983);
- харчове вуглеводне навантаження (n=66) за методикою S. Sherman et al. (1976);
- одноразове дозоване фізичне навантаження (n=59) за методикою K. L. Andersen (1971).

До участі в дослідженні були залучені пацієнти, які надали інформаційну згоду.

Наступний етап роботи – експериментальне дослідження – проводили на 105 білих статевозрілих щурах-самцях (3-4 місяців), вагою 200-230 г згідно біоетичним нормам. Для вивчення стану ліпідтранспортної системи при гіперліпідемії та в залежності від функціонального стану тучних клітин було відтворено три експериментальні моделі:

- гіперліпідемія за методом В. Є. Рижкова і В. Г. Макарова (2005), (n=25)
- гіпогепаринемія (n=25) (Ульянов А. М., Тарасов Ю. А., 2000) в умовах атерогенної дієти;

- гіпергепаринемія (n=25) (методика О. О. Данилової, 2008) на тлі гіперліпідемії.

Контрольні тварини (n=30) отримували 0,9 % розчин хлориду натрію в обсязі доз експериментальних груп і знаходилися на стандартному раціоні віварію з вільним доступом до їжі та води.

2.1.1. Характеристика клінічних моделей. Для з'ясування особливостей функціонального стану ліпідтранспортної системи у хворих на атеросклероз різного генезу до дослідження було включено 202 пацієнта з клінічним діагнозом ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз, серед них 96 (47,53 %) жінки та 106 (52,47 %) чоловіків, середній вік яких складав $59,1 \pm 5,7$ року. Гіпертонічною хворобою на тлі ішемічної хвороби серця, дифузного кардіосклерозу страждали 295 чоловік (середній вік $60,3 \pm 3,1$ року), з них 121 (30,63 %) жінок і 174 (69,37 %) чоловіків. До групи хворих ішемічною хворобою серця, дифузним кардіосклерозом та цукровим діабетом 1 і 2 типів увійшли 148 пацієнтів, середній вік яких ($45,9 \pm 12,6$) роки, з них: 83 (56,08 %) жінки та 65 (43,92 %) чоловіків.

З обстежених хворих на атеросклероз переважну більшість склали особи літнього (284 – 44,03 %) і середнього (245 – 37,98 %) віку. Порівняно менше хворих – похилого (84 – 13,02 %) та молодого (32 – 4,97 %) віку. Співвідношення числа жінок та чоловіків – 1,0 : 1,15.

Діагноз цукровий діабет 1 типу або 2 типу був встановлений пацієнтам за 2 роки і більше до початку дослідження. Пацієнти з цукровим діабетом перебували у стадії компенсації і субкомпенсації. Середній рівень глюкози крові натще в групі складав ($7,12 \pm 1,23$) ммоль/л, середня тривалість захворювання була ($10,7 \pm 1,5$) років, у чоловіків ($10,3 \pm 2,3$) років і у жінок ($11,2 \pm 1,3$) років. Статистично значимих відмінностей тривалості діабету між чоловіками і жінками не було.

Клінічна характеристика хворих, залучених до дослідження, представлена в табл. 2.1.

Тривалість ішемічної хвороби серця коливалася у пацієнтів від 6 місяців до 15 років. Доброякісна течія артеріальної гіпертензії спостерігалася у 145 (49,10 %) пацієнтів, злаякісна – у 79 (26,73 %) хворих, гіпертонічний криз спостерігався у 87 (29,47 %) пацієнтів. Давність розвитку артеріальної гіпертензії в усіх обстежених коливалася від 1 року до 34 років, налічуючи в середньому ($16 \pm 1,3$) років.

Таблиця 2.1.

Клінічна характеристика пацієнтів, залучених до дослідження

Клінічні ознаки	ІХС (n=153)		АТ (n=497)		АТ+ЦД (n=148)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ІХС	153	100	488	98,18	148	100
Стенокардія I ФК	96	62,75	49	9,86	8	5,41
Стенокардія II ФК	47	30,72	349	70,22	109	73,65
Стенокардія III ФК	10	6,54	95	19,11	27	18,24
Стенокардія IV ФК	-	-	-	-	5	3,38
Інфаркт міокарду в анамнезі	-	-	164	32,99	52	35,14
Артеріальна гіпертензія	56	36,60	322	64,79	126	85,14
1 ступеню	49	32,03	95	19,11	29	19,59
2 ступеню	7	4,57	193	38,83	75	50,68
3 ступеню	-	-	34	6,84	23	15,54
Хронічна серцева недостатність	28	18,30	27	5,45	101	68,23
Хронічна ішемія нижніх кінцівок	12	7,84	281	56,54	98	66,22
Надлишкова вага тіла	23	15,03	195	39,24	54	36,49

Відомо, що тяжкість та ступінь поширеності атеросклеротичного ураження зростає зі збільшенням кількості чинників ризику, що і визначило

наш вибір груп дослідження. Пацієнти були ранжирувані нами відносно різних патогенетичних факторів порушення транспорту ліпідів при атеросклеротичних ураженнях (табл. 2.2). Як видно з табл. 2.2 основне місце в розвитку атеросклерозу серед патогенних чинників займали дисліпідемія (425 – 87,0 %), артеріальна гіпертензія /гіпертонічна хвороба (270 – 55,92 %) і цукровий діабет 1 або 2 типів (96 – 19,83 %).

При ранжируванні пацієнтів залежно статі відзначалося переважання дисліпідемії (ДЛП) у жінок в порівнянні з чоловіками (49,53 % проти 38,47 %). Частота артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) були приблизно на однаковому рівні. Стосовно співвідношення наявності чинників ризику між групами дослідження (АГ) та групою порівняння (ІХС) слід зауважити, що частота дисліпідемії та артеріальної гіпертензії були майже однаковими, в той час як ступінь наявності цукрового діабету переважала у хворих на дифузний кардіосклероз.

Таблиця 2.2

Співвідношення чинників ризику виникнення атеросклерозу у хворих дослідних груп, (n=798)

Пацієнти		Чинники ризику					
		ДЛП		АГ		ЦД	
	стать	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ (n=645)	ч	252	39,07	174	26,98	65	10,08
	ж	324	50,23	121	18,76	83	12,87
Всього		576	89,30	295	45,74	148	22,95
ІХС (n=153)	ч	58	37,91	34	22,22	5	3,27
	ж	73	47,71	22	14,38	11	7,19
Всього		131	85,62	56	36,60	16	10,46
РАЗОМ		707	88,60	351	43,98	164	20,55

Відповідно за рівнем загального холестерину (ЗХС) в плазмі крові, пацієнти розподілялися наступним чином: з нормохолестеринемією (ЗХС < 5,2

ммоль/л) – 15,23 %, з пограничною гіперхолестеринемією (ЗХС до 6,2 ммоль/л) – 29,56 %, високою гіперхолестеринемією (ЗХС більше 6,2 ммоль/л) – 55,21 %. Таким чином, велика частина хворих мала підвищений рівень загального холестерину.

За рівнем фракції холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНП) досліджувані розподілилися таким чином: з прийнятним вмістом (ХС ЛПНП < 3,4 ммоль/л) – 13,46 %, з пограничним рівнем (ХС ЛПНП 3,4-4,1 ммоль/л) – 60,23 %, з підвищеним рівнем (ХС ЛПНП > 4,1 ммоль/л) – 26,31 %.

Розподіл хворих за рівнем тригліцеридів (ТГ) був представлений в наступному вигляді: нормотригліцеридемія (ТГ < 1,7 ммоль/л) спостерігалася у 43,66 %, погранична (ТГ 1,7-4,5 ммоль/л) – у 45,51 % та високий рівень тригліцеридів (ТГ > 4,5 ммоль/л) відзначався у 10,83 % обстежених.

Відповідно до рівня фракції холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВП) виявили 40,21 % пацієнтів з нормальним вмістом ліпопротеїнів (ХС ЛПВП > 1,00 ммоль/л), з помірно зниженим (ХС ЛПВП = 0,8-0,99 ммоль/л) – 33,28 % та 26,51 % хворих мали значне його зниженням (ЛПВП < 0,8 ммоль/л).

Аналіз вище наведеного ліпідного спектру хворих свідчив, що усі пацієнти, які увійшли до нашого дослідження, належали до категорії хворих з вираженими порушеннями ліпідтранспортної системи, в вигляді гіперліпемії та дисліпідемії різного класу.

Для оцінки ступеню та характеру змін функціонального стану ліпідтранспортної системи на клінічних моделях гіпергепаринемії було залучено 62 хворих. Вибірку хворих на дифузний гіпертиреоз склали 22 пацієнти, середній вік яких був дещо вищий, ніж у 17 хворих на бронхіальну астму і склав $43,4 \pm 9,6$ років ($44,2 \pm 10,5$ роки – у чоловіків та $42,6 \pm 8,7$ роки – у жінок) проти $39,7 \pm 14,1$ років ($38,0 \pm 15,3$ років – у чоловіків та $41,4 \pm 13,0$ року – у жінок) відповідно. Співвідношення осіб чоловічої і жіночої статі в обох групах було порівнянне: при гіпертиреозі 16 (72,71 %) чоловіків і 6 (27,32 %) жінок, а

при бронхіальній астмі – 11 (68,70 %) і 6 (31,32 %) відповідно. Групу хворих на залізодефіцитну анемією склали 16 (69,61 %) жінок, середній вік $35,7 \pm 7,5$ років і 7 (30,42 %) чоловіків, середній вік $44,3 \pm 8,7$ років.

Діагноз дифузний гіпертиреоз ставився на підставі характерних клінічних симптомів та результатів гормонального обстеження ($\text{TТГ} < 0,4$ мЕд/л, $\text{T}_4 > 156$ нмоль/л і $\text{сT}_4 > 22,0$ пмоль/л).

Діагноз залізодефіцитна анемія ставився у разі зниження $\text{Hb} < 120$ г/л (ВООЗ, 2001 р.), наявності гіпохромії еритроцитів ($\text{ЦП} < 0,85$), при рівні сироваткового заліза < 12 ммоль/л.

Критеріями виключення з дослідження були наступні клінічні стани: гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт, перенесені в останні 3 місяці, тяжкі порушення серцевого ритму, недостатність кровообігу III ст., гострі артеріальні тромбози, регулярний прийом статинів, тяжка артеріальна гіпертензія (з систолічним артеріальним тиском вище 210 мм рт. ст. та діастолічним артеріальним тиском вище 120 мм рт. ст.), ЦД 2 типу в стадії декомпенсації, тиреотоксикоз важкого ступеня, наявність токсичної аденоми, прийом йодовмісних або тиреостатичних препаратів, хронічні захворювання у стадії декомпенсації, важкі захворювання печінки та нирок, гострі захворювання протягом останнього місяця, вагітність, лактація, онкопатологія, психіатричні захворювання.

2.1.2. Експериментальне моделювання порушень транспорту ліпідів. Вивчення стану ліпідтранспортної системи при гіперліпідемії та в залежності від функціонального стану тучних клітин проводили на 105 білих статевозрілих щурах-самцях (3-4 місяців), вагою 200-230 г згідно біоетичним нормам. Для цього було відтворено три експериментальні моделі.

Гіперліпідемію відтворювали за методом В. Є. Рижкова і В. Г. Макарова (2005), де тваринам ($n=25$) одноразово протягом 21 доби вводили внутрішньошлунково, через зонд, атерогенну харчову суміш, яка містила

30 % соняшникової олії, 2,5 % холестерину і 0,12 % метилурацилу (з розрахунку 1 мл жирового навантаження на 100 г маси тіла) [93].

Моделювання умов гіпогепаринемії (n=25) відтворювали введенням щурам блокатора гепарину – протамін сульфату (фірма «Індар», Україна), внутрішньом'язово, в дозі 1 мг/100 г маси тіла двічі на добу протягом 21 доби (метод А. М. Ульянова та Ю. А. Тарасова, 2000) в умовах атерогенної дієти [116].

Дослідження змін ліпідтранспортної системи за умов гіпергепаринемії (n=25) проводили при хронічному введенні (21 доба) водного розчину гепарину (фірма «Біолік», Україна), внутрішньом'язово, в дозі 50 МОд./кг на тлі гіперліпідемії [23].

Дози препаратів обрані на підставі літературних даних щодо діапазону їх фармакологічної активності у дослідних тварин [17,93,134,152,311].

Контрольні тварини (n=30) отримували 0,9 % розчин хлориду натрію в обсязі доз експериментальних груп і знаходилися на стандартному раціоні віварію з вільним доступом до їжі та води.

Після закінчення 21 дня тварин виводили з експерименту під ефірним наркозом. Робота виконана з дотриманням всіх правил і міжнародних рекомендацій Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, щодо використання їх в експериментальних роботах [27].

Проводили забір крові, яка стабілізувалася цитратом натрію. Забирали брижі і аорту для морфологічних досліджень.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Біохімічні методи дослідження. Об'єктом дослідження була кров з ліктьової вени. Плазму крові, узятую з ліктьової вени, отримували

центрифугуванням цільної крові протягом 20 хвилин при 2500 об./хв. і температурі 4⁰ С. Отриману після центрифугування плазму негайно заморожували і зберігали при -70⁰ С. В якості антикоагулянта використали 0,1 % ЕДТА.

Для отримання цитратної плазми венозну кров швидко змішували з цитратом натрію в співвідношенні 9: 1 та центрифугували впродовж 10 хв. при 2000 об./хв.

Дослідження ліпідного спектру крові. Вміст у плазмі крові загального холестерину та його фракцій визначали ферментативним методом за А. М. Клімовим (1999) на автоаналізаторі «Dixion Totus» (Росія) за допомогою ферментативних діагностичних наборів фірми «Simko Ltd» (Україна). Рівень ХС ЛПВЩ визначали в супернатанті після осадження з плазми ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ сумішшю фосфоровольфрамата натрію з 0,5 М хлоридом магнію. Вміст ХС ЛПДНЩ обчислювали за формулою W. T. Friedwald et al. (1972):

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ХС ЛПНЩ}) \quad (2.1)$$

Концентрацію тригліцеридів в плазмі крові визначали ензиматичним колориметричним методом М. Флетчера (1968).

Значення тригліцеридів, загального холестерину та його фракцій виражали в ммоль/л.

Для оцінки ступеню ризику виникнення атеросклерозу розраховували коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою А. М. Клімова (1999):

$$\text{КА} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2.2)$$

Для оцінки жирнокислотного статусу визначали концентрацію жирних кислот методом газової хроматографії за методикою F. Marangoni (2004) на хромато-мас-спектометрі Agilent MS D 1100 ("Hewlett Packard", США) [281]. В крові ідентифікували 8 жирних кислот, з них 2 – насиченого ряду – пальмітинова і стеаринова, 6 – ненасиченого ряду: мононенасичена – олеїнова та 5 поліненасичені, з них дві ω-6: лінолева і арахідонова, три – ω-3: α-ліноленова, ейкозапентаєнова (ЕПК) і докозагексаєнова кислоти (ДГК).

Кров для визначення забирали з пальця. Просочували кров'ю хроматографічний папір, який потім поміщали в скляну пробірку. Додавали 1 мл 3N соляної кислоти в метанолі і інкубували на водяній лазні при 90⁰ С впродовж однієї години. Після закінчення інкубації в пробу додавали 2 мл дистильованої води, 2 мл насиченого розчину хлориду калію і двократно екстрагували 2 мл гексану. Екстракти об'єднували і після центрифугування кінцеву пробу вводили до хромато-масс-спектометра для розділення метилових ефірів жирних кислот проби. Списи хроматограм проб, що вивчалися, ідентифікували за часом утримування. Кількісну оцінку проводили шляхом виміру висот і площ піків компонентів та визначення їх долі (у відносних відсотках) в загальній сумі висот і площ піків. Для ідентифікації метилових ефірів жирних кислот в пробі використовували хімічно чисті препарати метилових ефірів жирних кислот (фірма "Simko Ltd", Україна).

Для оцінки групової дії жирних кислот додатково визначили сумарний вміст усіх насичених (НЖК), ненасичених (ННЖК), поліненасичених (ПНЖК) та ω -3 поліенових жирних кислот, у зв'язку з особливим значенням цього показника в стратифікації ризику розвитку серцево-судинних патологій.

Активність ліпопротеїнліпази (ЛПЛ) плазми крові визначали титруванням за методом T. Olivecrona (1992) в модифікації В. М. Тітова (2003) [105]. Показником активності ферменту була кількість звільнених жирних кислот з тригліцеридів протягом 1 години (ммоль/л/год).

У ході досліджень нами проводилася оцінка ефективності ліполізу плазмових тригліцеридів *in vivo* за методом І. А. Олійник (2003). З цією метою використали плазму крові до і після гепаринової навантаження (доза 50 МОд./кг). Про ефективність ліполізу судили за різницею концентрацій тригліцеридів в крові:

$$\Delta TG = TG_1 - TG_2, \quad (2.3)$$

де TG_1 – концентрація тригліцеридів до введення гепарину

TG_2 – концентрація тригліцеридів через 15 хв. після введення гепарину.

Коефіцієнт ефективності ліполізу (КЕЛ) розраховували за формулою Ю. В. Фролової та співав. [91] :

$$\text{КЕЛ} = \Delta\text{TГ} / \text{ферментативна активність ЛПЛ} \quad (2.4)$$

Вміст гепарину в плазмі крові визначали метахроматичним методом, ґрунтованим на зміні максимуму спектру поглинання розчину гепарину з толуїдиновим синім за методом А. П. Чернишової в модифікації А. Л. Берковського та співав. [124]. Метод чутливий до присутності 10 мкг або 1 МОд. гепарину в 1 мл плазми крові.

Для біохімічних досліджень застосовували набори науково-виробничої фірми «Simko Ltd» і фірми «Біомарк» (м. Львів).

2.2.2. Фізіологічні методи дослідження. Для з'ясування патогенетичних механізмів порушень функціонування ліпідтранспортної системи при надлишковому надходженні, споживанні та утилізації жирів, на клінічних моделях з гіпогепаринемією та в групі добровольців проводили загальноприйнятні стандартні функціональні тести згідно з протоколами клінічних обстежень та біоетичними нормами (протокол комісії з біоетики ОНМедУ № 50-В від 22 листопада 2013 р.). Оцінювали ліпідний спектр крові, жирнокислотний її склад та активність ліпопротеїнліпази в певні часові межі.

Харчове вуглеводне навантаження (стандартний тест на толерантність до глюкози) за методикою S. Sherman et al. проводили натще шляхом навантаження водним розчином глюкози в дозі 75 г глюкози на 200 мл води, який випивався пацієнтами протягом 5 хв.

Точки забору та дослідження зразків крові : 0 – натще (через 12 год. після останнього прийому їжі), 2 – через 1 год. після навантаження та 3 – через 2 години після навантаження.

Аліментарне жирове навантаження за методикою J. R. Patsch здійснювалася шляхом прийому натще 20 % вершків (з розрахунку 65 г

емульгованого жиру на 1 м^2 поверхні тіла) з 50 г білого хліба впродовж 5 хв. Калорійність – 1300 ккал.

Точки забору та дослідження зразків крові: 0 – натще, 1 – через 3 год. після навантаження та 3 – через 6 год. після навантаження.

Для розрахунку дози жирового навантаження в групі обстежуваних вимірювали зріст та вагу за формулою Мостелера (1987) розраховували площу поверхні тіла:

$$\text{ППТ} = \text{вага (кг)} \times \text{зріст (см)} / 3600 \quad (2.5)$$

При проведенні одноразових жирових харчових навантажень здійснювався клінічний контроль за станом обстежуваних. Оскільки якісний склад харчового тесту був фізіологічним, то в усіх відзначалася добра їх переносимість, не було яких-небудь патологічних змін в стані й самопочутті, а також побічних ефектів.

Дозоване фізичне навантаження проводилось в вигляді безперервної однократної проби навантаження за методикою К. L. Andersen (1971) на велоергометрі фірми «Shiller» (Швейцарія) впродовж 20 хв. в режимі педалювання 60-65 об./хв. у положенні сидячи до досягнення частоти серцевих скорочень 95 % і вище від максимальної для віку пацієнтів частоти.

$$\text{ЧСС}_{\text{max}} = 220 - \text{вік пацієнта} \quad (2.6)$$

Це забезпечувало точність потужності (75 Вт), що задавалася, і, відповідно, постійну задану інтенсивність навантаження [92].

Точки забору та дослідження зразків крові: 0 – перед навантаженням, 2 – протягом перших 5 хв. після фізичного навантаження та 3 – через 3 год. після його припинення. Протягом цього періоду обстежувані не приймали їжу, їх рухівна активність була обмежена.

2.2.3. Морфологічні методи дослідження. Для оцінки морфофункціональної активності тучних клітин та гістологічного дослідження

забирали брижу і фрагменти аорти щурів. Гістологічні зрізи для морфологічних досліджень готували за загальноприйнятою методикою, після чого їх фарбували гематоксиліном і еозином, якісне забарвлення на ліпіди проводили суданом чорним В. Дослідження препаратів проводили світлооптично під мікроскопом МБС-6 при збільшенні в 200 та 400 разів.

Для оцінки морфофункціональної активності тучних клітин відбирали зразки тканин брижі та готували плівкові препарати: зразок занурювали в 0,1 % розчин формаліну на 1 хв. для попередньої фіксації, далі підсушували на фільтрувальному папері, за допомогою препаративних голок розтягували на знежиреному спиртом предметному склі до повного прилипання. Фіксували впродовж 30 хв. в 0,1 % розчині формаліну. Після фіксації препарати промивали 30 хв. холодною проточною водою і висушували при кімнатній температурі. Для визначення тучних клітин плівкові препарати фарбували толуїдиновим синім (0,1 % водним розчином, рН 2,0). Після забарвлення препарати знежирювали і зневоднювали, послідовно промиваючи в 70 %, 96 %, 100 % етанолі, суміші толуолу з 100 % етанолом в рівних об'ємах і в 100 % толуолі. Забарвлені препарати заливали канадським бальзамом і накривали покривним склом. Тучні клітини підраховували в 10 полях зору (ок. x 10, об. x 20).

Оцінка морфофункціонального стану тучних клітин проводилась на підставі багатофакторного аналізу, який включав визначення кількості мастоцитів та їх секреторної активності (індексів насиченості та дегрануляції) за методикою Д.П. Лінднера і співавт. [55].

За ступенем метахромазії клітини в кожній популяції розподіляли на чотири групи:

- тип А – «дуже темні», насичені гепарином клітини, щільно заповнені інтенсивно забарвленими гранулами; окремі гранули і ядро невиразні;
- тип Б – «темні» клітини, в яких можна розрізнити окремі гранули і в яких злегка виділене ядро;

- тип С – «світлі» клітини, де-не-де заповнені добре помітними гранулами з менш інтенсивним забарвленням та з виразно виділеним ядром;
- тип Д – «дуже світлі», спустошені клітини з невеликою кількістю забарвлених гранул.

Секреторну активність тучних клітин оцінювали за двома критеріями: по ступеню гранулярного насичення гепарином та індексу дегрануляції.

Індекс насичення (ІН) визначався відношенням усіх темних клітин (великі клітини з ярко вираженою метахроматичною зернистістю) до усіх світлих (клітини, які мають слабке гомогенне забарвлення і добре виражене ядро).

$$\text{ІН} = x \times A + y \times B / z \times C + d \times D, \quad (2.7)$$

де А, Б, С, Д – ступінь грануляції тучних клітин;

x, y, z, d – кількість тучних клітин з різним ступенем грануляції;

Дегранулярну активність тучноклітинної популяції оцінювалася за здатністю клітин до дегрануляції. Клітинам з неактивною мірою дегрануляції привласнювалася 0 ступінь, мастоцитам з 1-2 гранулами за межами клітини – 1 ступінь, з кількістю гранул від 3 до 10 – 2 ступінь, при сильній (тотальній) дегрануляції – 3 ступінь. Індекс дегрануляції (ІД) оцінювали як відношення кількості дегранульованих клітин до загальної кількості аналізованих клітин та розраховували за формулою:

$$\text{ІД} = a \times 0 + b \times 1 + v \times 2 + r \times 3 / 100, \quad (2.8)$$

де 0, 1, 2, 3 – ступінь дегрануляції тучних клітин;

a, б, в, г – кількість тучних клітин з різним ступенем дегрануляції;

100 – число тучних клітин, в яких проводили підрахунок.

2.3. Статистичні методи дослідження.

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили за загальноприйнятими в експериментальній та клінічній медицині методах з використанням пакету програм "Microsoft Excel - 2000" [54,60]. Результати оброблялися параметричними методами варіаційної статистики і представлені у вигляді середніх арифметичних значень і помилки середніх значень ($M \pm m$). Критичний рівень вірогідності відмінностей між середніми значеннями в групах визначали за t-критерієм Ст'юдента, оцінюючи ймовірність отриманих результатів на рівні значущості не менше 95 % ($p < 0,05$) [60].

Для оцінки кореляційних взаємовідносин між показниками застосовувався лінійний кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r) [54].

Основні положення розділу 2 "Матеріали і методи дослідження" опубліковані в наступних друкарських роботах :

1. Котюжинская С. Г. Экспериментальное моделирование атеросклероза: перспективы и трудности / С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 1. – С. 178-183.

2. Котюжинская С. Г. Экспериментальное моделирование атеросклероза / С. Г. Котюжинская // XII чтения им. В. В. Подвысоцкого : науч. конф., 23-24 мая, 2013 г., Одесса : тез. докл. – Одеса, 2013. – С. 48-49.

Розділ 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ
У ХВОРИХ НА АТЕРОСКЛЕРОЗ**

Відповідно до сучасних даних в патогенезі атеросклерозу бере участь декілька груп чинників : дисліпідемія, дисфункція ендотелію, окислювальний стрес, порушення коагуляційної системи, процеси запалення, порушення вуглеводного обміну [3,4,11,45,57,211,223,306,342]. При всій різноманітності етіології атеросклерозу, на думку більшості дослідників, найважливішими є два чинники: порушення проникності стінки судин і порушення ліпідно-білкового обміну [9,90,163,130,203,355]. В першому випадку значення мають усі можливі причини первинних ушкоджень і деградації судинної стінки: інфекції, гіпертонія, інтоксикації, цукровий діабет, вікові зміни і так далі [12,15,42,99,120,128,161]. Але існує певна їх спільність – усі вони провокують порушення обміну ліпідів, що, у свою чергу, сприяє ушкодженню стінок судин [31,45,119,155,170,246,285].

Питання про те, чи можна це вважати слідством не лише етіологічної багато чинності атеросклерозу, але і безліч його патогенетичних форм, або ж різні етіологічні чинники є проекцією на загальні патогенетичні механізми, залишається найбільш дискусійним. Так, до теперішнього часу не до кінця вивчені межі можливих змін окремих показників ліпідтранспортної системи залежно від нозологічних форм захворювань, віку і статі пацієнтів, що і було завданням першого етапу нашого дослідження.

3.1. Характеристика ліпідного складу крові хворих на атеросклероз

Аналіз ліпідного складу плазми крові у 196 хворих ішемічною хворобою серця і дифузним кардіосклерозом (група АТ) без супутніх патологій, середній вік яких складав $59,1 \pm 5,7$ року, серед них 91 (46,43 %) жінка і 105 (53,57 %) чоловіків, виявив атерогенний характер змін з боку ліпідтранспортної системи у осіб обох статей (табл. 3.1). Так, незважаючи на незначне підвищення концентрації ЗХС у жінок (на $12,18 \pm 0,13$ %) відносно даних контрольної групи і знаходячись в межах фізіологічної норми (до 5,2 ммоль/л), відзначалося значне зменшення концентрації ХС ЛПВЩ (на $26,35 \pm 0,26$ %) на тлі достовірного збільшення кількості ХС ЛПДНЩ та помітного підвищення рівня ХС ЛПНЩ.

Таблиця 3.1.

Середні показники ліпідного обміну пацієнтів з атеросклерозом
в залежності від статі, (M \pm m)

Показники ммоль/л	жінки		чоловіки	
	контроль (n=23)	АТ (n=91)	контроль (n=33)	АТ (n=105)
ЗХС	4,68 \pm 0,16	5,24 \pm 0,93	4,88 \pm 0,12	5,83 \pm 0,42
ХС ЛПВЩ	1,67 \pm 0,13	1,23 \pm 0,17*	1,59 \pm 0,17	1,01 \pm 0,15*
ТГ	1,20 \pm 0,09	1,26 \pm 0,15	1,35 \pm 0,16	1,42 \pm 0,13
ХС ЛПНЩ	2,48 \pm 0,14	3,93 \pm 0,37*	2,59 \pm 0,12	3,37 \pm 0,88
ХС ЛПДНЩ	0,76 \pm 0,03	1,02 \pm 0,04*	0,87 \pm 0,09	1,14 \pm 0,20
КА, од.	1,99 \pm 0,44	3,26 \pm 0,92	2,37 \pm 0,25	4,38 \pm 1,15*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи.

Слід зауважити, що концентрація ТГ у жінок, хворих на атеросклероз, залишалася на рівні контрольних величин, тоді як у осіб чоловічої статі спостерігалася тенденція до підвищення рівня ТГ в плазмі крові відносно показників контрольної групи. Відмічали у чоловіків і більше виражені зміни з боку ЗХС (на $20,03 \pm 2,47$ %) та ХС ЛПВЩ ($36,48 \pm 2,31$ %), тоді як ступінь змін показників ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ відносно групи контролю була рівнозначною в обох групах пацієнтів.

Про ступінь атерогенного характеру змін ліпідтранспортної системи свідчила динаміка КА, яка істотно перевищувала показники контролю у осіб чоловічої статі (в 1,8 рази) і у меншій мірі – у жінок (в 1,6 рази).

Таким чином, динаміка змін холестерину та його ліпідних фракцій у хворих на атеросклероз носила односпрямований характер, незалежно від приналежності пацієнтів до статі, і проявлялася у вигляді помірної гіперхолестеринемії, яка поєднувалась з високими рівнями ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ на тлі зниження концентрації ХС ЛПВЩ, що узгоджується з даними інших дослідників [127,212,353]. Усе це дозволяє констатувати атерогенний характер змін ліпідтранспортної системи у пацієнтів даної групи.

Порівнюючи зміни окремих показників ліпідного спектру у жінок різних вікових груп, спостерігали підвищення рівня ЗХС в усіх вікових групах при максимальному збільшенні концентрації в групі 60-69 років відносно групи 40-49 років, де відмічали виражену гіпохолестеринемію (табл. 3.2). Аналогічна динаміка простежувалася з боку ТГ і ХС ЛПДНЩ відносно вікових груп. Звертало на себе увагу максимальне збільшення концентрації ХС ЛПНЩ у віковій групі 50-59 років. Зниження концентрації ХС ЛПВЩ спостерігалось в усіх вікових групах, але зміни були рівнозначними відносно першої вікової групи. Згідно з літературними даними, зниження саме рівня ХС ЛПВЩ з віком є найнесприятливішим чинником в розвитку атеросклерозу, чим підвищення в сироватці крові рівня атерогенних ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ [5,11,30,35,69,234,315].

Таблиця 3.2.

Показники ліпідного спектру крові пацієток з атеросклерозом різних вікових груп, (M±m)

Показники, ммоль/л	вікові групи			
	40-49 років (n=19)	50-59 років (n=26)	60-69 років (n=27)	70-79 років (n=19)
ЗХС	3,65±0,38	5,08±1,15	5,37±0,50*	5,04±0,39*
ХС ЛПВЩ	0,94±0,37	1,13±0,12	1,01±0,22	1,06±0,10
ТГ	0,78±0,30	1,27±0,68	1,47±0,56	1,36±0,48
ХС ЛПНЩ	2,24±0,34	3,44±0,96	3,99±0,51*	3,40±0,68
ХС ЛПДНЩ	0,36±0,14	0,68±0,31	0,62±0,16*	0,62±0,12*
КА, од.	2,88±0,17	3,81±0,84	4,48±0,46*	4,08±0,69

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно групи 40-49 років.

Таким чином, найбільш виразні порушення з боку ліпідтранспортної системи відмічали у жінок вікової групи 60-69 років, що може бути наслідком припинення безпосереднього впливу естрогену, як на ліпідний обмін (зниження концентрації ХС ЛПВЩ), так і на судинну стінку в постменопаузний період, що призводять надалі до розвитку ендотеліальної дисфункції і дисліпідемії, які на сьогодні визнаються багатьма вченими одними з основних ланок патогенезу атеросклерозу [9,34,57,170,336].

У чоловіків, згідно з нашими даними, стан ліпідного профілю характеризувався тенденцією до збільшення концентрації ЗХС відносно вікових параметрів, на тлі позитивної динаміки з боку ХС ЛПВЩ і ТГ (табл. 3.3). Так, вірогідно зменшувався рівень ТГ у вікових групах 60-69 років і 70-79 років відносно групи 40-49 років, і відзначалася тенденція до збільшення концентрації ХС ЛПВЩ в усіх вікових групах.

Таблиця 3.3.

Показники ліпідтранспортної системи пацієнтів з атеросклерозом в залежності від віку, (M±m)

Показники, ммоль/л	вікові групи			
	40-49 років (n=21)	50-59 років (n=31)	60-69 років (n=33)	70-79 років (n=20)
ЗХС	4,79±0,19	5,37±1,24	5,36±1,31	5,02±0,18
ХС ЛПВЩ	1,04±0,10	1,08±0,12	1,05±0,10	1,08±0,11
ТГ	1,42±0,53	1,35±0,14	1,24±0,22*	1,14±0,13*
ХС ЛПНЩ	3,19±1,08	3,65±1,05	3,61±0,84	3,40±0,41
ХС ЛПДНЩ	0,62±0,24	0,66±0,22	0,56±0,16	0,52±0,18
КА, од.	3,57±0,10	4,11±0,07*	4,03±0,31	3,58±0,34

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно групи 40-49 років.

Оцінивши характер змін ХС ЛПНЩ у чоловіків хворих на атеросклероз, констатували, що в групі 60-69 років рівень ліпідів цього класу був найвищим відносно інших вікових груп, тоді як концентрація ХС ЛПДНЩ досягала максимальних величин в групі 50-59 років. Слід зазначити, що у чоловіків до 70-79 років знижувався і рівень ХС ЛПДНЩ, і ХС ЛПНЩ, що відбивалося на динаміці КА. Так, величини КА в групах 40-49 років і 70-79 років були однаковими і низькими відносно інших вікових груп.

При порівнянні показників ліпідного обміну у чоловіків і жінок вікової групи 40-49 років звертала увагу наявність розвитку атеросклеротичного процесу на фоні гіпохолестеринемії у жінок та показників холестерину в рамках норми у чоловіків. При цьому концентрація ТГ і ХС ЛПДНЩ у чоловіків була вища в 2 рази, чим у жінок, а рівень ХС ЛПНЩ відрізнявся між собою слабо. Ступінь атерогенності ліпідного спектру плазми крові повністю відбивали концентрація ХС ЛПВЩ і величина КА, які були нижчі у жінок в цій віковій групі.

Аналіз даних ліпідного спектру вікової групи 50-59 років обох статей показав, що у жінок концентрація ЗХС була нижча, ніж у чоловіків і знаходилася в рамках референтних величин (5,08 проти 5,2 ммоль/л), а у чоловіків була дещо вищою, і в окремих випадках перевищувала 7,34 ммоль/л. Важливо відмітити, що при невеликих відмінностях рівнів ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ у чоловіків і жінок цього віку, концентрація ТГ і ХС ЛПВЩ була вища у жінок. Коефіцієнт атерогенності, як і в попередній віковій групі, був нижчий у жінок.

Необхідно відмітити, що у віці 60-69 років основні порушення ліпідного складу крові більшою мірою проявлялися у жінок, ніж у чоловіків. Так, при рівних рівнях ЗХС спостерігалася збільшення концентрації ТГ на 18,54 %, підвищення ХС ЛПНЩ на 10,52 % і зниження концентрації ХС ЛПВЩ в порівнянні з показниками у чоловіків. Величина КА демонструвала виражений атерогенний характер порушень ліпідтранспортної системи у жінок цієї вікової групи, відносно чоловіків.

Що стосується групи 70-79 років, то, як у жінок, так і у чоловіків спостерігалася тенденція до зниження ступеню атерогенності ліпідного спектру крові в порівнянні з віковими групами 50-59 років та 60-69 років. Найбільші зміни відмічали у жінок з боку ТГ, ЗХС ЛПДНЩ і КА, тоді як у чоловіків вище залишався рівень ХС ЛПНЩ. При цьому концентрації ЗХС і ХС ЛПВЩ досягали практично однакових величин у обох статей.

Оцінивши динаміку ліпідного профілю в усіх вікових групах, констатували, що групами ризику прогресу атеросклерозу у жінок є вік 60-69 років, а у чоловіків – 50-59 років.

Таким чином, вивчивши стан ліпідного складу плазми крові у хворих на ішемічну хворобу серця і дифузний кардіосклероз залежно від віку і статі, відмічали порушення як прямого, так і зворотного транспорту холестерину у тих і інших осіб, що виражалося в підвищенні рівнів ЗХС і ТГ, збільшенні вмісту в них ЛПНЩ та ЛПДНЩ при відповідному зниженні концентрації ЛПВЩ. Слід зауважити, що у жінок у віці 40-49 років дифузний кардіосклероз

частіше розвивався на тлі вираженої гіпохолестеринемії, а у чоловіків – концентрація холестерину не перевищували показники норми.

3.2. Характеристика ліпідного складу крові у хворих на атеросклероз в поєднанні з гіпертонічною хворобою

Розвиток атеросклерозу супроводжується виникненням гіпертонічної хвороби, при цьому зв'язок між цими патологічними станами неоднозначний. Відомо, що артеріальна гіпертензія сприяє розвитку атеросклерозу і додатково підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. На сьогодні, рядом вчених доведена ушкоджуюча дія на ендотелій гемодинамічного удару, який активує ферменти ліпідного окислення і вивільнення інтерлейкінів, ендотеліна-1, збільшуючи тим самим вазоконстрикцію судин [9,15,87,223,270]. При цьому посилюються процеси міграції і проліферації гладком'язових клітин судин, синтез і розпад колагену [4,22,176]. В умовах ліпідного навантаження ці процеси набувають патологічного характеру, сприяючи дисфункції ендотелію, що є одним з провідних механізмів атеросклерозу [29,57,119,168,372].

Нами проаналізований стан ліпідтранспортної системи у 301 людини, хворої на ішемію міокарда і дифузний кардіосклероз, ускладнений гіпертонічною хворобою (середній вік $60,3 \pm 3,1$ року), з них – 122 (40,53 %) жінки і 179 (59,47 %) чоловіки. Отримані дані свідчили про порушення з боку ліпідтранспортної системи з різним ступенем проявів, як у чоловіків, так і у жінок відносно контрольних показників (табл. 3.4). Найбільш виразні зміни з боку ліпідного спектру спостерігали у жінок. Передусім, це проявлялося в

достовірному підвищенні вмісту в крові ХС ЛПНЩ (на 44,75 %) і зменшенні концентрації ХС ЛПВЩ (на 47,78 %).

Таблиця 3.4.

Середні показники ліпідного обміну хворих на атеросклероз з гіпертонічною хворобою в залежності від статі, (M±m)

Показники ммоль/л	жінки		чоловіки	
	контроль (n=23)	АТ+ГХ (n=122)	контроль (n=33)	АТ+ГХ (n=179)
ЗХС	4,68±0,16	5,29±1,03	4,88±0,12	5,09±1,05
ХС ЛПВЩ	1,67±0,13	1,13±0,08*	1,59±0,17	1,05±0,08*
ТГ	1,20±0,09	1,51±0,15	1,35±0,16	1,61±0,67
ХС ЛПНЩ	2,48±0,14	3,59±0,68*	2,59±0,12	3,40±0,82
ХС ЛПДНЩ	0,76±0,03	0,71±0,21	0,87±0,09	0,65±0,28
КА, од.	1,99±0,44	3,71±0,50*	2,37±0,25	3,87±1,02

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи.

Разом з цим спостерігали збільшення концентрації ТГ на 25,83 % відносно показників контролю. Такі несприятливі зміни супроводжувалися виразним збільшенням атерогенного потенціалу крові – КА збільшувався в 1,8 рази.

У пацієнтів-чоловіків також були виявлені виразні проатерогенні зрушення ліпідтранспортної системи. В той же час у них виявлена тенденція до помірного прояву несприятливих змін в порівнянні з пацієнтами-жінками відносно показників контрольної групи, що проявилось менш виразним збільшенням вмісту ТГ (на 11,11 %), тенденцією до збільшення ЗХС і менш істотним збільшенням рівня ХС ЛПНЩ (на 31,27 %). При цьому концентрація ХС ЛПВЩ достовірно зменшувалася (в 1,5 рази), що відбивалося і на рівні КА, його показники збільшувалися в 1,6 рази.

Таким чином, порушення з боку ліпідтранспортної системи у хворих на атеросклероз в поєднанні з гіпертонічною хворобою носили односпрямований характер та проявлялися у вигляді помірної гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії при незначному підвищенні рівня ХС ЛПНЩ на тлі зниження концентрацій ХС ЛПВЩ незалежно від приналежності пацієнтів до статі.

При ранжируванні пацієнтів даної групи за віком і статтю відмічали різноспрямовані зміни в ліпідному складі плазми крові. Зіставлення даних, отриманих в чотирьох вікових групах у жінок, показало, що найбільш виражені проатерогенні зрушення ліпідтранспортної системи відмічали у віковій групі 60-69 років (табл. 3.5). Так, спостерігали значне збільшення рівня ЗХС (на 63,29 %) і максимальне підвищення концентрації ХС ЛПНЩ (в 1,5 рази) відносно контрольних даних, зниження рівня ХС ЛПВЩ на 56,07 %.

Таблиця 3.5.

Показники ліпідного спектру крові пацієток з атеросклерозом в поєднанні з гіпертонічною хворобою різних вікових груп, (M±m)

Показники, ммоль/л	вікові групи			
	40-49 років (n=24)	50-59 років (n=36)	60-69 років (n=39)	70-79 років (n=23)
ЗХС	5,02±0,98	5,51±1,04	5,57±0,94	5,25±1,07
ХС ЛПВЩ	1,12±0,10	1,01±0,09	1,07±0,13	1,06±0,10
ТГ	1,39±0,38	1,71±0,12*	1,65±0,05*	1,43±0,57
ХС ЛПНЩ	3,13±0,88	3,56±0,98	3,71±0,74	3,69±0,74
ХС ЛПДНЩ	0,67±0,11	0,73±0,28	0,75±0,19	0,69±0,26
КА, од.	3,69±0,73	4,07±0,89	4,27±0,80	3,86±1,03

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно групи 40-49 років.

При цьому рівень ХС ЛПДНЩ залишався на рівні контрольних показників. В той же час в результаті статистичного зіставлення цих показників

у вікових групах достовірних відмінностей між ними виявлено не було. Статистично значимі зміни відзначалися тільки з боку концентрації ТГ в групах 50-59 років і 60-69 років відносно вікової групи 40-49 років.

Що стосується інших вікових груп, то простежувалася тенденція підвищення вмісту ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та КА залежно від вікової категорії, за винятком групи 70-79 років. Слід зазначити, що, незважаючи на однакову спрямованість змін, ступінь їх проявів був меншим в порівнянні з хворими у вікових групах 50-59 років і 60-69 років. При цьому концентрація ХС ЛПВЩ у них залишалася на рівні вікової групи 60-69 років.

Аналіз динаміки змін показників ліпідного спектру крові у жінок хворих на атеросклероз у поєднанні з гіпертонічною хворобою свідчив про поступове формування атерогенних порушень в ліпідтранспортній системі залежно від віку, з підвищенням рівнів загального холестерину, тригліцеридів і зниженням показників ХС ЛПВЩ. При цьому порушення в ліпідному спектрі крові формувалися в двох напрямках: у одних відбувалося переважне підвищення ЗХС зі зниженням показників ХС ЛПВЩ (групи 40-49 років і 70-79 років), у інших відзначалося виразне підвищення рівня ТГ з паралельним зниженням ХС ЛПВЩ (групи 50-59 років і 60-69 років) відносно контрольних показників.

Дослідження показників ліпідного спектру у чоловіків, що страждають ішемічною хворобою серця і дифузним кардіосклерозом на фоні гіпертонічної хвороби залежно від віку, дало наступні результати (табл. 3.6). В усіх вікових групах відмічали підвищення концентрації ЗХС відносно контрольних величин ($4,88 \pm 0,12$ ммоль/л). Найбільш високим рівень ЗХС спостерігали з боку пацієнтів вікової групи 60-69 років в порівнянні з даними інших груп, перевищуючи показники контрольної групи на 7,38 %. У вікових групах 40-49 років і 50-59 років показники були практично рівні, не відзначалося і разючої різниці з рівнем ЗХС в групі пацієнтів віком 70-79 років.

Таблиця 3.6.

Показники ліпідтранспортної системи пацієнтів з атеросклерозом і гіпертонічною хворобою, (M±m)

Показники, ммоль/л	вікові групи			
	40-49 років (n=21)	50-59 років (n=47)	60-69 років (n=42)	70-79 років (n=24)
ЗХС	5,04±0,89	5,03±0,91	5,24±0,97	5,08±1,02
ХС ЛПВЩ	1,04±0,08	1,05±0,10	1,06±0,09	1,08±0,07
ТГ	1,47±0,53	1,61±0,71	1,78±0,66	1,60±0,75
ХС ЛПНЩ	3,35±0,68	3,32±0,69	3,49±0,81	3,24±0,83
ХС ЛПДНЩ	0,65±0,26	0,67±0,30	0,67±0,29	0,60±0,24
КА, од.	3,87±0,81	3,79±0,84	3,98±0,96	3,79±1,03

Аналогічна динаміка відзначалася і з боку ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ відносно показників добровольців. При цьому достовірного зниження сироваткової концентрації ХС ЛПДНЩ усередині вікових груп не спостерігалось, хоча зменшення їх рівня відносно контролю склало в середньому 33,85 %. Максимальні зміни кількості ХС ЛПНЩ відмічали в групі 60-69 років, а мінімальні – у віковій групі 70-79 років.

Рівень тригліцеридів зазнавав рівнозначні і незначні зміни від показників контрольної групи у пацієнтів-чоловіків в усіх вікових групах. Так, підвищення концентрації в 1,11 рази відмічали у чоловіків у вікових групах від 50 до 59 років, тоді як в групі 40-49 років ступінь підвищення концентрації ТГ складав 1,08 рази.

Тенденція зниження рівня антиатерогенного класу ліпопротеїнів мала зворотну залежність від вікового рангу – зі збільшенням віку пацієнтів ступінь падіння концентрації ХС ЛПВЩ був менше, але статистично значимих відмінностей усередині вікових груп не зафіксували.

Звертав на себе увагу факт зростання КА в порівнянні з показниками контролю. Слід зазначити, що більшою вираженістю атерогенності

характеризувалися зміни у вікових групах 40-49 років і 60-69 років, де показник КА збільшувався на 63,29 % і 67,93 % відповідно, тоді як у вікових групах 50-59 років і 70-79 років зміни були менш виражені (в середньому на 59,91 %).

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчив про порушення ліпідтранспортної системи у чоловіків хворих на ішемічну хворобу серця і дифузний кардіосклероз у поєднанні з гіпертонічною хворобою, які проявлялися у вигляді підвищення ХС ЛПНЩ і помірного зниження концентрації ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПВЩ на фоні нормального вмісту холестерину в плазмі крові. Проте слід зазначити, що для пацієнтів-чоловіків даної групи була не характерна статистично достовірна залежність динаміки показників ліпідного спектру від віку.

Для комплексної оцінки стану ліпідтранспортної системи у хворих атеросклерозом різної нозології ми провели порівняльний аналіз пацієнтів цих груп залежно від віку і статі. Проведені нами дослідження виявили, що вміст ЗХС був трохи вищий за референтні величини в усіх групах, за винятком пацієнток групи АТ, де відзначалося мінімальне значення ЗХС ($4,79 \pm 0,18$ ммоль/л) (рис. 3.1). Так, найбільший рівень ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ у пацієнток з атеросклерозом (60-69 років), тоді як аналогічна динаміка показників спостерігалася у пацієнток групи АТ+ГХ в молодшому віці (50-59 років).

Спостерігалася значне підвищення фракції ХС ЛПНЩ в усіх групах обстежених відносно референтних величин, на тлі помірного зростання рівня ХС ЛПДНЩ і зниження ХС ЛПВЩ, хоча величини залишалися в межах допускних норм. Рівень ТГ сироватки крові був в межах допускних норм, хоча і досягав найбільших значень ($1,47 \pm 0,55$ ммоль/л) у пацієнток у віці 60-69 років групи АТ.

Концентрація ХС ЛПВЩ істотно не відрізнялася, як між нозологічними формами патології, так і віковими групами у пацієнток, виняток становила група хворих АТ віком 40-49 років, де ХС ЛПВЩ був мінімальним ($0,94 \pm$

0,27 ммоль/л), хоча усі величини були в межах нижньої межі референтних одиниць.

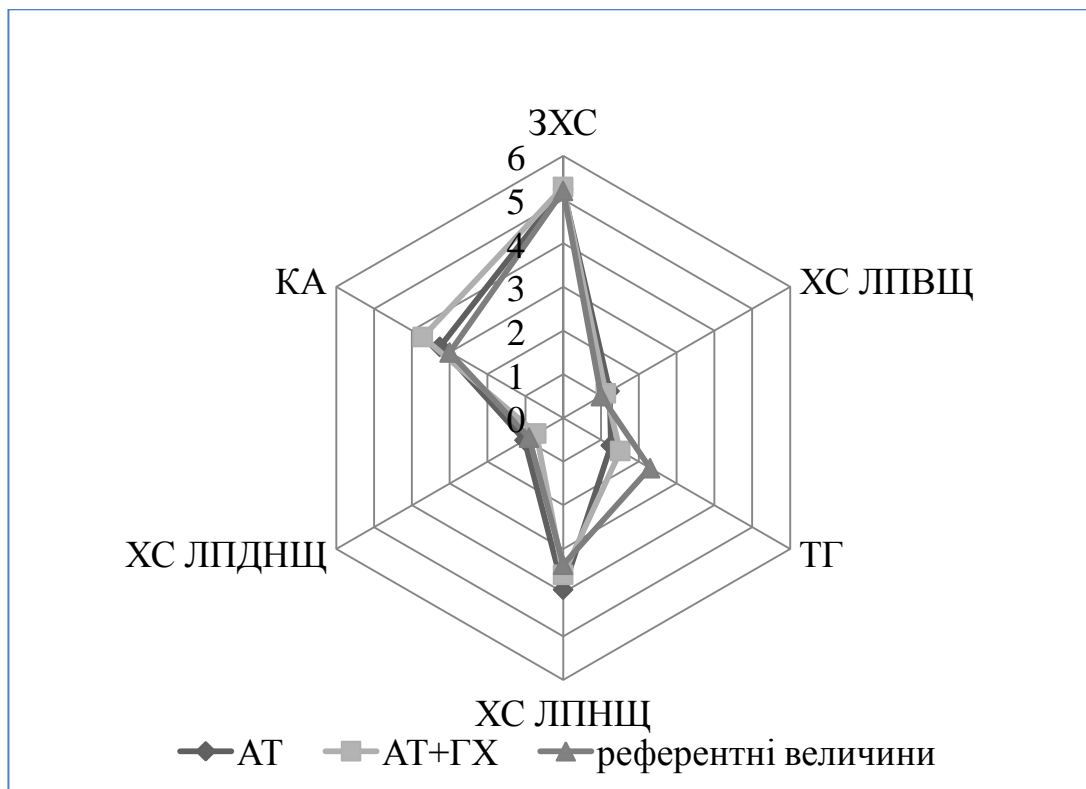


Рис. 3.1. Характеристика ліпідного спектра крові пацієток жіночої статі, ммоль/л.

Звертав на себе увагу факт прогресуючого зростання КА у жінок обох обстежуваних груп.

На підставі кореляційно-регресійного аналізу показників ліпідного обміну у жінок хворих на ішемічну хворобу серця і дифузний кардіосклероз нами була встановлена пряма залежність між ЗХС і вмістом ХС ЛПВЩ в перших трьох вікових групах, при чому з віком коефіцієнт кореляції достовірно знижувався ($r = 0,78$; $r = 0,52$; $r = 0,37$, відповідно, $p < 0,05$) і був відсутній взаємозв'язок в старшій віковій групі. У пацієток з атеросклерозом в поєднанні з гіпертонічною хворобою цей взаємозв'язок спостерігався тільки в групах 50-59 років і 60-69 років и був слабким ($r = 0,34$ і $r = 0,33$; $p < 0,001$), в інших вікових групах – був відсутній.

Кореляційний зв'язок холестерину з тригліцеридами і тригліцеридів з ХС ЛПДНЩ спостерігався тільки в двох вікових групах у хворих на атеросклероз – у віці 40-49 років носив негативний характер ($r = -0,35$ і $r = -0,77$; $p < 0,05$), а у віковій групі 70-79 років – позитивний ($r = 0,56$ і $r = 0,34$; $p < 0,02$), на відміну від пацієток з атеросклерозом на тлі гіпертонічної хвороби, де взаємозв'язок ЗХС і ТГ був позитивний в усіх вікових групах ($r = 0,77$, $r = 0,64$ і $r = 0,81$; $p < 0,05$, відповідно), в той час як в групі 40-49 років був відсутнім. Відмічали наявність сильного зв'язку між ТГ та ХС ЛПДНЩ в групі 60-69 років ($r = 0,67$) і помірного в групах 50-59 років і 70-79 років ($r = 0,57$ і $r = 0,55$; $p < 0,05$, відповідно). Односпрямований позитивний вектор спостерігали як у пацієток АТ, так і АТ+ГХ з боку взаємозв'язку КА з ХС ЛПНЩ в усіх вікових групах, але найбільш сильний відзначали у хворих обох груп у віці 40-49 років ($r = 0,86$ і $r = 0,90$; $p < 0,05$, відповідно).

Аналіз показників ліпідтранспортної системи у чоловіків (рис. 3.2) показав, що на відміну від пацієнтів, що страждають на атеросклероз в поєднанні з гіпертонічною хворобою, в яких в усіх вікових групах спостерігалася помірна гіперхолестеринемія, за винятком пацієнтів 70-79 років з гіпохолестеринемією, у хворих на атеросклероз гіпохолестеринемія відзначалася в першій віковій групі, а максимальні значення – у віці 60-69 років.

Динаміка тригліцеридів носила зворотній характер: у хворих з атеросклерозом на тлі гіпертонічної хвороби відзначалася тенденція до збільшення рівня ТГ залежно від віку пацієнтів, а для хворих з атеросклерозом – зниження. Так, максимальні величини спостерігали у віці 50-59 років, а мінімальні – 70-79 років.

Концентрація ХС ЛПДНЩ знижувалася у пацієнтів з різною нозологією залежно від віку, тоді як вміст ХС ЛПНЩ мав тенденцію до збільшення у пацієнтів до 60-69 років, а потім знижувався у пацієнтів 70-79 років як з атеросклерозом, так і з атеросклерозом на тлі гіпертонічної хвороби від

($3,61 \pm 0,84$) до ($3,40 \pm 0,41$) ммоль/л та від ($3,49 \pm 0,81$) до ($3,24 \pm 0,83$) ммоль/л, відповідно.

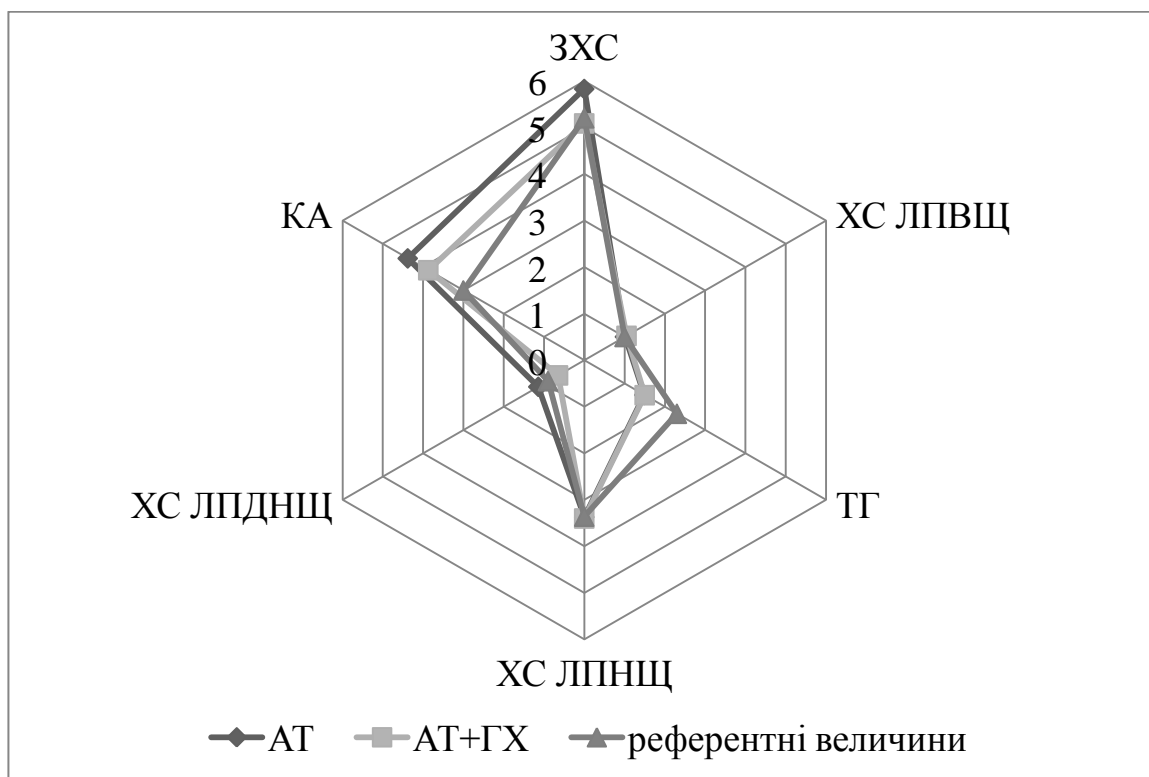


Рис. 3.2. Характеристика ліпідного спектра крові пацієнтів чоловічої статі, ммоль/л.

Рівень антиатерогенних ХС ЛПВЩ достовірно не змінювався між віковими і нозологічними групами. Звертало увагу максимальне підвищення величини КА в одній віковій групі (60-69 років) як у хворих на атеросклероз з гіпертонічною хворобою, так і без неї ($4,03 \pm 0,91$ і $3,98 \pm 0,95$ ммоль/л, відповідно). КА пацієнтів-чоловіків значно не відрізнялися між собою, але був вищий за верхні межі допустимої норми.

Кореляційний аналіз показників ліпідного спектру цих нозологічних груп показав наявність дуже сильних зв'язків між КА і ХС ЛПНЩ в усіх вікових групах у чоловіків ($r = 0,88$, $r = 0,86$; $p < 0,05$), хоча з віком тіснота зв'язку зменшувалася.

Звертала увагу відсутність негативних закономірностей в парах показників, що зіставлялися, на відміну від пацієток-жінок з цією ж нозологією. Дуже сильний взаємозв'язок спостерігався між ТГ і ХС ЛПДНЩ та КА і ХС ЛПДНЩ ($r = 0,93$ і $r = 0,95$; $p < 0,05$) у пацієнтів у віці 40-49 років з атеросклерозом, проте був сильним у пацієнтів з атеросклерозом і гіпертонічною хворобою ($r = 0,76$ і $r = 0,75$; $p < 0,05$) в тій же віковій категорії. Необхідно відмітити відсутність взаємозв'язків цих показників в групі хворих на атеросклероз у віці 60-69 років, проте у пацієнтів того ж віку з атеросклерозом на тлі гіпертонічної хвороби простежувалися помірні зв'язки ЗХС з ТГ, ТГ з ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ з ХС ЛПДНЩ ($r = 0,51$, $r = 0,63$ та $r = 0,62$; $p < 0,05$, відповідно).

Таким чином, отримані в результаті комплексного аналізу дані виявили різноспрямовані порушення ліпідтранспортної системи у хворих на атеросклероз у поєднанні з гіпертонічною хворобою залежно від віку і статі. Групами ризику прогресування атеросклерозу є вік 60-69 років у обох статей. Встановлено, що у жінок, хворих на дифузний кардіосклероз, ускладнений гіпертонічною хворобою, спостерігалася більше виражена дисліпідемія, що проявлялася в вигляді гіперхолестеринемії, збільшення кількості ХС ЛПДНЩ, чим у чоловіків того ж віку. При цьому вміст ХС ЛПВЩ зазвичай залишався в межах норми у обох статей, а з боку рівнів тригліцеридів та ХС ЛПНЩ у чоловіків спостерігалася підвищення їх концентрації відносно жінок.

Порушення в ліпідному спектрі крові формувалися в двох напрямках: у одних пацієнтів відбувалося переважне підвищення загального холестерину зі зниженням показників ХС ЛПВЩ, у інших відзначалося виразне підвищення рівня тригліцеридів з паралельним зниженням ХС ЛПВЩ, що є результатом функціональних порушень ліпідтранспортної системи, які проявляються у вигляді дисбалансу між прямим і зворотнім транспортом холестерину.

3.3. Стан ліпідного профілю хворих на атеросклероз в поєднанні з цукровим діабетом

Вивченню патогенезу порушень ліпідного обміну при цукровому діабеті та методам його корекції присвячена велика кількість робіт [12,46,122,187,221,232,307]. Проте, питання про ступінь і характер порушень з боку ліпідтранспортної системи при цукровому діабеті залишаються актуальними. Відомо, що виражена декомпенсація вуглеводного обміну при цукровому діабеті супроводжується транзиторними порушеннями ліпідного обміну, які зменшуються або навіть нормалізуються при повній компенсації діабету [88,292].

На думку більшості авторів, атеросклероз коронарних судин у хворих цукровим діабетом (ЦД) зустрічається в 70 % випадків, причому вражаються саме коронарні судини, а не аорта [3,127,159,227]. У патогенезі атеросклерозу однією з основних умов ініціації атеросклеротичного процесу є наявність різного ступеню порушення ліпідного обміну. Дисліпідемія майже постійно поєднується з порушенням вуглеводного обміну [48,142,218].

Відомо, що гіперглікемія викликає гіперінсулінемію, а високий рівень інсуліну, збільшуючи синтез ефірів холестерину в судинній стінці, сприяє більш ранньому виникненню та прогресу атеросклерозу [67,84,306]. У схильності до розвитку атеросклерозу велике значення має характерний для цукрового діабету процес глікозулювання різних білків, у тому числі і в ЛПНЩ, і активація вільно-радикального окислення мембран клітин ендотелію [45,98,275].

Нами проведений аналіз стану ліпідтранспортної системи у 148 пацієнтів з клінічним діагнозом ішемічна хвороба серця і дифузний кардіосклероз ускладнений цукровим діабетом. Вибірку склали 54 хворих з цукровим діабетом 1 типу, середній вік пацієнтів $55,7 \pm 8,5$ років (24 чоловіки і 30 жінок)

та 94 чоловіка з цукровим діабетом 2 типу, середній вік яких $40,4 \pm 1,6$ років (37 чоловіків і 57 жінок).

Згідно з отриманими даними у хворих на атеросклерозом у поєднанні з ЦД 1 типу спостерігалось достовірне підвищення рівня ЗХС (на 11,76 %) в порівнянні з показниками контрольної групи, відзначалося значне зменшення концентрації ХС ЛПВЩ (на 79,56 %) на тлі тенденції до збільшення кількості ХС ЛПДНЩ і помітного підвищення рівня ХС ЛПНЩ (табл. 3.7). Зміст ТГ в плазмі крові зростав в 1,71 рази. Звертав на себе увагу факт збільшення КА більш ніж в 2 рази в порівнянні з показниками контролю.

Таблиця 3.7.

Показники ліпідного обміну хворих на атеросклероз в поєднанні з цукровим діабетом, ($M \pm m$)

Показники, ммоль/л	контроль (n=56)	АТ+ЦД 1 типу (n=54)	АТ+ЦД 2 типу (n=94)
ЗХС	$4,68 \pm 0,16$	$5,34 \pm 0,12^*$	$6,51 \pm 0,19^* **$
ХС ЛПВЩ	$1,67 \pm 0,13$	$0,93 \pm 0,05^*$	$1,05 \pm 0,02^*$
ТГ	$1,20 \pm 0,09$	$2,07 \pm 0,13^*$	$2,78 \pm 0,16^* **$
ХС ЛПНЩ	$2,48 \pm 0,14$	$2,97 \pm 0,12^*$	$4,43 \pm 0,21^* **$
ХС ЛПДНЩ	$0,76 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,17$	$1,96 \pm 0,06^* **$
КА, од.	$1,99 \pm 0,44$	$4,70 \pm 0,13^*$	$5,37 \pm 0,23^*$

Примітки: * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни між групами.

Що стосується пацієнтів з ЦД 2 типу, то порушення ліпідного спектру характеризувалися більше вираженими змінами відносно показників здорових добровольців. Концентрація ЗХС збільшувалася на 36,19 % відносно контрольних даних. Разом з цим зростала, більш ніж в 2 рази, концентрацію ТГ. При цьому вміст ХС ЛПДНЩ збільшувався в 2,58 рази, а кількість ХС ЛПНЩ збільшувалася на 78,63 % відносно контрольних показників. Зміни з боку ХС ЛПВЩ склали 59,05 % нижче даних контролю. Виваженість атерогенного

характеру змін з боку ліпідтранспортної системи відбивав коефіцієнт атерогенності, який збільшувався в 2,69 рази.

При порівняльному аналізі стану ліпідного складу крові у пацієнтів з атеросклерозом залежно від типу цукрового діабету відмічали односпрямований атерогенний характер змін. Показники ЗХС і ТГ у хворих дифузним кардіосклерозом у поєднанні з ЦД 2 типу були вищі в 1,2 разу і 1,3 разу даних хворих з ЦД 1 типу, відповідно. Гіпертригліцеридемія у хворих на тлі ЦД 2 типу була пов'язана з підвищенням вмісту ХС ЛПДНЩ, який перевищував відповідний показник у пацієнтів з ЦД 1 типу в 3,15 разу ($p < 0,05$). В той же час у хворих з ЦД 1 типу концентрація ХС ЛПНЩ в 1,53 разу ($p < 0,05$) була вища за показники у пацієнтів з ЦД 2 типу. Дефіцит антиатерогенного класу ХС ЛПВЩ був вищий в групі хворих з ЦД 1 типу на 12,90 %. При цьому коефіцієнт атерогенности на 12,76 % перевищував показники пацієнтів з ЦД 2 типу в порівнянні з групою хворих на ЦД 1 типу.

Таким чином, нами встановлено, що у хворих на дифузний кардіосклероз з цукровим діабетом зміни ліпідтранспортної системи зводилися до дисліпідемії з явищами гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії не залежно від типу діабету. При цьому гіпертригліцеридемія у хворих з ЦД 1 типу була пов'язана з підвищенням вмісту ХС ЛПНЩ, а у пацієнтів з ЦД 2 типу – зі збільшенням концентрації ХС ЛПДНЩ на тлі вірогідного дефіциту ХС ЛПВЩ.

Другий етап аналізу був пов'язаний з вивченням співвідношень між показниками ліпідтранспортної та вуглеводної систем. Хворі з цукровим діабетом були розділені на пацієнтів з вираженою гіперглікемією (рівень глюкози перевищував 6,6 ммоль/л) і хворих з нормоглікемією на тлі ремісії / прийому препаратів (рівень глюкози 5,5 ммоль/л).

Аналіз отриманих результатів показав неоднозначний характер змін показників ліпідтранспортної системи (табл. 3.8). Так, рівень ТГ знаходився в рамках верхньої межі норми і вірогідно не відрізнявся в обох групах хворих.

Таблиця 3.8.

Показники ліпідного обміну хворих атеросклерозом з цукровим діабетом
в залежності від рівня глюкози крові, (M±m)

Показники, ммоль/л	нормоглікемія (n=36)	гіперглікемія (n=58)
ЗХС	4,72±0,21	5,69±0,23*
ХС ЛПВЩ	1,35±0,08	1,12±0,03*
ТГ	2,75±0,20	2,76±0,18
ХС ЛПНЩ	2,69±0,34	3,35±0,16*
ХС ЛПДНЩ	0,93±0,05	0,81±0,09
КА, од.	3,27±0,11	4,20±0,53*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни між групами.

В той же час у хворих з гіперглікемією концентрації ЗХС та ХС ЛПНЩ були вірогідно підвищені (на 20,55 % та 24,53 %, відповідно) на тлі вираженого збільшення КА в 1,29 рази.

З боку зміни вмісту ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ спостерігалася зворотна тенденція – їх рівень був вищий у хворих з нормальним вмістом глюкози в крові на 20,53 % проти 14,81 % відповідно.

Отримані результати свідчили про те, що порушення ліпідтранспортної системи у хворих на дифузних кардіосклерозом з цукровим діабетом залежать від рівня глікемії крові і проявляються порушенням більшою мірою зворотнього транспорту холестерину при гіперглікемії, а прямого транспорту – на тлі нормальних показників глюкози в крові.

Отже, гіперглікемія є одним з чинників ризику порушення ліпідного обміну і розвитку атеросклерозу у хворих з цукровим діабетом, що узгоджується з даними інших дослідників [48,67,84,127,221], а її корекція є одним з найбільш дієвих шляхів його профілактики. Нормалізація глікемії може призводити як до зниження рівня ЗХС крові, так і до відновлення інших

ланок ліпідтранспортної системи, що необхідно враховувати при веденні таких пацієнтів.

Порівняння показників ліпідтранспортної системи у хворих на дифузний кардіосклероз на тлі цукрового діабету залежно від типу патологічного стану і рівня глюкози в крові виявило різноспрямовану динаміку (рис. 3.3).

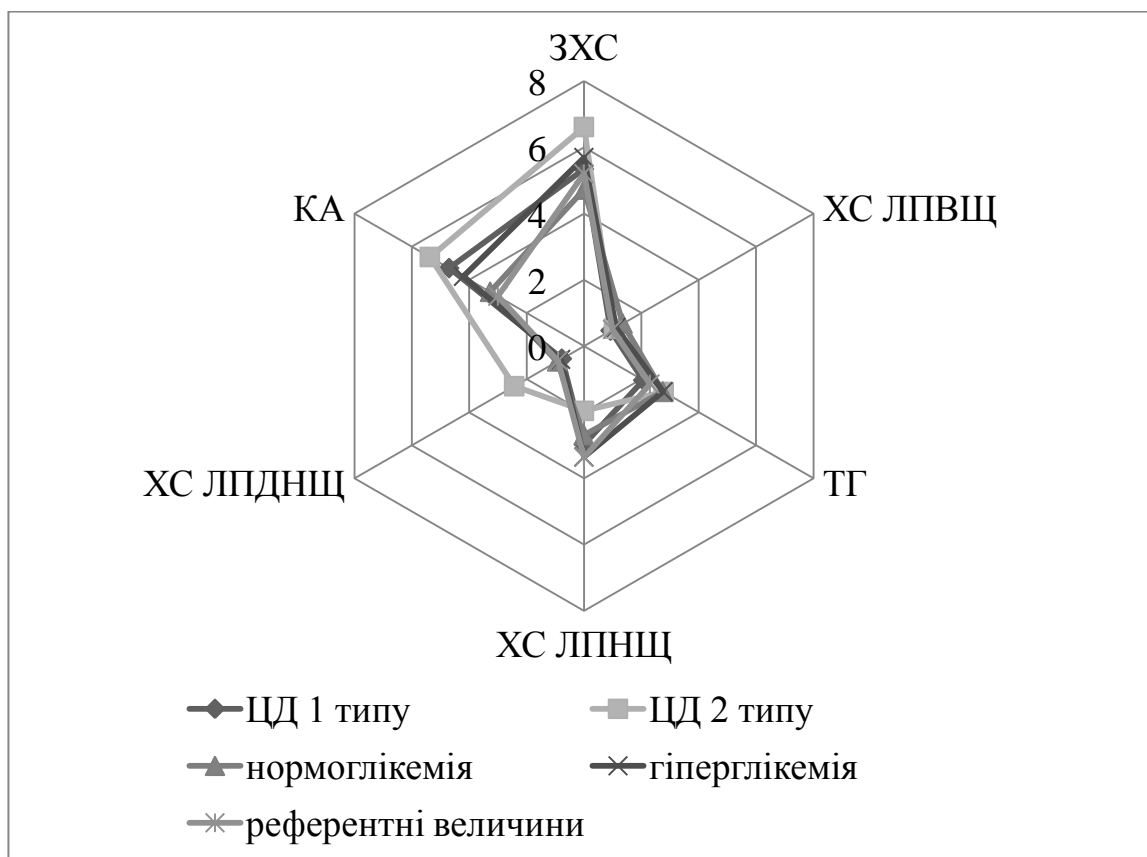


Рис. 3.3. Характеристика ліпідного спектру крові хворих атеросклерозом цукровим діабетом, ммоль/л.

Істотні проатерогенні зрушення відмічали у хворих на атеросклероз на тлі ЦД 2 типу. Передусім, це проявлялося значним підвищенням вмісту в крові ЗХС і ХС ЛПНЩ, тоді як у пацієнтів інших груп концентрація ЗХС мала тенденцію до збільшення в порівнянні з референтними величинами, а рівень ХС ЛПДНЩ взагалі залишався в межах фізіологічної норми.

Звертав на себе увагу рівень концентрацій ХС у фракції ЛПНЩ, який залишався в межах референтних одиниць у пацієнтів АТ+ЦД 1 типу, в групах з

нормоглікемією і гіперглікемією, на відміну від пацієнтів з ЦД 2 типу, де спостерігали зниження вмісту цього класу ліпопротеїнів.

Слід зазначити, що разом з цим не відмічали значимих змін з боку концентрацій ХС ЛПВЩ та ТГ, як у хворих на ЦД 2 типу, так і між іншими групами, незважаючи на однакову спрямованість змін, показники були в межах референтних величин.

Що стосується динаміки КА, то у пацієнтів усіх груп спостерігалось збільшення показника, а найбільшою мірою атерогенности ліпідного спектру крові характеризувалися хворі з ЦД 2 типу.

Результати наших досліджень показали, що у хворих на дифузний кардіосклерозом з різними нозологічними формами цукрового діабету спостерігалися кількісні і якісні зміни ліпідного спектру крові, серед яких основні зміни полягали в підвищенні рівня ХС ЛПНЩ, гіперхолестеринемії та дефіциті концентрації в крові антиатерогенного ХС ЛПВЩ, що свідчило про порушення з боку прямого і зворотнього транспорту холестерину.

Все це дає нам підстави вважати, що порушення ліпідтранспортної системи можна розглядати як одно з провідних ланок патогенезу атеросклерозу, але при цьому залишаються не з'ясованими особливості й механізми, що обумовлюють саме таку патологічну відповідь ліпідтранспортної системи, які сприяють подальшому розвитку атеросклерозу.

Відмічено, що поєднання різних чинників ризику, з одного боку, посилювали порушення ліпідтранспортної системи, призводячи до розвитку дислипидемії, з іншого боку, окремі показники ліпідного спектру не виходили за межі верхніх меж норм на тлі розвинутого патологічного стану за наявності цих чинників ризику. Так, разом з гіперхолестеринемією усередині однієї нозології констатували гіпохолестеринемію та нормохолестеринемію. В одних пацієнтів відбувалося переважне підвищення рівня загального холестерину зі зниженням показників ХС ЛПВЩ, у інших – відзначалося виразне підвищення концентрації тригліцеридів з паралельним зниженням вмісту ХС ЛПВЩ.

На думку ряду дослідників, окрім дисліпідемії, важливу роль в патогенезі атерогенних змін в організмі грає дисфункція ендотелію – специфічне ушкодження судинної стінки, що розвивається під дією різних чинників ризику, зокрема, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби і гіперхолестеринемії [14,45,119,170].

Відомо, що транспорт ліпопротеїнів здійснюється через міжклітинні ендотеліальні канали і неушкоджені ендотеліальні клітини та залежить від ліполітичної активності судинної стінки [52,94,376,389].

Отже, функціональні порушення ліпідтранспортної системи можуть бути пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, які надалі, можливо, можуть призводити до розвитку атеросклерозу, що і стало наступним етапом нашого дослідження.

Основні положення розділу 3 «Характеристика ліпідтранспортної системи хворих на атеросклероз» опубліковані в наступних друкарських роботах :

1. Котюжинская С. Г. Особенности липидтранспортной системы в норме и при сахарном диабете 2 типа / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, Е. А. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. – № 1. – С. 121-124.

2. Котюжинская С. Г. Липидтранспортная система и гипертоническая болезнь / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, М. М. Пустовойт // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. XI, № 4. – С. 48-52.

3. Котюжинська С. Г. Спосіб комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з артеріальною гіпертензією на фоні дисліпідемії / Л. А. Ковалевська, М. К. Хобзей, О. А. Гоженко, О. В. Телятников,

С. Г. Котюжинська, А. І. Гоженко // Методичні рекомендації (96.12/236.12). – Одеса, 2012. – 22 с.

4. Kotyuzhinskaya S. G. Specific features of the condition lipid transport system of blood plasma in patients with essential hypertension and type 2 diabetes in atherosclerosis / A. I. Gozhenko, S. G. Kotyuzhinskaya, W. Zhukov // Journal of Health Sciences. – 2013. – № 3 (5). – P. 143-154.

5. Котюжинская С. Г. Патогенетические изменения липидтранспортной системы при сахарном диабете / С. Г. Котюжинская // Актуальные проблемы медицины транспорта. – 2014. – № 2. – С. 155-160.

6. Котюжинська С. Г. Про патогенетичне лікування артеріальної гіпертензії / О. О. Свірський, Б. В. Панов, В. М. Кітросан, С. Г. Котюжинська // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 45 (Современные аспекты типовых патологических процессов : V Пленум наукового товариства патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 110-річчю від дня народження акад. АМН СРСР М.М. Горєва, 9-10 вересня 2010 р., Луганськ : тези доп.).

7. Котюжинська С. Г. Стан ліпідтранспортної системи у хворих на атеросклероз / С. Г. Котюжинська // X читання ім. В. В. Підвисоцького : наук. конф., 26-27 травня, 2011 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2011. – С. 67-68.

8. Котюжинская С. Г. Динамика показателей липидного обмена у женщин с высоким коронарным риском в репродуктивном и постменопаузальном возрасте / С. Г. Котюжинская // XI читання ім. В. В. Підвисоцького : наук. конф., 25-26 травня, 2012 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2012. – С. 75-76.

9. Котюжинская С. Г. Патогенетические особенности липидного обмена при различной локализации атеросклероза / С. Г. Котюжинская // Традиции и инновации внутренней медицины : VIII Южно-украинская научн.-практ. конф., 17 апреля, 2013 г., Одесса : тез. докл. – Одеса, 2013. – С. 127-128.

Розділ 4

**ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ
ПРИ ГІПОГЕПАРИНЕМІЧНИХ СТАНАХ**

У патогенезі атеросклерозу одним з важливих аспектів вважається порушення структури і функції ендотелію. При цьому патологічному стані він виступає в ролі першочергового органу мішені, оскільки ендотеліальна вистілка судин бере участь в регуляції судинного тонуусу, системи гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі чинників запалення та їх інгібіторів, здійснює бар'єрні функції [31,49,64,199].

Нині ендотеліальна дисфункція визначається як неадекватне (збільшене або понижене) утворення в ендотелії вазодилататорних, ангіопротекторних, антипроліферативних чинників, з одного боку, та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних чинників, які, з іншого боку, забезпечують оптимальну течію в нормі усіх ендотелійзалежних процесів [58,87,96]. Зменшення і/або різке виснаження резервних можливостей синтезу чинників ендотеліального захисту (до яких, в першу чергу, відносяться ліпопротеїни високої щільності) призводить до виникнення або прогресу ендотеліальної дисфункції і, як наслідок, порушення функціонування з боку ліпідтранспортної системи [12,26,37,65].

Разом з цим відомо, що від функціонального стану самого ендотелію залежить ліполітична активність стінки судин, оскільки з віком і при ушкодженні активність плазмових і тканинних ферментів знижується [3,41,91,164].

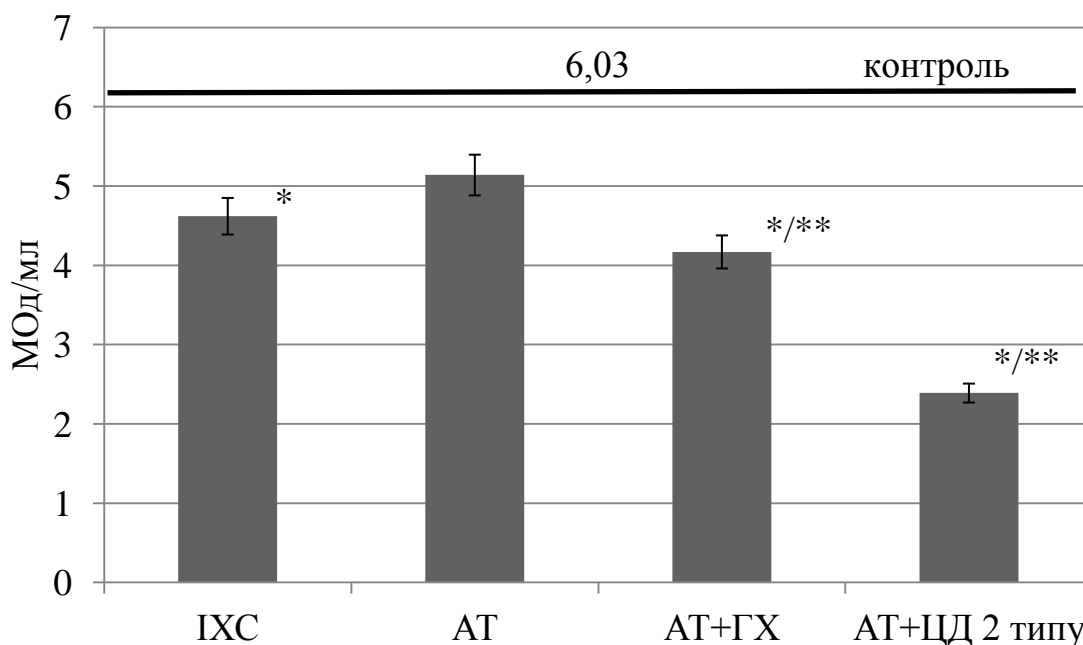
Представлено чи немало даних щодо ролі системи гемостазу в генезі атеросклеротичних порушень. З одного боку, ушкодження стінки судини збільшує тромбопластичну активність тканин, підвищує можливість відкладення фібрину, а потім і ліпопротеїнів в цій ділянці [12,45,192]. З іншого

боку, гепарин володіє антикоагуляційною та антилопімічною дією [43,44]. При цьому механізм його остаточної реалізації до кінця не з'ясовані.

Все це надає можливість припустити, що в складній системі механізмів, сприяючих розвитку атеросклеротичних змін в судинах, певну роль може грати недостатність ліполітичних ферментів, а також функціональна неспроможність самої системи гемостазу.

За даними літератури відомо, що атеросклеротичні ураження судин призводять до порушення кровотоку, які вимагають більш активної корекції реологічних властивостей крові, а також нейтралізації факторів коагуляційної ланки, продукованих безпосередньо ушкодженим ендотелієм судин. На нашу думку, саме це сприяє підвищенню споживання гепарину і обумовлює виснаження функціональних можливостей тучних клітин та призводить до зниження концентрації гепарину в крові.

З цим узгоджуються отримані нами дані відносно концентрації гепарину в плазмі крові у обстежених хворих (рис. 4.1).



Примітки: * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни між групами.

Рис. 4.1. Характер змін рівня гепарину в дослідних групах.

Нами показано, що концентрація гепарину в плазмі крові в усіх групах була зниженою.. Найбільш виражені зміни відмічали у пацієнтів з цукровим діабетом та гіпертонічною хворобою ($2,39 \pm 0,22$ та $4,17 \pm 0,36$ МОд/мл, відповідно, $p \leq 0,05$). В групі АТ становила $5,14 \pm 0,17$ МОд/мл проти $6,03 \pm 0,27$ МОд/мл контрольної групи. Слід зазначити, що в групі порівняння (ІХС) рівень гепарину зменшувався на 23,38 % щодо контрольних показників.

Проведений нами аналіз системи гемостазу у пацієнтів із ішемічною хворобою серця і дифузним кардіосклерозом (група АТ), хворих на ішемічну хворобу серця і дифузний кардіосклероз в поєднанні з гіпертонічною хворобою (група АТ+ГХ), на тлі цукрового діабету 2 типу (група АТ+ЦД 2 типу) та серед пацієнтів із ішемічною хворобою серця без клінічно значущих проявів атеросклерозу (група порівняння, ІХС) виявив порушення коагуляційної й фібринолітичної ланок системи гемостазу. Так, спостерігалось укорочення активованого протромбінового часу від ($35,62 \pm 1,13$) до ($34,24 \pm 0,97$) с (при нормі $38,03 \pm 1,17$ с) і зменшення протромбінового індексу від ($93,4 \pm 0,95$) до ($91,6 \pm 0,75$) % (при нормі $95,0 \pm 4,32$ %). Констатували також підвищення кількості фібриногену від ($3,97 \pm 1,19$) до ($8,11 \pm 2,70$) г/л (при нормі $3,42 \pm 0,27$ г/л), що відбивало розвиток гіперкоагуляції у цих хворих на тлі дефіциту антикоагулянтного потенціалу (рівень АТ III знижувався від ($80,23 \pm 6,26$) % до ($62,31 \pm 7,94$) % при нормі $95,05 \pm 3,50$ %).

Таким чином, аналіз показників системи гемостазу у хворих на атеросклероз різного генезу виявив зменшення антитромбіну III на тлі підвищення кількості фібриногену, яке свідчило про зниження активності антикоагуляційної ланки у даних груп пацієнтів, що може бути також пов'язано з дефіцитом гепарину в крові. Це дозволяє нам вважати хворих на ішемічну хворобу серця і дифузний кардіосклероз клінічними моделями гіпогепаринемії.

Для з'ясування характеру взаємозв'язку між функціональною активність ліпідтранспортної системи і рівнем дефіциту гепарину в крові вивчали ліпідний профіль і жирнокислотний склад крові у хворих на атеросклероз.

4.1. Характеристика ліпідного складу крові у хворих з явищами гіпогепаринемії

Поглиблену оцінку стану ліпідтранспортної системи за умов дефіциту гепарину в крові проводили у 221 особи з атеросклеротичними ураженнями судин, серед яких: 86 – пацієнти із ішемічною хворобою серця і дифузним кардіосклерозом (група АТ), 81 – хворий на ішемічну хворобу серця і дифузний кардіосклероз в поєднанні з гіпертонічною хворобою (група АТ+ГХ) та 54 пацієнти із ішемічною хворобою серця і дифузним кардіосклерозом на тлі цукрового діабету 2 типу (група АТ+ЦД 2 типу), а також у 153 осіб групи порівняння та 56 добровольців. Всі групи були співставляємими за віком та статтю.

Аналіз ліпідного складу плазми крові в групі ІХС виявив проатерогенний характер змін з боку ліпідтранспортної системи (табл. 4.1). Так, незважаючи на незначне підвищення концентрації ЗХС (на $19,78 \pm 0,24$ %) відносно даних контрольної групи, рівень ЗХС залишався в межах референтних даних. Відзначали зниження вмісту ХС ЛПВЩ на $47,27 \pm 0,16$ % щодо контрольних величин. При цьому достовірно зменшувалася кількість ХС ЛПДНЩ (в 1,5 рази) на тлі тенденції до підвищення рівня ХС ЛПНЩ відносно показників контрольної групи. Слід зауважити, що концентрація ТГ у пацієнтів групи ІХС перевищувала показники групи контролю в 2,5 рази. Про ступінь атерогенного характеру змін з боку ліпідтранспортної системи свідчив і рівень КА, який перевищував показники добровольців в 1,5 рази.

Таким чином, у хворих групи порівняння на фоні гіпогепаринемії відмічали дисліпідемію, яка проявлялася у вигляді вираженої гіпертригліцеридемії і помірної гіперхолестеринемії, що поєднувалось з високими рівнями ХС ЛПНЩ при зниженій концентрації ХС ЛПВЩ, що може

бути відображенням основних патогенетичних механізмів в основі ризику подальшого розвитку коронарного атеросклерозу у даних пацієнтів.

Таблиця 4.1.

Показники ліпідного обміну хворих з явищами гіпогепаринемії, (M±m)

Показники	контроль (n = 56)	ІХС (n = 153)	АТ (n = 86)
ЗХС, ммоль/л	4,78±0,16	5,23±0,12	5,61±0,12*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,61±0,02	1,19±0,15*	1,12± 0,16*
ТГ, ммоль/л	1,28±0,11	2,04±0,37*	1,38±0,15**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,53±0,14	3,72±0,80	3,57 ±0,97
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83±0,18	0,39±0,03	0,62±0,03*
КА, ед.	2,64±0,25	3,26±0,20*	4,05±0,53*

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни між групами.

Оцінивши характер змін ліпідограми у хворих групи АТ (табл. 4.1.), констатували вірогідне зниження вмісту в крові ХС ЛПВЩ (на 44,63 %) і зменшенні концентрації ХС ЛПДНЩ (на 33,87 %). Разом з цим спостерігали зміни концентрації ХС і у фракції ЛПНЩ – утримування їх зросло в 1,4 рази, а рівень ЗХС збільшився на 17,36 %. Збільшення рівня ТГ було помірним і проявлялося у вигляді тенденції в порівнянні з даними контрольної групи. Такі несприятливі зміни супроводжувалися виразним збільшенням атерогенного потенціалу крові – КА збільшувався в 1,5 рази.

Аналіз отриманих даних свідчив про атерогенні порушення ліпідтранспортної системи в групі хворих при помітному зниженні концентрації гепарину в плазмі крові, що проявлявся у вигляді гіперхолестеринемії зі збільшенням кількості ХС ЛПНЩ на тлі зниження фракцій ХС ЛПВЩ.

Що стосується хворих на атеросклероз в поєднанні з гіпертонічною хворобою, той стан ліпідного профілю характеризувався тенденцією до

збільшення концентрації ЗХС та ХС ЛПНЩ відносно показників групи добровольців, тоді як концентрація ХС ЛПДНЩ вірогідно знижувалася на 23,88 %. (табл. 4.2). Зростав рівень тригліцеридів в плазмі крові на 18,60 %. Такі несприятливі зміни з боку ліпідтранспортної системи супроводжувалися виразним зменшенням концентрації ХС ЛПВЩ на 48,62 % і збільшенням атерогенного потенціалу крові в 1,6 рази відносно контрольних даних.

Таблиця 4.2.

Показники ліпідного обміну хворих при дефіциті гепарину в крові, (M±m)

Показники	контроль (n = 56)	АТ+ГХ (n = 81)	АТ + ЦД 2 типу (n = 54)
ЗХС, ммоль/л	4,78±0,16	5,73±0,80	6,51±0,19* **
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,61±0,02	1,09±0,08*	1,05±0,02*
ТГ, ммоль/л	1,28±0,11	1,36±0,36	2,78±0,16* **
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,53±0,14	3,65±0,91	4,43±0,21*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83±0,18	0,61±0,26*	1,96±0,06**
КА, од.	2,64±0,25	4,25±0,77	5,37±0,23*

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни між групами.

Таким чином, при дефіциті гепарину в плазмі крові з боку ліпідтранспортної системи спостерігалось підвищення рівня ХС ЛПНЩ на тлі достовірного зниження концентрацій ХС ЛПВЩ при гіперхолестеринемії та тенденції до гіпертригліцеридемії, що свідчило про порушення, в першу чергу, зворотнього транспорту холестерину.

У хворих групи АТ+ЦД 2 типу, згідно з нашими даними, стан ліпідного профілю характеризувався достовірним збільшенням концентрації ЗХС в 1,3 рази відносно контрольних величин (табл. 4.2). Про ступінь атерогенного характеру змін з боку ліпідтранспортної системи свідчила динаміка КА, яка істотно перевищувала показники контролю в 2 рази. Разом з цим спостерігали зміни концентрації ХС ЛПНЩ, яка зростала на 75,10 %, а рівень ХС ЛПДНЩ

збільшився в 2,4 рази ($p < 0,05$). Вірогідно знижувалася і кількість ХС ЛПВЩ. Звертав на себе увагу факт збільшення ТГ більш ніж в 2 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою.

Слід зазначити, що у хворих при яскраво вираженій гіпогепаринемії зміни ліпідтранспортної системи зводилися до дисліпідемії з явищами гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії, вірогідному збільшенні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ на тлі дефіциту ХС ЛПВЩ, які свідчили про порушення з боку як прямого, так і зворотнього транспорту холестерину.

Комплексний порівняльний аналіз стану ліпідтранспортної системи при дефіциті гепарину виявив, що максимальний рівень ЗХС відзначався в групі пацієнтів АТ+ЦД відносно інших груп дослідження, тоді як в усіх інших групах гіперхолестеринемія значно не відрізнялася між собою, але була вища за контрольні величини (рис. 4.2).

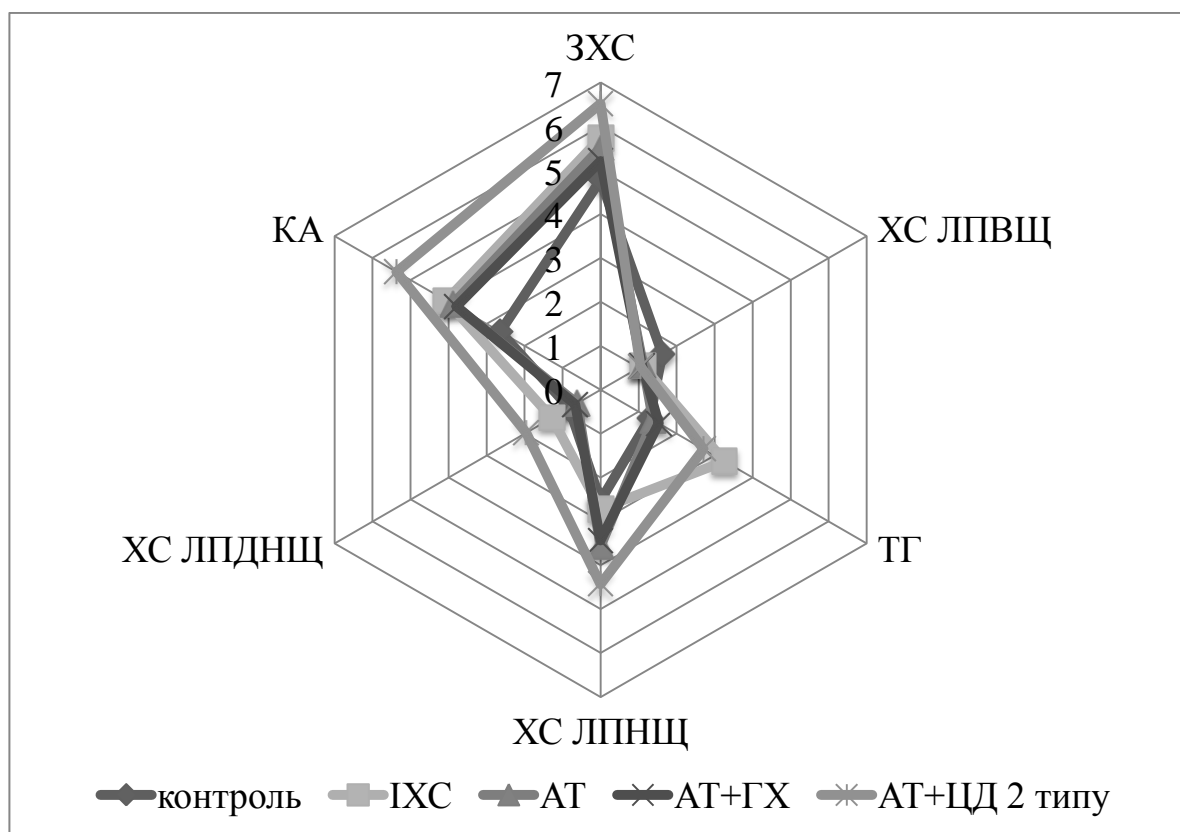


Рис. 4.2. Характеристика ліпідного спектру крові пацієнтів дослідних груп, ммоль/л.

Динаміка ТГ носила аналогічний характер, проте визначне збільшення концентрації відмічали у хворих групи ІХС в порівнянні з максимальним значенням вмісту тригліцеридів в групі АТ+ЦД 2 типу, тоді як значимих відмінностей між пацієнтами груп АТ та АТ+ГХ не виявили.

З боку атерогенних ХС ЛПДНЩ відмічали різноспрямовані зміни: вірогідне збільшення вмісту в плазмі крові у пацієнтів групи АТ+ЦД 2 типу відносно усіх груп дослідження, в той час як в групах ІХС, АТ та АТ+ГХ спостерігали протилежну тенденцію – зниження.

Концентрація ХС ЛПНЩ підвищувалась, на відміну від рівня антиатерогенних ХС ЛПВЩ, який знижувалися в усіх групах пацієнтів, однак вірогідно не відрізнялися серед груп.

Проте відмінності в концентраціях ХС ЛПВЩ та ЗХС серед груп відбивалися на КА. Так, простежувалася тенденція підвищення рівня атерогенності в групах, при цьому КА достовірно був найвищим в групі хворих АТ+ЦД 2 типу.

При проведенні кореляційного аналізу встановлена наявність взаємозв'язків з позитивним вектором між рівнем ЗХС і вмістом ЛПНЩ в групах ІХС та АТ+ ЦД 2 типу ($r = 0,58$ та $r = 0,61$, відповідно; $p < 0,05$) та ТГ з ХС ЛПДНЩ ($r = 0,69$ та $r = 0,50$, відповідно; $p < 0,05$). Кореляційна залежність з негативним вектором відмічалась між рівнем ЗХС та вмістом ЛПВЩ в усіх групах з різною силою ($r = - 0,47$, $r = - 0,51$, $r = - 0,54$, $r = - 0,64$, відповідно, $p < 0,05$).

Таким чином, проведений порівняльний аналіз ліпідного спектру крові у пацієнтів з явищами гіпогепаринемії, виявив порушення ліпідтранспортної системи атерогенного характеру, які проявлялися наявністю дисліпідемії, але з різною мірою вираженості. Слід зазначити, що у хворих групи порівняння без виражених клінічних ознак атеросклерозу при дефіциті гепарину в плазмі крові відмічали максимальне збільшення рівня ТГ відносно усіх груп дослідження на тлі зниження антиатерогенного класу ліпопротеїнів, що дозволяє припустити

початок і/чи прихований процес ураження коронарних судин атеросклеротичним процесом.

Оскільки зміни показників ліпідного профілю у хворих груп АТ і АТ+ГХ мали однакову спрямованість та не відрізнялися між собою, можна вважати, що найбільш важливим в розвитку дисліпідемії в даних випадках є дефіцит гепарину, ніж порушення системної гемодинаміки центральної регуляції.

Аналіз співвідношень між показниками ліпідного профілю і рівнем гепарину в плазмі крові показав неоднозначний характер змін показників ліпідтранспортної системи (рис. 4.3). Так, відмічали зменшення рівня ХС ЛПВЩ пропорційно ступеню дефіциту гепарину в усіх групах хворих, про що свідчила наявність дуже сильних зв'язків між гепарином і ХС ЛПВЩ ($r = 0,85$, $r = 0,83$, $r = 0,81$, $r = 0,86$; $p < 0,05$, відповідно).

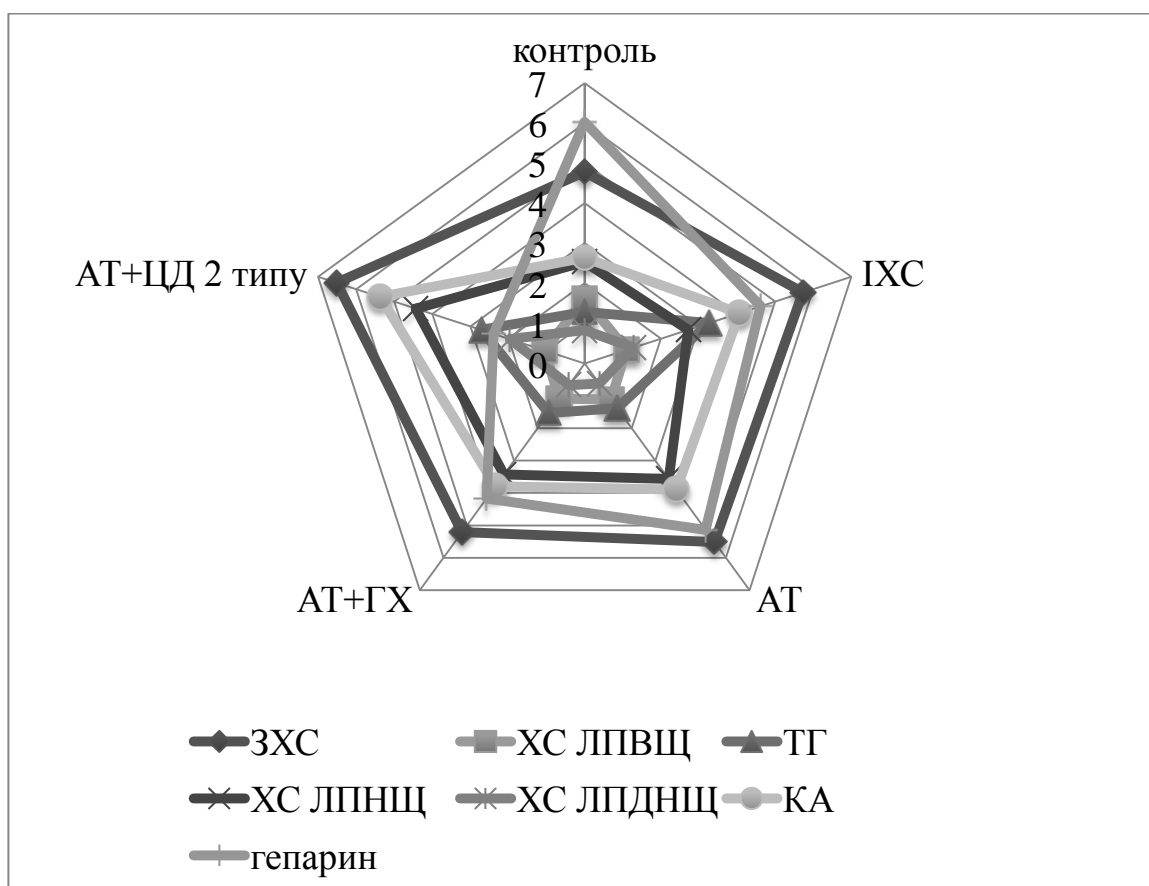


Рис. 4.3. Характеристика ліпідного спектру пацієнтів в залежності від рівня гепарину в плазмі крові.

В той же час, за нашими даними найнижчий вміст ХС ЛПНЩ відзначався в групі хворих з помірним рівнем гіпогепаринемії (група ІХС), на відміну від найбільшого збільшення концентрації ХС ЛПНЩ, яка спостерігалася на тлі вираженої гіпогепаринемії (група АТ+ЦД 2 типу). При цьому була відмічена негативна залежність ХС ЛПНЩ з гепарином ($r = -0,44$, $r = -0,38$; $p < 0,01$) в групах хворих ІХС та АТ+ЦД 2 типу відповідно.

Звертає на себе увагу факт прямопропорційної залежності рівня ХС ЛПДНЩ від концентрації гепарину в досліджуваних групах, проте необхідно відмітити відсутність взаємозв'язків цих показників в групах АТ+ГХ та ІХС.

Що стосується динаміки КА в групах, то найвищі його значення відмічені на тлі максимальної гіпогепаринемії, а мінімальний рівень атерогенності спостерігався при вираженому зниженні гепарину в крові (група АТ+ГХ). Кореляційний аналіз встановив позитивну залежність між КА і гепарином в групі АТ+ЦД 2 типу та ІХС ($r = 0,46$, $r = 0,39$; $p < 0,02$, відповідно).

Таким чином, динаміка змін холестерину і його ліпідних фракцій в групах з явищами гіпогепаринемії носила різноспрямований характер, а ступінь вираженості порушень не завжди залежав від ступеню дефіциту гепарину в плазмі крові. Порушення в ліпідному спектрі крові формувалися в двох напрямках: у одних відбувалося переважне підвищення ЗХС зі зниженням показників ХС ЛПВЩ, у інших відзначалося виразне підвищення рівня ТГ з паралельним зниженням ХС ЛПВЩ. Слід зазначити, що помірний дефіцит гепарину призводила до збільшення концентрації тригліцеридів в плазмі крові, в той час як надмірний дефіцит супроводжувався збільшенням загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності.

Усе це дозволяє розглядати функціональні порушення ліпідтранспортної системи на тлі дефіциту гепарину, що проявлялися у вигляді дисліпідемії за рахунок дисбалансу між прямим і зворотнім транспортом холестерину, як одну з провідних ланок патогенезу атеросклерозу.

4.2. Стан жирнокислотного складу крові хворих з гіпогепаринемією

На сьогодні одним із поглядів на атерогенез є теорія внутрішньоклітинного дефіциту есенціальних поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), причиною якого вважається порушення рецепторного їх ендцитозу клітинами [74,102,106,107,111]. Жирні кислоти мають вирішальне значення в забезпеченні транспорту в водних середовищах гідрофобних ліпідів у складі усіх класів ліпопротеїнів. При цьому роль жирних кислот в плазмі крові обумовлена не лише їх участю в обмінних процесах і формуванні клітинних мембран, але і тим, що вони є субстратом в процесах енергетичного забезпечення і попередниками в синтезі простагландинів [75,77,112,281]. У сполученнях з холестерином і гліцерином жирні кислоти визначають властивості ліпопротеїдів. Порушення ж в системі ліпопротеїнів і дисфункція ендотелію, викликані змінами в продукції різних вазоактивних сполук, вважаються одним з найбільш вірогідних механізмів розвитку судинної дисфункції при атерогенезі [43,65,77, 98,119,375].

Порушення транспорту ліпідів та відкладення їх в стінці судин збільшує тромбопластичну активність плазми крові, отже, має місце зв'язок порушень ліпідного транспорту і системи гемостазу, зміни в якій компенсуються значною мірою за рахунок ефектів гепарину.

Виходячи з вищенаведеного великий інтерес представляло вивчення жирнокислотного складу крові хворих з порушеннями ліпідтранспортної системи на тлі дефіциту гепарину.

Проведені нами дослідження виявили значні зміни в жирнокислотному спектрі крові хворих з явищами гіпогепаринемії. Так, у хворих групи АТ при мінімальному зниженні вмісту гепарину в плазмі крові відмічали вірогідне підвищення суми насичених жирних кислот (НЖК) за рахунок збільшення концентрації пальмітинової кислоти (на 30,21 %) на тлі тенденції до

підвищення стеаринової кислоти (таблиця. 4.3). Що стосується рівня мононенасичених жирних кислот (МНЖК), то простежувалося збільшення вмісту олеїнової кислоти. Найбільш виражені зміни спостерігали з боку сумарної концентрації поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Передусім, це проявлялося зменшенням в 1,6 рази рівня ряду ω -3 кислот відносно даних контрольної групи. При цьому вміст α -линоленової кислоти вірогідно знижувався на 33,37 %, а концентрація ДГК зменшувалася в 4 рази. Зниження рівня ЕПК було помірним і проявлялося у вигляді тенденції.

Таблиця 4.3.

Жирнокислотний склад ліпідів крові в досліджуваних групах, (M \pm m)

Жирні кислоти, %	контроль (n = 16)	АТ (n = 21)	ІХС (n = 26)
Пальмітинова	26,71 \pm 3,25	34,78 \pm 1,39*	34,59 \pm 5,28*
Стеаринова	14,58 \pm 3,33	14,83 \pm 1,68	14,91 \pm 2,30
Олеїнова	17,66 \pm 3,20	19,27 \pm 2,13	17,79 \pm 3,17
Арахідонова	9,03 \pm 4,62	5,32 \pm 0,74*	6,74 \pm 2,16
Лінолева	24,18 \pm 5,10	21,06 \pm 0,78	22,36 \pm 4,09
α -ліноленова	0,88 \pm 0,12	0,65 \pm 0,23*	0,48 \pm 0,11*
Ейкозапентаєнова	4,25 \pm 1,72	3,42 \pm 0,91	3,01 \pm 1,40*
Докозагексаєнова	2,71 \pm 0,53	0,67 \pm 0,12*	1,12 \pm 0,87*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи.

Разом з цим спостерігали зміни сумарної концентрації ω - 6 кислот – їх вміст знижувався на 25,94 %, при цьому рівень арахідонової кислоти зменшувався в 1,69 рази, тоді як зміни з боку лінолевої кислоти були незначними і складали 14,87 % в порівнянні з показниками на тлі нормального вмісту гепарину.

Кореляційний аналіз показав наявність позитивних зв'язків між вмістом НЖК та пальмітинової кислоти з концентрацією ХС ЛПВЩ в даній групі ($r =$

0,57 і $r = 0,52$, відповідно; $p < 0,05$), ПНЖК з тригліцеридами ($r = 0,63$, $p < 0,05$), а також олеїною кислоти і ДГК з рівнем ХС ЛПНЩ ($r = 0,50$ і $r = 0,53$, $p < 0,05$). Слід зазначити, що з боку сумарної концентрації ненасичених жирних кислот та арахідонової кислоти з рівнем ХС ЛПВЩ пристерігали негативний вектор співвідношень ($r = -0,59$ та $r = -0,62$, відповідно; $p < 0,05$), а також серед НЖК і стеариною кислотою з ТГ ($r = -0,61$ і $r = -0,53$, відповідно; $p < 0,05$), арахідоною кислотою і рівнем ЗХС ($r = -0,56$, $p < 0,05$), де зв'язок був негативним.

Аналіз жирнокислотного профілю пацієнтів групи ІХС виявив збільшення вмісту НЖК в основному за рахунок долі пальмітинової кислоти, концентрація якої підвищувалася на 30,12 %, тоді як рівень стеаринової кислоти, в порівнянні з контрольними даними, не зазнавав змін (табл. 4.3). Аналогічна динаміка спостерігалася і з боку олеїнової кислоти, що свідчило об відсутності вірогідних відмінностей між рівнями МНЖК в групах порівняння.

Відмічали вірогідне зниження сумарної концентрації ПНЖК в 1,2 рази. Так, несприятливі зміни спостерігали з боку концентрації кислот ряду ω -3, а саме, вміст α -линоленої кислоти падав в 2 рази, рівень ДГК зменшувався на 41,96 %, а ЕПК – на 39,53 % в порівнянні з даними контрольної групи. При цьому була виявлена тенденція до нижчого вмісту ω -6 полієнових кислот відносно даних добровольців, але вони не були вірогідні. Так, концентрація арахідонової кислоти зменшувалася на 34,37 %, тоді як рівень лінолевої кислоти знижувався на 8,14 %.

Слід зауважити, що дана динаміка змін жирнокислотного спектру крові спостерігалась на тлі значного дефіциту гепарину, який складав 22,56 %.

На підставі кореляційно-регресійного аналізу показників жирних кислот і ліпідного спектру у пацієнтів групи ІХС була встановлена пряма залежність між вмістом олеїнової кислоти, ЕПК та ДГК і вмістом ХС ЛПВЩ ($r = 0,33$, $r = 0,41$ і $r = 0,32$, відповідно; $p < 0,001$) відносно даних контрольної групи. Кореляційний зв'язок арахідонової кислоти і ЕПК з концентрацією ТГ носив негативний характер ($r = -0,25$ і $r = -0,24$, відповідно; $p < 0,001$) і був слабким.

Дослідження показників рівня жирних кислот в групі АТ+ГХ при помірній гіпогепаринемії виявило наступні зміни (табл. 4.4). Так, незважаючи на незначне підвищення сумарного рівня НЖК на 7,51 % відносно контрольних показників, відмічали збільшення концентрації пальмітинової кислоти в 1,4 рази на тлі падіння рівня стеаринової кислоти в 2,58 рази.

Таблиця 4.4.

Жирнокислотний склад ліпідів крові в досліджуваних групах, (M±m)

Жирні кислоти, %	контроль (n =16)	АТ+ГХ (n =24)	АТ+ЦД 2 типу (n =22)
Пальмітинова	26,71±3,25	38,74±1,30*	31,68±2,44*
Стеаринова	14,58±3,33	5,65±0,50*	7,32±1,07*
Олеїнова	17,66±3,20	25,11±2,27*	28,14±2,68*
Арахідонова	9,03±4,62	4,82±0,95*	2,89±1,17*
Лінолева	24,18±5,10	21,48±2,83	25,44±3,54
α-ліноленова	0,88±0,12	0,56±0,51*	1,99±0,63
Ейкозапентаєнова	4,25±1,72	2,58 ±0,54*	0,96±0,16*
Докозагексаєнова	2,71±0,54	1,06±0,28*	1,58±0,72*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи.

Що стосується олеїнової кислоти, то її вміст вірогідно зростав на 42,85 %.

Слід зауважити, що сумарна концентрація ПНЖК знижувалася відносно даних групи контролю, при цьому більше виражені зміни відмічали з боку ω-3 кислот в порівнянні з ω-6 ПНЖК. Так, достовірно зменшувався титр арахідонової кислоти (в 1,87 рази), при цьому з боку лінолевої кислоти спостерігали тенденцію до зниження.

Звертав на себе увагу факт зниження вмісту всіх без виключення кислот ряду ω-3. Так, при рівнозначному рівні падіння α-ліноленової кислоти та ЕПК

(в 1,57 рази та 1,64 рази, відповідно), рівень ДГК зменшувався в 2,56 рази відносно показників здорових осіб.

В результаті проведення кореляційного аналізу був виявлений прямий слабкий взаємозв'язок між концентрацією пальмітинової кислоти і ХС ЛПДНЩ ($r = 0,38$; $p < 0,001$) та ПНЖК з ХС ЛПВЩ ($r = 0,24$, $p < 0,002$) у пацієнтів даної групи. В цілому, вміст насичених жирних кислот корелював з рівнем ХС ЛПВЩ ($r = -0,27$, $p < 0,01$), а концентрації арахідонової кислоти, ЕПК і ДГК з ХС ЛПДНЩ ($r = -0,39$; $r = -0,27$ і $r = -0,29$, $p < 0,001$, відповідно), але з негативною направленістю.

У хворих на атеросклероз у поєднанні з ЦД 2 типу при яскраво вираженому дефіциті гепарину відмічали зменшення сумарної кількості НЖК за рахунок зниження вмісту стеаринової кислоти в 2 рази, не дивлячись на підвищення пулу пальмітинової кислоти на 18,61 % в порівнянні з групою контролю (табл. 4.4).

Підвищення концентрації ННЖК у більшій мірі відбувалося за рахунок збільшення питомої ваги ПНЖК, при цьому рівень МНЖК був вищий в 1,5 рази відносно показників здорових осіб. Рівень ω -3 ПНЖК був низьким відносно контрольних величин, так концентрація ЕПК падала в 4,42 рази, вміст ДГК зменшувався на 38,49 %, а рівень α -линоленої кислоти при цьому зростав на 26,13 %.

Аналогічна динаміка спостерігалася і з боку ω -6 ПНЖК, де вміст арахідонової кислоти зменшувався в 3,12 рази, а рівень лінолевої кислоти мав тенденцію до підвищення.

Кореляційний аналіз між ліпідним спектром і складом жирних кислот у хворих даної групи виявив наявність позитивних зв'язків між вмістом ПНЖК, ЕПК та ДГК з ХС ЛПВЩ ($r = 0,33$, $r = 0,44$ і $r = 0,37$, відповідно; $p < 0,05$). Відмічено, що чим нижче концентрація ХС ЛПВЩ, тим вище відносний вміст НЖК в складі ліпідів крові ($r = -0,45$, $p < 0,01$).

Таким чином, представлені результати свідчили про значні зміни кількісного і якісного складу жирних кислот при гіпогепаринемії, які

характеризувалися порушенням їх утилізації і супроводжувалися збільшенням вмісту насичених жирних кислот на тлі вірогідного зниження ряду ω -3 полієнових кислот. Слід зазначити, що вираженість змін носила залежний характер від рівня гепарину в крові та мала ряд особливостей.

Комплексна оцінка стану жирнокислотного спектру у досліджуваних з явищами гіпогепаринемії показала, що максимальний рівень НЖК відзначався в групах АТ та ІХС відносно інших груп, тоді як в усіх інших групах показники значно не відрізнялися між собою, але були вищі за показники добровольців (рис. 4.4).

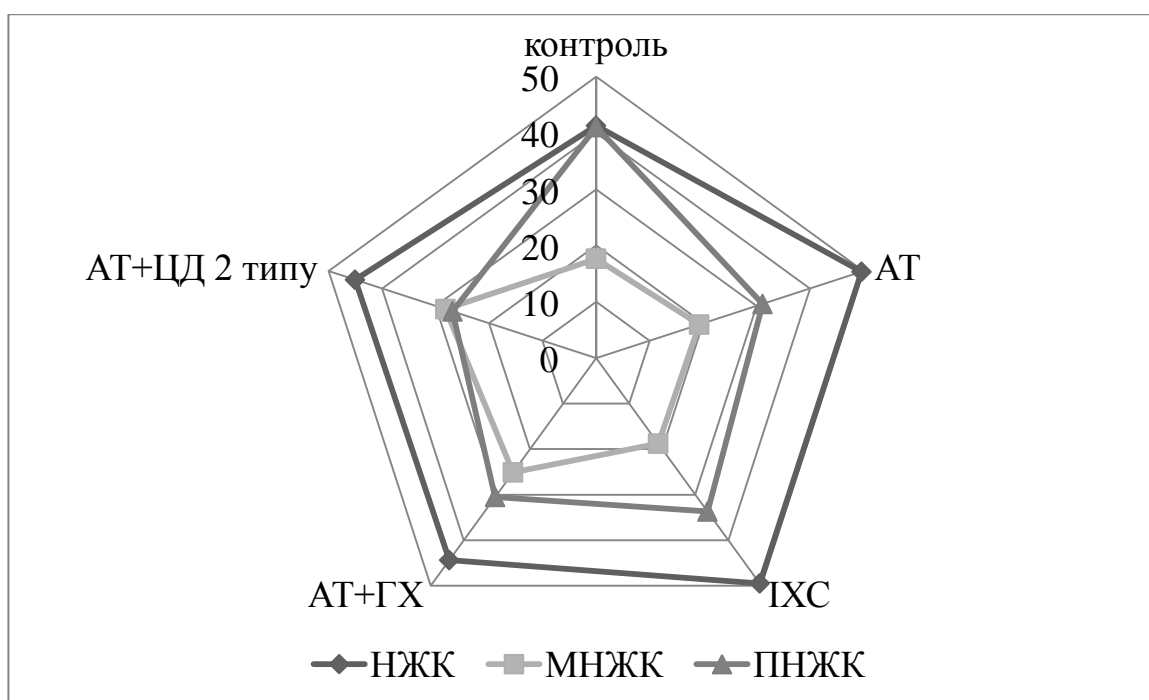


Рис. 4.4. Якісний склад жирнокислотного профілю ліпідів крові при гіпогепаринемії в групах дослідження, %.

Динаміка мононенасичених жирних кислот носила аналогічний характер, проте максимальне збільшення концентрації олеїнової кислоти відмічали в групі АТ+ЦД 2 типу відносно інших груп, яке вірогідно відрізнялося від показників групи АТ+ГХ, тоді як значимих відмінностей між групами АТ і ІХС не виявляли.

Сумарна концентрація поліненасичених жирних кислот знижувалася в усіх групах відносно контрольних величин, але вірогідних змін між групами не спостерігали.

Порівняльний аналіз кількісного складу жирних кислот в плазмі крові виявив різноспрямований характер відмінностей. Так, при аналізі динаміки насичених жирних кислот звертав на себе увагу факт підвищення вмісту пальмітинової кислоти, який співпадав із зрушеннями загального пулу НЖК в кожній з груп (рис. 4.5). Тоді як рівень стеаринової кислоти залишався на рівні контрольних величин в групах АТ та ІХС, на відміну від груп АТ+ГХ та АТ+ЦД 2 типу, де відзначали вірогідне падіння концентрації кислоти.

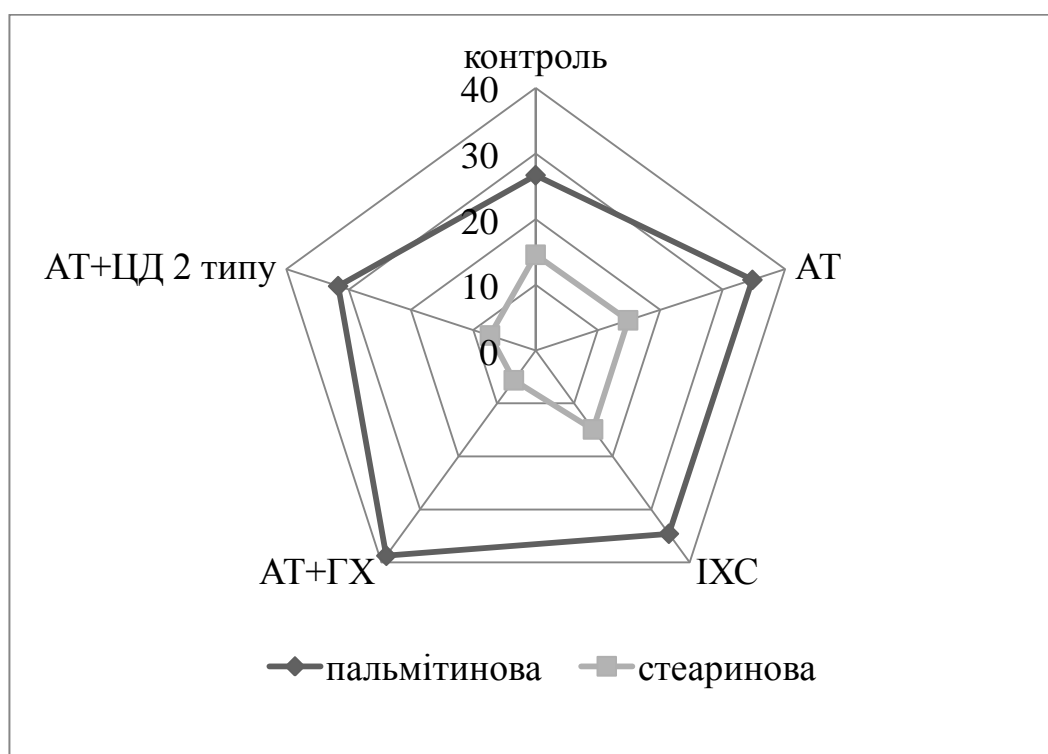


Рис. 4.5. Динаміки змін рівнів насичених жирних кислот в ліпідах крові в групах дослідження при дефіциті гепарину, %.

З боку поліненасичених жирних кислот ряду ω -3 відмічали різноспрямовані зміни: вміст α -линоленової кислот в плазмі крові вірогідно зростав в групі АТ+ЦД 2 типу відносно всіх інших, на відміну від груп АТ, ІХС і АТ+ГХ, де спостерігалася протилежна тенденція – зменшення її концентрації (мал. 4.6.). Слід зазначити, що ступінь зниження концентрація α -линоленової

кислоти був пропорційним рівню гіпогепаринемії у досліджуваних груп пацієнтів. При цьому звертав увагу факт збільшення вмісту цієї кислоти в групі АТ+ЦД 2 типу на тлі мінімальної концентрації гепарину.

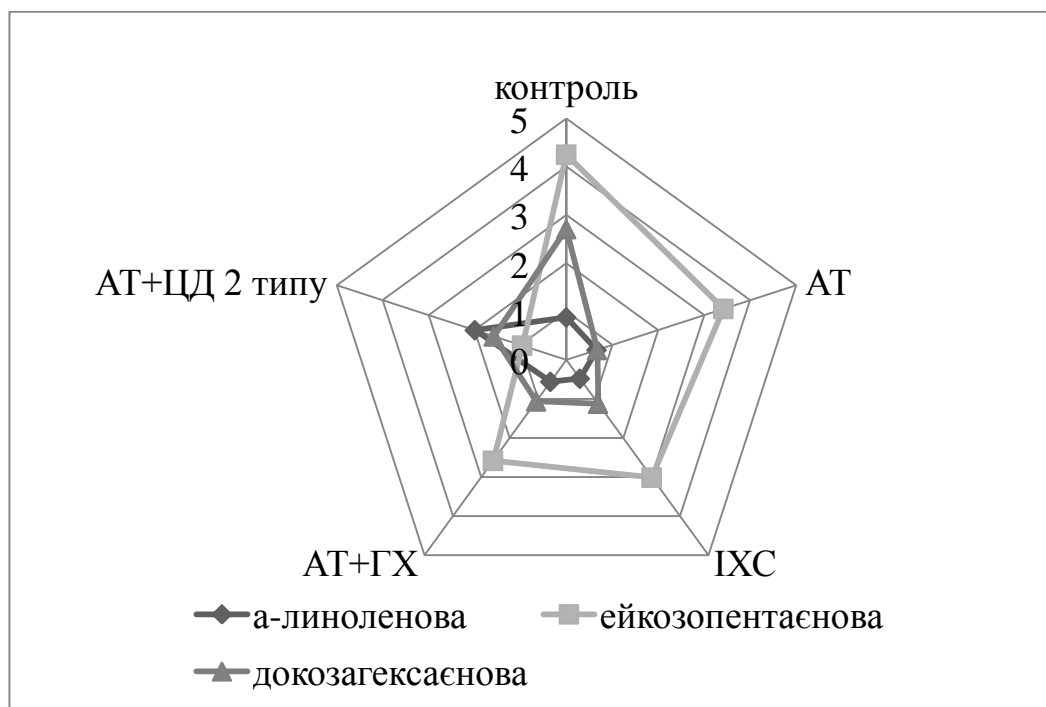


Рис. 4.6. Динаміка рівнів ω -3 поліненасичених жирних кислот ліпідів крові в групах дослідження при гіпогепаринемії, %.

Істотні проатерогенні зрушення спостерігали в динаміці ω -6 поліненасичених жирних кислот. Вміст лінолевої кислоти зменшувався, але вірогідних змін між групами не відмічали, за винятком групи АТ+ЦД 2 типу, де спостерігали протилежну тенденцію – збільшення рівня кислоти (рис. 4.7). Виявлені зміни з боку арахідонової кислоти носили односпрямований характер, але мали різну міру вираженості. Найменше зниження вмісту арахідонової кислоти відмічали в групі ІХС відносно інших груп на тлі помірного зниження кислоти в групах АТ і АТ+ГХ, тоді як максимальний ступінь падіння спостерігали в групі АТ+ЦД 2 типу. Слід зазначити, що характер динаміки арахідонової кислоти співпадав зі ступенем дефіциту гепарину в групах, відмічали прямо пропорційне зниження концентрації кислоти падінню рівня гепарину в крові.

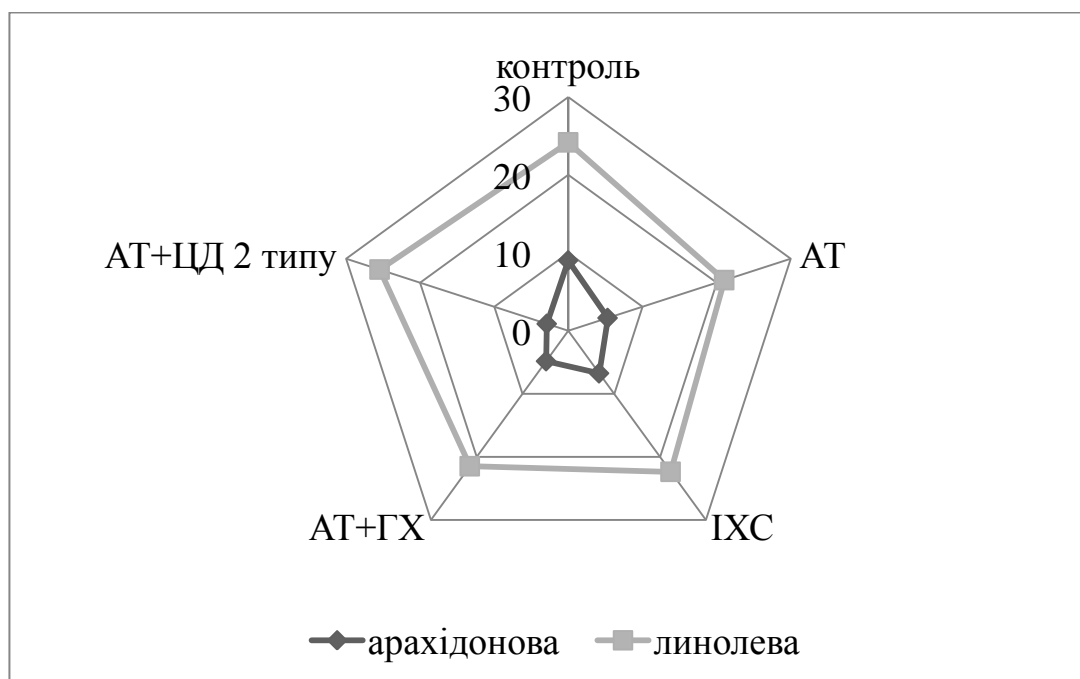


Рис. 4.7. Динаміка рівнів ω -6 поліненасичених жирних кислот ліпідів крові в групах дослідження при гіпогепаринемії, %.

Наші дослідження показали, що виражені зрушення у фракційному складі полієнових жирних кислот стосувались співвідношення між рядом ω -3 та ω -6 кислот. Так, в усіх групах простежували тенденцію зниження ступеню співвідношень в межах від $(0,18 \pm 0,07)$ од. до $(0,15 \pm 0,04)$ од. проти $(0,23 \pm 0,05)$ од. в контрольній групі, що свідчило про функціональну напругу в роботі ліпідтранспортної системи. При цьому міра зниження була пропорційна рівню дефіциту гепарину в крові, мінімальне співвідношення відмічали в групах АТ+ГХ та АТ+ЦД, а максимальне – в групі АТ.

Зміни співвідношень між насиченими жирними кислотами та полієновими характеризувалися підвищенням коефіцієнта в усіх групах, причому вираженість змін була найбільшою в групі АТ+ЦД 2 типу $(1,68 \pm 0,08)$ од. проти $1,00 \pm 0,03$ од. в контрольній групі). Слід зазначити, що разом з цим не відмічали значимих змін між групами ІХС та АТ+ГХ де коефіцієнти дорівнювались $(1,47 \pm 0,12)$ од. і $(1,46 \pm 0,09)$ од. відповідно, тоді як співвідношення НЖК та ПНЖК в групі АТ було вищим за показники цих груп і складало $(1,59 \pm 0,09)$ од.

На нашу думку, підвищення коефіцієнта НЖК/ПНЖК в усіх групах обстежених відносно контрольних даних свідчить про функціональну напругу з боку ліпідтранспортної системи організму на тлі гіпогепаринемії.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що при падінні рівня гепарину в крові відбувалось збільшення вмісту насичених жирних кислот, в основному за рахунок пальмітинової кислоти на тлі зниження концентрації полієнових кислот. Підвищення долі пальмітинової кислоти в ефірах холестерину плазми крові, зазвичай пов'язано зі збільшенням напруги перекисного окислення ліпідів та дефіцитом основних антиоксидантів в крові [2,110,207,315]. Зниження рівня поліненасичених жирних кислот може бути наслідком посиленого утворення простагландинів та лейкотрієнів в цикло- і ліпооксигеназних ферментних системах, та свідчити про зниження ефективності виконання жирами властивих їм біологічних функцій, при яких, в першу чергу, страждають клітинні мембрани судинної стінки, за рахунок порушення механізмів регуляції її проліферації і диференціювання, що надалі обумовлює розвиток функціональної неспроможності ендотелію судин і сприяє атерогенезу [18,39,109,223].

Слід зазначити, що при наявних атеросклеротичних змінах і низькому рівні гепарину відмічали трансформацію жирнокислотного профілю у бік збільшення рівнів мононенасичених жирних кислот плазмових ліпідів при нижчих значеннях полієнових, що, на наш погляд, можна розглядати як компенсаторно-приспосувальну реакцію на шкідливу дію перекисного окислення ліпідів на клітини ендотелію.

Що стосується дисбалансу між вмістом насичених та поліненасичених жирних кислот зі значним зменшенням концентрації ряду ω -3 полієнових кислот при дефіциті гепарину в крові, то це, на нашу думку, може свідчити про ранні ознаки формування і/або прогресування атеросклеротичного процесу, які відмічали в групі ІХС.

Таким чином, отримані результати свідчили про значні зміни кількісного і якісного складу жирних кислот при гіпогепаринемії проатерогенного генезу,

які характеризували порушення їх утилізації і супроводжувалися збільшенням вмісту насичених жирних кислот на тлі вірогідного зниження ω -3 поліненасичених жирних кислот. На нашу думку, ці зміни можуть бути одним з патогенетичних механізмів атеросклеротичного ураження судин, оскільки зрушення у фракційному складі полієнових кислот може викликати негативні ефекти внаслідок утворення оксиліпінів з вазоконстрикторними, тромботичними і запальними властивостями та призводити до дисфункції ендотелію.

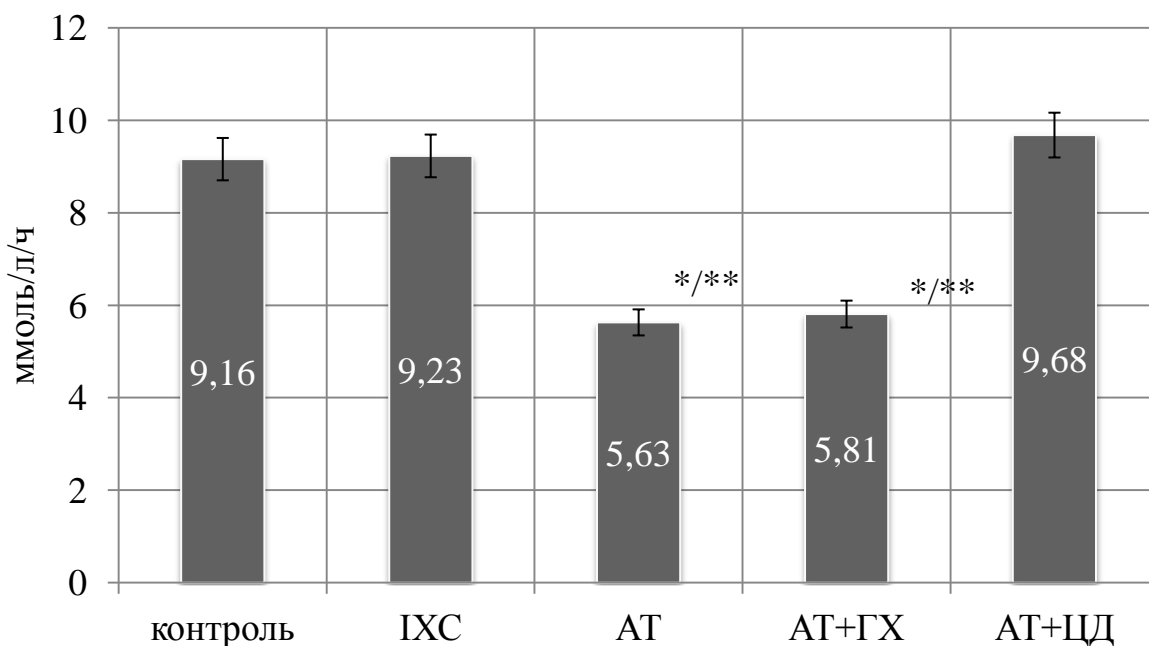
Слід зазначити, що вираженість змін з боку жирнокислотного складу носила залежний характер від рівня гепарину в крові та мала ряд особливостей, що дозволило нам припустити наявність залежності функціонального стану ліпідтранспортної системи від ліполітичної активності судинної стінки, що стало наступним етапом наших досліджень.

4.3. Активність ліпопротеїнліпази при гіпогепаринемічних станах

Відомо, що транспорт ліпопротеїнів здійснюється через міжклітинні ендотеліальні канали та неушкоджені ендотеліальні клітини і залежить від ліполітичної активності судинної стінки [52,94,376,389]. Важливу роль в регуляції ліполітичної активності судин відіграє ліпопротеїнліпаза (ЛПЛ), збільшення активності якої призводить до підвищення концентрації жирних кислот в плазмі крові [66,92,114,389]. Слід зазначити, що з ЛПЛ може специфічно зв'язуватися гепарин і викликати її активацію [43,240]. Отже, ступінь активації ЛПЛ може бути пов'язаний з рівнем гепарину в організмі та з функціональним станом ліпідтранспортної системи, проте механізми цих зв'язків до теперішнього часу вивчені недостатньо. На наш погляд, розгляд цих

питань дозволить, по-перше, визначити роль не лише ліпопротеїнліпази в атерогенезі, але дасть змогу проаналізувати сумарний ефект усіх чинників, що беруть участь в регуляції синтезу ліпопротеїнів та їх елімінації з плазми крові.

Проведений аналіз активності ліпопротеїнліпази при порушеннях ліпідтранспортної системи на тлі зниженого рівня гепарину крові виявив різноспрямований характер змін (рис. 4.8).



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни між групами.

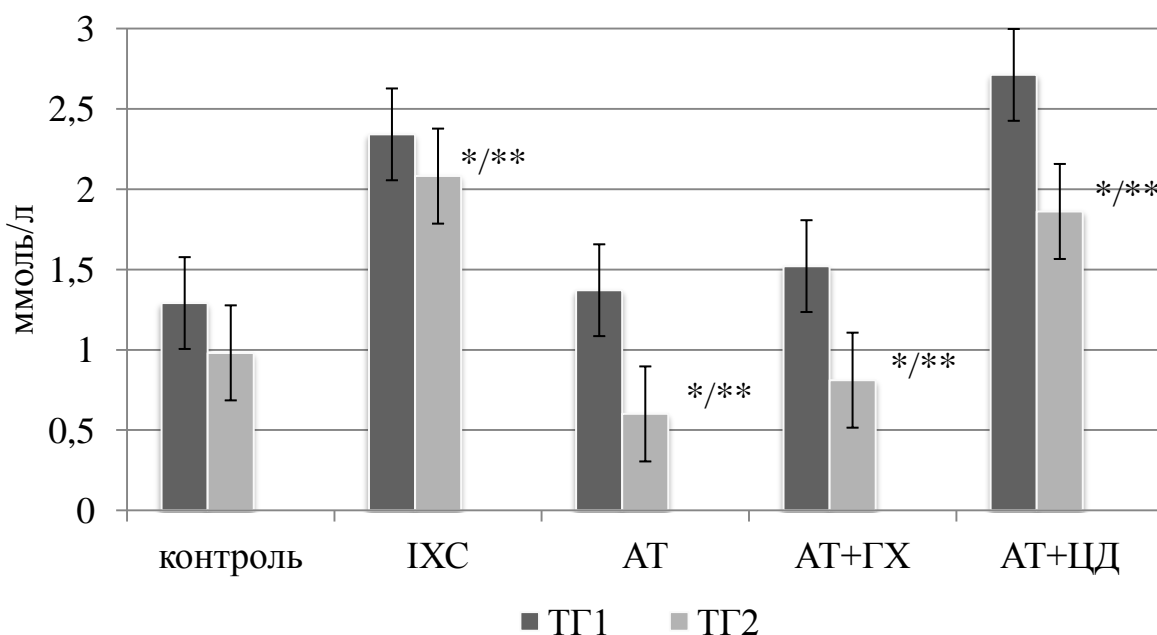
Рис. 4.8. Рівень активності ліпопротеїнліпази в групах дослідження при гіпогепаринемії.

Так, в групі АТ+ЦД 2 типу спостерігали підвищення активності ЛПЛ ($9,68 \pm 0,71$ проти $9,16 \pm 0,54$ ммоль/л/год.) відносно контрольних величин. Показники ЛПЛ в групі ІХС та здорових осіб статистично не відрізнялися між собою, але характеризувалися тенденцією до збільшення, тоді як в групах АТ і АТ+ГХ відзначали вірогідне зниження активності ферменту – на 42,89 % та 42,45 % в порівнянні з групою контролю.

Порівняльний аналіз активності ЛПЛ між групами залежно від рівня гепарину в плазмі крові показав негативну закономірність в групі АТ+ЦД

($r = -0,43$, $p < 0,01$) та в групі ІХС, де коефіцієнт кореляції склав $0,38$ ($p < 0,01$), тоді як в групах АТ і АТ+ГХ простежувався позитивний взаємозв'язок між активністю ЛПЛ і концентрацією гепарину в плазмі крові ($r = 0,55$ і $r = 0,57$; $p < 0,05$).

Динаміки зміни концентрації тригліцеридів в групах показала, що максимально вірогідне зниження змісту ТГ (майже в 2,5 рази) спостерігали у пацієнтів АТ+ЦД 2 типу в порівнянні з контрольною групою (рис. 4.9). Аналогічна спрямованість була характерна групам АТ і АТ+ГХ, але була менш виражена (53,72 % та 46,31 % проти 32,37 %; $p < 0,05$), тоді як в групі ІХС була низькою по відношенню до контрольних величин і складала тільки 12,21 %. Проте слід зазначити, що в контрольній групі зниження рівня ТГ по відношенню до початкового рівня склало 24,12 %.



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни між групами

Рис. 4.9. Динаміка зміни концентрації тригліцеридів в досліджуваних групах при дії ліпопротеїнліпази.

Кореляційний аналіз виявив негативний вектор взаємозв'язку між динамікою зміни концентрації тригліцеридів і ЛПЛ в контрольній групі ($r = -$

0,56, $p < 0,05$). В той же час, в групах АТ та АТ+ЦД 2 типу були встановлені слабкі позитивні взаємозв'язки ТГ з ЛПЛ, а саме $r = 0,22$ та $r = 0,21$ відповідно ($p < 0,01$). Це дозволило припустити, що важливою причиною підвищення концентрації тригліцеридів в плазмі крові є порушення їх ліполізу в ХС ЛПДНЩ, як наслідок пониженої активності ліпопротеїнліпази, що узгоджувалося з даними інших дослідників [91,342].

Вивчення ефективності функціонування ферменту (відношення абсолютного зниження концентрації ТГ до активності ЛПЛ) в досліджуваних групах показало різноспрямований характер змін (табл. 4.5). Так, констатували низьку ефективність ліполізу у осіб контрольної групи в порівнянні з усіма іншими групами, на відміну від групи ІХС, де показник мав тенденцію до зниження, але достовірно не відрізнявся від контрольних даних.

Таблиця 4.5.

Показники ліполізу та його ефективності при гіпогепаринемії, ($M \pm m$)

Показники	групи				
	контроль (n=16)	АТ (n=21)	ІХС (n=26)	АТ+ГХ (n=24)	АТ+ЦД (n=22)
Ліполіз (Δ)ТГ, ммоль /л	0,32±0,06	0,79±0,11*	0,26±0,19**	0,73±0,15*	0,86±0,16*
Коефіцієнт ефективності ліполізу	0,034±0,001	0,137±0,003*	0,02±0,003**	0,129±0,002*	0,087±0,005*

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни між групами.

Слід зазначити, що в групах АТ і АТ+ГХ показники між собою були практично однаковими, а в порівнянні з величинами здорових осіб зростали в 4,3 рази і в 4,0 рази відповідно. Коефіцієнт ефективності ліполізу в групі АТ+ЦД 2 типу зростав в 3 рази відносно групи контролю, але був нижчим в порівнянні з даними груп АТ та АТ+ГХ.

Звертав увагу факт найнижчого рівня ефективності ліполізу в групі добровольців при високій активності ліпопротеїнліпази та низькому вмісту

тригліцеридів в плазмі крові, що свідчить про надлишкову ферментативну активність ЛПЛ по відношенню до тригліцеридів в крові. Надмірна активність ліпопротеїнліпази, як ми вважаємо, дозволяє швидко справлятися з різким підвищенням постпрандіального рівня тригліцеридів в організмі.

Що стосується груп дослідження АТ та АТ+ГХ, то констатували підвищення коефіцієнта ефективності ліполізу при низькій активності ферменту. З одного боку, це свідчило про дефіцит самого ферменту, а, з іншого, саме це не дозволяло забезпечити адекватний гідроліз ліпопротеїнів.

Співвідношення ліполізу та активність ліпопротеїнліпази в групі АТ+ЦД 2 типу було високим, незважаючи на максимальний рівень ліполізу і високу активність ферменту. Можна припустити, що низька ефективність ліполізу в осіб даної групи пов'язана, по-перше, зі збагаченням холестерином ЛПДНЩ плазми крові, які внаслідок цього є менш відповідним субстратом для ліпопротеїнліпази, а, по-друге, інсулін, як відомо, може пригнічувати активність ферменту [49,98,217,302].

Заслуговувала на увагу динаміка зміни концентрації тригліцеридів в групі ІХС, де при нормальній середній активності ЛПЛ та підвищеній початковій концентрації ТГ, ліполіз і коефіцієнт ефективності були нижчі, як контрольних величин, так і показників інших досліджуваних груп.

Отримані нами результати показали, що низька активність ліпопротеїнліпази при дефіциті гепарину в крові призводила до розвитку дисліпідемії з явищами гіпертригліцеридемії та гіперхолестеринемії, збільшенню пулу насичених жирних кислот, в основному за рахунок пальмітинової кислоти, зниженню змісту полієнових жирних кислот та визначало порушення функціонування ліпідтранспортної системи в цілому.

Таким чином, враховуючи виявлені нами дані, можна зробити висновок, що дефіцит гепарину в крові призводив до зниження активності ліпопротеїнліпази і/або ефективності ліполізу, що сприяло формуванню атерогенного зрушення в ліпідному і жирнокислотному складі, яке проявлялось у вигляді порушення прямого і зворотного транспорту холестерину,

порушенням утилізації жирних кислот зі збільшенням вмісту фракції насичених кислот при зниженні класу ω -3 полієнових.

Оскільки поліненасичені жирні кислоти є джерелом утворення біологічно активних речовин, які беруть участь в регуляції метаболічних процесів, то порушення їх вмісту впливають на функціональний стан ендотелію, що може бути патогенетичним механізмом не лише атеросклеротичного ураження судин, але і інсулінорезистентності у хворих з цукровим діабетом.

Слід зазначити, що в групі ІХС, де у хворих не визначали клінічно значущих ознак атеросклерозу, але при достовірній гіпогепаринемії відмічали функціональну напругу в роботі ліпідтранспортної системи в цілому, а зниження вмісту полієнових кислот, на нашу думку, може бути відображенням основних патогенетичних механізмів, які лежать в основі подальшого розвитку атеросклерозу коронарних судин у цих пацієнтів.

При виражених атеросклеротичних змінах в підвищення вмісту насичених жирних кислот ліпідів при нижчих значеннях поліненасичених можна розглядати як виснаження компенсаторних механізмів, зокрема, зниження ліполітичної активності ендотелію судин у відповідь на гіпоксію, що надалі призводитиме до прогресуванню атерогенезу.

Все вищенаведене дає нам підстави вважати, що порушення в системі гепарин – ліпопротеїнліпаза – ліпідтранспортна система можна розглядати як одну з можливих ланок патогенезу атеросклерозу.

Основні положення розділу 4 "Особливості ліпідтранспортної системи при гіпогепаринемічних станах" опубліковані в наступних друкарських роботах :

1. Котюжинская С. Г. Сравнительная характеристика липидтранспортной системы при заболеваниях с гипер- и гипогепаринемией /

С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 163-167.

2. Котюжинская С. Г. Характеристика липидтранспортной системы при гипогепаринемии / С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 57-59.

3. Котюжинская С.Г. Особенности липопротеинлипазной активности у больных с гипогепаринемическими состояниями / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, В. Л. Васюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 29-32.

4. Kotyuzhinskaya S. The fatty acid composition of plasma lipid at hypoheparinemia / S. Kotyuzhinskaya, W. Zukow // Journal of Health Sciences. – 2013. – Т. 3, № 11. – Р. 341-354.

5. Котюжинская С. Г. Обмен гепарина и гомеостаз / С. Г. Котюжинская, В. А. Жуков // Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка : II міжнарод. наук. конф., 28-29 вересня 2005 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2005. – С. 39-42.

6. Котюжинська С. Г. Стан ліпідтранспортної системи при гіпогепаринемії / С. Г. Котюжинська // Сучасні проблеми атеросклерозу – від гіпотез до фактів : VII Південноукраїнська наук.-практ. конф., 11 квітня, 2012 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2012. – С. 120-121.

Розділ 5

**СТАН ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ НА ТЛІ ГІПОГЕПАРИНЕМІЇ
ПРИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ**

Численні епідеміологічні дослідження останніх десятиріч переконливо свідчать про те, що атеросклероз відноситься до числа найбільш масових захворювань сучасності, що мають в більшості країн тенденцію до зростання і «омолодження» [21,37,99]. Цілком очевидно, що на сучасному етапі зростає значимість диференційної діагностики, а також ефективної профілактики та лікування атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи [17,88,103].

У походженні атеросклерозу в людини важливу роль відіграють як ендогенні порушення процесів синтезу, транспортування, ферментативного перетворення і катаболізму холестерину в організмі, так і екзогенні впливи, зокрема, різні види харчових навантажень, які є невід'ємною складовою повсякденного життя людини.

Переважання жирового компонента раціону харчування і атерогенний його характер є одними з факторів, які індукують множинні порушення ліпідного метаболізму, що в кінцевому підсумку, призводить до пролонгованої посталіментарної ліпемії [89,96,231].

В даний час доведено, що поряд з порушеннями ліпідного обміну, важлива роль в патогенезі атеросклерозу належить постпрандіальним змінам ліпопротеїнів. Постпрандіальна дисліпідемія розглядається як один з провідних чинників, які впливають на розвиток і прогресування атеросклерозу [15,65,96]. Встановлено, що порушення постпрандіального метаболізму ліпідів плазми призводить до пролонгованої експозиції ліпопротеїнів у системному кровотоці, активації їх окислювальної модифікації, що сприяє збільшенню ризику атеросклеротичного ураження судин.

У зарубіжній і вітчизняній літературі широко висвітлено використання жирового навантаження для вивчення метаболізму ліпопротеїдів у людини, що дозволяє охарактеризувати зміни в ліпідтранспортній системі і провести пошук маркерів атерогенних змін, які виявляються у людини після прийому жирної їжі [47,90,115,142].

5.1. Характеристика ліпідного спектру крові при жировому навантаженні на фоні гіпогепаринемії

Відомо, що у людини щодня кілька разів повторюється харчова ліпемія, яка може модифікувати відомі атерогенні характеристики системи ліпопротеїдів плазми крові [78,203]. Однак до теперішнього часу латентний перебіг атерогенних відхилень в ліпідтранспортній системі вивчено недостатньо.

Для більш глибокого розуміння метаболізму ліпідів та функціональної активності ліпідтранспортної системи, а також регуляторних механізмів, які контролюють обмін ліпідів, нами вивчено стан ліпідтранспортної системи при гіпогепаринемії в умовах навантаження жиром. До дослідження увійшло 64 особи – 35 чоловіків та 29 жінок віком від 45 до 62 років, серед них: 16 пацієнтів з ішемічною хворобою серця і дифузним атеросклерозом (група АТ) та 16 хворих на ішемічну хворобу серця і дифузний кардіосклероз в поєднанні з гіпертонічною хворобою (група АТ+ГХ). Групи були співставними за віком та статтю. Так, групу АТ склали 8 чоловіків і 8 жінок (середній вік $57,62 \pm 1,52$ років), групу АТ+ГБ – 11 чоловіків і 5 жінок (середній вік $56,23 \pm 1,96$ років). Групу порівняння склали хворі на ішемічну хворобу серця без клінічно значущих ознак коронарного атеросклерозу – 18 осіб (7 чоловіків та 9 жінок,

середній вік $58,22 \pm 1,27$ років). В якості контролю практично здорові люди – 14 осіб (6 чоловіків та 8 жінок, середній вік $54,97 \pm 1,18$ років).

Аналіз результатів стану ліпідного спектру крові добровольців після проведення жирового навантаження, виявив найбільші зміни в динаміці концентрації тригліцеридів (табл. 5.1). Так, рівень ТГ в крові через 3 год. після проведення тесту вірогідно зростав більш ніж удвічі порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$), в той час, як через 6 год. було виявлено різке падіння їх вмісту – нижче за вихідні показники на 24,38 % ($p < 0,05$). Таким чином, констатували настання гіпотригліцеридемічної фази метаболізму жиру.

Таблиця 5.1.

Динаміка показників ліпідного обміну до та після жирового навантаження в контрольній групі ($n=14$), ($M \pm m$)

Показники	натще	3 години	6 годин
ЗХС, ммоль/л	$5,01 \pm 0,16$	$4,31 \pm 0,24^*$	$5,03 \pm 0,18$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,48 \pm 0,03$	$1,50 \pm 0,11$	$1,52 \pm 0,09$
ТГ, ммоль/л	$1,27 \pm 0,12$	$2,82 \pm 0,20^*$	$0,31 \pm 0,03^* **$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,53 \pm 0,14$	$2,68 \pm 0,36$	$1,61 \pm 0,54^*$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,83 \pm 0,18$	$1,21 \pm 0,07^*$	$0,54 \pm 0,19^* **$
КА, од.	$2,64 \pm 0,25$	$2,47 \pm 0,29$	$2,56 \pm 0,37$

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 3 годин після навантаження.

Водночас виявляли вірогідне зниження концентрація ЗХС на 16,24 % через 3 год. щодо даних натще, при цьому через 6 год. відмічали, що рівень холестерину наближався до початкових величин. Динаміка зміни з боку ХС ЛПДНЩ носила односпрямований характер з концентрацією ТГ, а, саме, спостерігали збільшення вмісту на 45,78 % к 3 год. дослідження, а на 6-ій год. – падіння більш ніж в 2 рази відносно середини навантаження, що було нижче за

вихідні величин. З боку ХС ЛПНЩ відзначали вірогідне зниження рівня (на 34,37 %) на 6-ій години після навантаження щодо даних натщесерце, в той час як в середині дослідження вірогідних змін відзначено не було. При цьому, вміст ХС ЛПВЩ і величина КА статистично значимо не змінювалися протягом усього дослідження.

З боку жирних кислот плазми крові у відповідь на жирове навантаження в групі добровольців відзначали зростання концентрації НЖК та МНЖК на 3-ій год. дослідження, однак рівень ПНЖК залишався в межах вихідних величин (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Динаміка показників жирнокислотного складу крові до та після жирового навантаження в групі контролю (n=14), (M±m)

Показники	натощак	3 години	6 годин
Пальмітинова	26,71±3,25	27,29±2,84	24,43±2,15
Стеаринова	14,58±3,33	15,27±2,23	13,76±2,17
Олеїнова	17,66±3,20	18,14±1,95	24,25±1,98* **
Арахідонова	9,03±2,62	8,46±2,37	19,17±2,75* **
Лінолева	24,18±3,10	24,73±3,32	5,73±1,28* **
α-ліноленова	0,88±0,23	0,72±0,25	1,64±0,34* **
Ейкозапентаєнова	4,25±1,72	4,00±0,13	7,68±1,09 **
Докозагексаєнова	2,71±0,34	1,39±0,47*	4,34±0,18* **

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 3 годин після навантаження.

Слід зазначити, що сума НЖК змінювалася в основному за рахунок динаміки стеаринової кислоти, концентрація якої мала тенденцію до збільшення на 3-ій год. дослідження та падала нижче за показники натще наприкінці тесту, в той час як рівень пальмітинової кислоти к середині

дослідження не зазнавав вагомих змін, а на 6-ій год. знижувався майже на 10 % відносно початкових показників.

Вміст олеїнової кислоти мав тенденцію до зростання в порівнянні з вихідними даними на 3-ій год. тестування, однак наприкінці дослідження рівень кислоти зростав на 37,32 % ($p < 0,05$).

З боку ПНЖК найбільші зміни зазнавала ДГК, її концентрація вірогідно знижувалася в 1,9 рази порівняно з початковими даними, у той час як ступінь зниження інших ω -3 кислот на 3-ій год. дослідження була незначною. Щодо кислот ряду ω -6 можна відзначити, що рівень їх не змінювався, оскільки сумарна концентрація через 3 години після навантаження склала $(33,19 \pm 2,23)$ % проти $(33,21 \pm 2,46)$ % даних натщесерце.

Звертало на себе увагу зниження сумарного рівня ω -6 ПНЖК на 15,03 % на 6-ій годині після навантаження відносно даних натще, хоча при цьому рівень арахідонової кислоти зростав більш ніж в 2 рази відносно середини дослідження та вихідних даних. Однак на 6-ій год. після харчового навантаження вміст лінолевої кислоти достовірно знижувався майже в 5 разів.

На тлі зниження рівня ω -6 ПНЖК відзначалося підвищення рівня ω -3 ПНЖК і, в першу чергу, за рахунок збільшення концентрації ЕПК і ДГК, профіль яких збільшувався майже в 2 рази відносно початку дослідження, а вміст ДГК на 6-ій год. після навантаження зростав в 3,1 рази в порівнянні з серединою тесту.

Кореляційний аналіз виявив наявність позитивних зв'язків між ЗХС і арахідоновою кислотою ($r = 0,55$; $p < 0,05$), ТГ і пальмітиновою кислотою ($r = 0,36$; $p < 0,01$), ХС ЛПДНЩ і α -лінолевою кислотою ($r = 0,47$; $p < 0,05$), а також зв'язки з негативним вектором: ЗХС з НЖК ($r = -0,51$; $p < 0,05$), ТГ з ЕПК і ДГК ($r = -0,44$, і $r = -0,51$, відповідно, $p < 0,05$).

В контрольній групі у відповідь на харчову ліпемію спостерігали збільшення активності ЛПЛ. Слід зауважити, що рівень активності ЛПЛ зростав протягом усього періоду дослідження. Так, на 3-ій год. після жирового навантаження у добровольців активність ферменту становила $(11,91 \pm 0,43)$

проти $(9,16 \pm 0,54)$ ммоль/л/год. на тлі збільшення концентрації тригліцеридів і вмісту насичених жирних кислот. Однак на 6-й годині дослідження рівень активності ЛПЛ зростав майже в 4 рази в порівнянні з вихідними даними і дорівнював $(34,64 \pm 3,57)$ ммоль/л/год., при цьому нами було відзначено різке падіння вмісту тригліцеридів та збільшення рівня поліненасичених жирних кислот.

Отже, отримані нами дані свідчили про високий рівень адаптаційної здатності до жирової навантаженні ліпідтранспортної системи та механізмів, що її регулюють, на одноразове ліпідне навантаження в групі здорових добровольців. Можна констатувати, що динаміка зміни ліпідного спектру крові у добровольців в відповідь на постпрандіальне навантаження носила антиатерогенний характер в системі транспорту ліпідів.

Проведений аналіз сумарної оцінки постпрандіальної відповіді ліпопротеїнів на жирове навантаження в граї ІХС показав, що порушення в системі транспорту ліпідів носили проатерогенний характер (табл. 5.3).

Таблиця 5.3.

Динаміка показників ліпідного обміну до та після жирового навантаження в групі ІХС (n=18), (M±m)

Показники	натще	3 години	6 годин
ЗХС, ммоль/л	$5,22 \pm 0,25$	$5,44 \pm 0,34$	$5,54 \pm 0,23$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,09 \pm 0,07$	$1,28 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,81 \pm 0,16$	$3,27 \pm 0,47^*$	$2,64 \pm 0,20^*$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,47 \pm 0,24$	$4,15 \pm 0,31$	$5,51 \pm 0,23^* **$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,63 \pm 0,21$	$1,28 \pm 0,29$	$1,41 \pm 0,15^*$
КА, ед.	$3,36 \pm 0,32$	$3,87 \pm 0,26$	$4,35 \pm 0,30^*$

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 3 годин після навантаження.

Відзначали тенденцію до підняття рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ через 3 год. після навантаження відносно вихідних показників. Збільшення концентрації ТГ в крові на 3-ю год. дослідження становило в 1,8 рази відносно даних натще. Рівень ХС ЛПДНЩ також зростав на 68,42 % в даний період щодо показників на початку тесту. Вміст ХС ЛПВЩ мав тенденцію до зниження, що відображало погіршення процесів зворотного транспорту ЗХС в постпрандіальний період. При цьому КА відображав динаміку змін ліпідного обміну атерогенної спрямованості і був підвищений на 18,71 % в даний період дослідження відносно вихідних даних.

В групі ІХС через 6 годин після проведення ліпідного навантаження продовжували реєструвати незначне підвищення рівнів ЗХС та зріст ХС ЛПНЩ на 41,28 % ($p < 0,05$) в крові. При цьому постпрандіальне підвищення рівня ТГ на 6-ій год. складало 38,46 %, що було нижче за показники к середині дослідження. Слід зазначити, що значення ХС ЛПВЩ як у вихідних значеннях, так і через 6 годин після проведення ліпідного тесту залишалися на досить низькому рівні. На тлі цих змін збільшувався КА і досягав максимально високих показників, як відносно вихідних даних, так і даних через 3 години після навантаження.

Спектр кореляційних залежностей в постпрандіальному періоді мав характер, який відрізнявся від показників натще. Так, в групі ІХС в пост навантажувальному періоді реєстрували сильні статистично значущі взаємозв'язки основних показників ліпідного спектру, а саме, ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ з ТГ, що відображало активність акцепції холестерину з периферичних тканин ($r = 0,75$, $r = 0,68$, $r = -0,92$, відповідно; $p < 0,05$), що не спостерігалось в показниках до навантаження.

З боку жирнокислотного профілю в групі ІХС спостерігали збільшення вмісту НЖК на 3-ій год. дослідження за рахунок частки стеаринової кислоти, концентрація якої зростала на 16,83 % відносно даних натще, при цьому рівень пальмітинової зростав лише на 8,01 % (табл. 5.4). Відзначали тенденцію до

підвищення вмісту олеїнової кислоти на даний момент після жирового навантаження.

Таблиця 5.4.

Динаміка зміни показників жирнокислотного складу крові до та після жирового навантаження в групі ІХС (n=18), (M±m)

Показники	натще	3 години	6 годин
Пальмітинова	34,59±5,28	37,36±2,34	34,12±2,47
Стеаринова	14,91±2,30	17,42±2,41	15,03±1,98
Олеїнова	18,79±3,17	19,48±2,19	19,69±3,15
Арахідонова	5,74±2,16	5,18±1,47	12,74±1,18* **
Лінолева	22,36±4,09	18,07±3,22	11,91±1,06* **
α-ліноленова	0,48±0,13	0,21±0,56*	0,58±0,24**
Ейкозапентаєнова	3,01±1,40	2,05±0,73	4,26±1,14
Докозагексаєнова	1,12±0,87	0,23±0,18	1,67±0,75**

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 3 годин після навантаження.

Відзначали зниження концентрації поліненасичених жирних кислот ряду ω-6, так рівень лінолевої кислоти падав на 19,91 %, в той час як вміст арахідонової кислоти на 3-ю год. дослідження оставався без змін.

Слід зазначити, що найбільші зміни відбувалися з боку ω-3 полієнових жирних кислот, де на тлі різкого падіння α-ліноленової кислоти на 43,75 % ($p < 0,05$), відмічали зменшення титру ЕПК і ДГК. Зниження відносного рівня цих кислот було настільки значним, що в цьому періоді знижувалася вся сума незамінних жирних кислот (25,74±1,23 проти 32,71±2,57 %, $p < 0,05$).

У постпрандіальний період (6-та год. дослідження) після навантаження відзначали зниження концентрації насичених жирних кислот (49,15±2,47 проти 49,50±3,79 %), проте рівень стеаринової кислоти залишався вище вихідних

даних. Спостерігався незначний ріст вмісту МНЖК, як щодо середини дослідження, так і вихідних даних.

Наприкінці тестування спостерігали найбільші зміни вмісту поліненасичених жирних кислот. Сумарна концентрація кислот ряду ω -6 була низькою відносно початку дослідження, але зростала порівняно з даними на 3-ій год. після навантаження ($24,65 \pm 2,47$ і $23,25 \pm 2,34$ проти $28,10 \pm 3,14$ %). При цьому зростав вміст арахідонової кислоти на 145 % відносно початкових даних на тлі падіння в 2 рази рівня лінолевої кислоти. Слід зауважити, що зниження концентрації ω -6 незамінних жирних кислот відбувався, в першу чергу, за рахунок падіння рівня лінолевої кислоти.

На 6-ій год. після жирового навантаження відзначали вірогідне збільшення сумарного вмісту ω -3 ПНЖК у порівнянні з початком та серединою дослідження ($6,51 \pm 0,56$ і $2,49 \pm 0,21$ проти $4,61 \pm 0,83$ %). Збільшення титру полієнових кислот ряду ω -3 відбувалося в основному за рахунок α -ліноленової кислоти.

На підставі кореляційно-регресійного аналізу в групі ІХС нами була встановлена залежність між вмістом деяких жирних кислот з показниками ліпідного спектру крові, а саме, олеїнової та стеаринової кислот з рівнем ХС ЛПВЩ ($r = -0,36$, $r = 0,45$, відповідно; $p < 0,01$); пальмітинової, арахідонової та α -ліноленової кислот з концентрацією ТГ ($r = 0,33$, $r = -0,37$ і $r = -0,25$, відповідно; $p < 0,01$) протягом усього постнавантажувального періоду.

В даній групі дослідження відзначали тенденцію до більш низької активності ЛПЛ на 6-ій год. після жирового навантаження на фоні адекватної ферментативної активності в середині дослідження. Так, на 3-ій год. після навантаження активність ЛПЛ складала $12,76 \pm 0,15$ проти $9,23 \pm 0,86$ ммоль/л/год. В той час як на 6-ій год. проведення дослідження рівень активності ЛПЛ зростав незначно – на 7,8 % відносно середини дослідження і складав $13,56 \pm 0,23$ ммоль/л/ч. Одночасно відзначали зниження активності ліполізу в даний момент дослідження ($0,016 \pm 0,07$ проти $0,023 \pm 0,013$ од.), що повністю

узгоджувалось із змінами з боку ліпідного профілю крові у пацієнтів даної групи.

Виходячи з отриманих даних, постпрандіальна дисліпідемія в групі хворих на ІХС з помірною гіпогепаринемією характеризувалася вираженими порушеннями в системі як прямого, так і зворотнього транспорту холестерину при відсутності реакції з боку антиатерогенних факторів плазми крові. Підвищення в крові вмісту тригліцеридів відображав порушення транспорту в клітини насичених жирних кислот в складі ліпопротеїнів на тлі підвищення титру полієнових жирних кислот. Наявність пролонгованої гіпертригліцеридемії, на нашу думку, може бути пов'язано зі зниженням активності ліпопротеїнліпази у другій фазі дослідження.

Звертав на себе увагу факт наявності пролонгованої ліпімії в постпрандіальному періоді у хворих даної групи, де фонові показники рівнів ліпідів плазми не перевищували оптимальних рівнів, що, на наш погляд, є свідомством про приховані порушення обміну ліпопротеїнів.

Зміни спектру ліпопротеїнів в групі АТ при незначному дефіциті гепарину, індуковані жировим навантаженням, мали чітку атерогенну спрямованість (табл. 5.5). Найбільш показовою була динаміка концентрації ТГ, що характеризувалася відсутністю гіпотригліцеридемічної фази метаболізму жирів. Так, на 3-ій год. проби відзначалося підвищення рівня ТГ на 76,43 % ($p < 0,05$) порівняно з початковими даними. Спостерігали зріст рівнів ЗХС та ХС ЛПДНЩ (9,79 та 12,70 %, відповідно, $p < 0,05$) при тенденції до збільшення концентрації ХС ЛПНЩ.

При цьому констатували статистично значуще зниження концентрації ХС ЛПВЩ на 7,31 % в даний момент часу, що свідчило про виражені зрушення в системі зворотнього транспорту холестерину, яке відбивалося на рівні КА, який мав тенденцію до збільшення і свідчив про атерогенний характер стану ліпідтранспортної системи.

Таблиця 5.5.

Динаміка змін показників ліпідного обміну до та після жирового навантаження в групі АТ (n=16), (M±m)

Показники	натще	3 години	6 годин
ЗХС, ммоль/л	5,62±0,32	6,17±0,04*	6,01±0,27
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,96±0,11	0,89±0,35	0,71±0,06*
ТГ, ммоль/л	2,11±0,16	3,79±0,13*	2,92±0,08**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,72±0,56	3,93±0,47	3,97±0,63
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,26±0,03	1,42±0,11	1,57±0,09*
КА, од.	5,84±0,89	5,97±0,74	6,46±0,22

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 3 годин після навантаження.

Як впливає з представлених даних, через 6 год. після проведення одноразового харчового навантаження ліпідами в спектрі аналізованих фракцій ліпопротеїнів плазми крові в групі АТ реєстрували вірогідне підвищення вмісту ТГ, ЗХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ відносно вихідних показників.

Однак концентрація ТГ та ЗХС була нижче даних на 3-ій години дослідження (на $0,87 \pm 0,43$, $p < 0,05$; та $0,16 \pm 0,09$ ммоль/л, відповідно). Декілька зростав КА в даний момент дослідження відносно вихідного рівня та був вище за показники на 3-ій години спостереження.

Констатували вірогідне зниження концентрації антиатерогенних ХС ЛПВЩ у представників даної групи через 6 год. після ліпідного тесту. Слід зазначити, що показники залишалися низькими як щодо даних натще, так і через 3 години навантаження (на 35,21 та 7,87 %, відповідно; $p < 0,05$).

Кореляційний аналіз показників ліпідтранспортної системи на 6-ій години дослідження встановив позитивну залежність між ТГ і ЗХС ($r = 0,39$; $p < 0,01$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,36$; $p < 0,01$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,56$; $p < 0,05$) та

негативну між ТГ і ХС ЛПВЩ ($r = -0,53$; $p < 0,05$). Таким чином, отримана пряма залежність свідчила про вираженість атерогенних зрушень в системі транспорту ліпідів крові після жирового навантаження від ступеня насиченості тригліцеридів в групі даних пацієнтів.

Динаміка змін жирнокислотного профілю пацієнтів групи АТ у відповідь на жирове навантаження носила антиатерогенних характер (табл. 5.6). Рівень насичених жирних кислот збільшувався на 3-ій год. дослідження, при цьому слід зазначити, що ступінь підвищення вмісту НЖК в рівній мірі залежав від збільшення концентрації пальмітинової та стеаринової кислот. Незважаючи на тенденцію падіння рівня НЖК на 6-ій год. після навантаження, рівень пальмітинової і стеаринової кислот залишався в межах даних натщесерце.

Таблиця 5.6.

Динаміка змін показників жирнокислотного складу крові до та після жирового навантаження в групі АТ ($n=16$), ($M \pm m$)

Показники	натще	3 години	6 годин
Пальмітинова	34,78±1,39	36,51±2,35	34,49±2,57
Стеаринова	14,83±1,68	15,64±1,42	14,52±2,32
Олеїнова	19,27±2,13	21,55±2,23	19,41±2,46
Арахідонова	5,32±0,74	3,13±0,61*	6,98±1,03**
Лінолева	21,05±0,78	21,47±1,07	20,37±1,15
α -ліноленова	0,66±0,23	0,42±0,12	0,54±0,14
Ейкозапентаєнова	3,42±0,91	0,89±0,24*	3,16±0,21**
Докозагексаєнова	0,67±0,12	0,39±0,13	0,53±0,17

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 3 годин після навантаження.

З боку олеїнової кислоти спостерігали аналогічну динаміку, при цьому рівень МНЖК до кінця тесту залишався вище початкових величин.

Слід зазначити, що зміни з боку відносного вмісту ω -6 ПНЖК відбувалися, в основному, за рахунок рівня арахідонової кислоти, оскільки концентрація лінолевої кислоти на протязі всього дослідження залишалася практично без змін, так на 3-ій год. тесту відзначали лише тенденція до збільшення, а на 6-ій год. – тенденцію до зниження рівня відносно середини дослідження. Вміст арахідонової кислоти на 6-ій год. після навантаження вірогідно зростав в 2,2 рази відносно рівня середини дослідження, та залишався вищим за вихідні дані на при кінці тесту.

Динаміка зміни сумарної концентрації ПНЖК ряду ω -6 мала односпрямований характер з полієновими кислотами ряду ω -3. Спостерігали зниження сумарного рівня на 3-ій год. після навантаження та підвищення на при кінці дослідження ($24,60 \pm 2,16$ і $27,35 \pm 2,46$ проти $26,37 \pm$ %, відповідно).

З боку α -ліноленої кислоти, ЕПК та ДГК відмічали вірогідне падіння їх концентрації на 3-ій год. після жирового навантаження в групі АТ, в той час як на 6-ій год. після завершення тесту відзначали зростання рівня кислот, але показники залишалися нижче даних натщесерце. Слід зазначити, що тільки вміст ЕПК вірогідно зростав відносно середини дослідження. Сумарна концентрація ω -3 ПНЖК до кінця дослідження залишалася нижче вихідних величин на 19,95 % ($p < 0,05$).

Взаємозв'язок якісного вмісту жирних кислот з показниками ліпідного профілю крові в групі АТ носив наступні закономірності: концентрація стеаринової кислоти на 3-ій год. після початку тесту з ТГ ($r = 0,54$; $p < 0,05$), арахідонової кислоти з рівнем ЗХС ($r = -0,56$, $p < 0,05$). Рівень насичених жирних кислот корелював з вмістом ХС ЛПВЩ та ТГ на 6-ій год. після навантаження ($r = 0,50$ і $r = 0,64$, відповідно; $p < 0,05$); пальмітинової та арахідонової кислот – з ХС ЛПВЩ ($r = 0,53$ та $r = -0,62$, відповідно; $p < 0,05$).

Активність ліпопротеїнліпази в групі АТ була відносно не високою, так рівень підвищення ферментативної активності на 3-ій год. складав ($7,14 \pm 1,48$) проти ($5,63 \pm 1,03$) ммоль/л/год. від даних натщесерце. У пізній період постпрандіального жирового навантаження активність ЛПЛ у пацієнтів цієї

групи складала ($15,42 \pm 2,07$) ммоль/л/год. і була максимально високою відносно вихідних даних. Проте звертав на себе увагу коефіцієнт ефективності ліполізу, який, незважаючи на невисокий титр ЛПЛ, був показово значущим, особливо до кінця дослідження ($0,21 \pm 0,06$ проти $0,13 \pm 0,04$ од.), що й визначало ступінь зниження тригліцеридів в плазмі крові.

В результаті проведеного нами дослідження в групі АТ з помірною гіпогепаринемією виявлено виражене зниження толерантності ліпідтранспортної системи до жирового навантаження, що проявлялося в значному порушенні як прямого, так і зворотнього транспорту холестерину. Особливу увагу звертав факт статистично значущого зниження з боку антиатерогенних факторів ліпідного обміну – ХС ЛПВЩ на тлі гіпертригліцеридемії, що свідчило про вірогідність атерогенних зрушень в ліпідному спектрі. При цьому збільшувався титр насичених жирних кислот та вірогідно знижувався рівень поліненасичених. Отримані результати дають нам підставу вважати, що постпрандіальні зміни компонентів ХС ЛПВЩ та ХС ЛПВЩ-опосередкованого зворотнього транспорту холестерину при патології ліпідтранспортної системи носили проатерогенний характер.

Аналіз стану ліпідного спектру крові в групі АТ в поєднанні з гіпертонічною хворобою при вираженій гіпогепаринемії після жирового навантаження виявив прогресування атерогенних зрушень ліпідного профілю плазми крові (табл. 5.7).

У постпрандіальному періоді в групі АТ+ГХ рівень ЗХС та ХС ЛПНЩ залишалися стабільно підвищеними, як на 3-ій год., так і на 6-ій год. дослідження. Однак при цьому спостерігали тенденцію до зниження вмісту ХС ЛПНЩ на ($1,08 \pm 0,07$) проти ($1,34 \pm 0,10$) ммоль/л щодо середини тестування.

Потрібно зазначити, що найбільших змін зазнавав рівень ТГ, який на 3-ій год. дослідження зростав в 1,73 рази, а на 6-ій год. – в 2,12 рази від вихідного рівня натщесерце. Це супроводжувалося вірогідним збільшенням рівня ХС ЛПДНЩ та індексу атерогенності в ці проміжки часу відносно початкових величин ($p < 0,05$). При цьому на 6-ій год. після навантаження

відмічали тенденцію до зниження вмісту ХС ЛПДНЩ щодо 3-х год. після навантаження.

Таблиця 5.7.

Динаміка змін показників ліпідного обміну до та після жирового навантаження в групі АТ+ГХ (n=16), (M±m)

Показники	натще	3 години	6 годин
ЗХС, ммоль/л	5,97±0,25	6,18±0,13	6,22±0,19
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,19±0,06	0,91±0,11*	1,07±0,09**
ТГ, ммоль/л	2,19±0,14	3,72±0,10*	4,58±0,17* **
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,62±0,23	5,96±0,18*	5,70±0,20*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,31±0,16	1,48±0,12	1,43±0,15
КА, од.	4,01±0,28	5,78±0,50*	4,91±0,48

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 3 годин після навантаження.

Відмічали зменшення кількості ХС ЛПВЩ на (0,31±0,04) ммоль/л на 3-ій год., а на 6-ій год. після жирового навантаження рівень залишався низьким відносно вихідних величин, але був вищим за дані середини дослідження на (0,16±0,07) ммоль/л.

При кореляційному аналізі ліпідних показників були виявлені кореляційні зв'язки між ТГ та постпрандіальними показниками ЗХС ($r = 0,42$; $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,44$; $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r = -0,38$; $p < 0,01$) та КА ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

Вивчення жирнокислотного складу ліпідів плазми крові хворих в групі АТ+ГХ на тлі одноразового харчового навантаження ліпідами виявило вірогідне збільшення вмісту насичених жирних кислот та зменшення сумарного пулу ненасичених жирних кислот, як у перші три години після навантаження, так і через 6 годин після прийому їжі (табл. 5.8)

Таблиця 5.8.

Динаміка змін показників жирнокислотного складу крові до та після жирового навантаження в групі АТ+ГХ (n=16), (M±m)

Показники	натще	3 години	6 годин
Пальмітинова	38,74±1,30	44,51±3,21*	40,57±2,03
Стеаринова	5,65±0,50	9,84±2,07*	10,69±1,25
Олеїнова	25,11±2,27	25,09±2,19	24,48±2,38
Арахідонова	4,82±0,95	4,13±0,24	17,03±1,04* **
Лінолева	21,48±2,83	15,52±2,26*	4,56±0,31* **
α-ліноленова	0,58±0,51	0,37±0,19	1,02±0,02* **
Ейкозапентаєнова	2,57±0,24	0,43±0,15*	0,62±0,03*
Докозагексаєнова	1,06±0,28	0,11±0,07*	1,03±0,08**

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 3 годин після навантаження.

Звертала на себе увагу динаміка змін вмісту стеаринової кислоти, концентрація якої збільшилася майже у 2 рази на при кінці дослідження щодо вихідних даних. Сума насичених жирних кислот на 6-ій год. тестування складала (51,26±3,28) % від усієї кількості жирних кислот в крові у хворих в групі АТ+ГХ.

При цьому в пулі ННЖК вміст мононенасичених кислот майже не зазнавало змін протягом усього періоду тестування, а достовірно зменшувався вміст полієнових кислот.

У перший період постпрандіального жирового навантаження нами було відмічено вірогідне зменшення рівня лінолевої кислоти в пулі ω-6 ПНЖК на тлі незмінної концентрації арахідонової кислоти та вірогідного зниження ЕПК і ДГК в пулі ω-3 ПНЖК.

Так, сума полієнових жирних кислот в групі АТ+ГХ на 3-ій год. після навантаження складала $(20,56 \pm 2,17)$ %, а на 6-ій год. – $(24,26 \pm 2,53)$ % проти $(30,50 \pm 2,78)$ % від моменту початку дослідження. Рівень ПНЖК був знижений до кінця дослідження, незважаючи на зростання арахідонової кислоти більш ніж в 4 рази. Зазначено, що в пулі ПНЖК спостерігали значне зменшення кількості кислот ряду ω -6, а кількісні зміни ω -3 полієнових кислот були відмінні за значенням та якістю: відносний вміст α -линоленової кислоти зростав майже в 2 рази, в той час як рівень ЕПК падав в 4 рази відносно даних натщесерце, а вміст ДГК наближався до початкових величин.

Такий вміст фракційного складу вищих жирних кислот в групі АТ, на наш погляд, може залежати від дисфункціональних порушення з боку судинної стінки на тлі артеріальної гіпертензії, що значною мірою виявляється при навантаженні ліпідами при напрузі роботи ліпідтранспортної системи.

Підтвердженням наших припущень була і динаміка зміни активності ліпопротеїнази, яка натщесерце складала $(5,81 \pm 0,98)$ ммоль/л/год., на 3-ій год. після навантаження була $(7,01 \pm 0,87)$ ммоль/л/год., а через 6 годин перебувала на рівні $(10,91 \pm 1,13)$ ммоль/л/год., що вказувало на напруженість з боку ферментативної активності й визначало високий рівня ТГ і ХС ЛПДНЩ у ліпідному спектрі крові у хворих даної групи.

Таким чином, в групі з виразним дефіцитом гепарину після стандартного аліментарного жирового навантаження виразно проявилися ознаки атерогенної дисліпідемії з надмірними гіпертригліцеридемією та гіперхолестеринемією на тлі вірогідного зниження концентрації антиатерогенних ХС ЛПВЩ. Порушення ліпідтранспортної системи свідчили про роль жирних кислот у формуванні дисфункції ендотелію судин за рахунок зниження ліполітичної активності плазми крові, що може поглиблювати процеси порушення при артеріальній гіпертензії.

Враховуючи вище викладені факти, значний інтерес представляв порівняльний аналіз динаміка показників ліпідного і жирнокислотного спектрів

в постпрандіальному періоді в групах з гіпогепаринемією в різні періоди після навантаження.

При дослідженні ліпідного спектру крові натще нами була відмічена вірогідна гіпертригліцеридемія в групах АТ+ГХ та АТ відносно показників здорових добровольців, де рівень ТГ був підвищений на $(69,76 \pm 2,81) \%$ та $(63,56 \pm 2,69) \%$ відповідно. У пацієнтів з ІХС концентрація ТГ була вище показників групи контролю на $40,31 \%$, але знаходилася в межах допустимих норм (рис. 5.1).

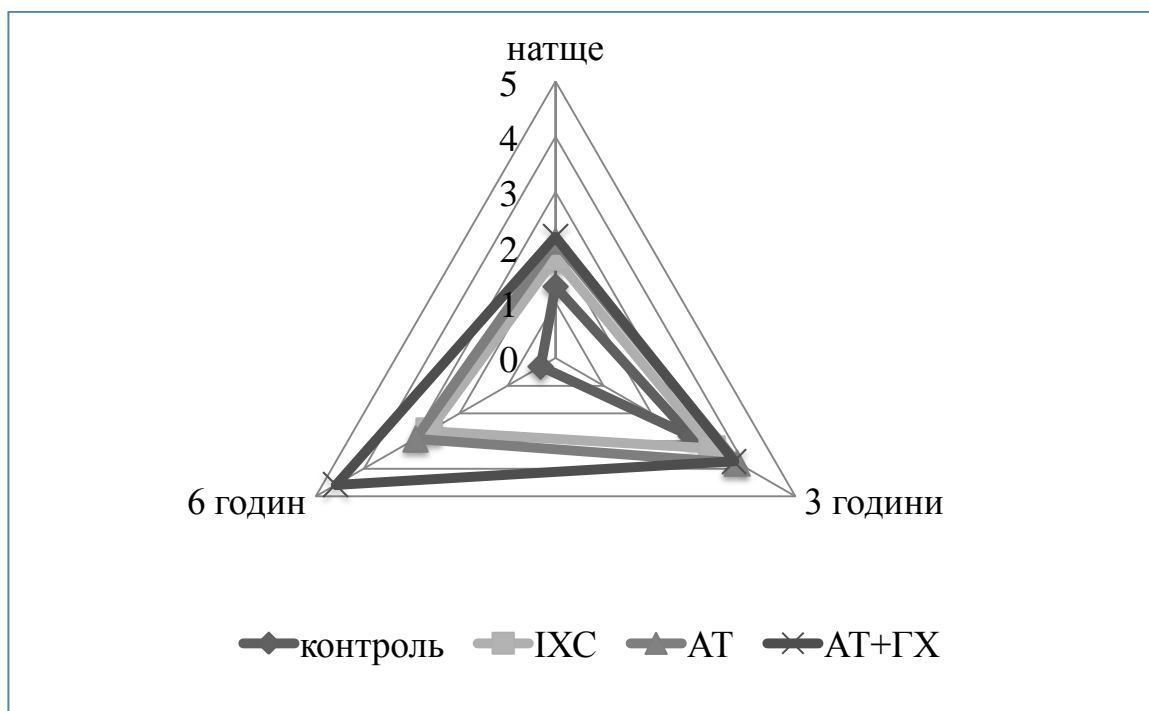


Рис. 5.1. Динаміка змін тригліцеридів в дослідних групах в залежності від періоду жирового навантаження, ммоль/л.

Аналізуючи ступінь збільшення ТГ в постпрандіальному періоді, нами були виявлені вірогідні відмінності при порівнянні рівнів підвищення ТГ ($p < 0,05$) в групі АТ+ГХ з групами ІХС, АТ та здорових добровольців.

Вираженість гіперхолестеринемії натще в групах АТ і АТ+ГХ можна охарактеризувати як помірну, у пацієнтів з ІХС показники знаходились на верхній межі норми (рис. 5.2). У той же час вихідні рівні ЗХС достовірно не

відрізнялися в досліджуваних групах, хоча найбільші значення реєстрували в групі АТ ($5,62 \pm 0,92$) проти ($5,01 \pm 0,16$) ммоль/л в групі контролю.

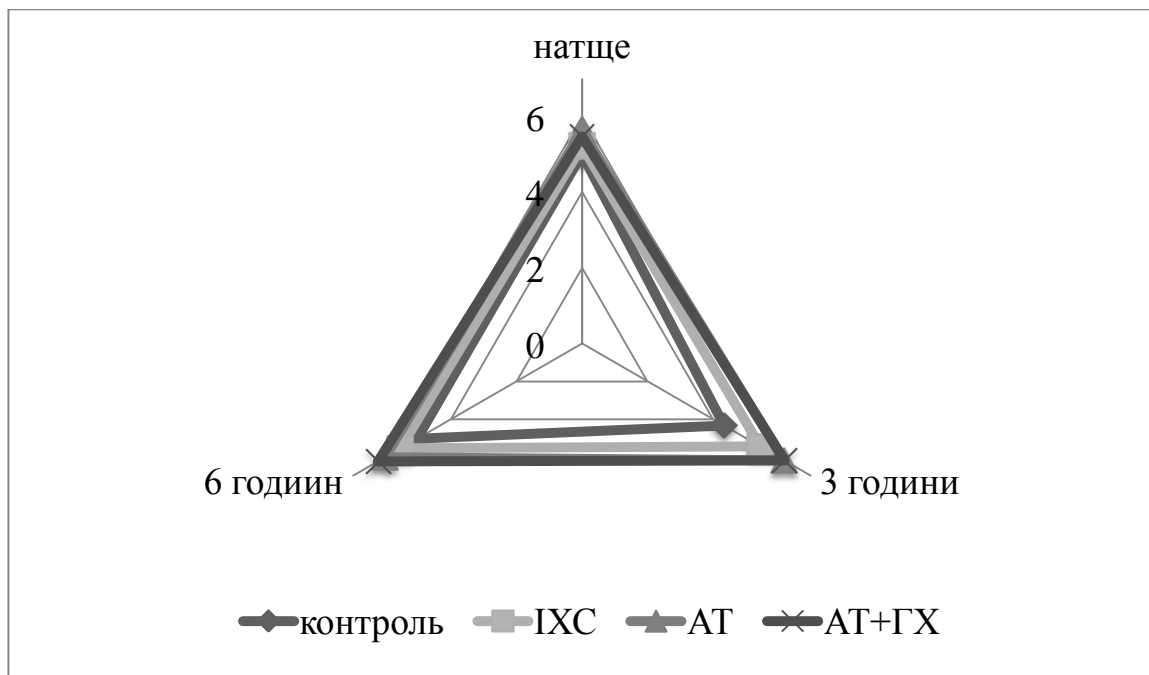


Рис. 5.2. Динаміка рівнів холестерину в дослідних групах в залежності від часу після жирового навантаження, ммоль/л.

Аналізуючи отримані результати, можна відзначити, що на 3-ій год. після жирового навантаження вагомих змін зазнав рівень ЗХС в групі добровольців, де вміст його знижувався на ($0,68 \pm 0,12$) ммоль/л відносно даних натще, в той час як у всіх інших групах, навпаки, наростав. Вірогідні зміни були відзначені в групах АТ і АТ+ГХ ($+0,55 \pm 0,03$) і ($+0,71 \pm 0,02$) ммоль/л, відповідно ($p < 0,05$). Слід зазначити, що ступінь приросту ЗХС в групі ІХС була мінімальною ($+0,22 \pm 0,03$ ммоль/л) відносно інших груп.

Рівень гіперхолестеринемії на 6-ій годині після проведення тесту продовжував наростати в групах АТ+ГХ та ІХС на ($0,04 \pm 0,01$) та ($0,10 \pm 0,02$) ммоль/л, відповідно, при цьому в групі АТ+ГХ залишався максимально високим (на $1,19 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,05$) порівняно з даними контрольної групи. Незважаючи на високий рівень ЗХС в групі АТ щодо групи контролю, спостерігали тенденцію зниження концентрації на

($0,16 \pm 0,03$) ммоль/л, при цьому рівень ЗХС не досягав своїх вихідних величин і був значно вищим за аналогічні дані у порівнянні з контрольними показниками.

Порівняльний аналіз динаміки зміни рівнів ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ виявив прогресивний характер атерогенних зрушень ліпідного профілю плазми крові в обстежених групах. Так, у всіх груп натщесерце спостерігали високий рівень ХС ЛПНЩ, який значно перевищував аналогічні показники в контрольній групі (рис. 5.3). Слід зазначити, що максимальні величини спостерігали в групах АТ+ГХ та ІХС не лише стосовно контрольних величин, але й в групі АТ.

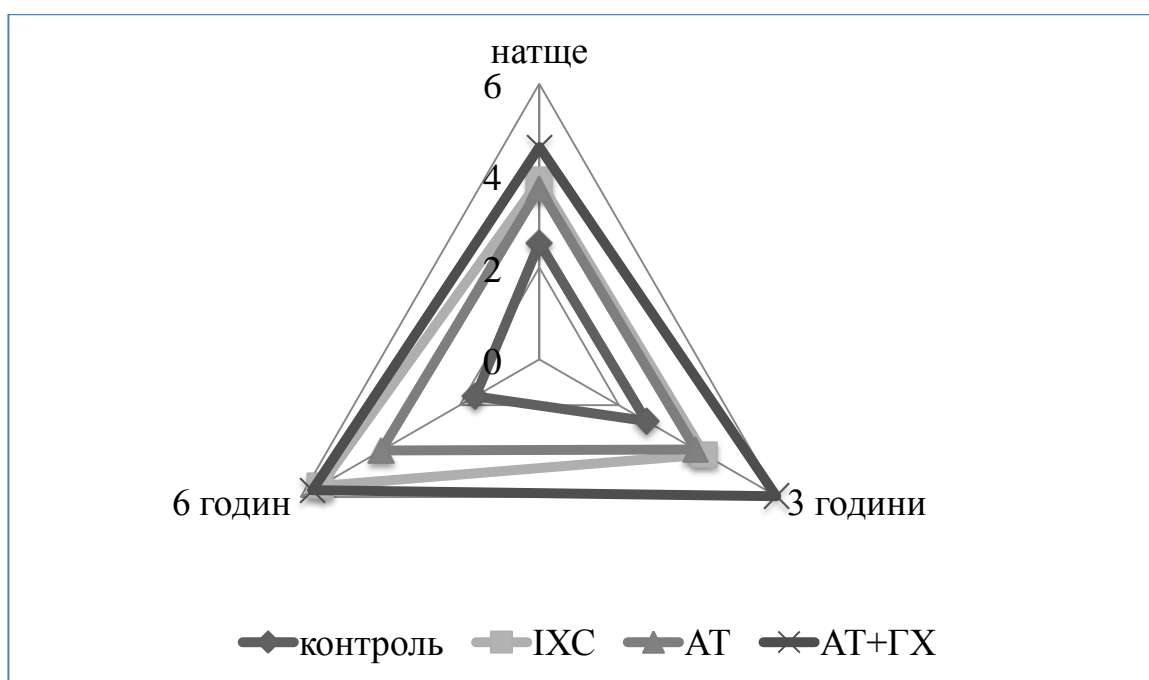


Рис. 5.3. Динаміка рівнів ліпопротеїнів низької щільності в дослідних групах в залежності від часу після жирового навантаження, ммоль/л.

Рання постпрандіальна фаза характеризувалася односпрямованою тенденцією збільшення концентрації ХС ЛПНЩ в усіх групах, при цьому ступінь приросту була максимальною в групі АТ+ГХ на ($1,34 \pm 0,11$) проти ($0,16 \pm 0,02$) ммоль/л в групі контролю ($p < 0,05$) і практично не відрізнялася між хворими АТ та ІХС на ($0,21 \pm 0,02$) і ($0,25 \pm 0,03$) ммоль/л, відповідно.

Рівень ХС ЛПНЩ на 6-й годині після жирового навантаження був вірогідно вище у всіх групах дослідження щодо контрольних даних. Динаміка

змін носила різноспрямований характер. Так, спостерігали зниження концентрації ХС ЛПНЩ в групах АТ+ГХ та АТ на $(0,26 \pm 0,09)$ та $(0,04 \pm 0,01)$ ммоль/л, відповідно, як і в контрольній групі (на $1,08 \pm 0,43$ ммоль/л), але при цьому показники залишалися вище фонових даних.

Слід зазначити, що у здорових осіб рівень ХС ЛПНЩ становив нижче за вихідні показники. Концентрація ХС ЛПНЩ збільшувалася на 6-й год. після жирової навантаження в 3,4 рази в групі ІХС у порівнянні з даними контрольної групи та була вірогідно вище показників інших груп дослідження.

Аналогічна динаміка змін спостерігалась і з боку концентрації ХС ЛПДНЩ у даних груп дослідження.

Виявлено низькі рівні антиатерогенного ХС ЛПВЩ натщесерце в усіх груп порівняно з особами контрольної групи на фоні високих рівнів атерогенних ліпопротеїдів (рис. 5.4). Слід зазначити, що вихідні рівні ЛПВЩ при цьому не відрізнялися між собою в групах ІХС та АТ+ГБ, і були значно нижчими в групі АТ.

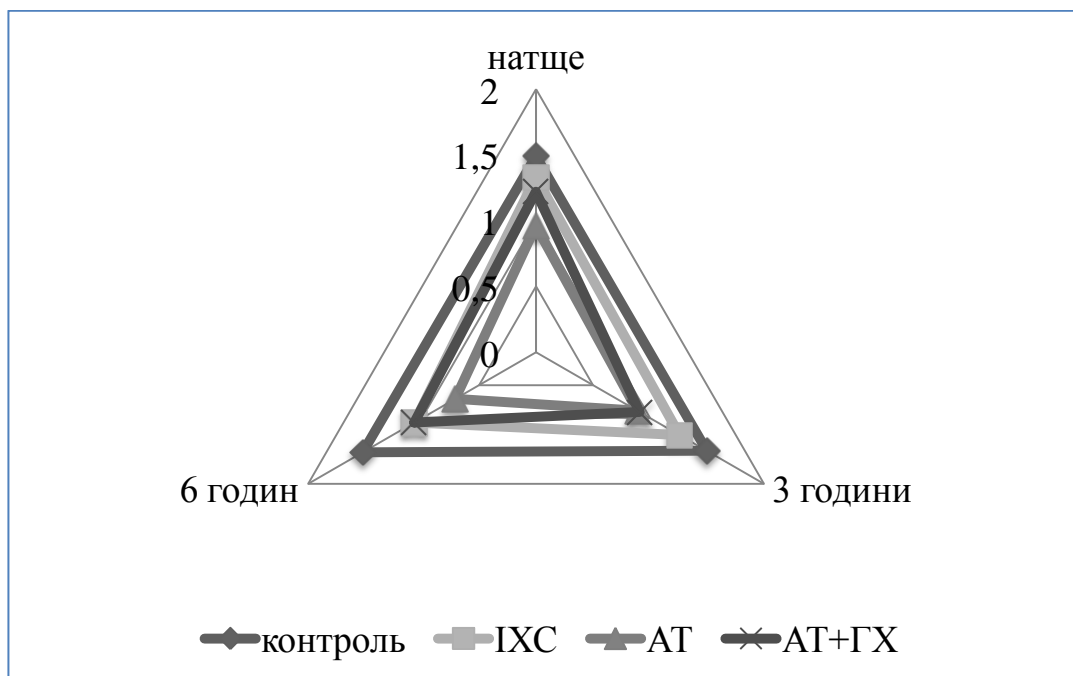


Рис. 5.4. Динаміка рівнів ліпопротеїнів високої щільності в дослідних групах в залежності від часу після жирового навантаження, ммоль/л.

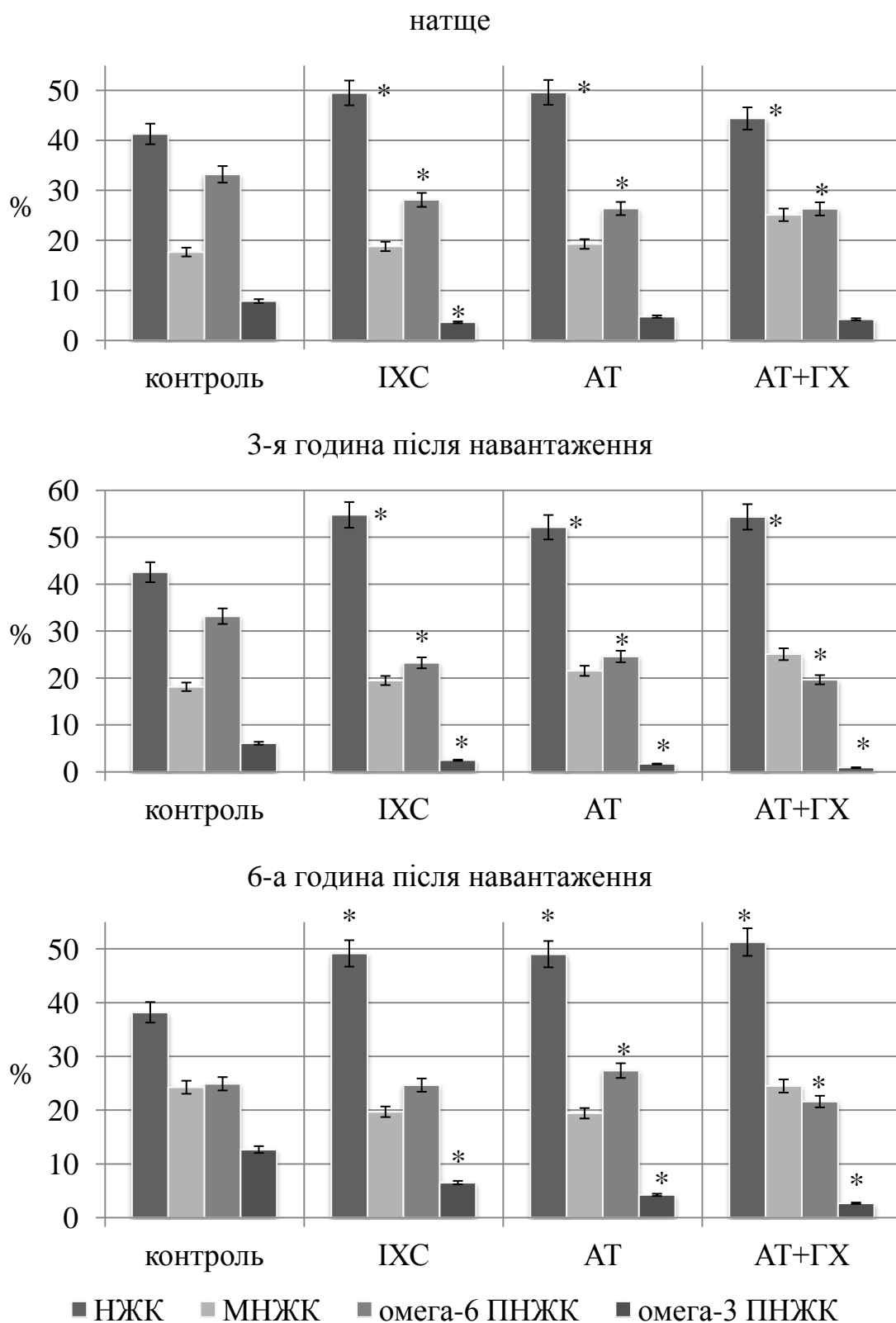
Через 3 години після жирового навантаження вміст ХС ЛПВЩ в усіх групах знижувався, на відміну від контрольної групи, де рівень ХС ЛПВЩ залишався на вихідному рівні. Варто відзначити, що максимальна ступінь зниження рівня була в групах АТ і АТ+ГХ відносно даних контрольної групи (на $0,07 \pm 0,02$ і $0,31 \pm 0,09$ ммоль/л, відповідно). При цьому ступінь зменшення концентрації ХС ЛПВЩ в групі ІХС була однаковою з показниками групи АТ, незважаючи на достовірно високий титр ХС ЛПВЩ відносно інших груп дослідження ($p < 0,05$).

Як видно з представлених даних, реакція ліпідів на тест з жировим навантаженням через 6 годин носила атерогенний характер в усіх досліджуваних групах відносно контролю, що проявлялося ще більш вираженим дефіцитом ХС ЛПВЩ. Виявлена атерогенна відповідь ліпідного спектру на жирове навантаження на 6-ій годині в групі АТ+ГХ частково нівелювалася за рахунок більш високого постпрандіальної відповіді ХС ЛПВЩ.

В групах ІХС та АТ динаміка ХС ЛПВЩ поглиблювала постпрандіальну дисліпідемію за рахунок зменшення адекватного їх утворення на $(0,18 \pm 0,04)$ і $(0,19 \pm 0,03)$ ммоль/л, відповідно, відносно 3-ої годин після навантаження і на $(0,26 \pm 0,15)$ і $(0,25 \pm 0,09)$ ммоль/л порівняно з натще.

Порівняльна характеристика жирнокислотного профілю в різних групах дослідження виявила різноспрямовані зміни (рис. 5.5). Натщесерце в усіх групах без винятку відмічали збільшення рівня насичених жирних кислот та зменшення концентрації поліненасичених жирних кислот, причому як в ряді ω -3, так і в ряду ω -6 жирних кислот щодо даних контрольної групи. Однак величини ряду ω -3 та ряду ω -6 полієнових жирних кислот були приблизно однаковими в групах дослідження.

Слід зазначити, що рівень мононенасичених жирних кислот був підвищений тільки в групі АТ+ГХ, в той час як в інших групах концентрація олеїнової кислоти була на рівні контрольних величин.



Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Рис. 5.5. Динаміка рівнів жирних кислот в дослідних групах в залежності від часу після жирового навантаження.

В першу постпрандіальну фазу на 3-ій годині після навантаження відзначали зростання сумарного вмісту НЖК в усіх групах, але з більшим ступенем вираженості, ніж в контрольній. Слід зазначити, що найвищий рівень насичених жирних кислот спостерігали в групах ІХС та АТ+ГБ. При цьому, на відміну від показників здорових добровольців у досліджуваних групах концентрація ω -6 ПНЖК знижувалася, а рівень МНЖК – підвищувався. Динаміка рівня ω -3 ПНЖК в усіх групах була односпрямованою з контрольними величинами, проте найбільш вагомі зрушення відзначали в групі АТ+ГХ.

Звертала на себе увагу не тільки кількісна, але і якісна різниця в жирнокислотном профілі на 3-ю годину після навантаження. Так, якщо в контрольній групі зниження рівня ω -3 ПНЖК відбувалося за рахунок α -линоленової кислоти, як і в групі порівняння, то в групі АТ спостерігали падіння всіх кислот в рівній мірі, а в групі АТ+ГХ – за рахунок ЕПК та ДГК. Зміна рівня ω -6 ПНЖК у групах ІХС та АТ+ГХ відбувалася в результаті падіння лінолевої кислоти, в той час як у контролі та групі АТ за рахунок падіння арахідонової кислоти.

Друга фаза постпрандіального жирового навантаження характеризувалася підвищеним рівнем насичених жирних кислот в усіх групах дослідження, в той час як в контрольній групі відзначалося падіння рівня в рівній мірі за рахунок пальмітинової і стеаринової кислот. Рівень МНЖК в групах ІХС та АТ був нижче контрольних величин, а в групі АТ+ГХ незначно перевищував контрольні дані. У групі здорових добровольців відзначалося падіння вмісту ω -6 ПНЖК, у першу чергу, в результаті зниження концентрації лінолевої кислоти (більш ніж в 4,5 рази), а рівень арахідонової кислоти в цей час збільшувався у 2 рази. В групі ІХС відносна кількість ω -6 ПНЖК була на рівні контрольних величин, однак зміни відбувалася за рахунок збільшення у 2,5 рази концентрації арахідонової кислоти на тлі падіння в 2 рази рівня лінолевої кислоти. В групі АТ вміст ω -6 ПНЖК було вище як контрольних, так і в порівнянні з іншими групами дослідження. При цьому зростання

концентрації відбувався в результаті рівнозначного збільшення титру арахідонової та падіння лінолевої кислоти. Тільки в групі АТ+ГХ спостерігалось падіння рівня ω -6 ПНЖК, динаміка змін була пов'язана з рівнозначним падінням лінолевої кислоти на тлі підвищення вмісту арахідонової кислоти.

З боку ряду ω -3 полієнових кислот в усіх групах спостерігали тенденція до збільшення концентрації щодо середини періоду дослідження, в той час як у групі контролю відзначалося підвищення рівня майже в 2 рази в рівній мірі за рахунок усіх кислот. Слід зауважити, що вміст ω -3 ПНЖК у контрольній групі був вище вихідних даних. В групі ІХС збільшення концентрації ω -3 ПНЖК відбувалося за рахунок α -ліноленої кислоти, в групі АТ – в разі росту вмісту ЕПК, а в групі АТ+ГХ – в рівному ступеню за рахунок концентрації всіх кислот. При цьому сумарний вміст ω -3 ПНЖК у всіх досліджуваних групах наприкінці тесту був нижче даних натщесерце.

Цікаву закономірність простежували з боку активності ЛПЛ в різних групах залежно від часу після жирового навантаження (рис. 5.6).

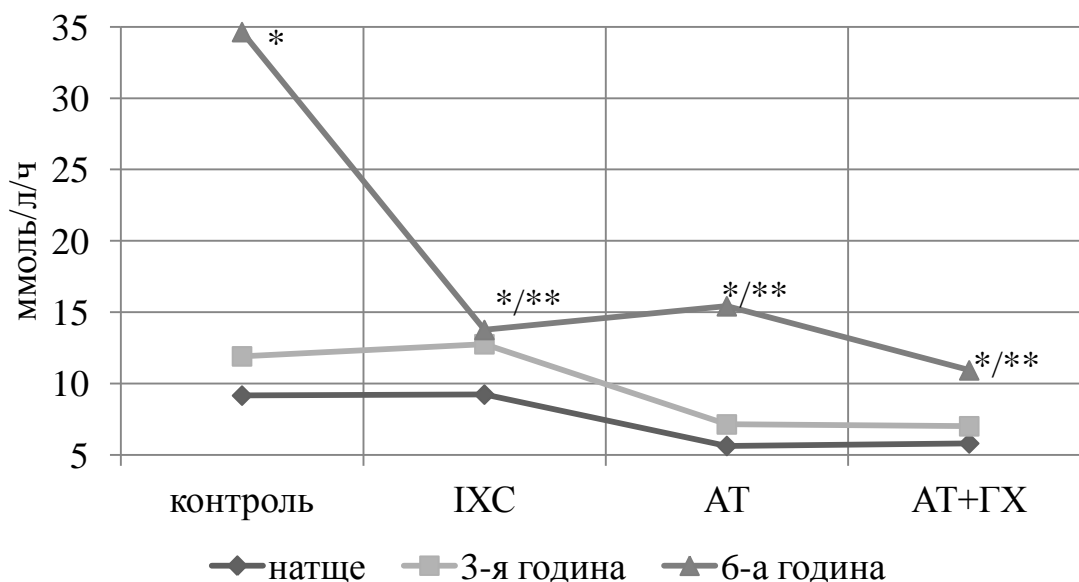


Рис. 5.6. Динаміка активності ліпопротеїнліпази в дослідних групах в залежності від часу жирового навантаження.

* – $p < 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно даних натщесерце;

** – $p < 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контролю.

Найбільшу активність ЛПЛ спостерігали в групі контролю на 6-ій годині постпрандіального навантаження. Слід зазначити, що в усіх групах без винятку активність ЛПЛ збільшувалася протягом усього дослідження. Проте відмінності в групах дослідження полягали не тільки в фоновій різниці показників натщесерце, а й у часі і ступені відповіді ЛПЛ на жирове навантаження. Так, незважаючи на невисокий початковий рівень ЛПЛ в групі АТ на 6-ій годині після навантаження активність ферменту була максимальною порівняно з іншими групами хворих.

В той же час, рівень активності ЛПЛ натще в групі ІХС був порівняним з контрольними величинами, незначно перевищував активність на 3-ій годині тесту як контрольні показники, так і показники інших груп, проте на 6-ій годині після навантаження рівень ЛПЛ був нижчим за показники в групі АТ.

Таким чином, за результатами проведених нами досліджень з'ясували, що в постпрандіальному періоді у обстежених осіб з гіпогепаринемією відбувалися певні патологічні зміни в ліпідтранспортній системі. Після проведення аліментарного навантаження ліпідами визначали пролонговане (більше 6 годин) підвищення вмісту тригліцеридів та насичених жирних кислот на тлі зниження рівня ω -3 полієнових кислот у плазмі, що свідчило про зниження толерантності ліпідтранспортної системи до жирового навантаження.

Нами виявлено, що при порушеннях ліпідтранспортної системи при гіпогепаринемічних станах аліментарна ліпімія, яку з метаболічної точки зору можна розглядати як акцентований стан гіпертригліцеридемії, посилює прояви атерогенності ХС ЛПНЩ, що, на нашу думку, обумовлено недостатністю ліполізу, незважаючи на підвищення активності ліпопротеїнази.

На підставі відсутності підвищення ХС ЛПВЩ після жирового навантаження та недостатності ліполізу хіломікронів та ЛПДНЩ у обстежених осіб. З цієї точки зору низький фоновий рівень ХС ЛПВЩ у дослідних, можливо, відображає порушення елімінації багатих тригліцеридами ліпопротеїнів у постпрандіальному періоді.

Отже, харчова жирове навантаження веде не тільки до постпрандіальної гіперліпемії, але і до змін у системі ЛПВЩ-опосередкованого відтоку холестерину у пацієнтів обстежуваних групах.

Звертає на себе увагу і той факт, що в постпрандіальному періоді пролонгована ліпімія спостерігалася в групі ІХС, де фонові показники рівнів ліпідів плазми не перевищували оптимальних рівнів, що, на нашу думку, свідчить про приховані порушення обміну ліпідів. Враховуючи вищевикладене можна припустити, що в групі ІХС при помірній гіпогепаринемії, при збереженні деяких механізмів, відповідальних за транспорт і утилізацію холестерину, відбуваються приховані порушення балансу прямого та зворотнього його транспорту.

Таким чином, при дефіциті гепарину в крові виявляли значні порушення як прямого, так і зворотного транспорту холестерину, які виражалися зниженням толерантності ліпідтранспортної системи до жирового навантаження за рахунок падіння ферментативної активності ліпопротеїнази.

5.2. Вплив вуглеводного навантаження на ліпідтранспортну систему при гіпогепаринемії

Проведені в останні роки епідеміологічні та клінічні дослідження продемонстрували, що екзогенно-індуковані постпрандіальні порушення, такі як, гіперглікемія та гіперліпідемія після прийому їжі, беруть участь у розвитку та прогресуванні атеросклерозу та підвищують ризик серцево-судинних захворювань [43,59,137,236,278]. Відомо так само, що гіперінсулінемія є

незалежним предиктором ризику розвитку серцево-судинних захворювань і атеросклерозу зокрема [11,47,116,119,244,304].

Проте досі залишається не ясним, які саме зміни в системі транспорту холестерину і ліпідтранспортної системи в цілому може викликати одноразовий прийом швидко засвоюваних вуглеводів, і яку роль це відіграє в розвитку чи прогресуванні патогенетичних змін при атеросклеротичних порушеннях. У зв'язку з тим, що в літературі представлені суперечливі дані щодо стану вуглеводного обміну у хворих з атеросклерозом та відсутні роботи, присвячені розгляду впливу вуглеводної навантаження на стану ліпідтранспортної системи, ми вивчили стан її зміни в умовах дефіциту гепарину при стандартному тесті толерантності до глюкози.

До дослідження було залучено 66 осіб, з них 36 чоловіків і 30 жінок віком від 45 до 62 років (середній вік $54,9 \pm 1,40$ років). Групу АТ склали 17 осіб (10 чоловіків та 7 жінок, середній вік $55,6 \pm 0,98$ років), групу АТ з поєднанням ГХ – 19 осіб (12 чоловіків та 7 жінок, середній вік $56,2 \pm 1,96$ років). Групу порівняння (ІХС) – 15 осіб (6 чоловіків та 9 жінок, середній вік $58,22 \pm 1,27$ років). В якості контролю обстежено практично здорові люди – 15 осіб (8 чоловіків і 7 жінок, середній вік $54,97 \pm 1,18$ років). Виділені групи були співставними за віком і статтю.

Аналіз стану рівня глюкози натще показав, що в усіх групах обстежених нами показники знаходилися в межах норми (рис. 5.7).

У відповідь на одноразове харчове вуглеводне навантаження через 60 хв. відмічали підвищення рівнів глюкози відносно вихідних даних в усіх групах обстежених. Однак слід зазначити, що ступінь приросту був не однозначним. Так, максимально рівень концентрації глюкози підвищувався в групах АТ та АТ в поєднанні з ГХ порівняно з контролем (на $1,96 \pm 0,17$ і $1,95 \pm 0,14$ проти $0,98 \pm 0,09$ ммоль/л, відповідно), в той час як у групі ІХС складав $1,82 \pm 0,12$ ммоль/л.

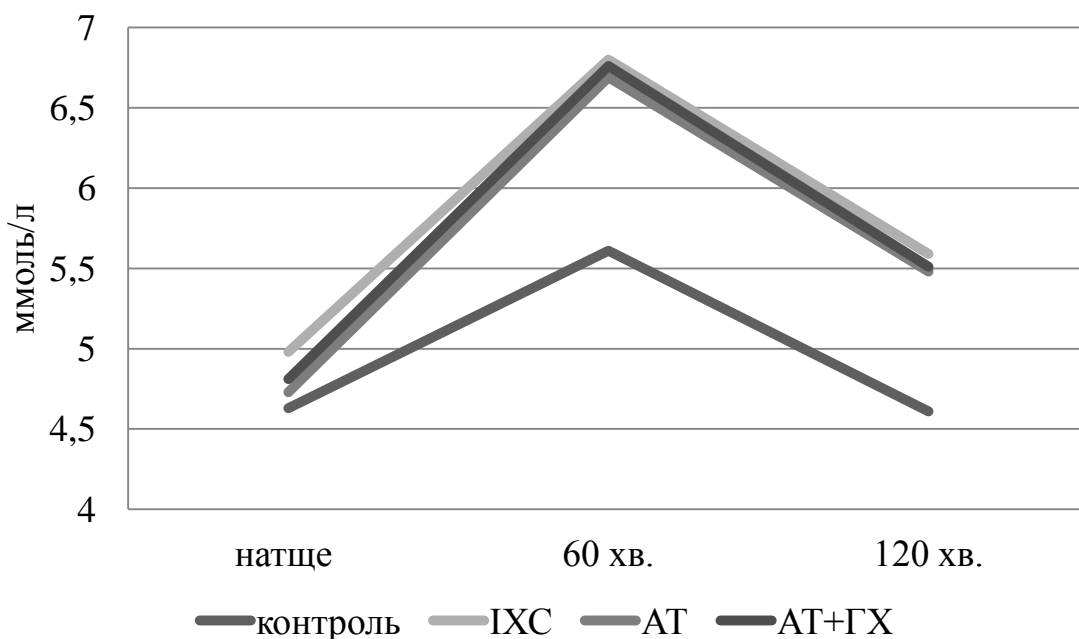


Рис. 5.7. Динаміка змін концентрації глюкози в дослідних групах відповідно часу після вуглеводного навантаження.

Звертав на себе увагу факт найбільшого зростання рівня глюкози в групі ІХС щодо інших дослідних груп ($4,98 \pm 0,14$) проти ($4,73 \pm 0,15$) і ($4,80 \pm 0,15$) ммоль/л, відповідно.

Як видно з одержаних даних, через 60 хв. після вуглеводного навантаження ми констатували постпрандіальну гіперглікемію в усіх досліджуваних групах.

Порівняльний аналіз показників глікемічного профілю на 120-ій хв. після вуглеводного навантаження виявив падіння показників глюкози в усіх групах до верхньої межі референтних даних, але відзначали перевищування вмісту глюкози відносно контрольної групи, а саме ($5,59 \pm 0,24$), ($5,48 \pm 0,25$) і ($5,51 \pm 0,28$) проти ($4,62 \pm 0,16$) ммоль/л, відповідно. Порівняння значень між групами обстежень показало підвищення рівня глікемії в групах ІХС та АТ+ГХ порівняно з групою АТ. Однак слід зазначити, що ступінь зниження рівня глюкози в групах АТ та ІХС була рівнозначною на ($1,21 \pm 0,34$) і ($1,21 \pm 0,19$) ммоль/л, відповідно, проти ($1,25 \pm 0,16$) ммоль/л в групі АТ+ГХ.

Проведення вуглеводного навантажувального тесту у контрольній групі (табл. 5.9) показало, що в ліпідному спектрі найбільших змін зазнав рівень ЗХС. Так, концентрація ЗХС на 60-ій хв. після навантаження глюкозою вірогідно зростала на 15,49 % ($p < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем, а на 120-ій хв. було виявлено різке падіння – нижче вихідного на 9,72 % ($p < 0,05$), що свідчило про гіпохолестеринемічну фазу метаболізму ліпідів.

Таблиця 5.9.

Динаміка змін показників ліпідного обміну до та після вуглеводного навантаження в групі контролю (n=15), (M±m)

Показники	натще	60 хвилина	120 хвилина
ЗХС, ммоль/л	4,79±0,05	5,89±0,11*	4,37±0,21* **
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,63±0,11	1,69±0,21	1,67±0,07
ТГ, ммоль/л	1,33±0,07	1,81±0,14*	1,28±0,06**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,48±0,12	2,85±0,46	1,99±0,52
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,73±0,02	1,01±0,09*	0,71±0,07**
КА, од.	1,98±0,17	2,53±0,21	1,54±0,09**

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 60-ої хвилини після навантаження.

Водночас відзначали вірогідне підвищення концентрація ТГ на 60-ій хв. щодо даних натщесерце, при цьому на 120-ій хв. показники вмісту ТГ знижувалися та залишалися нижчими за контрольні величини.

Динаміка зміни рівня ХС ЛПДНЩ носила односпрямований характер з концентрації ТГ, а, саме, збільшувалася на 38,35 % на 60-ій хв. дослідження, а на 120-ій хв. концентрація знижувалася відносно середини навантаження, і була на рівні вихідних величин. З боку ХС ЛПНЩ спостерігали падіння рівня на 120-ій хв. після навантаження щодо даних натщесерце, в той час як в середині

дослідження відзначали тенденцію до збільшення концентрації, але вірогідних змін не відзначали.

Динаміка величини КА повністю відображала антиатерогенних характер змін в ліпідтранспортній системі в контрольній групі, рівень якого підвищувався на середині тестування на піку гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії, і вірогідно знижуючись на при кінці дослідження на 49,48 % відносно середини та на 22,12 % відносно вихідних величин. При цьому вміст ХС ЛПВЩ статистично значимо не змінювався протягом всього дослідження.

З боку жирнокислотного складу плазми крові у відповідь на вуглеводне навантаження на 60-ій хв. нами було відзначено зниження рівня НЖК за рахунок зменшення на 8,80 % концентрації пальмітинової і на 15,01 % рівня стеаринової кислот на тлі незмінного вмісту МНЖК (табл. 5.10).

Таблиця 5.10.

Динаміка змін показників жирнокислотного складу ліпідів крові до та після вуглеводного навантаження в контрольній групі (n=15), (M±m)

Показники	натще	60 хвилина	120 хвилина
Пальмітинова	26,82±3,47	24,46±2,53	26,76±2,81
Стеаринова	14,52±2,31	12,34±3,17	14,50±2,06
Олеїнова	17,63±2,39	17,28±2,67	17,68±1,73
Арахідонова	9,05±3,12	8,94±2,51	9,01±2,34
Лінолева	24,15±4,33	23,59±3,06	24,26±3,15
α-ліноленова	0,87±0,16	0,81±0,08	0,89±0,12
Ейкозапентаєнова	4,23±0,94	7,02±1,02*	4,21±1,13**
Докозагексаєнова	2,73±0,53	5,56±1,24*	2,69±0,74**

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 60-ої хвилини після навантаження.

Відзначали незначне падіння рівня ω -6 ПНЖК на тлі зростання кількості ω -3 ПНЖК, і, в першу чергу, за рахунок збільшення ЕПК і ДГК майже в 2 рази кожної, в той час як рівень α -линоленової кислоти мав тенденцію до зниження.

У відповідь на постпрандіальну глікемію через 120 хв. рівень НЖК повертався до норми, концентрація МНЖК була також в межах вихідних величин. Аналогічна динаміка спостерігалася і з боку ПНЖК. Збільшення кількості α -линоленової кислоти спостерігали на тлі зниженні рівнів ЕПК і ЕГК. Повертався до вихідних даних титр ω -6 ПНЖК за рахунок зростання концентрації арахідонової та лінолевої кислот.

В контрольній групі у відповідь на вуглеводне навантаження нами було відзначено збільшення активності ЛПЛ. Слід зауважити, що рівень активності ЛПЛ зростав протягом усього періоду дослідження. Так, на 60-ій хв. після навантаження в групі здорових добровольців активність ферменту складала $10,26 \pm 0,63$ проти $9,14 \pm 0,49$ ммоль/л/год. на тлі збільшення концентрації ТГ та титру ω -3 ПНЖК. Однак на 120-ій хв. дослідження рівень активності ЛПЛ зростав більш ніж у 2,5 рази порівняно з вихідними даними і дорівнював $26,77 \pm 2,30$ ммоль/л/год., при цьому нами було відзначено падіння вмісту ТГ і зниження рівня ПНЖК до вихідних даних.

Отримані нами дані в ході проведення одноразового вуглеводного навантаження в контрольній групі на тлі нормального вмісту гепарину свідчили про високі адаптаційні здатності як ліпідтранспортної системи, так і механізмів, що її регулюють. Можна констатувати, що динаміка зміни ліпідного спектру крові у здорових добровольців носила антиатерогенний характер у системі показників транспорту ліпідів.

Проведений аналіз сумарної оцінки постпрандіальної відповіді ліпопротеїнів на вуглеводне навантаження в групі ІХС з помірним дефіцитом гепарину в крові показав, що порушення в системі транспорту ліпідів носили проатерогенний характер на 60-ій хв. дослідження (табл. 5.11). Відзначали тенденцію до збільшення рівнів ЗХС і ХС ЛПДНЩ відносно вихідних показників.

Таблиця 5.11.

Динаміка змін показників ліпідного обміну до та після вуглеводного навантаження в групі ІХС (n=15), (M±m)

Показники	натще	60 хвилина	120 хвилина
ЗХС, ммоль/л	5,33±0,41	5,88±0,93	5,10±0,25
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,19±0,12	1,27±0,27	1,23±0,42
ТГ, ммоль/л	1,96±0,11	2,11±0,13	2,01±0,14
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,78±0,43	4,02±0,26	3,64±0,47*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39±0,15	0,59±0,21	0,28±0,18*
КА, од.	3,39±0,34	3,65±0,47	2,89±0,31

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників на 60-ій хвилині дослідження.

Спостерігали збільшення концентрації ТГ в крові у пацієнтів даної групи в 1,1 рази у відповідь на навантаження на 60-ій хв. дослідження.

Рівень ХС ЛПДНЩ збільшувався більш ніж в 1,5 рази ($p < 0,05$). Рівень антиатерогенних ХС ЛВНЩ також зростав у даний період часу щодо показників натщесерце, але не вірогідно.

У відповідь на постпрандіальну глікемію (на 120-ій хв.) в групі ІХС при початковому невисокому рівні ліпідів у крові з боку ліпідтранспортної системи відзначали зміни антиатерогенної спрямованості у вигляді достовірного зниження концентрації ЗХС (на 13,27 %, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ (на 9,46 %, $p < 0,05$) та КА (на 21,83 %, $p < 0,05$), на тлі різкого падіння рівня ХС ЛПДНЩ більш ніж в 2 рази ($p < 0,05$) порівняно з показниками середини дослідження.

Слід зазначити, що концентрації ЗХС та ХС ЛПДНЩ на 120-ій хв. були достовірно нижче даних до навантаження на (0,23±0,39) і (0,11±0,29) ммоль/л, відповідно, ($p < 0,05$), в той час як інші показники ліпідного спектру в групі ІХС мали тенденцію до зниження відносно початку дослідження.

При цьому нами відмічено, що одноразове вуглеводне навантаження на 120-ій хв. не впливало на рівень ТГ і концентрацію ХС ЛПВЩ, які залишалися в межах вихідних величин.

Динаміка змін складу жирних кислот в групі ІХС на 60-ій хв. після вуглеводного навантаження характеризувалася незмінним рівнем НЖК і МНЖК щодо даних натще (табл. 5.12). Спостерігали тенденцію до зменшення сумарної концентрації ряду ω -3 ПНЖК на тлі незмінного стану ω -6 ПНЖК.

Таблиця 5.12.

Динаміка змін показників жирнокислотного складу крові до та після вуглеводного навантаження в групі ІХС (n=15), (M±m)

Показники	натще	60 хвилина	120 хвилина
Пальмітинова	34,30±2,28	34,51±3,27	31,91±2,35
Стеаринова	14,72±2,51	14,90±1,24	13,44±1,52
Олеїнова	18,51±3,06	18,72±2,17	17,76±1,33
Арахідонова	5,65±2,24	5,71±2,37	8,15±1,61
Лінолева	22,23±3,74	22,36±2,46	20,06±2,17
α -ліноленова	0,47±0,15	0,46±0,22	0,81±0,36* **
Ейкозапентаєнова	3,01±0,83	2,97±0,21	4,79±0,72**
Докозагексаєнова	1,11±0,65	1,00±0,42	3,08±0,63* **

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 60-ої хвилини після навантаження.

Звертала на себе увагу динаміка зміни жирнокислотного профілю плазми крові на 120-ій хв. дослідження в групі ІХС. Відмічали зниження концентрації НЖК щодо середини дослідження, при цьому рівень пальмітинової кислоти зменшувався на 7,54 %, а стеаринової – на 9,98 %. На цьому фоні спостерігали

зниження олеїнової кислоти на 5,13 % відносно 60 хв. після навантаження і мали тенденцію падіння щодо початкових даних.

Слід зазначити, що, незважаючи на відносно постійний рівень ω -6 ПНЖК протягом всього дослідження ($28,07 \pm 3,16$ і $28,21 \pm 3,47$ проти $27,88 \pm 3,98$ %), на 120-ій хв. після навантаження збільшувався вміст арахідонової кислоти та, навпаки, знижувався вміст лінолевої кислоти, в той час як к середині дослідження зміни з боку динаміки цих кислот не спостерігали.

Відзначали вірогідне підвищення суми ряду ω -3 ПНЖК на 120-ій хв. дослідження порівняно з даними на 60-ій хв. та натще. Так, концентрація α -ліноленої кислоти та ЕПК збільшувалася майже в 2 рази на тлі зростання ДГК в 3 рази порівняно з даними натщесерце.

Кореляційний аналіз виявив залежність між вмістом α -ліноленої кислоти з рівнем ХС ЛПДНЩ ($r = -0,65$, $p < 0,05$); арахідонової кислоти з концентрацією ХС ЛПНЩ ($r = 0,46$, $p < 0,05$); олеїнової кислоти з рівнем ХС-ЛПВЩ ($r = -0,34$, $p < 0,01$), а ДГК і ЕПК з концентрацією ТГ, але слабкої сили ($r = 0,27$ і $r = 0,25$, $p < 0,001$ відповідно) в групі ІХС протягом всього після навантажувального періоду.

Активність ліпопротеїнази в групі ІХС була досить високою. Так, на 60-ій хв. дослідження її рівень становив ($10,32 \pm 1,67$) ммоль/л/год., на 120-ій хв. після навантаження – ($24,98 \pm 2,04$) ммоль/л/год., в той час як натщесерце активність ЛПЛ була на рівні ($9,25 \pm 1,12$) ммоль/л/ч.

Таким чином, одноразове вуглеводне навантаження в групі ІХС з помірним дефіцитом гепарину виявило порушення в ліпідтранспортній системі з боку обміну і транспорту холестерину на фоні антиатерогенної динаміки, про що свідчили динаміка показників ХС ЛПВЩ і ω -6 ПНЖК при активації ліпопротеїнази.

Зміни спектру ліпопротеїдів крові в групі АТ на тлі незначної гіпогепаринемії, індуковані вуглеводною навантаженням, мали чітку атерогенну спрямованість (табл. 5.13). Спостерігали збільшення рівня ХС ЛПНЩ на

15,74 %, ($p < 0,05$), відзначали тенденція до збільшення концентрації ЗХС та ХС ЛПДНЩ на 5,27 % і 9,09 %, відповідно.

Таблиця 5.13.

Динаміка змін показників ліпідного обміну до та після вуглеводного навантаження в групі АТ ($n=17$), ($M \pm m$)

Показники	натще	60 хвилина	120 хвилина
ЗХС, ммоль/л	5,68±0,11	5,99±0,43	5,34±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,17±0,21	1,48±0,08	1,20±0,05
ТГ, ммоль/л	3,25±0,13	3,80±0,14	3,87±0,09*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,61±0,14	4,19±0,15	3,46±0,12**
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,21±0,65	1,32±0,45	1,26±0,37
КА, од.	3,86±1,32	3,72±1,17	3,43±1,26

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 60-ої хвилини після навантаження.

Найбільш показовою була динаміка вмісту ТГ, яка визначала гіпертригліцеридемічну фазу метаболізму жирів, за рахунок збільшення концентрації ТГ протягом всього дослідження. Так, на 60-ій хв. проби було виявлено підвищення рівня ТГ на 16,87 % ($p < 0,05$) порівняно з початковими даними, при чому наприкінці дослідження рівень ТГ мав тенденцію до збільшення і залишався вірогідно високим щодо вихідних даних.

При цьому констатували статистично значуще збільшення концентрації ХС ЛПВЩ на 26,49 % на 60-ій хв. дослідження, що свідчило про виражені зрушення в системі зворотнього транспорту холестерину. Відзначали тенденцію зсуву КА в бік атерогенності.

До кінця навантажувальної проби рівень ЗХС знизився (в 1,1 рази) відносно першої години дослідження і був нижчим за вихідні дані. Аналогічну динаміку спостерігали і з боку рівнів ХС ЛПНЩ та КА.

Слід зазначити, що рівень ХС ЛПДНЩ знижувався на 120-ій хв. після навантаження глюкозою щодо середини дослідження, і до кінця був на рівні вихідних даних.

Рівень ХС ЛПВЩ до кінця вуглеводної навантаження мав тенденцію до збільшення відносно вихідних даних, але був вірогідно нижчим за показники на 60-ій хв. дослідження.

Аналіз стану спектру жирних кислот в групі АТ після вуглеводного навантаження виявив збільшення кількості НЖК як на середині дослідження, так і через 120 хв. після, при цьому слід зазначити, що рівень НЖК до кінця постпрондіального періоду не досяг вихідних величин, незважаючи на тенденцію до зниження (табл. 5.14). Звертала на себе увагу динаміка з боку пальмітинової кислоти, де ступінь падіння концентрації була вищою, ніж стеаринової кислоти порівняно з даними на 60-ій хв. дослідження.

Таблиця 5.14.

Динаміка змін показників жирнокислотного складу крові до и після вуглеводного навантаження в групі АТ (n=17), (M±m)

Показники	натще	60 хвилина	120 хвилина
Пальмітинова	34,77±1,12	36,49±2,10	35,04±2,52
Стеаринова	14,80±1,72	15,36±1,89	15,13±1,34
Олеїнова	19,31±1,78	20,54±1,54	19,87±2,21
Арахідонова	5,28±0,73	5,01±1,06	5,16±0,95
Лінолева	21,09±0,47	19,78±1,34	20,67±1,27
α-ліноленова	0,66±0,22	0,57±0,27	0,61±0,19
Ейкозапентаєнова	3,42±0,24	1,53±0,16*	2,98±0,63
Докозагексаєнова	0,67±0,15	0,72±0,13	0,54±0,11

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще.

Концентрація МНЖК підвищувалася на 6,39 % на 60-й хв. дослідження, а потім до кінця дослідження прагнула до вихідних даних, але не досягала їх.

Протягом усього дослідження незмінним залишався рівень арахідонової кислоти, а з боку лінолевої кислоти відзначали тенденцію до зниження концентрації.

З боку ряду ω -3 ПНЖК відзначали зниження концентрації більш ніж в 2 рази, в першу чергу на рахунок достовірного зниження вмісту ЕПК на 60-й хв. дослідження, незважаючи на незначне зростання ДГК. На 120-й хв. дослідження рівень ω -3 полієнових кислот зростав, але не досягав вихідних величин.

На підставі кореляційно-регресійного аналізу нами була встановлена залежність між вмістом пальмітинової кислоти і ТГ ($r=0,38$, $p < 0,01$), стеаринової кислоти та ХС ЛПНЩ ($r=0,48$, $p < 0,01$), а також α -ліноленової кислоти та ХС ЛПВЩ ($r=-0,49$, $p < 0,05$) на 60-й хв. дослідження.

Спостерігали підвищення рівня активності ЛПЛ на 120-й хв. дослідження порівняно з показниками на 60-й хв. після навантаження і перевищення даних натщесерце. Так, до початку дослідження відмічали активність ферменту на рівні $(5,71 \pm 1,12)$ ммоль/л/год., а потім її активність становила $(10,87 \pm 1,53)$ та $(25,05 \pm 1,26)$ ммоль/л/год., що, на нашу думку, пов'язано зі збільшенням рівня ННЖК, які прискорюють швидкість гідролізу тригліцеридів.

Таким чином, нами виявлено, що у відсутність закономірних зрушень вмісту в крові ЗХС і при наявності тенденції до його зменшення відзначено розвиток гіпертригліцеридемії на тлі зменшення кількості ХС ЛПНЩ і тенденції до збільшення ХС ЛПДНЩ, що узгоджується із збільшенням рівня НЖК і зниженням концентрації ω -3 ПНЖК. При цьому слід зазначити, що загальна динаміка змін ліпідтранспортної системи при незначній гіпогепаринемії носила антиатерогенних характер, що на наш погляд, зумовлене динамікою активності ліпопротеїнліпази.

Аналіз стану ліпідного спектру у пацієнтів групи АТ в поєднанні з гіпертонічною хворобою після вуглеводного навантаження характеризували прогресуванням атерогенних зрушень ліпідного профілю плазми крові (табл. 5.15). Так, на 60-ій хв. дослідження в групі АТ+ГХ у відповідь на постпрандіальну гіперглікемію збільшувалась концентрації ХС ЛПДНЦ на 22,72 % ($p < 0,05$) та ХС ЛПНЦ, в той час як рівень ЗХС мав тенденцію до підвищення. При цьому відзначали вірогідне збільшення рівня ТГ на 14,55 %.

Таблиця 5.15.

Динаміка показників ліпідного обміну до та після вуглеводного навантаження в групі АТ+ГХ (n=19), (M±m)

Показники	натще	60 хвилини	120 хвилини
ЗХС, ммоль/л	5,93±0,22	6,82±0,34*	6,79±0,37*
ХС ЛПВПЩ, ммоль/л	1,08±0,31	1,21±0,17	0,93±0,12
ТГ, ммоль/л	3,16±0,17	3,62±0,25	4,84±0,18* **
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	4,45±1,13	5,07±0,98	4,92±1,46
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,44±0,15	0,54±0,12	0,89±0,17* **
КА, од.	4,55±0,18	4,63±0,61	5,32±0,53

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 60-ої хвилини після навантаження.

Коефіцієнт атерогенності віддзеркалював проатерогенні співвідношення в ліпідному спектрі крові хворих в групі АТ+ГХ та мав тенденцію збільшення в порівнянні з початковими величинами, хоча динаміка концентрації ХС ЛПВПЩ при цьому носила антиатерогенних характер, так, відмічали підвищення їх рівня на 12,04 % на 60-ій хв. тестування.

Слід зазначити, що рівень ХС ЛПДНЦ підвищувався на при кінці дослідження більш ніж в 2 рази відносно вихідних показників ($p > 0,05$). Коефіцієнт атерогенності повністю відображав динаміку співвідношення

атерогенних і проатерогенних ліпопротеїнів, його величина продовжувала зростати наприкінці тесту.

Стан жирнокислотного спектру характеризувався групі АТ+ГХ вірогідним збільшенням вмісту НЖК протягом усього дослідження (табл. 5.16). Звертало на себе увагу підвищення концентрації пальмітинової кислоти на відміну до рівня стеаринової кислоти, де на 120-ій хв. після вуглеводного навантаження відзначали тенденцію до зниження.

Таблиця 5.16.

Динаміка показників жирнокислотного спектру крові до та після вуглеводного навантаження в групі АТ+ГХ (n=19), (M±m)

Показники	натще	60 хвилина	120 хвилина
Пальмітинова	38,75±1,30	42,56±2,07	43,18±2,37
Стеаринова	5,61±0,50	9,34±1,11*	8,21±1,54*
Олеїнова	25,18±2,27	18,14±2,43*	21,62±2,63
Арахідонова	4,83±1,04	3,24±0,23*	3,45±0,47
Лінолева	21,46±2,53	24,10±2,44	21,36±2,15
α-ліноленова	0,55±0,24	0,26±0,16	0,25±0,19
Ейкозапентаєнова	2,57±0,61	1,36±0,47	1,15±0,54
Докозагексаєнова	1,05±0,32	1,00±0,12	0,78±0,31

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще.

З боку мононенасичених жирних кислот на 60-ій хв. після навантаження відмічали вірогідне зниження вмісту на 28,06 %, а наприкінці – динаміка змін мала протилежний вектор – спостерігали підвищення концентрації олеїнової кислоти на 19,18 %, при цьому рівень МНЖК не досягав вихідних даних.

Рівень α-ліноленової кислоти зменшився більш ніж в 2 рази на 60 хв. після навантаження і продовжував залишатися на тому ж рівні наприкінці дослідження. Рівень ЕПК достовірно зменшувався протягом усього

дослідження, і до кінця тестування його концентрація знижувалася більш ніж в 2 рази відносно даних натщесерце, в той час як рівень ДГК зменшувався, але зміни були недостовірними.

Все це зумовило безпосередньо динаміку сумарної концентрації ряду ω -3 полієнових кислот, яка характеризувалася різким падінням на 60-ій хв. дослідження (в 1,59 рази) та зниженням на при кінці тестування ще на 19,66 % відносно даних натще.

З боку ряду ω -6 ПНЖК спостерігали різноспрямовану динаміку змін. Так, рівень арахідонової кислоти достовірно знижувався у відповідь на вуглеводне навантаження, а концентрація лінолевої кислоти спочатку зростала на 12,30 %, а потім падала на 12,83 %, і її рівень ставав нижче за вихідні дані.

Логічним продовженням дослідження був кореляційний аналіз, який показав, що вираженість гіперліпідемії підвищується із збільшенням рівня ПНЖК ($r=0,67$, $p<0,05$) і пов'язана з падінням концентрації кислот ω -3 ряду ПНЖК ($r=-0,47$, $p<0,02$).

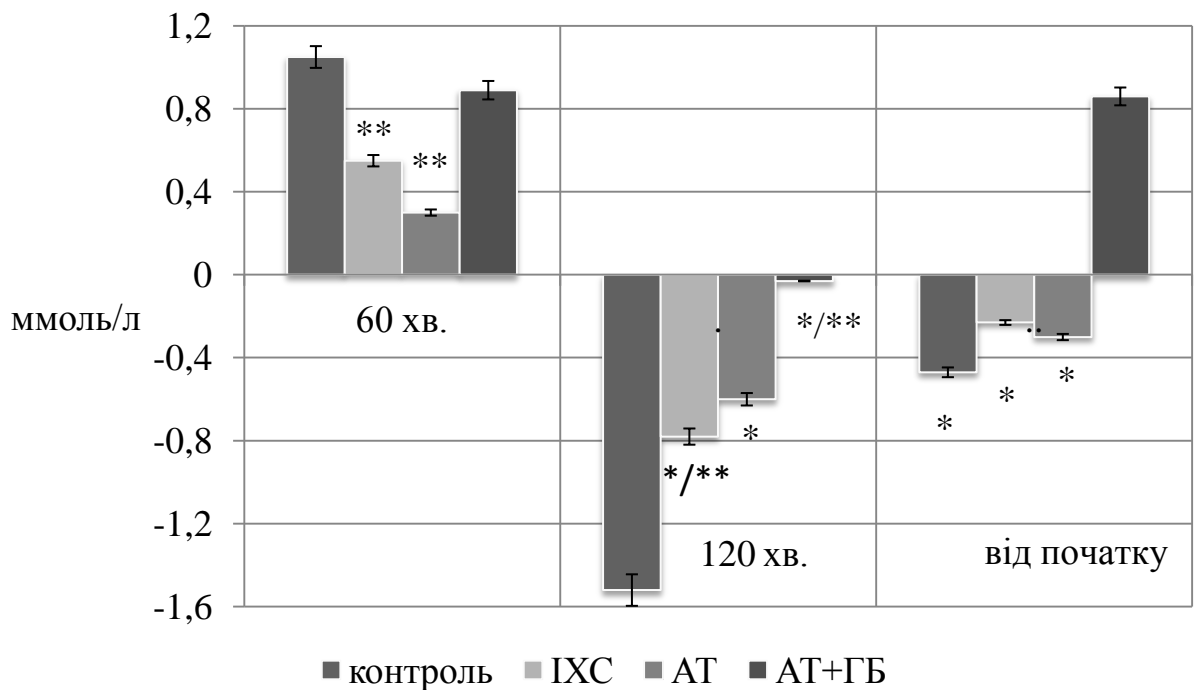
Аналіз динаміки активності ЛПЛ виявив помірне підвищення ферментативної активності, яке склало ($9,29\pm 1,36$) ммоль/л/год. на 60-ій хв. дослідження та ($12,46\pm 2,05$) ммоль/л/год. на при кінці проведення тесту проти ($5,73\pm 1,14$) ммоль/л/год. натщесерце.

Таким чином, проведення вуглеводного навантаження в групі у хворих на АТ в поєднанні з гіпертонічною хворобою при надмірному дефіциті гепарину в крові виявило толерантність ліпідтранспортної системи до вуглеводів, про що свідчила наявність дисліпідемії з яскраво вираженою гіпертригліцеридемією та гіперхолестеринемією протягом всього дослідження на тлі падіння концентрації ХС ЛПВЩ, що можна пояснити неспроможністю системи як прямого, так і зворотнього транспорту загального холестерину, яке пов'язане з функціональною неспроможністю ліпопротеїнліпази, незважаючи на збільшення її активності на протязі всього тестування. При цьому відзначалося підвищення рівня насичених жирних кислот та зниження ненасичених в основному за рахунок зменшення вмісту ряду ω -3 полієнових кислот.

Підвищення рівня ХС ЛПВЩ в середині дослідження ми вважаємо компенсаторною відповіддю на підвищення концентрації насичених жирних кислот.

Враховуючи вищевикладені факти, значний інтерес представляв порівняльний аналіз динаміка показників ліпідного спектру в постпрандіальний період по відношенню до вихідних рівнів в різних групах та в різні періоди після вуглеводного навантаження.

Порівняльний аналіз зміни рівня ЗХС у відповідь на постпрандіальне вуглеводне навантаження через 60 хв. виявив підвищення концентрації холестерину, як в контрольній групі, так і в усіх групах дослідження, але з різним ступенем вираженості (рис. 5.9).



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 60-ої хвилини після навантаження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників від початку.

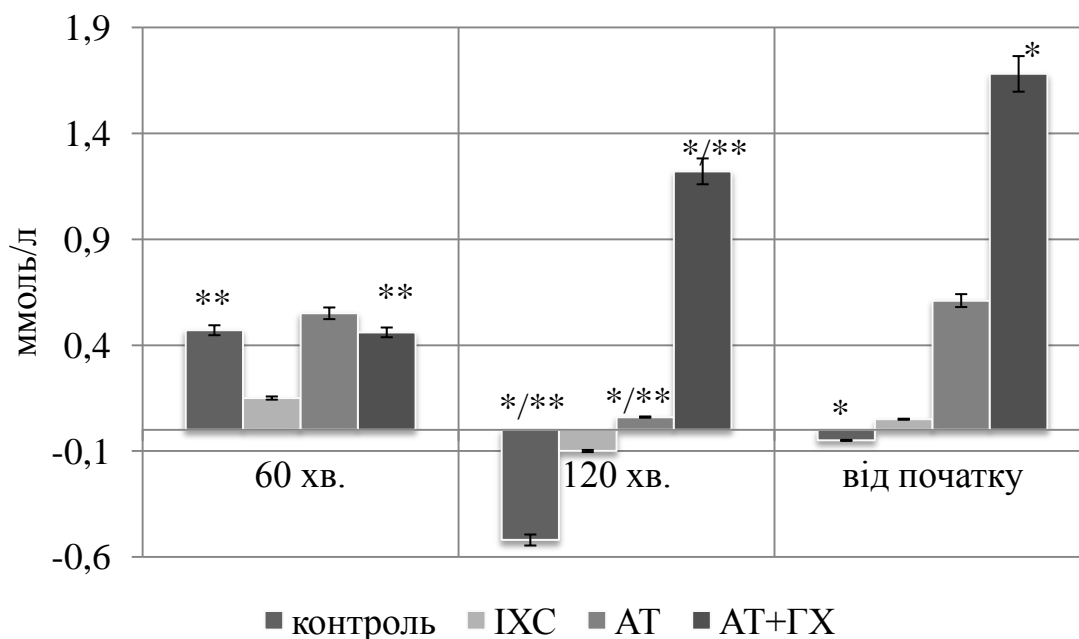
Рис. 5.9. Динаміка зміни концентрації загального холестерину в дослідних групах при вуглеводному навантаженні.

Максимальний приріст ЗХС спостерігали у здорових добровольців на 60-ій хв. дослідження, у той час як у групі АТ рівень гіперхолестеринемії був мінімальним. Звертає на себе увагу збільшення концентрації ЗХС в групі АТ+ГХ, де ступінь приросту була порівнянна з контрольними даними ($0,89 \pm 0,28$ ммоль/л проти $1,05 \pm 0,07$ ммоль/л, відповідно). У групі ІХС ступінь збільшення вмісту ЗХС була в 2 рази менше порівняно з відповіддю в контрольній групі.

На другому етапі тесту (120-а хв.) у всіх групах спостерігали гіпохолестеринемічну відповідь ліпідтранспортної системи, з максимально високим рівнем у групі добровольців. Так, ступінь падіння ЗХС в групі ІХС становила 1,9 разів менше, а в групі АТ – в 2,5 рази нижче в порівнянні з контрольними даними. В групі хворих АТ+ГХ відзначали лише тенденцію до зниження концентрації ЗХС, тому загальний рівень залишався вище початкових величин.

Слід зазначити, що зміни динаміки ЗХС від початку дослідження у всіх групах констатували виражену гіпохолестеринемічну відповідь ліпідтранспортної системи на вуглеводне навантаження, за винятком хворих АТ+ГХ, у яких до кінця тесту рівень ЗХС не тільки не знижувався, а, навпаки, зростав відносно даних натщесерце. Звертає на себе увагу і ступінь зниження ЗХС в групі ІХС, яка була менше виражена, ніж у хворих в групі АТ.

При дослідженні динаміки ТГ на 60-ій хв. після навантаження відзначали гіпертригліцеридемія в усіх групах дослідження. Проте варто зауважити, що максимальний рівень приросту концентрації ТГ спостерігали в групі АТ, як відносно показників здорових добровольців, так і інших груп (рис. 5.10), в той час як максимальні значення вмісту ТГ відмічали в групі АТ+ГХ. Слід зауважити, що різниця збільшення концентрації ТГ в групі АТ+ГХ була такою ж, як і в групі контролю ($+0,47 \pm 0,11$ та $+0,48 \pm 0,15$ ммоль/л, відповідно). У пацієнтів групи ІХС приріст концентрації ТГ був мінімальним щодо всіх груп дослідження, хоча сам рівень ТГ був вищим за контрольні дані.



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 60-ої хвилини після навантаження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників від початку.

Рис. 5.10. Динаміка зміни концентрації тригліцеридів в дослідних групах при вуглеводному навантаженні.

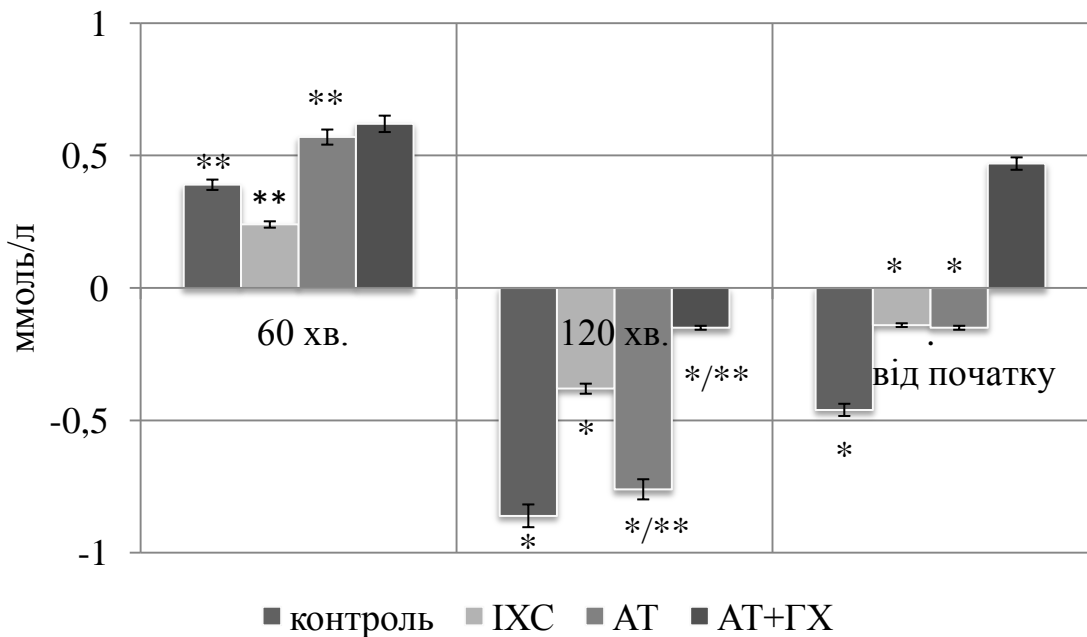
Через 120 хв. після навантаження динаміка в групах носила різноспрямований характер. В контрольній групі та групі IXC відмічали падіння концентрації ТГ, при цьому в групі порівняння ступінь зниження був в 5 разів менше в порівнянні з показниками групи здорових добровольців.

Діаметрально протилежними були зміни в групах АТ та АТ+ГХ. Так, на 120-ій хв. після вуглеводного навантаження відмічали стрімке зростання концентрації ТГ в групі АТ+ГХ, в той час лише мала тенденцію до зростання в групі АТ.

Якщо аналізувати динаміку показників ТГ від моменту початку дослідження (натщесерце) в порівнянні з 120-ю хв. після вуглеводного навантаження, то відзначали протилежний характер змін у всіх дослідних групах по відношенню до контрольних даними, з різницею лише в ступені змін.

Так, максимальні порушення спостерігали в групі АТ+ГХ, значимі – в групі АТ, і незначні – в групі ІХС.

Порівняльний аналіз динаміки зміни рівнів ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ виявив атерогенний характер зрушень ліпідного профілю плазми крові в обстежених пацієнтів. Так, в усіх груп на 60-ій хв. дослідження після вуглеводного навантаження спостерігали високий рівень ХС ЛПНЩ, який значно перевищував аналогічні показники контрольної групи (рис. 5.11).



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 60-ої хвилини після навантаження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників від початку.

Рис. 5.11. Динаміка зміни концентрації ліпопротеїнів низької щільності в дослідних групах при вуглеводному навантаженні.

Найбільший ступінь збільшення концентрації ХС ЛПНЩ спостерігали в групах АТ та АТ+ГХ порівняно зі змінами в контрольній групі на 46,15 % та 58,97 %, відповідно, ($p < 0,05$). При цьому в групі порівняння приріст ХС ЛПНЩ був меншим за значення в контрольній групі на 39,47 % і відповідно нижче показників інших груп дослідження.

До кінця дослідження у всіх групах відмічали зниження концентрації ХС ЛПНЩ щодо середини тесту. Звертала на себе увагу динаміка ХС ЛПНЩ у пацієнтів групи АТ, де ступінь зниження була на рівні контрольної групи ($0,76 \pm 0,18$ проти $0,86 \pm 0,12$ ммоль/л), в той час як у хворих АТ+ГБ рівень зменшення концентрації ХС ЛПНЩ складав 17,44 % порівняно з показниками здорових добровольців. Досить низьким (в 2 рази менше) був і рівень падіння вмісту ХС ЛПНЩ в групі ІХС відносно контрольної групи та групи АТ, але вище ніж в групі АТ+ГХ.

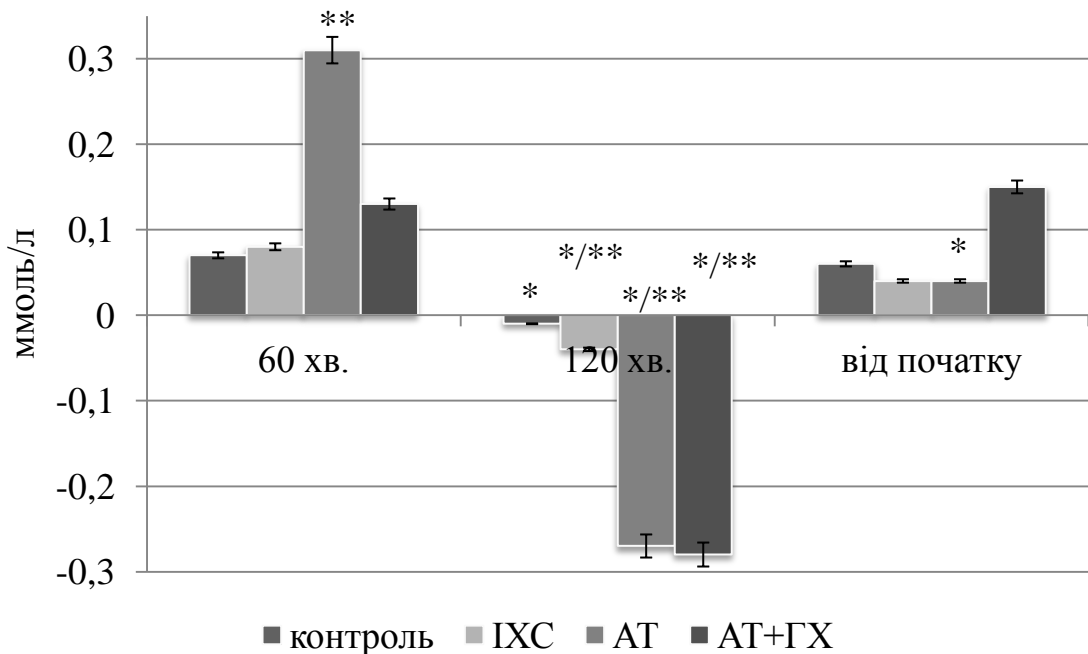
Якщо розглядати динаміку зміни ХС ЛПНЩ від моменту початку вуглеводної навантаження до моменту завершення, то слід відзначити вірогідне збільшення їх концентрації тільки в групі АТ в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Цікаво відмітити, що ступінь падіння концентрації була чисельно однаковою з контрольною групою ($0,47 \pm 0,23$ проти $0,46 \pm 0,09$ ммоль/л), але при цьому показники залишалися вище вихідних даних. У той же час у всіх інших групах дослідження спостерігали зниження кількості ліпопротеїнів, при цьому рівень ХС ЛПНЩ був нижчим за дані натщесерце.

Аналіз зміни рівня ХС ЛПДНЩ у відповідь на вуглеводну навантаження показав односпрямовані зміни з динамікою ХС ЛПНЩ в даних групах. Винятком була динаміка ХС ЛПДНЩ у хворих АТ+ГХ, де протягом всього дослідження спостерігалось збільшення рівня ліпопротеїдів даного класу.

З боку ХС ЛПВЩ при зіставленні коливань рівнів після вуглеводного навантаження в досліджуваних групах відмічали підвищення їх концентрації на 60-ій хвилині (рис. 5.12). Однак слід зауважити, що найбільших змін зазнавав рівень ХС ЛПВЩ в групі АТ. Так ступінь збільшення концентрації даного класу ліпопротеїдів був більш ніж в 4 рази вище в порівнянні з даними контрольної групи. Ступінь збільшення ХС ЛПВЩ в групі контролю була незначна, як втім, і в групі ІХС, і помірну – в групі АТ+ГХ.

На 120-ій хвилині дослідження спостерігали зниження концентрації ХС ЛПВЩ в усіх групах, при цьому в контрольній групі відзначали лише тенденцію до зниження їх кількості. Максимальна динаміка зниження рівня ХС

ЛПВЩ відмічали в групах АТ і АТ+ГХ (в 27 разів та 28 разів порівняно з контролем), при цьому слід зазначити, що натще у пацієнтів даних груп показник ХС ЛПВЩ був нижче референтних величин. Рівень зниження ХС ЛПВЩ в групі ІХС був в 4 рази вище відносно даних контрольної групи.

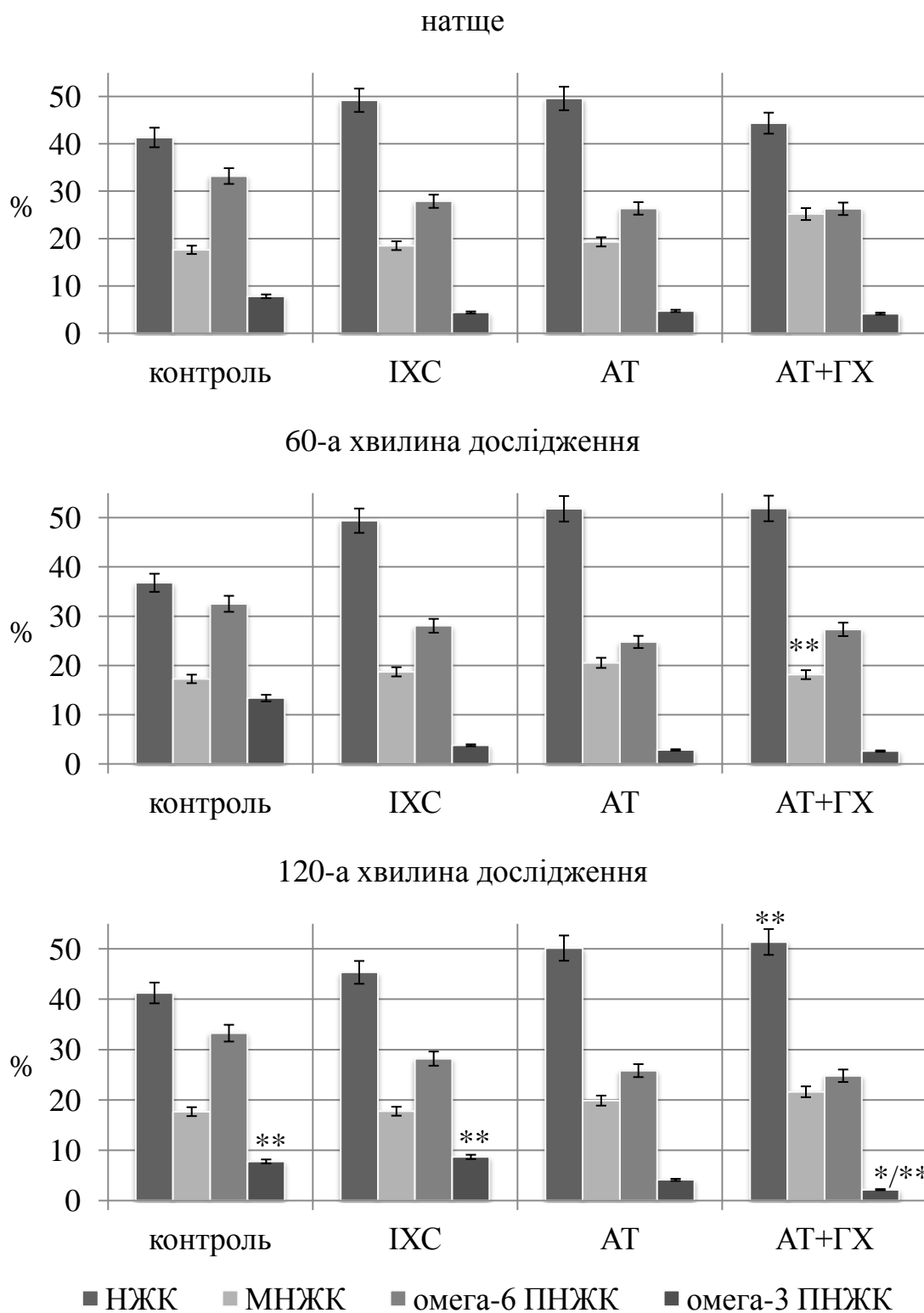


Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 60-ої хвилини після навантаження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників від початку.

Рис. 5.12. Динаміка зміни концентрації ліпопротеїнів високої щільності в дослідних групах при вуглеводному навантаженні.

Порівняльний аналіз стану жирнокислотного спектру плазми крові у досліджуваних групах після вуглеводного навантаження виявив збільшення рівня НЖК на тлі зниження ННЖК (рис. 5.13).

Натщесерце відзначалося підвищення рівня НЖК відносно контрольної групи у хворих всіх груп. При цьому слід зазначити, що вміст НЖК в групі порівняння та в групі АТ було приблизно рівнозначним, в той час як концентрація НЖК в групі АТ+ГХ була нижче даних цих груп.



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 60-ої хвилини після навантаження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників натще.

Рис. 5.13. Динаміка жирних кислот в залежності від часу після вуглеводного навантаження в дослідних групах.

Рівень ПНЖК в усіх групах був нижчим порівняно з контрольними показниками, а концентрація МНЖК була вище тільки в групі АТ+ГХ.

Нами відзначено, що у відповідь на вуглеводну навантаження через 60 хв. достовірно збільшувався рівень НЖК порівняно з контрольними показниками, в той час як у групі контролю спостерігали зниження концентрації пальмітинової і стеаринової кислот.

Рівень МНЖК був трохи вище контрольних даних у всіх групах в даний період дослідження, найбільші зміни зазнавав рівень МНЖК в групі АТ. Однак слід зауважити, що концентрації МНЖК в групах ІХС та АТ+ГХ були на одному рівні ($18,72 \pm 2,17$ % та $18,14 \pm 2,43$ %, відповідно).

Зниження вмісту відзначали і з боку ω -6 ПНЖК у всіх групах без винятку порівняно з контрольними показниками. Так, рівень ω -6 ПНЖК зменшувався в групі хворих АТ на 23,80 % по відношенню до даних контрольної групи, в той час як у групі ІХС рівень ω -6 кислот знижувався на 13,72 %, а у хворих АТ+ГХ – на 15,95 %. Якісний спектр ω -6 ПНЖК у даних групах мав різноспрямовану динаміку. Якщо в групі АТ зниження відбувалося при падінні всіх кислот, то в групі АТ+ГХ рівень арахідонової кислоти знижувався, а лінолевої зростав. Слід зазначити, що, незважаючи на низьку концентрацію ω -6 ПНЖК в групі ІХС у порівнянні з показниками контрольної групи, рівень жирних кислот при помірному дефіциті гепарину залишався без змін щодо власних даних натщесерце.

Найбільші зміни у відповідь на вуглеводне навантаження на 60-ій хв. дослідження відзначали ω -3 ПНЖК, їх рівень знижувався в групі ІХС в 3,5 рази, в групі АТ – в 4,7 рази, а в групі АТ+ГХ падіння рівня складало 5,1 рази. Звертав на себе увагу той факт, що рівень ω -3 ПНЖК в контрольній групі зростав відносно даних натщесерце, а в інших групах падав. Неоднозначним був і якісний склад змін. Так, якщо в групі порівняння знижувалась кількість всіх кислот, то в групі АТ падіння відбувалося за рахунок ЕПК, а в групі АТ+ГХ – брали участь α -линоленова кислота та ЕПК.

На тлі зростання НЖК на 120-ій хв. після вуглеводного навантаження спостерігали високий рівень НЖК щодо контрольних показників порівняно з серединою тестування, проте, напрямок динаміки порівняно з серединою тестування був протилежним у здорових добровольців.

З боку МНЖК спостерігалася тенденція до збільшення порівняно з групою контролю у пацієнтів груп АТ та АТ+ГХ, в той час як в групі порівняння величини були в межах даних добровольців.

В даний період дослідження у всіх групах відзначалися зміни в концентрації кислот ряду ω -6 ПНЖК, вміст яких був нижчим за показники контрольної групи. Так, рівень ω -6 кислот падав в групі ІХС на 15,21 % порівняно з контрольними даними, у хворих з помірної гіпогепаринемією (група АТ) знижувався на 22,37 %, а в групі пацієнтів з вираженою гіпогепаринемією – на 25,43 %. При цьому, якщо в групах порівняння та АТ+ГХ зниження концентрації ω -6 кислот відбувалося за рахунок лінолевої кислоти, незважаючи на підйом вмісту арахідонової, то в групі АТ односпрямовано змінювався вміст обох кислот.

В даний період дослідження у всіх групах відзначали зміни в ряду ω -6 ПНЖК, концентрація яких був нижче показників контрольної групи. Так, рівень ω -6 кислот падав в групі ІХС на 15,21 % порівняно з контрольними даними, у хворих на АТ знижувався на 22,37 %, а в групі пацієнтів з АТ+ГХ – на 25,43 %. При цьому, якщо в групі порівняння і АТ+ГХ зниження концентрації ω -6 кислот відбувалося за рахунок лінолевої кислоти, незважаючи на підйом вмісту арахідонової, то в групі АТ змінювався вміст обох кислот.

Інтерес представляв аналіз змін ряду ω -3 ПНЖК на 120-ій хв. після навантаження глюкозою. У групі порівняння спостерігали збільшення вмісту ω -3 полієнових кислот порівняно з контрольними показниками, при цьому вірогідно зростала концентрація всіх кислот. Слід зауважити, що рівень ω -3 ПНЖК в групі ІХС наближався до даних контрольної групи натщесерце. У групі АТ рівень ω -3 ПНЖК був нижчим, ніж у контрольній групі, і падіння

концентрації відбувалося за рахунок зниження ДГК на тлі зростання α -линоленової кислоти та ЕПК. У пацієнтів з АТ+ГХ рівень ω -3 ПНЖК був найнижчим, що визначалося зменшенням α -линоленової кислоти та ЕПК більш ніж в 2 рази в порівнянні з серединою дослідження.

Динаміка зміни активності ліпопротеїнліпази була наступною. Рівень активності зростав в усіх групах на 60-ій хв. дослідження, але був нижче за показники контрольних величин в групі з визначним дефіцитом гепарину, в той час як в групах з помірною гіпогепаринемією (АТ та ІХС) активність ліпопротеїнліпази залишалась на рівні контрольних величин (рис. 5.14). Наприкінці дослідження відзначали збільшення активності ЛПЛ, однак, в групі АТ+ГХ активність зростала незначно, в той час як в контрольній групі зростання складало 295,19 %.

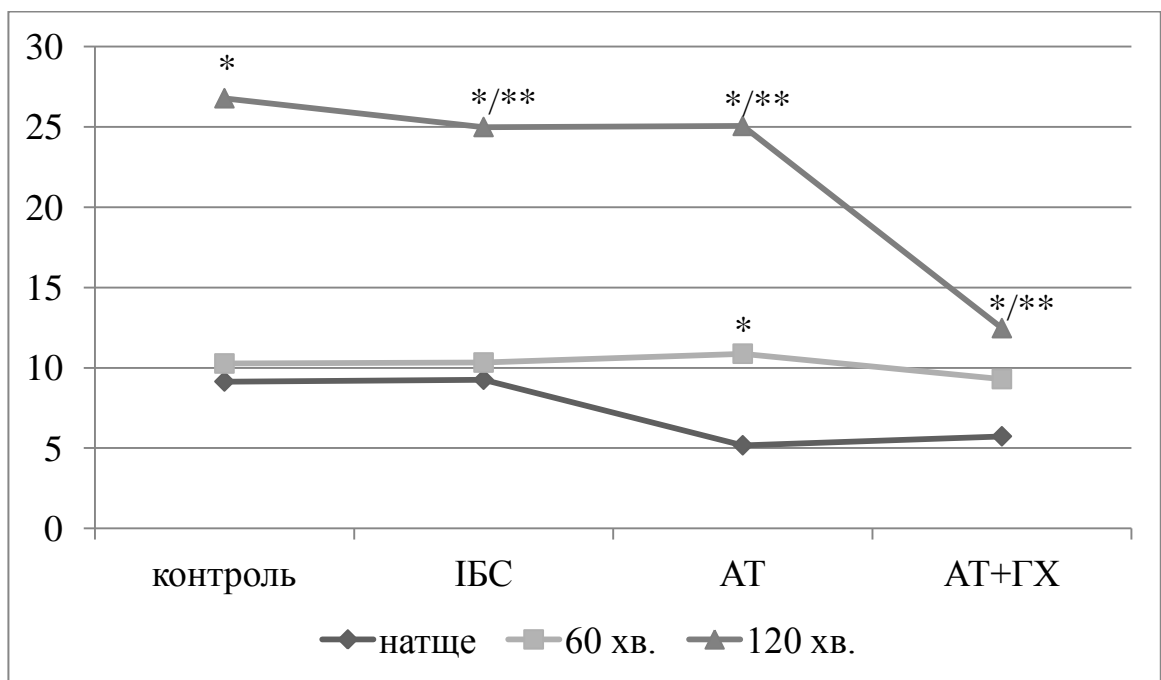


Рис. 5.14. Активність ліпопротеїнліпази в дослідних групах в залежності від часу вуглеводного навантаження, ммоль/л/ч.

* – $p < 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно даних натще;

** – $p < 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контролю.

Звертала на себе увагу динаміка активності ЛПЛ в групах ІХС та АТ, яка наприкінці дослідження була чисельно рівною в даних групах, але в той же

час нижчою за показники добровольців, що свідчило про напруженість ліполізу.

За результатами порівняльного аналізу можна констатувати, що з моменту початку проведення вуглеводного навантаження до моменту закінчення дослідження у всіх групах спостереження відзначали підвищення рівня ХС ЛПВЩ з різницею лише в інтенсивності. Слід зауважити, що в групі ІХС та АТ рівень підвищення був мінімальним щодо контрольних величин, а максимальний приріст спостерігали в групі АТ+ГХ. Однак навіть така динаміка не дозволяла досягти рівня ХС ЛПВЩ референтних величин в досліджуваних групах.

Таким чином, проведений нами аналіз динаміки ліпідтранспортної системи у відповідь на вуглеводну навантаження при гіпогепаринемії, показав підвищення рівнів тригліцеридів, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності на фоні зниження ліпопротеїнів високої щільності, що відображало наявність прогресуючих порушень з боку прямого і зворотнього транспорту холестерину ліпопротеїнами. З боку жирнокислотного профілю спостерігали підвищення кількості насичених жирних кислот при зменшенні вмісту рядів ω -6 та ω -3 полієнових кислот. Динаміка зміни функціональної активності ліпопротеїнліпази призводила до гіпертригліцеридемії та дисліпідемії в цілому. Слід зауважити, що ознаки атерогенного характеру в ліпідтранспортній системі прямо корелювали з рівнем гепарину в крові, про що свідчили вираженість змін в групі АТ+ГХ, та динаміка показників в групі порівняння, де не було клінічно значущих ознак атеросклерозу.

5.3. Стан ліпідтранспортної системи при дозованому фізичному навантаженні на тлі гіпогепаринемії

Відомо, що фізичне навантаження є одним з компонентів профілактики і комплексної терапії атеросклерозу і скорочує час досягнення цільових значень рівнів ліпідів у сироватці крові у пацієнтів з дисліпідеміями [49,77,90,121,347]. Результати численних досліджень показали, що фізичне навантаження має виражену гіпохолестеринемічну дію за рахунок підвищеної витрати ліпідів у вигляді енергетичного субстрату, іншими словами, ініціювання ліполізу.

Відомо, що тренування, спрямоване на розвиток витривалості, сприяє підвищенню швидкості окислення ліпопротеїнів дуже низької щільності, що містяться в крові [15,379]. Прояв цього ефекту опосередкований збільшенням в м'язах ліпопротеїнліпазної активності, що супроводжується зростанням площі поверхні ендотелію капілярів під впливом тренування [7,121,390]. Тим не менш, ЛПДНЩ є відносно незначним джерелом енергії при м'язовій діяльності навіть у тренуваних осіб і забезпечують менше 10 % загальних енерговитрат [15,78,359].

Для з'ясування ступеня порушення ліпідтранспортної системи при гіпогепаринемії нами проведено дослідження стану ліпідного профілю хворих з даною патологією у відповідь на одноразове дозоване фізичне навантаження (ДФН), яке проводили на велоергометрі фірми «Shiller» (Швейцарія) в режимі педалювання 60-65 об./хв. протягом 20 хв. в положенні сидячи до досягнення частоти серцевих скорочень 95 % і вище від максимальної для віку пацієнтів частоти.

До дослідження були залучені 59 осіб, з них 32 чоловіки та 27 жінок у віці від 45 до 62 років (середній вік $54,99 \pm 1,4$ років) з помірним дефіцитом гепарину в плазмі крові. До групи АТ увійшло 15 осіб (9 чоловіків та 6 жінок, середній вік $56,61 \pm 1,28$ років), групу АТ в поєднанні з гіпертонічною хворобою – 16 осіб (9 чоловіків та 7 жінок, середній вік $55,25 \pm 1,90$ років). Групу порівняння (ІХС) склали 14 осіб (6 чоловіків та 8 жінок, середній вік $57,34 \pm 1,26$ років). В якості контролю обстежено практично здорові люди – 14 осіб (8 чоловіків та 6 жінок, середній вік $52,96 \pm 1,18$ років). Виділені групи співставні за віком і статтю.

У здорових осіб при ДФН на 5-ій хв. відзначали короточасне помірне підвищення рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ на 9,73 %, і 15,35 %, відповідно, щодо початку дослідження на тлі вірогідного збільшення вмісту ТГ в 1,57 рази (табл. 5.17). При цьому з боку концентрації ХС ЛПВЩ спостерігали адекватне збільшення на 17,67 %. Кількість ХС ЛПДНЩ мала тенденцію до зниження порівняно з вихідними даними.

Таблиця 5.17.

Динаміка змін показників ліпідного обміну до та після фізичного навантаження в групі контролю (n =14), (M±m)

Показники	до навантаження	5 хвилин	3 години
ЗХС, ммоль/л	4,93±0,12	5,41±0,32	4,94±0,27
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,59±0,23	1,87±0,26	1,61±0,33
ТГ, ммоль/л	1,35±0,06	2,12±0,07*	1,49±0,03**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,54±0,16	2,93±0,11	2,55±0,12
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,78±0,09	0,61±0,04	0,81±0,08**
КА, од.	2,10±0,14	1,89±0,25	2,06±0,18

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників до навантаження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 5-ої хвилини після навантаження.

Слід зазначити, що КА знижувався на 11,11 %, відображаючи тим самим антиатерогенний стан ліпідного профілю. Така динаміка змін ліпідного спектру крові відповідала фізіологічної реакції організму на фізичне напруження.

Після закінчення ДФН через три години відзначали зниження рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ, які досягали вихідних величин. Зменшувалася кількість ТГ на 42,28 %, проте їх рівень залишався вище вихідних даних. Аналогічна динаміка була і з боку концентрації ХС ЛПВЩ, при цьому рівень був вище початкових показників. З боку концентрації ХС ЛПДНЩ відзначали збільшення на 32,79 % порівняно з даними на 5-ій хв. після навантаження, і тенденцію до підвищення

рівня щодо початку дослідження. Однак КА залишався дещо нижче вихідних даних.

Проведене дослідження балансу жирних кислот в групі добровольців після фізичного навантаження показало збільшення в перші п'ять хвилин концентрації НЖК та МНЖК на тлі падіння ПНЖК (табл. 5.18).

Таблиця 5.18.

Динаміка змін показників жирнокислотного складу ліпідів крові до та після фізичного навантаження в групі контролю (n = 14), (M±m)

Показники	до навантаження	5 хвилин	3 години
Пальмітинова	26,73±2,99	30,47±3,12	27,01±3,04
Стеаринова	14,57±2,76	18,14±2,07	14,70±2,51
Олеїнова	17,65±3,15	19,47±2,17	17,61±1,89
Арахідонова	9,04±0,32	6,19±0,15*	8,98±0,24**
Лінолева	24,16±3,27	20,06±2,31	24,10±2,44
α-линоленова	0,85±0,16	0,64±0,11	0,79±0,20
Ейкозапентаєнова	4,27±1,22	3,04±1,34	4,25±1,47
Докозагексаєнова	2,73±0,49	1,99±0,26	2,56±0,67

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників до навантаження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 5-ої хвилини після навантаження.

Відмічали зростання концентрації пальмітинової кислоти на 13,99 % на 5-ій хв. після навантаження, в той час як рівень стеаринової кислоти збільшувався на 24,50 % відносно вихідних даних. Ступінь збільшення олеїнової кислоти становив 10,31 % у порівнянні з даними до навантаження.

Спостерігали зниження сумарної концентрації ω-6 ПНЖК від вихідних величин за рахунок падіння рівня, більшою мірою, арахідонової кислоти – на 31,53 % проти 16,98 % зменшення вмісту лінолевої кислоти. Аналогічну

динаміку спостерігали і з боку ряду ω -3 полієнових кислот, де концентрація α -линоленової кислоти зменшувалася в 1,3 рази, а рівні ЕПК та ДГК знижувалися на 29,81 % і 27,11 %, відповідно.

Відзначали, що жирнокислотний профіль у осіб контрольної групи через 3 год. після ДФН повертався до вихідних даних. Так, відбувалося зниження концентрацій НЖК і МНЖК, на тлі збільшення рівнів як ω -6 ПНЖК, так і ω -3 ПНЖК. Слід, однак, зазначити, що краще кількісно відновилися арахідонова та лінолева кислоти.

Аналіз динаміки активності ліпопротеїнліпази у групі здорових добровольців у відповідь на ДФН виявив падіння ферментативної активності в перші 5 хв. після навантаження від $(9,15 \pm 1,53)$ до $(6,73 \pm 1,12)$ ммоль/л/год., а через 3 години після фізичного навантаження рівень ЛПЛ збільшився майже в 4 рази стосовно перших хвилин дослідження і склав $(24,65 \pm 2,17)$ ммоль/л/год. та був в 2,7 рази вище початкових даних. Проте така динаміка не дозволила повністю відновити ліпідний склад плазми крові до рівня вихідних величин.

Таким чином, в групі здорових добровольців нами відмічено збільшення рівня ХС ЛПВЩ на тлі падіння концентрації ЗХС і незначного підвищення вмісту ТГ та ХС ЛПДНЩ. Зниження концентрації в крові ЗХС дозволяє говорити про підвищення споживання холестерину тканинами, зокрема, мабуть, в якості енергетичного субстрату при фізичній роботі м'язів. Підвищення рівнів ТГ та ХС ЛПДНЩ пов'язано, в перше чергу, зі зниженням активності ліпопротеїнліпази у перші хвилини на тлі метаболічного ацидозу та недостатньою ферментативною активністю на при кінці дослідження. Виявлена неадекватна відповідь ліпідтранспортної системи на фізичне навантаження, ми вважаємо, що пов'язана, з низькою фізичною витривалістю організму у осіб даної групи та підвищенням рівню гіпоксії, які обумовлюють падіння активності ліпопротеїнліпази.

Відповідь ліпідтранспортної системи на ДФН в перші п'ять хвилин після навантаження в групі ІХС характеризувалася підвищенням концентрації ЗХС на 11,34 % і незначним збільшенням вмісту ХС ЛПНЩ від початкових

показників (табл. 5.19). В той же час спостерігали підвищення рівня ХС ЛПДНЩ більш ніж в 2 рази порівняно з вихідними даними, а вміст ТГ збільшувався на 26,86 %.

Таблиця 5.19.

Динаміка змін показників ліпідного обміну до та після фізичного навантаження в групі ІХС (n = 14), (M±m)

Показники	до навантаження	5 хвилин	3 години
ЗХС, ммоль/л	5,28±0,12	5,89±0,76	5,50±0,34
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,16±0,22	1,23±0,17	1,09±0,23
ТГ, ммоль/л	2,01±0,17	2,52±0,18	2,35±0,12
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,87±0,59	3,99±0,33	3,51±0,45
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,35±0,02	0,76±0,05*	0,87±0,06*
КА, од.	3,55±0,18	3,79±0,15	4,04±0,21

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників до навантаження.

З боку концентрації ХС ЛПВЩ відзначали її збільшення на 5-ій хв. після навантаження, однак незначне. Величина КА повністю відображала атерогенний характер зміни ліпідного спектру крові в групі ІХС під впливом ДФН, який підвищувався на 5,57 % порівняно з вихідними показниками.

В наступні 3 години після ДФН концентрація ЗХС знижувалася, проте в групі порівняння продовжували спостерігати гіперхолестеринемію в порівнянні з даними до навантаження. При цьому рівні ТГ і ХС ЛПНЩ мали аналогічну динаміку, але також залишалися вище початкових величин. Концентрація ХС ЛПДНЩ продовжувала зростати щодо перших хвилин після навантаження, і була вищою на 14,47 % як в даний момент, так і з початку дослідження. Вміст ХС ЛПВЩ зменшувалася на 12,84 %, і був нижчим за показники до навантаження на 6,42 %. Коефіцієнт атерогенності залишався високим

порівняно з початком тестування, що свідчило про виражені атерогенні зміни з боку ліпідного спектру крові в групі ІХС.

Дослідження складу жирних кислот ліпідів у плазмі крові в групі ІХС у відповідь на ДФН через 5 хв. показали збільшення кількості НЖК (табл. 5.20). Відмічали, що рівень пальмітинової кислоти збільшувався на 14,17 %, а вміст стеаринової кислоти на 22,64 % від вихідних величин. Слід зазначити, що і через 3 години після ДФН відзначали подальше підвищення концентрації НЖК, хоч і незначне, щодо перших хвилин після навантаження.

Таблиця 5.20.

Динаміка змін показників жирнокислотного складу ліпідів крові до та після фізичного навантаження в групі ІХС (n = 14), (M±m)

Показники	до навантаження	5 хвилин	3 години
Пальмітинова	34,57±1,28	39,47±1,34	40,05±1,15
Стеаринова	14,93±2,41	18,31±2,36	18,66±2,07
Олеїнова	18,78±2,17	19,37±1,27	18,41±1,15
Арахідонова	5,75±0,19	4,04±0,13*	4,54±1,13
Лінолева	21,34±0,93	16,35±0,74	15,89±0,36*
α-ліноленова	0,47±0,11	0,29±0,07	0,32±0,09
Ейкозапентаєнова	3,03±1,42	1,71±0,51	1,59±1,08
Докозагексаєнова	1,13±0,11	0,46±0,09*	0,54±0,21

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників до навантаження.

Протилежно спрямовану динаміку спостерігали в відношенні концентрації МНЖК, де спочатку відмічали тенденцію до підвищення вмісту олеїнової кислоти після навантаження, а наприкінці дослідження її рівень збільшувався, однак залишався нижчим за вихідні величин.

Сумарна концентрація ряду ω -6 полієнових кислот на протязі всього дослідження знижувалася та складала 20,39 % та 20,43 % проти 27,80 %, відповідно. Так, відзначали, що рівень арахідонової кислоти падав на 29,74 % через 5 хв. після ДФН, а вміст лінолевої кислоти в плазмі знижувався на 23,39 % від рівня початкових даних. Однак визначали, що через 3 години після фізичного навантаження концентрація лінолевої кислоти продовжувала падати на тлі зростання вмісту арахідонової кислоти на 12,38 % щодо рівня перших хвилин дослідження. При цьому слід зазначити, наприкінці дослідження концентрація арахідонової кислоти залишалася нижчою в порівнянні з вихідними даними.

Відповідь з боку сумарної концентрації ω -3 ПНЖК на ДФН на 5-ій хв. після навантаження відзначалась падінням їхнього рівня майже в 2 рази. Однак, слід зауважити, що через 3 години після навантаження їх вміст залишався на тому ж рівні – $(2,46 \pm 1,76)$ % і $(2,45 \pm 1,38)$ %, відповідно, проти $(4,63 \pm 2,03)$ %. При цьому найбільші зміни відзначали в рівні ДГК, де спочатку відбувалося падіння концентрації в 2,45 рази, а через 3 години після навантаження концентрація зростала, але залишалася в 2 рази менше вихідної концентрації. Аналогічну динаміку спостерігали і з боку ЕПК. Вміст α -ліноленової кислоти знижувався на 39,30 % на перших хвилинах після навантаження, а потім зростав в наступні 3 години, однак початкових величин досягнуто не було.

Кореляційний аналіз виявив позитивні вектори помірної та сильної сили взаємозв'язку між концентрацією ЗХС і вмістом НЖК ($r = 0,54$; $p < 0,05$), між вмістом пальмітинової кислоти і рівнем ТГ ($r = 0,69$; $p < 0,05$), рівнем стеаринової кислоти та вмістом ХС ЛПНЩ ($r = 0,73$; $p < 0,05$), а також негативний вектор слабкої взаємодії між рівнем α -ліноленової кислоти та концентрацією ХС ЛПВЩ ($r = -0,39$; $p < 0,05$).

Спостерігали зниження активності ЛПЛ у перші хвилини після навантаження, яка складала $(5,54 \pm 1,33)$ проти $(9,20 \pm 2,17)$ ммоль/л/год. до навантаження, а після третьої годин після проведення ДФН відзначали підвищення її ферментативної активності в 3 рази, що дорівнювало

(15,81±2,24) ммоль/л/год. Однак, не дивлячись на підвищення активності ЛПЛ на другому етапі тестування, відмічали неадекватний ліполіз, що обумовлювало, як ми вважає, підвищення рівнів ТГ, ХС ЛПДНЩ та вмісту насичених жирних кислот.

Таким чином, в групі ІХС після ДФН з боку ліпідтранспортної системи відмічали зміни у вигляді гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та підвищення вмісту насичених жирних кислот на тлі падіння концентрації антиатерогенних ХС ЛПВЩ і рівня ряду ω -3 полієнових кислот. Такий характер дисліпідемії був обумовлений низькою активністю ліполізу, незважаючи на підвищену активність ліпопротеїнліпази, що свідчило про наявність порушень, в першу чергу, з боку зворотнього транспорту холестерину.

Аналіз стану ліпідного спектру крові в групі АТ на дозоване фізичне навантаження показав, що першою відповіддю системи була короткочасна гіперхолестеринемія (вміст ЗХС збільшувався на 8,19 % від вихідних даних) з поверненням цих показників до вихідного значення в наступні 3 години після навантаження (табл. 5.21). Аналогічну динаміку відмічали з боку концентрації ХС ЛПНЩ, яка збільшувалася в перші п'ять хвилин після навантаження, однак, рівень до кінця тесту залишався трохи вище початкових показників.

У відповідь на ДФН в групі АТ спостерігали підвищення концентрації ТГ на 15,84 %, натомість в період після навантаження через три години залишався на високому рівні (був на 19,87 % вищим за початкові дані). Рівень ХС ЛПДНЩ спочатку зростав на 7,21 %, але через 3 години після навантаження, незважаючи на зниження на 37,82 % порівняно з даними на 5-ій хв., продовжував залишатися високим щодо даних до навантаження.

Концентрація ХС ЛПВЩ незначно збільшувалася в перші хвилини після ДФН, а потім їх кількість знижувалася на 9,68 % ($p < 0,05$) і до кінця дослідження була нижче вихідних величин.

Таблиця 5.21.

Динаміка показників ліпідного обміну до та після фізичного навантаження в групі АТ (n = 15), (M±m)

Показники	до навантаження	5 хвилин	3 години
ЗХС, ммоль/л	5,74±0,52	6,21±0,63	5,75±0,44
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,01±0,02	1,04±0,03	0,93±0,02*
ТГ, ммоль/л	3,22±0,35	3,73±0,57	3,86±0,38
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,88±0,26	4,01±0,19	3,95±0,31
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,97±0,12	2,01±0,16*	1,22±0,22**
КА, од.	4,69±0,37	4,97±0,22	5,18±0,34

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників до навантаження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 5-ої хвилини після навантаження.

Зазначали, що при цьому динаміка коливань КА вірогідно відображала динаміку змін ліпідного обміну атерогенної спрямованості та досягав максимального рівня на 3-ій годині після навантаження.

В стані жирнокислотного складу крові у хворих групи АТ відразу на 5-ій хв. після ДФН відмічали підвищенням сумарної концентрації НЖК, в основному за рахунок рівня стеаринової кислот, хоча вміст пальмітинової кислоти також зростав (табл. 5.22). В той же час спостерігали незначне збільшення титру МНЖК.

На тлі зростання рівнів НЖК та МНЖК відмічали падіння сумарної концентрації ПНЖК. Так, слід зауважити, ступінь зниження вмісту ω -6 кислот полієнового ряду була меншою за вміст ряду ω -3 кислот, концентрація яких падала в 1,5 рази. Найбільші зміни серед ω -6 ПНЖК спостерігали з боку арахідонової кислоти, її титр зменшувався на 19,51 %, в той час як рівень лінолевої кислоти тільки на 7,84 %.

Таблиця 5.22.

Динаміка показників жирнокислотного складу ліпідів крові до та після фізичного навантаження в групі АТ (n = 15), (M±m)

Показники	до навантаження	5 хвилин	3 години
Пальмітинова	34,79±1,36	36,57±1,21	35,15±1,33
Стеаринова	14,80±0,57	16,23±0,16	15,67±2,04
Олеїнова	19,29±2,15	20,97±1,74	19,86±2,09
Арахідонова	5,32±0,69	4,21±0,44	4,98±0,57
Лінолева	21,03±0,65	19,48±0,76	20,56±1,03
α-ліноленова	0,65±0,10	0,48±0,04*	0,62±0,20
Ейкозапентаєнова	3,43±0,14	2,06±0,11*	3,16±0,13**
Докозагексаєнова	0,69±0,04	0,45±0,09	0,64±0,05

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників до навантаження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 5-ої хвилини після навантаження.

Серед ω-3 ПНЖК найбільші зміни відзначали щодо ЕПК, так її концентрація зменшувалася на 39,95 %, в той час як рівень ДГК знижувався на 32,84 %, а рівень α-линоленової кислоти лише на 26,16 % відносно вихідних величин.

Звертала на себе увагу динаміка зміни жирнокислотного складу крові через 3 години після ДФН в групі АТ. Незважаючи на зниження концентрації пальмітинової і стеаринової кислот, їх рівень залишався вище вихідних даних. З боку МНЖК спостерігали аналогічну динаміку.

Відмічали зростання рівня арахідонової кислоти на 18,29 %, при цьому ступінь підвищення вмісту лінолевої кислоти був 5,54 % порівняно з першими хвилинами після навантаження. Збільшувалася концентрація α-линоленової кислоти, в той же час вірогідно зростали рівні ЕПК і ДГК. Разом з тим

величини концентрацій ряду ω -6 полієнових кислот, і ω -3 кислот не досягали свого вихідного рівня.

В взаємозв'язку концентрації жирних кислот з показниками ліпідного профілю крові у пацієнтів групи АТ відмічали наступні закономірності: концентрація стеаринової з рівнем ТГ ($r = 0,58$; $p < 0,05$), вміст арахідонової кислоти з рівнем ЗХС ($r = -0,46$; $p < 0,05$), концентрація пальмітинової кислоти з вмістом ЛПВЩ ($r = -0,45$; $p < 0,05$).

З боку ЛПЛ спостерігали тенденція до незначного падіння в перші 5 хв. після навантаження ($4,47 \pm 0,69$ проти $5,20 \pm 0,87$ ммоль/л/год.), а потім збільшення активності ЛПЛ в 5 разів порівняно з даними відразу після навантаження ($20,77 \pm 2,13$ ммоль/л/год.). Така реакція ЛПЛ на ДФН в групі АТ обумовлювала розвиток помірної тригліцеридемії в результаті неповного ліполізу жирних кислот.

Таким чином, у відповідь на ДФН в групі АТ відзначали порушення стану ліпідтранспортної системи у вигляді дисліпідемії атерогенної спрямованості з вираженою тригліцеридемією, збільшенням кількості насичених жирних кислот на тлі зниженого вмісту ХС ЛПВЩ та полієнових кислот при неспроможності ліполітичної активності ліпопротеїнази.

Порівняльний аналіз стану ліпідтранспортної системи у хворих групи АТ в поєднанні гіпертонічною хворобою при ДФН виявив стійкий гіперхолестеринемічний ефект, на що вказувало початкове збільшення концентрація ЗХС на 7,61 % від вихідних даних (табл. 5.23). Рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ збільшувалися, але не вірогідно, на 5-ій хв. після навантаження. Концентрація ТГ зростала спочатку тестування на 7,90 % на тлі зниження рівня ХС ЛПВЩ.

Після тривалого відпочинку (3 год. після ДФН) в групі АТ+ГХ спостерігали підняття рівню ЗХС і його концентрація зроста на 8,46 % ($p < 0,05$) від початку дослідження. При цьому з боку ХС ЛПНЩ намічали тенденцію до зниження концентрації щодо первісної динаміки, але до кінця тесту концентрація залишалася вище на 5,69 % від початкових величин.

Таблиця 5.23.

Динаміка показників ліпідного обміну до та після фізичного навантаження
в групі АТ+ГХ (n = 16), (M±m)

Показники	до навантаження	5 хвилин	3 години
ЗХС, ммоль/л	5,91±0,23	6,41±0,31	6,53±0,37
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,04±0,06	1,00±0,05	0,91±0,04
ТГ, ммоль/л	3,29±0,47	3,55±0,54	3,63±0,39
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,22±0,21	4,49±0,23	4,46±0,35
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,65±0,11	0,81±0,17	1,04±0,26
КА, од.	4,23±0,38	5,41±0,14*	6,14±0,15*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників до навантаження.

У даній групі дослідження зростання концентрації ТГ спостерігали не тільки відразу після навантаження, але і в наступні 3 години після його закінчення, та становив в середньому на 10,33 % вище вихідного значення. Аналогічну динаміку відзначали і з боку вмісту ХС ЛПДНЩ, на що вказувало підвищення його рівня в 1,6 разів протягом останніх 3-х годин після навантаження порівняно з початковими даними.

У хворих групи АТ+ГХ зазначали також несприятливе вірогідне зниження концентрації ХС ЛПВЩ у відповідь на ФДН наприкінці дослідження. Динаміка КА відображала виражений атерогенний характер змін з боку ліпідного спектру крові, залишаючись вірогідно високим протягом всіх періодів дослідження.

Наростання в наступні 3 години після ДФН рівнів ТГ, ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ дозволяв припустити, що фізичний стрес у хворих групи АТ+ГХ при вираженій гіпогепаринемії порушував не тільки процеси катаболізму і

утилізації атерогенних ліпопротеїдів, але можливо викликав їх підвищений синтез в після навантажувальний період.

Відзначали зміни з боку жирнокислотного спектру крові в групі АТ+ГХ у відповідь на ДФН через 5 хв., які проявлялися у вигляді вірогідного підвищення сумарного вмісту НЖК (табл. 5.24). Слід зазначити, що і через 3 години після ДФН рівень пальмітинової і стеаринової кислот продовжував збільшуватися. Так, спостерігали зростання концентрація стеаринової кислоти в 2 рази в порівнянні з вихідними величинами, а рівень пальмітинової кислоти збільшувався в 1,19 разів, відповідно.

Таблиця 5.24.

Динаміка показників жирнокислотного складу крові до та після фізичного навантаження в групі АТ+ГХ (n = 16), (M±m)

Показники	до навантаження	5 хвилин	3 години
Пальмітинова	38,74±1,30	44,05±2,15*	46,12±1,47*
Стеаринова	5,65±0,50	8,62±1,07	10,89±1,15*
Олеїнова	25,11±2,27	24,60±1,17	22,64±1,08
Арахідонова	4,82±0,95	4,54±1,02	5,26±0,76
Лінолева	21,48±1,83	15,89±2,36	13,27±1,15*
α-ліноленова	0,56±0,51	0,32±0,07	0,26±0,09
Ейкозапентаєнова	2,58 ±0,64	1,43±1,06	1,14±0,94
Докозагексаєнова	1,06±0,18	0,55±0,13*	0,42±0,11*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників до навантаження.

В цей же час відзначали зниження рівня МНЖК протягом усього дослідження. Так, через 5 хв. після фізичного навантаження у хворих групи АТ+ГХ концентрація олеїнової кислоти мала тенденцію до падіння, а вже через

3 години після тестування її рівень знижався на 9,84 % порівняно з вихідними величинами.

Спостерігали спочатку незначне зниження рівню арахідонової кислоти у відповідь на ДФН, а через 3 години концентрація зростала на 16,37 % порівняно з першими 5-ю хв. після навантаження, і при цьому її вміст був вищим за дані до навантаження. Вміст лінолевої кислоти на протязі всього дослідження знижувався. Так, через 5 хв. після ДФН рівень падав на 35,18 % відносно даних до початку дослідження, а потім протягом останніх 3 годин ще знижувався на 19,74 %.

Відмічали падіння рівня кислот ряду ω -3 ПНЖК, при цьому слід зазначити, що в більшій мірі змін зазнавав вміст ДГК. Так, через 5 хв. після навантаження концентрація ДГК зменшувалась в 1,91 рази, а через 3 години її рівень падав ще в 1,3 рази. Проте треба сказати, що концентрація ЕПК та α -ліноленої кислоти знижувалися в рівних пропорціях відносно один одного. Отже, вміст ЕПК через 5 хв. після навантаження зменшувався в 1,8 рази, а падіння α -ліноленої кислоти становив 1,75 рази. В той же час через 3 години у відповідь на ДФН рівень α -ліноленої кислоти зменшувався в 1,2 рази, а ЕПК – в 1,25 рази.

Проведений нами кореляційний аналіз показав, що вираженість гіперліпідемії підвищувалася зі збільшенням рівнів НЖК та ТГ ($r = 0,59$; $p < 0,05$) і пов'язана з падінням вмісту полієнових кислот ряду ω -3 та ХС ЛПВЩ ($r = 0,47$; $p < 0,05$), а також носила негативний характер взаємозв'язку між рівнем ХС ЛПДНЩ та концентрацією олеїнової кислоти ($r = -0,37$; $p < 0,001$).

Нами встановлено, що активність ЛПЛ у хворих групи АТ+ГХ при фізичному навантаженні знижувалася в перші п'ять хвилин від ($5,21 \pm 0,64$) до ($3,12 \pm 0,26$) ммоль/л/год., а через три години після ДФН рівень активності зростав в 3 рази і складав 12,52 ммоль/л/год. Однак, це не забезпечувало в повному обсязі ліполіз тригліцеридів та насичених жирних кислот і призводило до розвитку дисліпідемії.

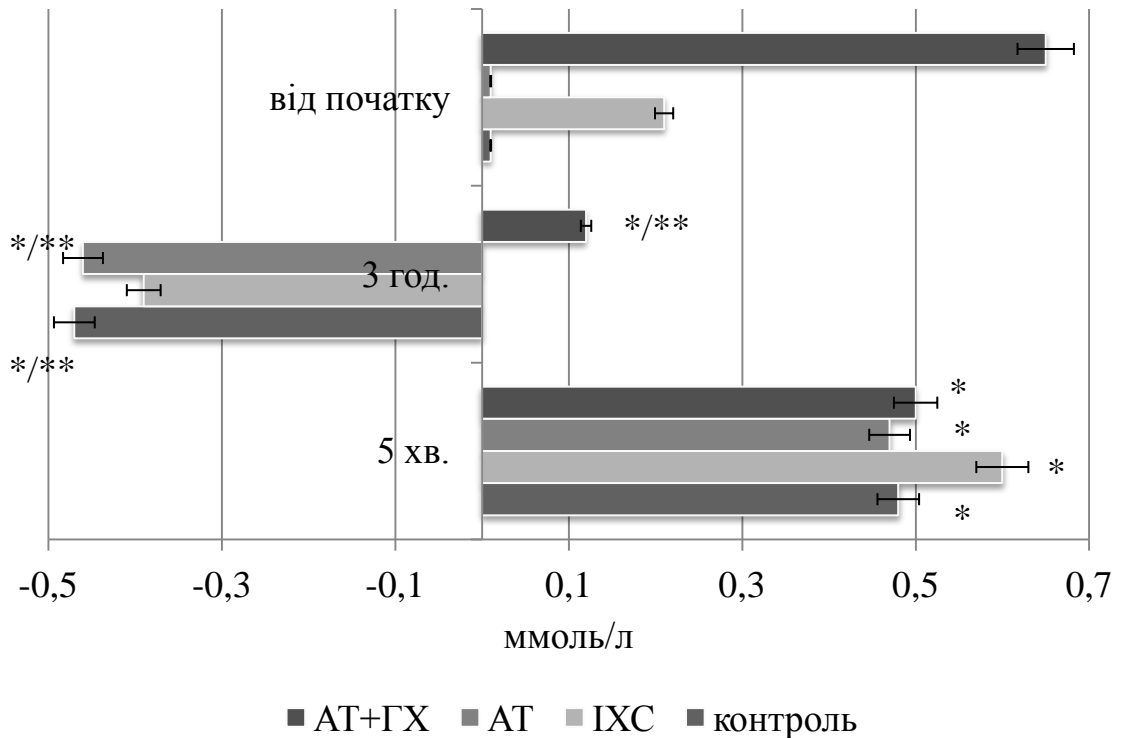
Такі зміни в ліпідтранспортній системі після одноразового дозованого фізичного навантаження розцінювались нами як такі, що пов'язані з порушеннями атерогенного характеру. Важливу роль в їх розвитку відіграла функціональна неспроможність системи зворотнього транспорту холестерину на тлі зниженої ферментативної активності ліпопротеїнліпази, що виявлялась в період після фізичного навантаження в даній групі дослідження.

Враховуючи вищевикладені факти, значний інтерес представляв порівняльний аналіз динаміка показників ліпідного спектру в різні періоди фізичного навантаження по відношенню до вихідних рівнів в різних групах дослідження.

Нами відзначено, що у відповідь на ДФН з боку ліпідного спектру спостерігався гіперхолестеринемічний ефект в групах ІХС та АТ+ГХ щодо помірного короткочасного підйому вмісту ЗХС в контрольній групі та в групі АТ (рис. 5.15). Звертав на себе увагу ступінь максимального збільшення ЗХС в групі ІХС, де фонові показники рівнів ліпідів плазми не перевищували оптимальних рівнів.

В наступні 3 години після навантаження динаміка зміни була однаковою в усіх групах – відзначали зниження концентрації ЗХС, за винятком в групі АТ+ГХ, де спостерігали, навпаки, зростання вмісту ЗХС. Слід зауважити, що ступінь падіння концентрації ЗХС була рівнозначною в групах АТ та здорових добровольців, в той час як в групі порівняння становив 0,08 ммоль/л та був нижчим відносно останніх.

На при кінці дослідження рівень ЗХС повертався до вихідних величин, як в контрольній групі, так і в групі АТ, в той час як у хворих групи АТ+ГХ та групи порівняння мав місце стійкий гіперхолестеринемічний ефект на дозоване фізичне навантаження, що дозволяло нам судити про порушення з боку ліпідтранспортної системи.



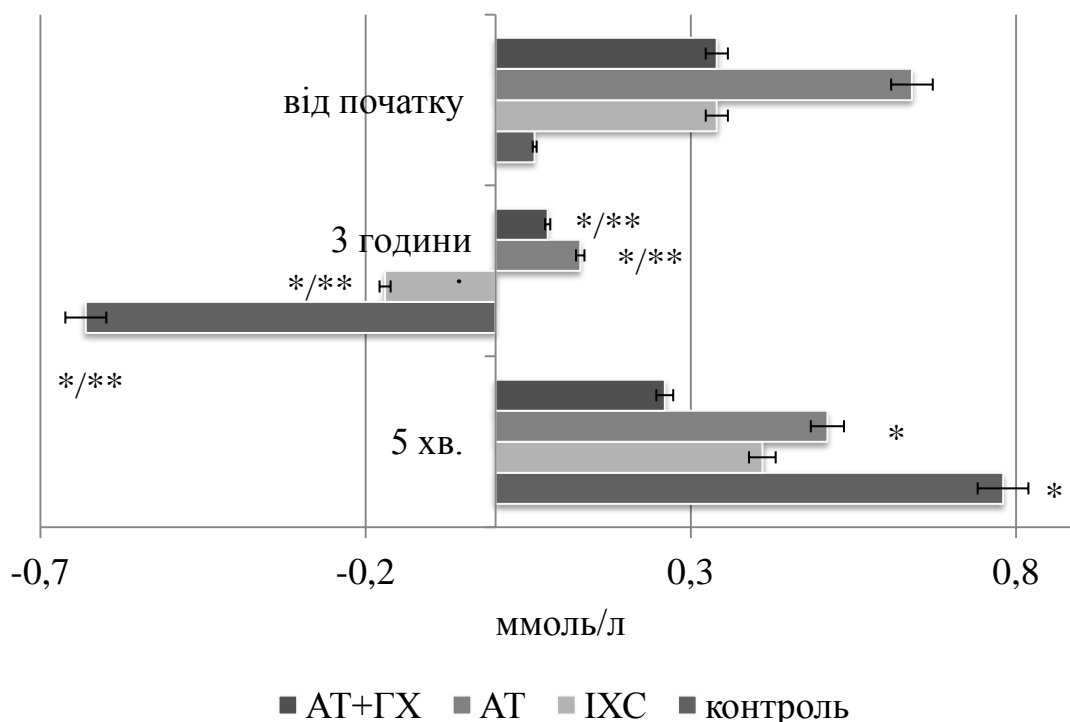
Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників від початку дослідження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 5-ої хвилини після навантаження.

Рис. 5.15. Динаміка змін загального холестерину в дослідних групах в залежності від часу фізичного навантаження.

Порівняльна характеристика динаміки тригліцеридів протягом перших 5 хв. після ДФН в дослідних групах виявила гіпертригліцеридемію, але з меншим ступенем вираженості, ніж в групі контролю (рис. 5.16). Так, в групі АТ+ГХ з визначною гіпогепаринемією вона була в 3 рази менше контрольних величин, в групах з помірним дефіцитом гепарину падала в середньому відрізнялася на 0,24 ммоль/л в групі АТ, в той час як в групі ІХС – в 1,9 рази.

Гіпертригліцеридемічний ефект продовжували спостерігати і через 3 год. після ДФН в групах АТ і АТ+ГХ. При цьому, слід зазначити, що більш виражені порушення відзначали у пацієнтів групи АТ. В групах здорових добровольців та ІХС відповідь ліпідтранспортної системи на ДФН в даний відрізок часу була протилежною – спостерігали зниження концентрації ТГ.

Проте в групі ІХС ступінь падіння ТГ був в 3,7 рази меншим в порівнянні з контрольними даними.



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників від початку дослідження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 5-ої хвилини після навантаження.

Рис. 5.16. Динаміка змін тригліцеридів в дослідних групах в залежності від часу фізичного навантаження.

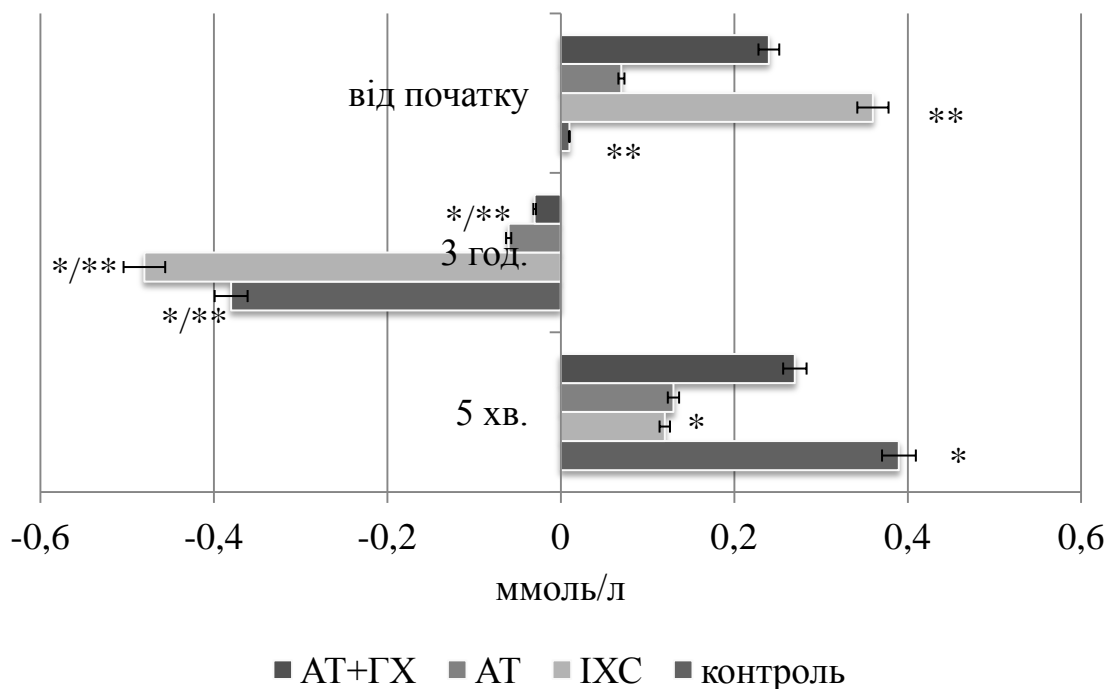
Порівнюючи ступінь змін концентрації ТГ від моменту початку дослідження, слід зазначити, що всім групам було притаманне підвищення титру ТГ, але з різною силою виразності. Так, максимальні зміни спостерігали у хворих групи АТ, а рівнозначні, але менш виражені, – у пацієнтів груп ІХС та АТ+ГХ щодо показників до навантаження. У контрольній групі відзначали достовірне збільшення вмісту ТГ в порівнянні з вихідними даними.

При аналізі динаміки концентрації ХС ЛПДНЩ після ДФН нами відмічені різноспрямовані зміни в усіх групах відносно контрольних даних. Так, на 5-ій хв. після навантаження рівень ХС ЛПДНЩ мав лише тенденцію до

підвищення в групі АТ, де приріст склав в середньому 0,04 ммоль/л на відміну від контролю, де після ДФН відзначали вірогідне зниження концентрації. В групі АТ+ГХ ступінь збільшення вмісту ХС ЛПДНЩ був меншим, ніж в групі порівняння (в середньому 0,16 ммоль/л проти 0,41 ммоль/л, відповідно).

Констатували підвищення концентрації ХС ЛПДНЩ через 3 год. після ДФН в усіх групах без винятку. Звертав на себе увагу факт рівнозначного приросту рівня ХС ЛПДНЩ в групах АТ, АТ+ГХ і контрольної між собою (+0,21 та +0,23 проти +0,20 ммоль/л), в той час як в групі ІХС збільшення було в 2 рази нижче в порівнянні з контрольною групою і складало в середньому +0,11 ммоль/л.

У відповідь на фізичне навантаження з боку ХС ЛПНЩ за результатами порівняльного аналізу в обстежених груп відмічали односпрямовані зміни в різні періоди після навантаження (рис. 5.17).



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників від початку дослідження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 5-ої хвилини після навантаження.

Рис. 5.17. Динаміка змін концентрації ліпопротеїнів низької щільності в крові в дослідних групах в залежності від часу фізичного навантаження.

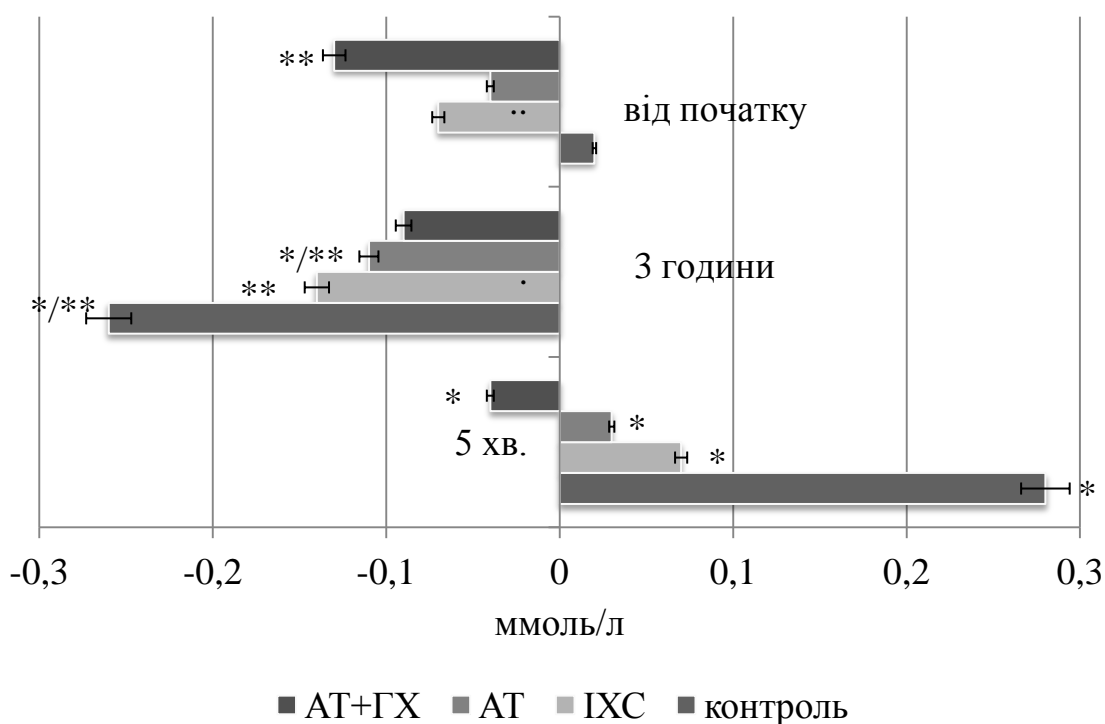
Так, в перші п'ять хвилин після навантаження відбувалося збільшення концентрації ХС ЛПНЩ, причому, слід зазначити, що максимальні величини були в контрольній групі. Ступінь приросту носив рівнозначний характер у хворих груп АТ та ІХС і був в середньому в 3 рази нижче величин в контрольній групі. Показники підвищення рівня ХС ЛПНЩ в групі АТ+ГХ були в 2 рази вище в порівнянні з іншими групами хворих, але нижчими за дані контрольної групи.

Після 3 годин проведення тесту зміни мали протилежний характер, в усіх групах відзначали стійке зниження концентрації ХС ЛПНЩ. І, незважаючи на те, що ступінь збільшення був більш вираженим в групі ІХС в порівнянні з контрольною групою, в групі порівняння показники ХС ЛПНЩ залишалися вище вихідних величин, в той час як в контрольній групі вони досягали початкового рівня. Незначне падіння концентрації спостерігали у хворих групи АТ+ГХ і більш виражене в групі АТ. Однак показники рівня ХС ЛПНЩ у даних групах залишалися вищими за величини до навантаження.

При дослідженні динаміки концентрації ХС ЛПВЩ в залежності від часу після ДФН нами було відзначено, що первісна реакція на фізичне навантаження проявлялася збільшенням кількості ХС ЛПВЩ в усіх групах, за винятком хворих групи АТ+ГХ (рис. 5.18). Проте порівняно з контрольною групою ступінь вираженості змін мав наступні прояви – у хворих групи ІХС відмічали менше підвищення рівня їх концентрації в 7 разів, а в групі АТ – в 9,1 разів.

Динаміка змін вмісту ХС ЛПВЩ на 3-ій год. після навантаження носила односпрямований характер в усіх групах досліджень без винятків. Спостерігали падіння рівня ліпопротеїдів даного класу з максимально вираженим характером у контрольній групі. Ступінь зменшення рівня ХС ЛПВЩ між групами хворих була приблизно рівнозначним, але разом з тим, більш виражені зміни відзначали в групі ІХС. Проте, не дивлячись на такі зміни в динаміці, у всіх групах дослідження по відношенню до вихідними даними рівень ХС ЛПВЩ

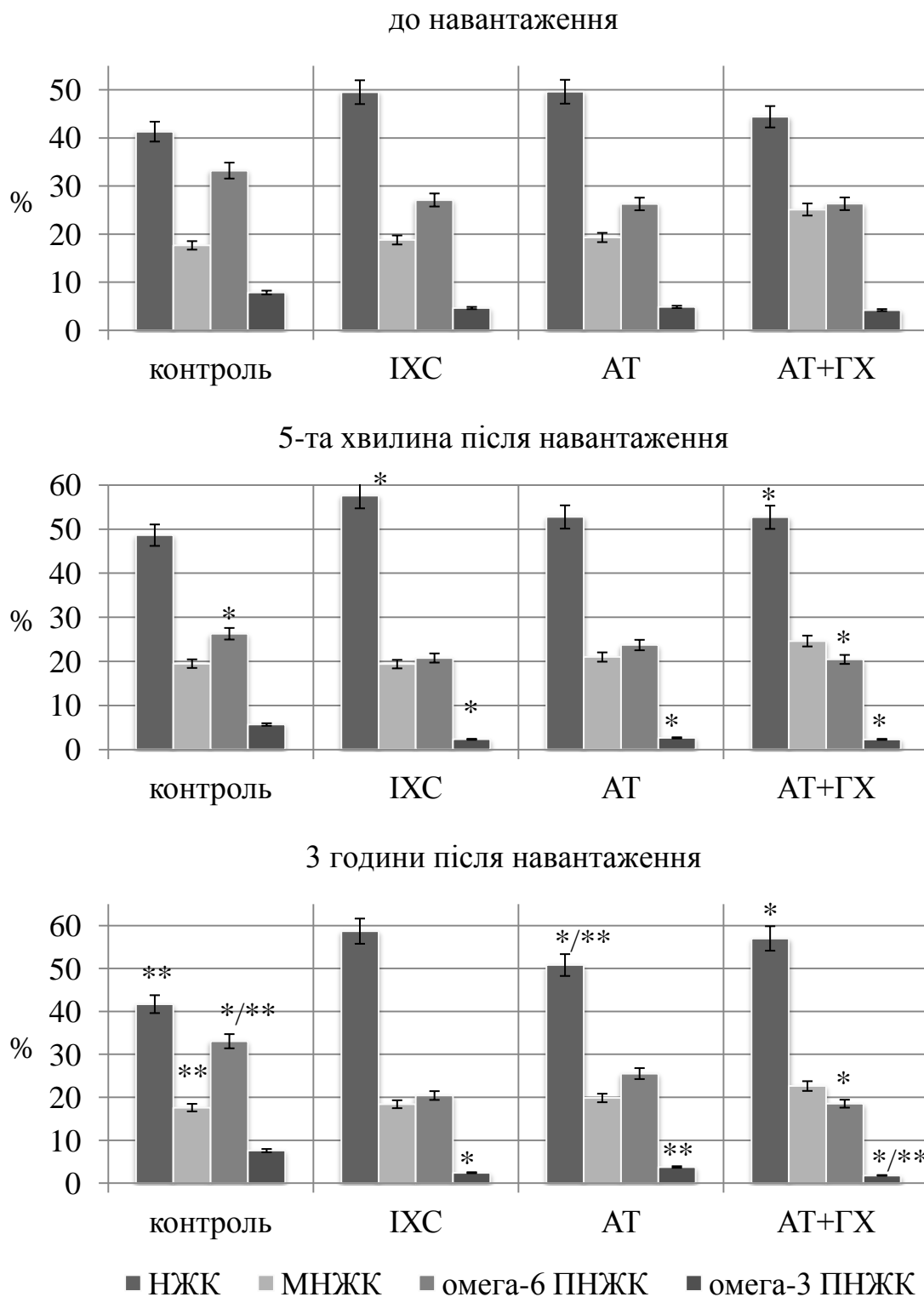
залишався нижчим, відзначали дефіцит ліпопротеїдів даного класу, в той час як в контрольній групі концентрація ХС ЛПВЩ поверталася до початкових даних.



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників від початку дослідження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 5-ої хвилини після навантаження.

Рис. 5.18. Динаміка змін концентрації ліпопротеїнів високої щільності в крові в дослідних групах в залежності від часу фізичного навантаження.

Порівняльний аналіз динаміки жирнокислотного спектра крові хворих досліджуваних груп виявив, що до навантаження в групах хворих ІХС і АТ титр НЖК був приблизно рівним між собою, але значно перевищував величини контрольної групи, на відміну від пацієнтів групи АТ+ГХ, де ступінь збільшення був не настільки значним (рис. 5.19). Через 5 хв. після ДФН спостерігали активний ріст концентрації НЖК в усіх групах дослідження, однак більш суттєві зміни відзначали у групі ІХС, де рівень НЖК збільшувався на 18,43 % більше відносно контрольних величин і перевищував концентрацію НЖК в групах АТ та АТ+ГХ в 1,1 рази.



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників до навантаження; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно 5-ої хвилини після навантаження.

Рис. 5.19. Динаміка змін концентрації жирних кислот в крові у дослідних групах в залежності від часу фізичного навантаження.

Слід зауважити, що сумарний вміст НЖК в групах АТ та АТ+ГХ відразу після навантаження був на одному рівні. Звертала на себе увагу динаміка зміни якісного складу НЖК в групах. Так, в групі АТ+ГХ частка стеаринової кислоти в сумі НЖК становила лише 1/5 частину, в той час як в контрольній групі складала більше 1/3 частини. Щодо груп ІХС та АТ спостерігали аналогічну тенденцію динаміки цих кислот з контрольною групою.

Спостерігали падіння суми НЖК через 3 год. після навантаження в контрольній групі та у хворих групи АТ, в той час як в групах ІХС та АТ+ГХ відзначали збільшення концентрації пальмітинової і стеаринової кислот.

Динаміка зміни рівня МНЖК носила різновекторний характер в групах дослідження, порівняно з контрольними даними. У відповідь наДФН на 5-ій хв. після навантаження у пацієнтів груп ІХС та АТ спочатку відзначали підвищення рівня олеїнової кислоти, при цьому максимальний відповідь спостерігався в групі АТ, хоча був нижче показників в контрольній групі (на $1,68 \pm 0,56$ проти $1,82 \pm 0,21$ %), на відміну від групи АТ+ГХ, де рівень МНЖК мав тенденцію до зниження.

Після навантаження на 3-ій годині в усіх групах відмічали зниження рівня олеїнової кислоти, при цьому слід зауважити, що в групі ІХС та здорових добровольців падіння рівня доходило до вихідних даних, а в групі АТ+ГХ спостерігали зниження концентрації на 9,84 % нижче за показники до навантаження. В групі АТ в той же час рівень МНЖК був трохи вище за вихідні дані.

Сумарна концентрація ω -6 ПНЖК у досліджуваних групах хворих була нижче показників здорових добровольців, при цьому слід зазначити, що рівень кислот знаходився в одному діапазоні від $(26,30 \pm 2,35)$ % до $(27,09 \pm 2,17)$ % проти $(33,20 \pm 2,13)$ %. Якісний склад кислот також відрізнявся. Так, якщо в контрольній групі частка арахідонової кислоти складала 1/4 від усієї суми ряду ω -6 полієнових кислот, то в групах обстежених хворих вона була на рівні 1/5 частини порівняно з вмістом лінолевої кислоти.

У перші п'ять хвилин після ДФН з боку ряду ω -6 полієнових кислот відзначали зниження їх концентрації в усіх групах. Однак максимальне зниження рівня ω -6 ПНЖК спостерігали в контрольній групі та у хворих групи ІХС, у той час як у пацієнтів групи АТ+ГХ ступінь падіння була помірною, і більш ніж в 2 рази нижче за хворих групи АТ порівняно з динамікою в контрольній групі.

Щодо якісного складу кислот можна відзначити, що тільки в групі порівняння зниження рівня відбувалося, в основному, за рахунок лінолевої кислоти, в той час як в інших групах, як і в контрольній, падіння рівня визначалося рівнозначним зниженням концентрації арахідонової та лінолевої кислот.

Наприкінці дослідження (через 3 години після фізичного навантаження) з боку ω -6 ПНЖК відмічали збільшення рівня в групі АТ, в той час як в контрольній групі показники досягали вихідних величин, за рахунок частки всіх кислот. При цьому спостерігали незначне зниження сумарної концентрації ω -6 полієнових кислот в групі ІХС, незважаючи на зростання кількості арахідонової кислоти в даний момент дослідження. Аналогічна динаміка була відзначена і в групі АТ+ГХ, де ступінь зменшення лінолевої кислоти визначав результат стану ПНЖК навіть на тлі зростання рівня арахідонової кислоти.

Динаміка зміни рівнів ω -3 ПНЖК в різних групах щодо початку дослідження носила односторонній характер. Нами у всіх групах було відзначено зниження кількості ω -3 полієнових кислот порівняно з контрольною групою. Звертало на себе увагу, що кількість ω -3 ПНЖК в групах хворих була майже однаковою між собою.

У відповідь на одноразове фізичне навантаження через 5 хв. відзначали падіння сумарного рівня ω -3 ПНЖК в усіх групах аналогічно показникам групи здорових добровольців. Однак слід зауважити, що в групах ІХС та АТ+ГХ рівень кислот зменшувався в 2 рази порівняно з контрольною групою, при цьому в групі порівняння зміни проходили тільки за рахунок ЕПК і α -

линоленової кислоти, в той час як у всіх інших групах відбувалося рівномірне зменшення концентрації з боку всіх кислот ряду ω -3.

Діаметрально протилежний характер мали зміни профілю ω -3 ПНЖК через 3 години після навантаження. Так, в контрольній групі спостерігали зростання рівня всіх ω -3 кислот до вихідних величин. Збільшення концентрації з тенденцією наближення до початкових величин відзначено в групі хворих на АТ. Зростання вмісту ДГК і ЕПК в цій групі визначив загальну спрямованість відповіді ω -3 кислот у даний момент дослідження.

У групі хворих на ІХС відмічали незначне підвищення рівня всіх ω -3 ПНЖК у порівнянні з першим моментом після навантаження, що і зумовило їх низький рівень наприкінці дослідження. Так, порівняно з контрольною групою рівень кислот був нижче у 3 рази.

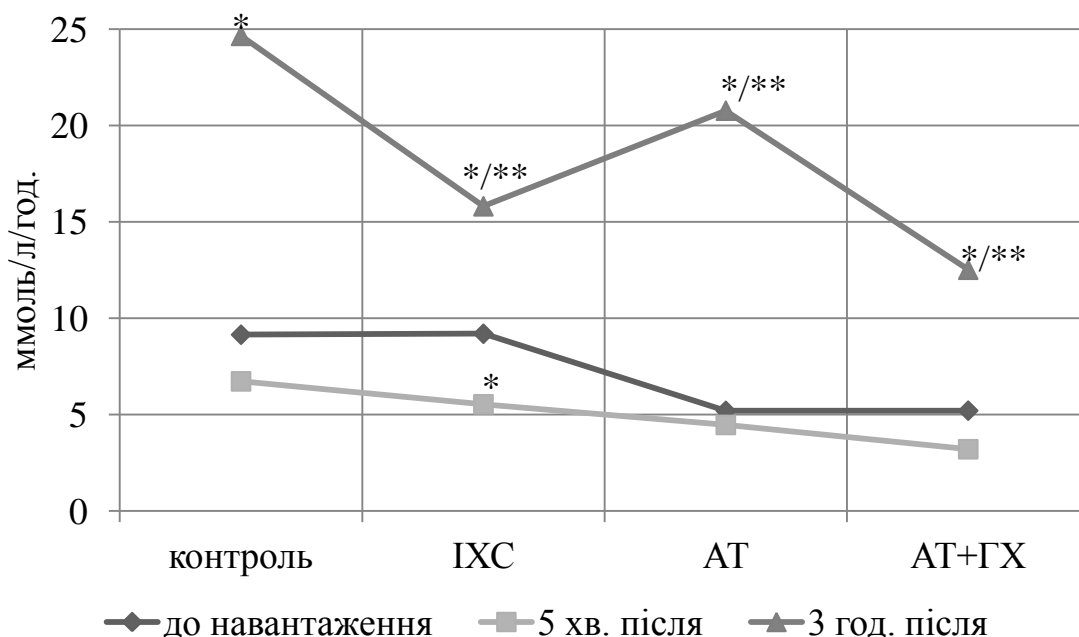
Найбільш різючі зміни відзначені в групі АТ+ГХ, де рівень ω -3 полієнових кислот через 3 години після навантаження продовжував зменшуватися, і, в першу чергу, за рахунок зниження рівня α -линоленової кислоти та ДГК.

Стан активності ферменту ЛПЛ у різних групах та в різні періоди після проведення фізичного навантаження характеризувався падінням активності ферменту в перші п'ять хвилин після проведення тесту в усіх групах дослідження (рис. 5.20). Слід зауважити, що в групі АТ ступінь падіння ферментативної активності ЛПЛ був мінімальним (на 16,33 %), а максимальні зміни спостерігали в групі ІХС порівняно з контрольними даними.

У подальшому через 3 год. після навантаження активність ферменту зростала у всіх осіб, і максимально високий рівень спостерігали в контрольній групі, в інших групах активність розподілялася в порядку падіння АТ \rightarrow ІХС \rightarrow АТ+ГБ.

Проведений нами аналіз динаміки ліпідного спектру при гіпогепаринемії у відповідь на одноразове ДФН, показав підвищення рівнів ТГ, ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНЩ на фоні зниження ХС ЛПВЩ. З боку жирнокислотного профілю

спостерігалось збільшення кількості НЖК при зменшенні титру ω -6 та ω -3 ПНЖК.



Примітки : * – $p < 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно даних до навантаження; ** – $p < 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контролю.

Рис. 5.20. Динаміка активності ліпопротеїнліпази в дослідних групах в залежності від часу фізичного навантаження.

Динаміка зміни активності ЛПЛ відображала рівень гіпертригліцеридемії та дисліпідемії в цілому. Слід зауважити, що найбільш виражені зміни були в групі АТ+ГХ з вираженим дефіцитом гепарину в крові. Однак звертала на себе увагу атерогенна динаміка зміни ліпідтранспортної системи в групі ІХС, де рівень гіпогепаринемії був помірним, а вміст холестерину та тригліцеридів не виходив за межі референтних величин.

Показали, що у обстежених груп дозоване фізичне навантаження викликало розвиток ендогенної (після навантаження) гіперліпідемії та дисліпідемії.

Звертав на себе увагу факт зниження концентрації загального холестерину в групі здорових добровольців, що дозволяє говорити про підвищення споживання холестерину тканинами, зокрема, мабуть, в якості

енергетичного субстрату при фізичній роботі. Підвищення рівнів тригліцеридів та холестерину в ліпопротеїнах дуже низької щільності обумовлено зниженням активності ліпопротеїнліпази у перші хвилини на тлі метаболічного ацидозу та недостатнім ліполізом, незважаючи на підвищення ферментативної активності наприкінці дослідження. Виявлена неадекватна відповідь ліпідтранспортної системи на фізичне навантаження, ми вважаємо, пов'язана з низькою фізичною витривалістю організму у осіб даної групи та підвищенням рівню гіпоксії, яка обумовлювала падіння активності ліпопротеїнліпази.

Таким чином, функціональні навантаження у хворих при гіпогепаринемії з атеросклеротичними порушеннями виявили виражене зниження толерантності ліпідтранспортної системи до жирового і вуглеводного навантажень, що проявлялося в значному порушенні як прямого, так і зворотнього транспорту холестерину, що було зумовлено безпосередньо динамікою активності ліпопротеїнліпази і ефективністю власне ліполізу.

Слід зазначити, що в усіх групах без винятку у відповідь на жирове і вуглеводне навантаження активність ліпопротеїнліпази зростала протягом усього дослідження. Однак спостерігалися відмінності як у фоновій різниці показників натщесерце, так і в часі і ступеню відповіді ліпопротеїнліпази на навантаження, що й обумовлювало атерогенний характер ліпідтранспортної системи в цілому.

Дозоване одноразове фізичне навантаження у хворих на атеросклероз при гіпогепаринемії викликало розвиток після навантажувальної мобілізаційної гіперліпідемії та дисліпідемії за рахунок функціональної неспроможності системи зворотнього транспорту холестерину при зниженій активності ліпопротеїнліпази.

Таким чином, результати дослідження дозволяють зробити висновок, що одним з важливих механізмів обміну ліпопротеїнів і порушень ліпідтранспортної системи є пригнічення активності ліпопротеїнліпази, або в результаті зміни функціональної потреби тканин в жирних кислотах, або в результаті порушення активації власне ліпопротеїнліпази, обумовленої

гіпогепаринемією, яка може, на наш погляд, виникати внаслідок виснаження тучних клітин внаслідок дисфункції ендотелію, що і було предметом дослідження на наступному етапі нашої роботи.

У зв'язку з вищевикладеним, ми вважаємо, що зміни транспорту ліпідів на тканинному рівні за рахунок депресії системи тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза є одним з важливих механізмів дисліпідемії та гіперліпідемії, що згодом може лежати в основі розвитку атеросклерозу.

Основні положення розділу 6 «Стан ліпідтранспортної системи на тлі гіпогепаринемії при різних функціональних навантаженнях» опубліковані в таких друкованих працях :

1. Котюжинская С. Г. Патогенетические аспекты липидтранспортной системы у больных атеросклерозом при жировой нагрузке / С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко, А. А. Свирский // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. –Т. 14, вип. 1. – С. 89-93.

2. Котюжинская С. Г. Характеристика патогенетических нарушений липидтранспортной системы у больных атеросклерозом при углеводной нагрузке / С. Г. Котюжинская // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 1. – С. 54-57.

3. Kotyuzhinskaya S. G. Wpływ cyklicznych hipoksyjnych – hiperkapnicznych ćwiczeń w warunkach jaskini karstowej na funkcjonalny stan układu sercowo – naczyniowego człowieka / A. I. Gozenko, S. V. Biletsky, S. G. Kotyuzhinskaya, Walery Zukow, Anna Nalazek, Barbara Gawinecka-Mykaj, Robert Zacniewski, Robert Kapusniak, Alicja Sikorska // Człowiek – rekreacja – zdrowie: WSG. – Bydgoszcz, 2009. – P. 101-105.

4. Котюжинська С. Г. Роль фізіологічного харчування та рухів у роботі ендокринної системи / О. О. Свірський, С. Г. Котюжинська, Б. В. Панов // Фізіологічний журнал. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 288 (XVIII з'їзд Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, м. Одеса, 20-22 травня 2010 р. : тези доп.).

5. Котюжинська С. Г. Стан ліпідтранспортної системи у хворих на атеросклероз при вуглеводному навантаженні / С. Г. Котюжинська, І. В. Савицький, Л. В. Гончарова, В. С. Шпак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2013. – № 2. – С. 255-256 (Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : VI наук.-практ. конф., 31 жовтня-1 листопада 2013 р., Тернопіль : тези доп.).

6. Котюжинская С. Г. Роль дозированной физической нагрузки на состояние липидтранспортной системы у больных атеросклерозом / С. Г. Котюжинская // XIII чтения им. В. В. Подвысоцкого : науч. конф., 19-20 июня, 2014 г., Одесса : тез. докл. – Одеса, 2014. – С. 135-137.

Розділ 6

**СТАН ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ
З ЯВИЩАМИ ГІПЕРГЕПАРИНЕМІЇ**

Багаторічні дослідження різних сторін атеросклеротичного процесу сприяли накопиченню величезного фактичного матеріалу, що свідчить про те, що атеросклероз, незважаючи на чіткі морфологічні зміни з боку судинної системи, є системним захворюванням. Про це свідчать виражені зміни з боку основних видів обміну більшості органів і систем при атеросклерозі [8,20,35,57,99,156,216].

В даний час доведено, що до числа найбільш значимих факторів ризику розвитку і прогресування атеросклерозу належать дисліпідемії, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння і довготривале психоемоційне напруження [12,46,67,112,187,211].

Разом з тим є суперечливі відомості про роль тих або інших факторів ризику атеросклерозу. Так, відомо, що інфаркт міокарда при гіпертиреозі зустрічається досить рідко, незважаючи на те, що для даних хворих характерно збільшення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, ударного об'єму, підвищення скорочувальної здатності міокарда, які сприяють гіпертрофії міокарда. На поверхні всі необхідні передумови для розвитку атеросклеротичного пошкодження судин, яке при цьому не спостерігається [34,77,96]. Частково це можна пояснити антитромботичною дією тиреоїдних гормонів (збільшення швидкості кровотоку, зниження активності коагуляційної ланки системи гемостазу та активація протизгортальної системи крові) [34,45,82].

Встановлено, що надлишок тиреоїдних гормонів викликає порушення енергетичного обміну, при цьому може активувати процеси перекисного

окислення ліпідів і сприяти підвищенню чутливості організму до стресів і при цьому одночасно сприяє виникненню гіпохолестеринемії [7,15,97,123].

Згідно сучасним концепціям, у розвитку атеросклерозу такі фактори, як пошкодження, запалення, інфекційно-імунологічний процес, оксидативний стрес мають значний патогенетичний взаємозв'язок [2,8,90,148]. У той же час, є відомості про антиатерогенні зрушення в ліпідограмі у пацієнтів при залізодефіцитній анемії (ЗДА) на тлі активації ПОЛ [21,83,165,239]. Ряд вчених пов'язують механізм гіполіпідемічного ефекту при даній патології з дією ферментативних систем стромы самих еритроцитів і дією гіпоксії [18,61,104,126,273].

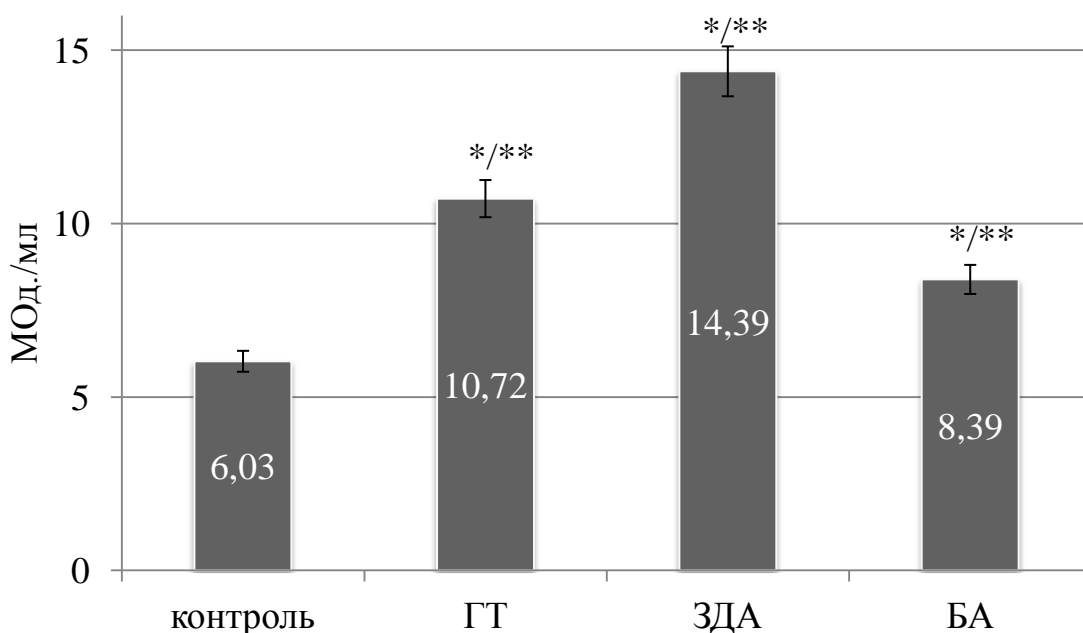
Разом з тим, численні дослідження вказують на те, що ці патологічні стани супроводжуються стійкою гіпокоагуляцією і гіпергепаринемією [34,77,98,123].

Незважаючи на розкриття окремих ланок патогенезу атеросклерозу, залишається не до кінця з'ясованим питання про функціональне взаємовідношення гепарину і ліпопротеїніліпази та їх участь у транспорті ліпідів. Проте встановити характер зв'язків і значення вищевказаних параметрів важко в умовах непорушеного обміну ліпідів, оскільки вони взаємопов'язані і взаємообумовлені, тому представляється перспективним дослідження ліпідтранспортної системи на клінічних моделях гіпергепаринемії.

До складу аналізованої вибірки було залучено 62 хворих, з яких 22 пацієнти з клінічним діагнозом дифузний гіпертиреозом склали групу ГТ, середній вік яких був декілька вище, ніж у 17 хворих бронхіальною астмою (група БА) і становив $(43,4 \pm 9,6)$ років проти $(39,7 \pm 14,1)$ років відповідно. Співвідношення осіб чоловічої та жіночої статі в обох групах було порівняним: в групу ГТ увійшло 16 (72,7 %) чоловіків та 6 (27,3 %) жінок, групу БА склали 10 (64,7 %) чоловіків та 7 (35,3 %) жінок. Групу хворих із залізодефіцитною анемією (ЗДА) склали 16 (69,6 %) жінок, середній вік $(35,7 \pm 7,5)$ років та 7 (30,4 %) чоловіків, середній вік $(44,3 \pm 8,7)$ років.

Відзначали, що стан системи гемостазу у пацієнтів досліджуваних груп характеризувався гіпокоагуляційними зрушенням. Так, відмічали подовження активованого протромбінового часу ($46,34 \pm 0,25$) до ($48,83 \pm 0,41$) с (при нормі $38,03 \pm 1,17$ с), простежувалася тенденція до збільшення протромбінового індексу ($95,47 \pm 1,99$) до ($96,83 \pm 3,10$) % (при нормі $95,01 \pm 4,32$ %), встановлено зниження концентрації фібриногену ($3,06 \pm 0,13$) до ($2,89 \pm 0,11$) г/л (при нормі $3,42 \pm 0,27$ г/л). Слід відзначити збільшення активності антитромбіну III ($101,04 \pm 3,92$) до ($104,37 \pm 4,46$) % (при нормі $95,05 \pm 3,50$ %).

Аналіз даних кількості гепарину в крові у хворих дослідних груп виявив збільшення концентрації в усіх групах без винятку (рис. 6.1).



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно інших груп.

Рис. 6.1. Динаміка вмісту гепарину в крові пацієнтів дослідних груп.

Дослідженням встановили найбільший вміст гепарину в плазмі крові у хворих на ЗДА ($14,39 \pm 0,23$ проти $6,03 \pm 0,27$ МОд./мл, $p \leq 0,05$), в той час як у пацієнтів в групах ГТ та БА рівень гепарину був на 77,29 % та 39,14 % вищим ніж у здорових добровольців. Слід зазначити, що в групі БА рівень гепарину був найнижчим щодо інших груп дослідження. В групі ГТ концентрація

гепарину в 1,3 рази перевищувала показники групи БА, але на 29,29 % була нижчою за дані групи ЗДА.

Збільшення концентрації гепарину в крові при гіпертиреозі, на наш погляд, може бути відповідною реакцією гладком'язових клітин на ендотеліальну напруга через гіперфункції судин, викликане дією тиреоїдних гормонів і, особливо, метаболічних змін, які виникають в тканинах при енергетичної недостатності внаслідок їх дії на мітохондрії. Що стосується залізодефіцитної анемії, підвищення кількості гепарину може бути пов'язане з рівнем гіпоксії в організмі, в результаті чого збільшується секреторна активність тучних клітин. Відомо також, що в патогенезі алергічних реакцій лежить активація тканинних базофілів, що в свою чергу пояснює збільшення рівня гепарину в крові у даних пацієнтів.

Таким чином, отримані нами дані узгоджувалися з даними інших дослідників і свідчили про розвиток стійкої гіпергепаринемії у даних пацієнтів [6,34,118].

Для вивчення потенційних можливостей ліпідтранспортної системи в умовах гіпергепаринемії вивчали ліпідний профіль і характер його змін залежно від нозологічних форм патологічних станів, що супроводжуються підвищеним вмістом гепарину в плазмі крові.

6.1. Характеристика ліпідного профілю крові при гіпергепаринемічних станах

Вивчивши показники ліпідного спектру в групі хворих на дифузний гіпертиреоз з помірним надлишком гепарину в плазмі крові, відзначали вірогідне зниження рівня ЗХС на 25,5 % ($p < 0,05$) відносно контрольних

величин (табл. 6.1). Звертав на себе увагу факт тенденції до зниження концентрацій ХС ЛПНЩ та ТГ. Концентрація атерогенної фракції ХС ЛПДНЩ зменшувалася в 1,5 рази у порівнянні з показниками контрольної групи. З боку ХС ЛПВЩ спостерігали підвищення їх рівня на 5,56 %. При цьому слід зазначити, що КА значно виходив за межі референтних величин, і був нижче даних контрольної групи в 2,16 рази, що відображало динаміку ліпідного обміну антиатерогенної спрямованості.

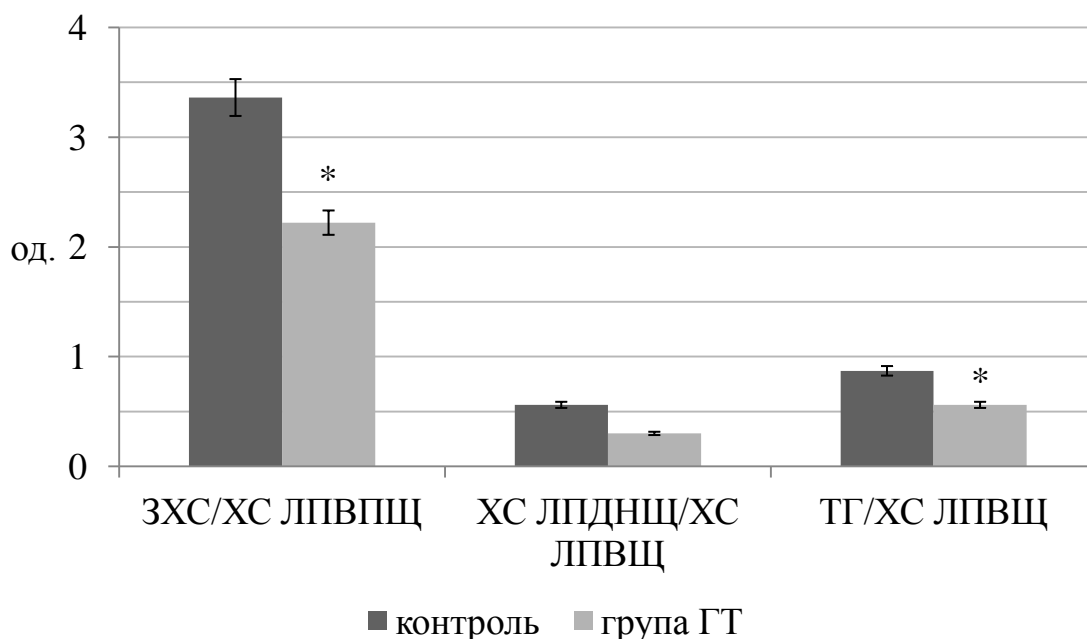
Таблиця 6.1.

Показники ліпідного обміну в дослідних групах, (M±m)

Показники	контроль (n = 56)	ГТ (n = 22)	ЗДА (n = 23)
ЗХС, ммоль/л	4,78±0,16	3,79±0,05* **	4,25±0,01
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,62±0,02	1,73±0,02*	1,26 ±0,86
ТГ, ммоль/л	1,29±0,11	0,95±0,04	0,86 ± 0,12*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,53±0,14	2,35±0,47	2,54 ±0,13
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83±0,18	0,51±0,16*	0,47±0,27*
КА, од.	2,64±0,25	1,22±0,03*	2,32 ±0,03

Примітки: * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни між групами.

Аналіз показників атерогенності плазми крові підтверджував антиатерогенний характер змін ліпідтранспортної системи в групі ГТ (рис. 6.2). Так, що стосувалось відносин вмісту ЗХС до рівня ХС ЛПВЩ та концентрації ТГ до рівня ХС ЛПВЩ, то вони зменшувалися на 34,5 % і 35,7 % ($p < 0,05$), відповідно, у той час як співвідношення рівня ХС ЛДПНЩ до вмісту ХС ЛПВЩ знижувався на 46,0 % ($p < 0,05$) відносно показників контрольної групи. Зниження коефіцієнтів атерогенності віддзеркалювало функціональну напругу з боку ліпідтранспортної системи, але, разом з тим, компенсаторні механізми забезпечували антиатерогенний характер ліпідного профілю.



Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи.

Рис. 6.2. Динаміка відносних показників атерогенності плазми крові в групі хворих на гіпертиреоз.

При проведенні кореляційного аналізу в даній групі встановили наявність взаємозв'язків з негативним вектором між рівнем ЗХС і вмістом ХС ЛПДНЩ ($r = -0,52$, $p < 0,05$) та ТГ ($r = -0,63$, $p < 0,05$), а також кореляційна залежність з позитивним вектором між рівнем ЗХС і вмістом ХС ЛПВЩ ($r = 0,54$, $p < 0,05$).

Таким чином, аналіз ліпідного обміну в групі з помірною гіпергепаринемією продемонстрував гіпохолестеринемію, зниження вмісту ХС ЛПДНЩ на тлі збільшення концентрації ХС ЛПВЩ, що свідчило про антиатерогенний характер змін з боку ліпідтранспортної системи.

При вивченні ліпідного спектру крові в групі ЗДА з надлишковою гіпергепаринемією з'ясували, концентрація ЗХС падала на 12,47 % в порівнянні з даними контрольної групи (табл. 6.1). Спостерігали вірогідне зниження вмісту ХС ЛПДНЩ майже в 2 рази, при цьому рівень ХС ЛПНЩ не змінювався відносно контрольних показників. Концентрація ТГ знижувалася на 31,70 % відносно контрольних даних. Слід зазначити, що у пацієнтів цієї групи

відзначали тенденцію до зниження вмісту ХС ЛПВЩ на 15,32 %, але при цьому зниження КА складало лише 13,79 % проти контрольних величин.

Динаміка відносних показників атерогенності носила наступний характер. Так, коефіцієнти співвідношень вмісту ТГ до концентрації ХС ЛПВЩ та рівня ХС ЛПДНЩ до титру ХС ЛПВЩ знижувалися відносно даних контрольної групи ($0,69 \pm 0,32$ проти $0,87 \pm 0,15$ од. та $0,36 \pm 0,21$ проти $0,56 \pm 0,11$ од. відповідно), в той час як коефіцієнт співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ значимо не відрізнявся від контрольних показників ($3,30 \pm 0,24$ проти $3,36 \pm 0,14$ од.). Даний характер показників атерогенності свідчив про антиатерогенний стан ліпідтранспортної системи, але тенденція до падіння ТГ/ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ/ХС ЛПВЩ викривали напругу в її функціональному стані.

При проведенні кореляційного аналізу між ліпопротеїнами різних класів в групі ЗДА виявили позитивний кореляційний зв'язок слабкої сили, але статистично значущий між кількістю ЗХС та рівнями ТГ ($r = 0,25$, $p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,33$; $p < 0,01$) та КА ($r = 0,32$; $p < 0,01$).

Таким чином, проведений аналіз стану ліпідного спектру крові у хворих на залізодефіцитну анемію при гіпергепаринемії виявив дисліпідемію, що проявлялася гіпохолестеринемією, гипотриглицеридемією, а також зниженням профілю атерогенних ліпідів, що вказувало на антиатерогенну спрямованість у системі транспорту холестерину в організмі. Разом з тим, незважаючи на виражену гіпохолестеринемію у хворих цієї групи відзначали зменшення рівня ХС ЛПВЩ, що може обмежувати їх антиатерогенні функції, які забезпечують зворотній транспорт холестерину, і антиоксидантні ефекти ХС ЛПВЩ в цілому.

У групі хворих з бронхіальною астмою відзначали наступні зміни ліпідного профілю (табл. 6.2). Атерогенний профіль ліпідів був нижче контрольних величин. Так, достовірне зниження кількості ЗХС в 1,23 рази супроводжувалося зниженням в 1,47 рази концентрації ТГ та тенденцією до зниження вмісту ХС ЛПНЩ відносно групи контролю. При цьому спостерігали вірогідне збільшення ХС ЛПДНЩ в 1,39 рази проти контрольних величин.

Таблиця 6.2.

Показники ліпідного обміну у хворих на бронхіальну астму, (M±m)

Показники, ммоль/л	Контроль (n = 56)	БА (n = 17)
ЗХС	4,78±0,16	4,12±0,35*
ХС ЛПВЩ	1,62±0,02	0,99±0,16*
ТГ	1,29±0,11	0,90±0,12
ХС ЛПНЩ	2,53±0,14	2,39±0,05
ХС ЛПДНЩ	0,83±0,18	1,16±0,12*
КА, од.	2,64±0,25	3,16±0,91

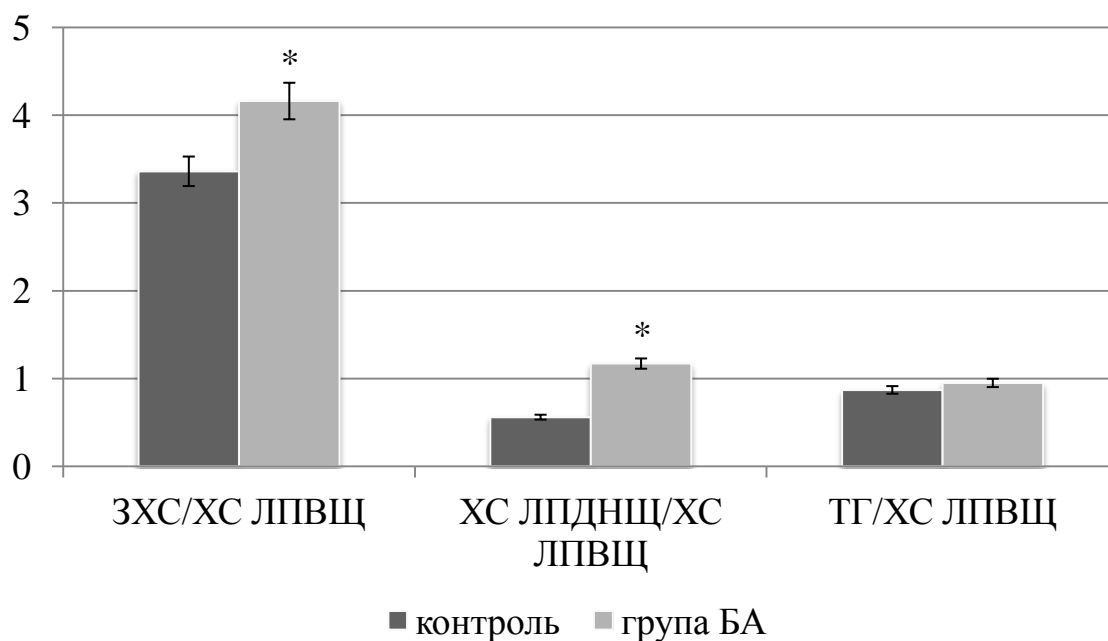
Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи.

Звертав на себе увагу факт зниження концентрації ХС ЛПВЩ на 63,64 % ($p < 0,05$) на тлі гіпохолестеринемії та гіпотригліцеридемії.

Відмінності в концентраціях ХС ЛПВЩ серед хворих БА та групою контролю відбивалися і на рівні КА, так простежували тенденцію до його підвищення на 19,64 %. Однак, слід зауважити, що величина КА перевищувала рівень референтних значень.

Аналіз відносних показників атерогенності вказував на атерогенну спрямованість ліпідного спектру. Величини всіх співвідношень були вище контрольних (рис. 6.3). Так, з боку коефіцієнту ХС ЛПДНЩ/ХС ЛПВЩ відзначали підвищення в 2 рази порівняно з групою контролю, а рівень коефіцієнту ЗХС/ХС ЛПВЩ зростав в 1,23 рази ($p < 0,05$), в той час як рівень співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ збільшувався лише на 9,20 % відносно контрольних даних.

Кореляційний аналіз встановив сильну позитивну залежність між КА і ХС ЛПДНЩ ($r = 0,65$) і слабку між ЗХС і ХС ЛПВЩ ($r = 0,33$), ЗХС та ТГ ($r = 0,43$), а також була відзначена негативна залежність між ТГ і ХС ЛПДНЩ ($r = -0,54$).



Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи.

Рис. 6.2. Динаміка відносних показників атерогенності плазми крові в групі хворих на гіпертиреоз.

Таким чином, визначили, що зміни ліпідтранспортної системи у хворих на бронхіальну астму проявлялися в вигляді стійкої гіпохолестеринемії та гіпотригліцеридемії. Цікаво відзначити, що зміни вмісту ЗХС відбувалися за рахунок зменшення майже всіх фракцій холестерину, хоча більш виражене зниження атерогенного холестерину спостерігалось з боку холестерину, що входить до складу ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, за винятком ліпопротеїнів дуже низької щільності, концентрація яких при цьому вірогідно підвищувалась. Слід зауважити, що дана динаміка обумовлювала атерогенну спрямованість ліпідного стану крові в даній групі при порушенні з боку зворотнього транспорту холестерину ліпідтранспортною системою.

Для комплексної оцінки стану ліпідтранспортної системи у хворих з явищами гіпергепаринемії різної нозології провели порівняльний аналіз ліпідограм даних груп пацієнтів, який виявив різноспрямований характер змін (рис. 6.4).

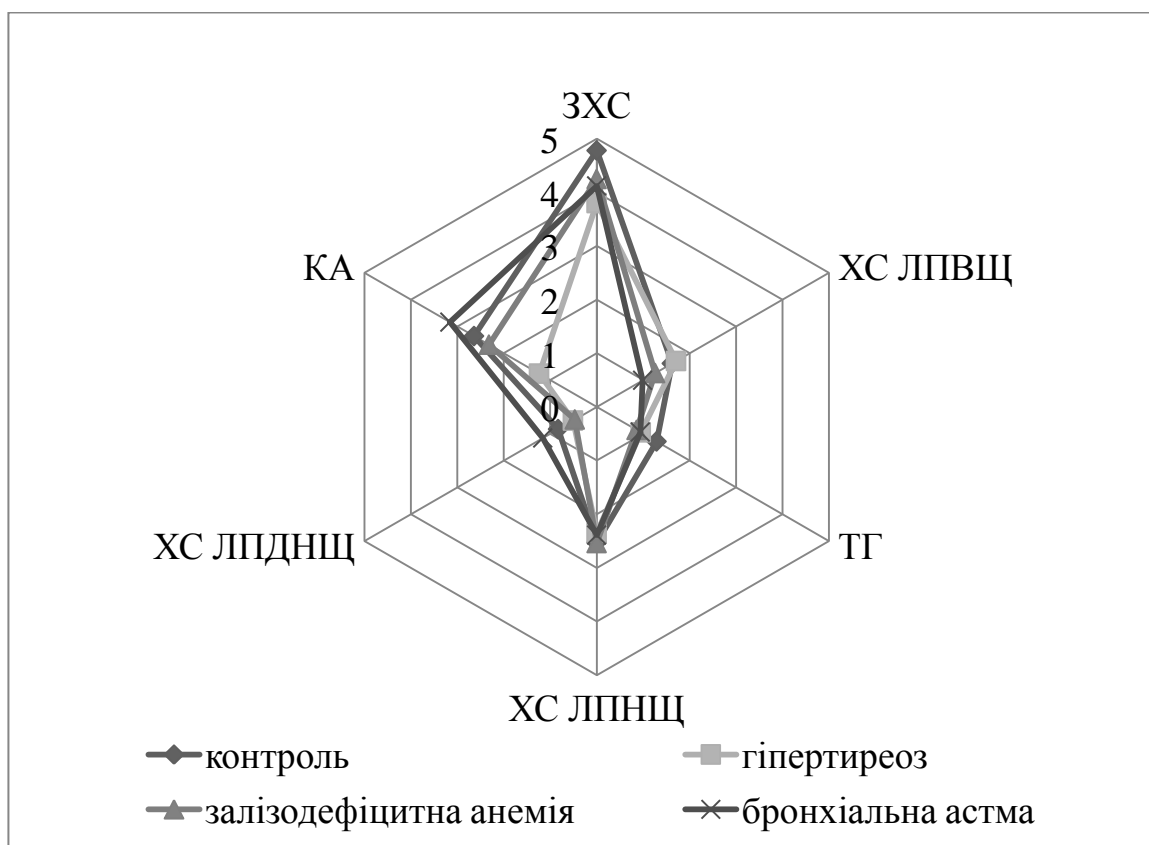


Рис. 6.4. Характеристика ліпідного спектру крові пацієнтів дослідних груп, ммоль/л.

Концентрація ЗХС знижувалася в усіх групах пацієнтів, при цьому максимальне зменшення вмісту відзначали в групі ГТ щодо інших пацієнтів, в той час як у всіх інших групах рівень гіпохолестеринемії значно не відрізнялася між собою.

Динаміка вмісту ТГ характеризувалася односпрямованим зниженням концентрації у всіх досліджуваних, але найбільш виражені зміни відзначали в групі ЗДА, в той час як значущих відмінностей між пацієнтами груп ГТ та БА не виявляли.

При цьому спостерігали зниження частки ХС ЛПНЩ в ліпідограмі пацієнтів, з переважанням при гіпертиреозі. Також слід зазначити, що на тлі зменшення рівня ХС ЛПНЩ відбувалось значне збільшення ХС ЛПДНЩ тільки в групі БА, у всіх інших випадках рівень ХС ЛПДНЩ був вірогідно нижче контрольних величин.

Відмінною особливістю стану ліпідтранспортної системи при гіпергепаринемії стало збільшення титру ХС ЛПВЩ тільки в групі хворих на гіпертиреозом, в той час як у хворих на залізодефіцитну анемією відзначали тенденцію до зниження їх вмісту, а у пацієнтів з бронхіальною астмою – достовірне зменшення концентрації антиатерогенних ліпідів.

Однак відмінності концентрацій ХС ЛПВЩ та ЗХС серед хворих відбивалися на рівні КА, так простежувалася тенденція зниження рівня атерогенності в групах ГТ та ЗДА щодо групи БА, при цьому величина КА достовірно перевищувала показники відносно інших груп.

Таким чином, при гіпергепаринемії зміни з боку ліпідтранспортної системи характеризувалися гіпохолестеринемією та гіпотригліцеридемією, при цьому антиатерогенна спрямованість була властива тільки хворим на гіпертиреозом та залізодефіцитну анемією за рахунок збільшення кількості ХС ЛПВЩ на тлі зниження вмісту ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. У той час як у пацієнтів з бронхіальною астмою алергічного генезу зміни носили атерогенну спрямованість, про що свідчило зниження рівня ХС ЛПВЩ та збільшення концентрації ХС ЛПДНЩ.

Все це, на наш погляд, дозволяє розглядати функціональні зміни ліпідтранспортної системи при гіпергепаринемії як компенсаторні механізми на гіпоксію при даних патологічних станах, а різноспрямованість змін служить доказом залежності роботи ліпідтранспортної системи від рівня гепарину в крові.

6.2. Стан спектру жирних кислот крові при гіпергепаринемії

Проведені нами дослідження жирнокислотного складу крові у хворих з гіпергепаринемічними станами виявили різні за направленнями зрушення. Відзначали вірогідне підвищення сумарної концентрації НЖК на 28,43 % ($p < 0,05$) в групі ГТ в основному за рахунок збільшення пулу стеаринової кислоти (в 1,41 рази), в той час як вміст пальмітинової кислоти зростав на 21,49 % у порівнянні з особами контрольної групи (табл. 6.3). При цьому з боку вмісту МНЖК спостерігали тенденцію до підвищення – концентрація олеїнової кислоти збільшувалася лише на 3,73 % відносно контрольних показників.

Таблиця 6.3.

Жирнокислотний склад крові в дослідних групах, ($M \pm m$)

Показники, %	Контроль (n = 17)	ГТ (n = 22)	ЗДА (n = 23)
Пальмітинова	26,71 \pm 3,25	32,45 \pm 2,76	31,62 \pm 4,13
Стеаринова	14,58 \pm 3,33	20,58 \pm 4,59*	17,87 \pm 2,43
Олеїнова	17,66 \pm 3,20	18,32 \pm 2,75	21,90 \pm 2,97*
Арахідонова	9,03 \pm 4,62	7,84 \pm 1,47	4,20 \pm 1,26*
Лінолева	24,18 \pm 5,10	13,95 \pm 3,06*	18,61 \pm 2,86*
α -ліноленова	0,88 \pm 0,43	0,56 \pm 0,75	0,38 \pm 0,83
Ейкозапентаєнова	4,25 \pm 1,72	3,74 \pm 1,89	3,07 \pm 2,43
Докозагексаєнова	2,71 \pm 2,54	2,56 \pm 2,03	2,35 \pm 1,37

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи.

Звертав на себе увагу факт зниження сумарного рівня ПНЖК на 31,21 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками здорових осіб. При цьому слід зауважити, що в групі ГТ зниження сумарної кількості ПНЖК відбувалося в основному на рахунок ряду ω -6 полієнових кислот. Найбільш виражені зрушення фіксувалися з боку лінолевої кислоти, так її рівень зменшувався на 73,33 % ($p < 0,05$), в той час як концентрація арахідонової кислоти знижувалася на 15,18 % порівняно з контрольними даними.

З боку концентрації ω -3 ПНЖК констатували тенденцію до зниження сумарного рівня ($6,86 \pm 2,45$ проти $7,84 \pm 3,82$ %) відносно контрольних величин. При цьому спостерігалось зменшення концентрація α -линоленової кислоти на 57,14 % ($p < 0,05$) на фоні тенденції до зменшення рівнів ЕПК і ДГК.

Коефіцієнт відношення НЖК/ННЖК в групі ГТ складав $1,85 \pm 0,14$ од. і був достовірно вище контрольних величин ($1,00 \pm 0,07$ од.), що свідчило про антиатерогенний стан жирнокислотного статусу в даних осіб.

При розгляді кореляційних взаємозв'язків між окремими фракціями жирних кислот і ліпідним спектром крові виявили негативні кореляційні зв'язки помірної сили між концентрацією НЖК і рівнем ЗХС ($r = -0,39$), рівнем ПНЖК і вмістом ХС ЛПВЩ ($r = -0,45$; $p < 0,05$) і позитивні – між концентрацією ПНЖК і ТГ ($r = 0,41$; $p < 0,05$), ПНЖК та ЗХС ($r = 0,36$).

Таким чином, в групі хворих на гіпертиреоз при помірному надлишку гепарину в крові відмічали зростання вмісту насичених жирних кислот за рахунок фракції стеаринової кислоти і зменшення вмісту полієнових кислот за рахунок насамперед лінолевої кислоти. Підвищення рівня насичених жирних кислот, на наш погляд, можна вважати компенсаторною реакцією, направленою на забезпечення енергетичним субстратом в умовах посиленого обміну речовин в організмі.

Аналіз складу жирних кислот в крові хворих на залізодефіцитну анемію в умовах найвищої концентрації гепарину вказував на збільшення сумарної фракції НЖК на 19,86 % в основному за рахунок пальмітинової кислоти, рівень якої зростав у 1,18 рази, при цьому концентрація стеаринової кислоти підвищувалася на 22,57 % відносно контрольних величин (табл. 6.3).

Рівень мононенасичених жирних кислот, представлений олеїною кислотою, збільшувався на 24,01 % ($p < 0,05$).

Разом з цим спостерігали зменшення вмісту ПНЖК у ліпідах плазми крові. Так, у фракції ряду ω -6 ПНЖК відзначали зниження вмісту арахідонової кислоти у 2,2 рази порівняно з контролем, в той час як концентрація лінолевої кислоти зменшувалася на 29,93 %.

Що стосується ω -3 ПНЖК, то в даній групі пацієнтів на тлі зменшення сумарної кількості кислот в 1,35 рази, відзначали зниження концентрації α -линоленової кислоти на 26,14 %, падіння рівня ЕПК на 27,73 % та зменшення титру ДПК на 13,16 % відносно даних групи контролю.

Відношення сумарної концентрації насичених жирних кислот до сумарного вмісту ненасичених в групі ЗДА перевищувала показник контролю ($1,73 \pm 0,24$ проти $1,00 \pm 0,07$ од), що свідчило про антиатерогенний стан ліпідтранспортної системи.

Кореляційний аналіз показав наявність зв'язків з позитивним вектором між вмістом арахідонової, α -линоленової кислот та рівнем ТГ ($r = 0,38$ та $r = 0,41$, відповідно; $p < 0,05$), кількістю ПНЖК і ХС ЛПВЩ ($r = 0,47$; $p < 0,05$) та негативним вектором – між концентрацією НЖК і ХС ЛПДНЩ ($r = -0,49$; $p < 0,05$).

Таким чином, в групі хворих на залізодефіцитну анемію, насамперед, відзначали збільшення вмісту насичених жирних кислот за рахунок фракції пальмітинової кислоти на тлі зменшення рівня полієнових жирних кислот за рахунок арахідонової та лінолевої кислот ряду ω -6 поліненасичених кислот. Підвищення рівня насичених жирних кислот, на наш погляд, можна розцінити як компенсаторно-приспосувальну реакцію організму, яка забезпечує субстратом в умовах порушення кисневого балансу.

Проведений аналіз жирнокислотного складу ліпідів плазми крові у хворих на бронхіальну астму виявив тенденцію до збільшення концентрації НЖК порівняно з практично здоровими особами, при цьому підвищення вмісту стеаринової кислоти становила 3,09 % на тлі незначного збільшення пальмітинової кислоти на 1,24 % (табл. 6.4).

Відзначали вірогідне зменшення рівня олеїнової кислоти в 1,41 рази відносно контрольних величин, що свідчило про зменшення титру МНЖК в цілому.

Таблиця 6.4.

Жирнокислотний склад крові в групі хворих на бронхіальну астму, (M±m)

Показники, %	Контроль (n = 17)	БА (n = 17)
Пальмітинова	26,71±3,25	27,04±4,51
Стеаринова	14,58±3,33	15,03±3,16
Олеїнова	17,66±3,20	12,51±2,75*
Арахідонова	9,03±4,62	8,10±3,07
Лінолева	24,18±5,10	24,25±4,21
α-ліноленова	0,88±0,43	0,94±0,66
Ейкозапентаєнова	4,25±1,72	8,13±2,58*
Докозагексаєнова	2,71±2,54	4,00±2,17*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи.

Однак найбільш істотні зміни виявляли з боку вмісту ПНЖК у крові хворих групи БА. Характерною зміною в концентрації ПНЖК визначали зменшення вмісту полієнових кислот ряду ω-6 за рахунок частки тільки арахідонової кислоти (на 11,48 %), в той час як титр лінолевої кислоти залишався на рівні контрольних величин.

Відзначали парадоксальне збільшення сумарної концентрації ω-3 ПНЖК у крові пацієнтів даної групи (13,07±2,16) проти (7,84±3,82) % в порівнянні зі здоровими особами, що було обумовлено наростанням рівнів ЕПК в 1,92 рази ($p < 0,05$) та ДГК в 1,51 рази ($p < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи.

Величина відносини насичених жирних кислот до ненасичених становила (0,93±0,18) проти (1,00±0,07) од., що вказувало на тенденцію до падіння коефіцієнту відносно контрольних величин. Така динаміка співвідношень між НЖК і ННЖК свідчила про наявність схильності до атеросклеротичних уражень судин у даної групи хворих.

При проведенні кореляційного аналізу встановили наявність взаємозв'язків з позитивним вектором між рівнем арахідонової кислоти та вмістом ХС ЛПВЩ ($p = 0,62$; $p < 0,05$), ТГ ($p = 0,73$; $p < 0,05$), а також кореляційну залежність з негативним вектором між рівнем ХС ЛПВЩ і вмістом ЕПК ($p = -0,61$; $p < 0,05$) та концентрацією ДГК ($p = -0,47$; $p < 0,01$), між сумарною концентрацією ПНЖК та вмістом ЗХС ($p = -0,49$; $p < 0,01$).

Таким чином, аналіз жирнокислотного спектру крові у хворих на бронхіальну астму вказував на збільшення сумарного рівня ненасичених жирних кислот за рахунок частки змісту ω -3 ПНЖК на тлі зниження пулу ω -6 жирних кислот порівняно з даними контрольної групи, при тенденції до підвищення рівня насичених жирних кислот. Така динаміка дозволяла констатувати, що в цілому, у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі незначного рівня гіпогепаринемії стан ліпідтранспортної системи носив проатерогенний характер.

Отже, представлені результати свідчили про значні зміни кількісного і якісного складу жирних кислот у пацієнтів з явищами гіпергепаринемії, які характеризувалися збільшенням вмісту насичених жирних кислот на фоні достовірного зниження сумарної концентрації ненасичених. Слід зазначити, що вираженість змін носила залежний характер від рівня гепарину в крові у хворих і мала ряд особливостей.

Комплексна оцінка стану жирнокислотного спектру крові у хворих з явищами гіпергепаринемії різної нозології показала односпрямоване збільшення титру НЖК в усіх дослідних групах відносно показників контрольної групи, але з різною інтенсивністю. Так, максимальний рівень НЖК відзначали в групі ГТ. При цьому слід зазначити, що на тлі максимальної гіпергепаринемії (група ЗДА) рівень НЖК збільшувався на 17,63 % у порівнянні з хворими групи БА та зменшувався на 7,15 % відносно хворих на ГТ (рис. 6.5).

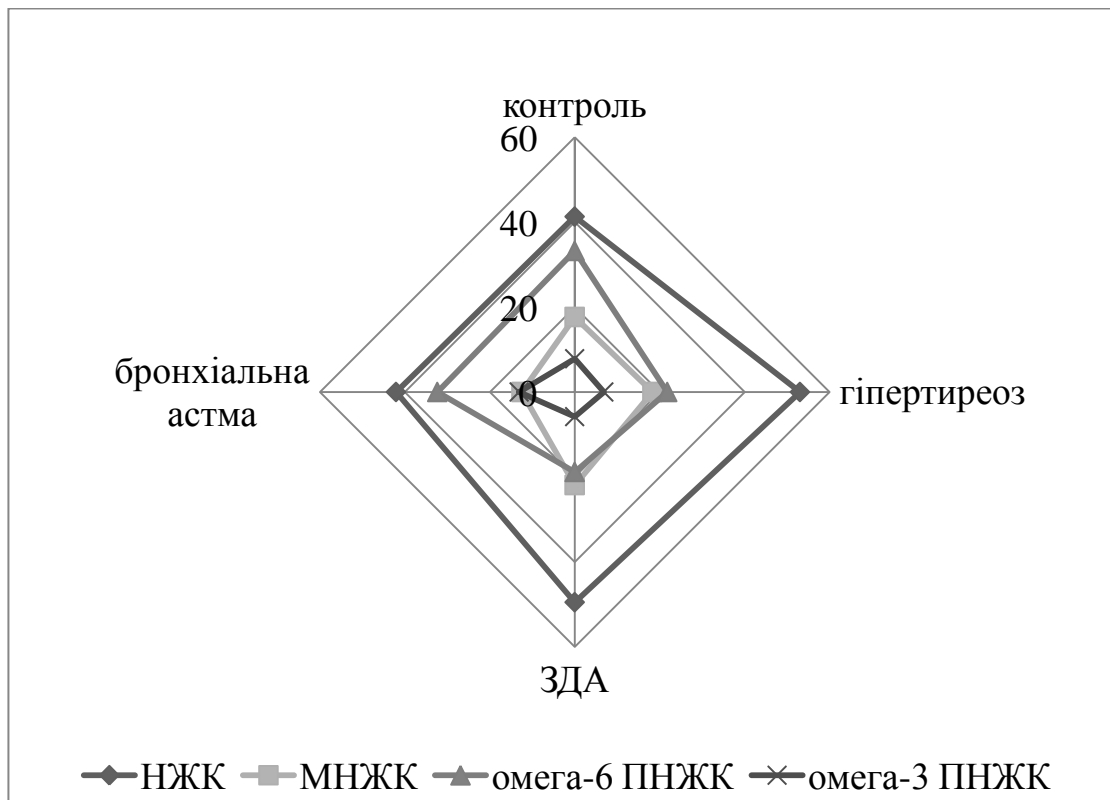


Рис. 6.5. Динаміка змін жирнокислотного складу ліпідів крові в дослідних групах, %.

Відзначали, що якісний склад насичених жирних кислот мав однаково направлений характер змін. Так, в усіх групах дослідження збільшувалася концентрація пальмітинової кислоти, однак в групі ГТ ступінь підвищення був максимальним та перевищував показники на 17,54 % групи БА і лише на 2,56 % збільшувався відносно даних групи ЗДА. З боку вмісту стеаринової кислоти спостерігали аналогічну динаміку, де на 26,97 % рівень був вищим за дані групи БА та на 13,17 % – за показники групи ЗДА.

Динаміка змін рівня МНЖК носила різноспрямований характер. Так, в групі ЗДА відзначали підвищення концентрації олеїнової кислоти в порівнянні з даними груп ГТ та БА (в 1,23 рази та 1,82 рази, відповідно), в той час як в групі ГТ спостерігали тенденцію до збільшення рівня МНЖК. Звертав на себе увагу факт вірогідного зменшення пулу МНЖК в групі БА, як щодо величин груп порівняння, так і відносно контрольних даних.

Що стосується сумарного вмісту ПНЖК, то на тлі гіпергепаринемії спостерігали найбільші зміни між групами. Дефіцит сумарної концентрації ПНЖК був максимальним і практично рівнозначним в групі ГТ (58,53 %) та групі ЗДА (58,76 %) по відношенню до пацієнтів групи БА. Слід зазначити, що дефіцит ПНЖК щодо контрольних величин в даних групах хворих носив менш виражений характер (28,65 % та 28,61 % проти 41,05 % відповідно).

Заслуговував увагу характер коливань вмісту ω -3 і ω -6 поліненасичених жирних кислот у різних нозологічних групах. Детальний аналіз кислот ряду ω -6 ПНЖК в дослідних групах показав, що зміни концентрації арахідонової кислоти мали однаковим характер, а, саме, в усіх групах відзначали зниження її рівня, але з різною інтенсивністю. Так, найбільш виражені зміни спостерігали в групі ЗДА щодо показників груп БА та ГТ (в 1,93 рази та 1,87 рази, відповідно). На цьому тлі рівень лінолевої кислоти знижувався в групі ГБ на 73,84 %, в групі ЗДА падав на 30,31 % відносно даних групи БА, в той час як у хворих цієї групи залишався на рівні контрольних величин.

З боку концентрації ряду ω -3 ПНЖК спостерігали максимальне зменшення концентрації в групі ЗДА щодо інших груп дослідження. Зменшення титру ω -3 полієнових кислот в групах ГТ та ЗДА відбувалося за рахунок концентрації α -ліноленової кислоти (в 1,73 і 2,47 рази відповідно) щодо показників групи БА. В той же час вміст ДГК знижувався на 56,25 % в групі ГТ та на 70,21 % у хворих групи ЗДА. Рівень ЕПК в групі ЗДА знижувався в 2,63 рази щодо рівня показника в групі БА, а в групі ГТ – в 2,21 рази. Слід зазначити, що показники концентрації ω -3 ПНЖК в групах ГТ та ЗДА не відрізнялися вірогідно між собою і були нижчими за контрольні величини.

Таким чином, порівняльний аналіз жирнокислотного спектру крові у хворих на тлі гіпергепаринемії виявив різні за напрямленнями зміни. На тлі загальної тенденції збільшення концентрації насичених жирних кислот в усіх групах пацієнтів відзначали зниження вмісту поліненасичених та рівня

мононенасичених жирних кислот в групі хворих на бронхіальну астму з мінімальним приростом надлишку гепарину в крові, в той час як у хворих з гіпертиреозом і залізодефіцитною анемією при значному рівні гіпергепаринемії динаміка змін складу жирних кислот мала протилежний характер – підвищувалися концентрація МНЖК та падав вміст полієнових кислот.

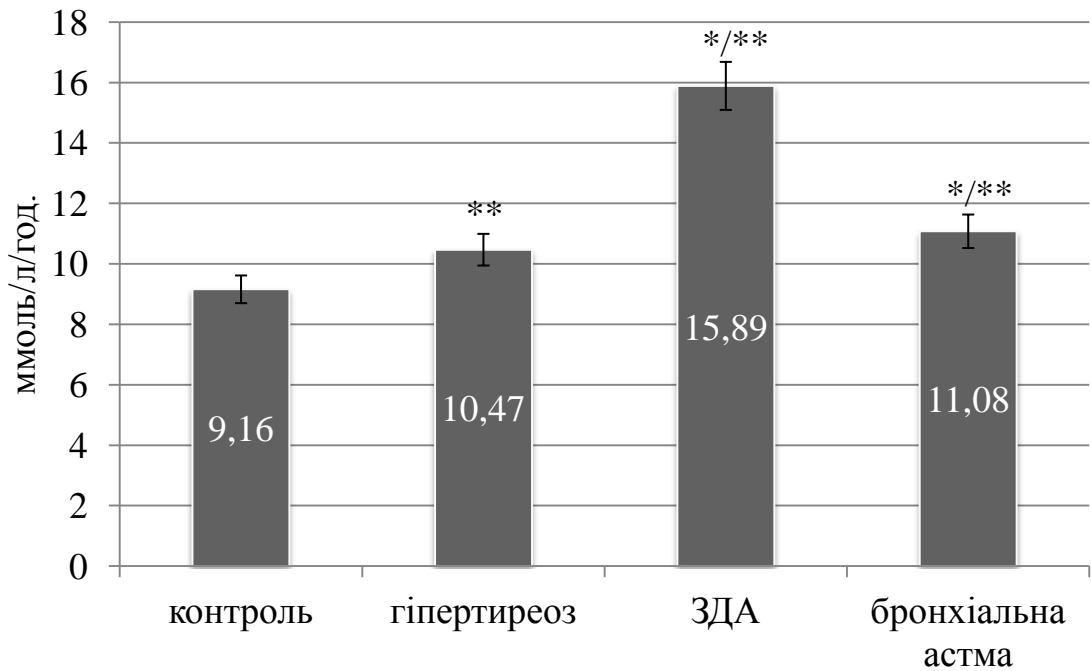
На нашу думку, зниження рівня поліненасичених жирних кислот може бути наслідком посиленого утворення простагландинів та лейкотрієнів при даних патологічних процесах, і свідчити про дисбаланс системи регуляції ліпідного гомеостазу, який носить, насамперед, на нашу думку, компенсаторний характер. Відомо, що при цих станах страждають клітинні мембрани органів і тканин, в тому числі і ендотеліоцитів, що, в свою чергу, впливає на механізми транспорту ліпідів крізь ендотелій і, як наслідок, на роботу ліпідтранспортної системи в цілому.

6.3. Активність ліпопротеїнліпази при гіпергепаринемічних станах

Потрібно відзначити, що до теперішнього часу залишається недостатньо з'ясованим питання про характер взаємозв'язку активності ліпопротеїнліпази з розвитком дисліпопротеїнемії та ліполітичну активність ендотелію.

Проведений аналіз активності ліпопротеїнліпази на клінічних моделях гіпергепаринемії виявив односпрямований характер змін (рис. 6.6). Спостерігали збільшення активності ферменту в усіх дослідних групах щодо контрольних показників. Так, в групі ЗДА відзначали підвищення активності ЛПЛ на 73,47 % відносно контрольних величин. Показники ЛПЛ в групі ГТ статистично не відрізнялися від даних здорових осіб і характеризувалися

тенденцією до збільшення (на 14,03 %), у той час як в групі БА відмічали підвищення активності ферменту на 20,96 % порівняно з групою контролю.



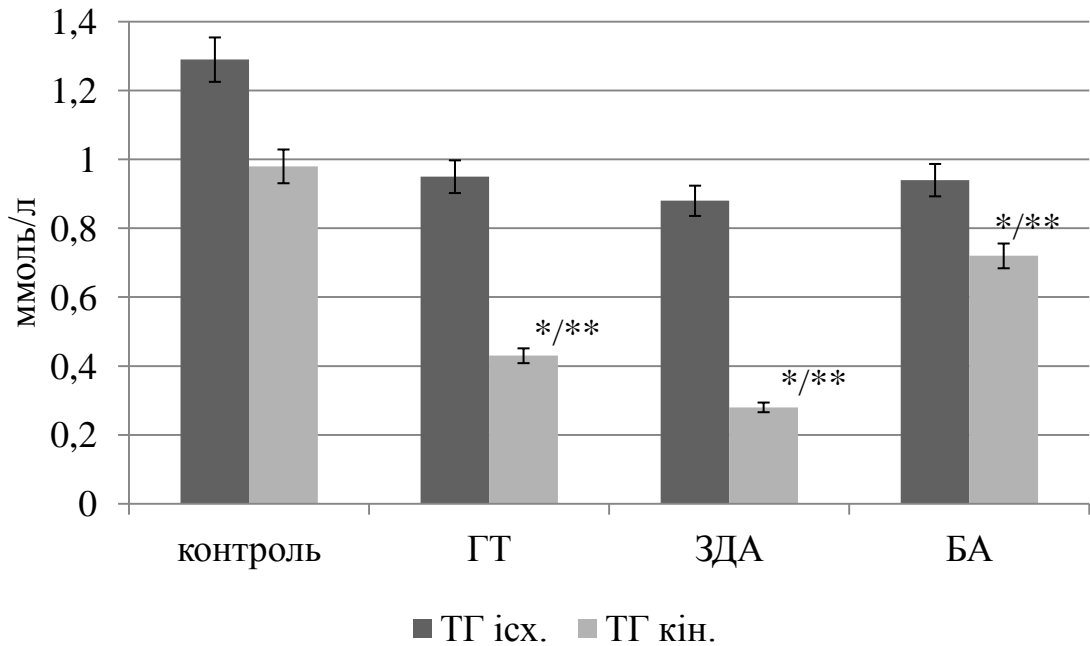
Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно інших груп.

Рис. 6.6. Динаміка активності ліпопротеїнліпази в дослідних групах.

Порівняльний аналіз активності ЛПЛ між групами в залежності від рівня гепарину в плазмі крові показав позитивну закономірність у всіх групах. Так, максимальний коефіцієнт кореляції відзначали в групі ЗДА ($r = 0,63$; $p < 0,05$), в той час як в групах ГТ і БА простежувався позитивний взаємозв'язок між активністю ЛПЛ і концентрацією гепарину в плазмі крові на рівні $r = 0,25$ та $r = 0,37$ слабкої сили.

Динаміка зміни абсолютної концентрації тригліцеридів в даних групах показала, що максимально вірогідне зниження вмісту ТГ (майже в 2,0 рази) спостерігали у пацієнтів групи ЗДА порівняно з даними контрольної групи (рис. 6.7). Аналогічна динаміка була характерна і для групи ГТ, але була менш виражена і становила 1,83 рази ($p < 0,05$). В той час рівень Δ ТГ в групі БА

була низькою по відношенню як до контрольних величин, так і до показників інших груп.



Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно інших груп.

Рис. 6.7. Динаміка змін концентрації тригліцеридів в дослідних групах до та після гепаринового тесту.

Однак слід зазначити, що в контрольній групі абсолютне зниження рівня ТГ по відношенню до вихідного рівня складало 24,12 %, в групі ЗДА становило 68,18 % та 54,74 % в групі ГТ, а у пацієнтів групи БА – тільки 23,41 %.

Кореляційний аналіз виявив негативний вектор взаємозв'язку між рівнем абсолютного зниження концентрації ТГ і активністю ЛПЛ в групі БА ($r = -0,36$; $p < 0,01$). У той же час в групах ЗДА та ГТ були встановлені сильні позитивні взаємозв'язки між цими показниками, а саме $r = 0,69$ і $r = 0,65$, відповідно, ($p < 0,05$). Це дозволило припустити, що важливою причиною зниження концентрації ТГ в плазмі крові є активація ліполізу ТГ та ХС ЛПДНЩ, як наслідок високої активності ліпопротеїнліпази.

Вивчення ефективності функціонування фермент у хворих дослідних груп відзначало різноспрямований характер змін (табл. 6.5).

Таблиця 6.5.

Ліполіз та ефективність ліполізу у пацієнтів з гіпергепаринемічними станами, (M±m)

Показники	контроль (n=17)	ГТ (n=22)	ЖДА (n=23)	БА (n=17)
Ліполіз (Δ)ТГ, ммоль /л	0,31±0,05	0,52±0,21* **	0,60±0,21*	0,22±0,14*
Коефіцієнт ефективності ліполізу	0,034±0,001	0,050±0,003*	0,037±0,002*	0,019±0,008**

Примітки : * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю; ** – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно інших груп.

Відзначали, що ефективність ліполізу в групі ГТ збільшувалася на 47,06 % відносно контрольних величин, при цьому перевищувала показники в групі БА в 2,6 рази, в той час як збільшення порівняно з групою ЗДА склало 35,14 %.

Слід зазначити, що в групі БА на відміну від інших досліджуваних констатували вірогідне зниження ефективності ліполізу, незважаючи на те, що така динаміка спостерігалася на фоні мінімального рівня змін абсолютної концентрації тригліцеридів при підвищеній активності ЛПЛ. Отримані дані дозволяють припустити, що активність ЛПЛ у даних хворих надлишкова по відношенню до концентрації ТГ в крові, про що свідчила низька концентрація ТГ і висока активність ЛПЛ на тлі низької ефективності ліполізу, що може бути обумовлено, безпосередньо, підвищеним рівнем гепарину в крові внаслідок алергічних механізмів активації секреторної функції тучних клітин.

Що стосується групи хворих на гіпертиреозом, то спостерігали підвищення ефективності функціонування ферменту на фоні середньої активності ЛПЛ і високого рівня ліполізу. У той час як при максимальній активності ЛПЛ і максимальному рівні ліполізу у хворих на залізодефіцитну

анемію коефіцієнт ефективності був нижчим, ніж в групі ГТ, але достовірно вище контрольних даних.

Отримані результати свідчили про те, що висока активність ліпопротеїнази на тлі гіпергепаринемії в крові обумовлювала розвиток дисліпідемії з явищами гіпотригліцеридемії та гіпохолестеринемії, зниження вмісту полієнових жирних кислот, тенденцією до підвищення насичених жирних кислот та призводила до змін в функціонуванні ліпідтранспортної системи в цілому.

На нашу думку, зниження сумарного рівня ПНЖК може бути наслідком посиленого утворення простагландинів і лейкотрієнів при даних патологічних процесах, і свідчити про розбалансування системи регуляції ліпідного гомеостазу. При цьому страждають клітинні мембрани органів і тканин, в тому числі і ендотеліоцити, що, в свою чергу, впливає на механізми транспорту ліпідів і роботу ліпідтранспортної системи в цілому.

Слід врахувати, що дана динаміка зміни концентрації жирних кислот передбачає, на нашу думку, підвищене використання їх не в синтезі тригліцеридів, а, переважно, у вигляді енергетичного метаболічного матеріалу у хворих даних груп. Підвищення вмісту мононенасичених жирних кислот плазмових ліпідів при більш низьких значеннях поліненасичених можна розглядати як компенсаторний механізм у відповідь на гіпоксію, спрямований на підтримання концентрації полієнових жирних кислот. З одного боку, гіпоксія, яка супроводжує всі ці патологічні стани, надає самостійний і досить виражений вплив на обмін регуляторних молекул і, відповідно, на обмін поліненасичених жирних кислот, які є вихідним матеріалом для їх синтезу. З іншого боку, оскільки ПНЖК є джерелом утворення біологічно активних молекул, що беруть участь у регуляції метаболічних процесів, можна вважати, що порушення їх вмісту безпосередньо впливає і на перебіг цих процесів.

Звідси, на наш погляд, і два види змін в ліпідтранспортній системі. В одному випадку, ліпідний і жирнокислотний профіль характеризувалися антиатерогенними змінами, при цьому простежувалася залежність стану

ліпідтранспортної системи від рівня гіпергепаринемії і ступеня активності ліпопротеїнліпази. В іншому випадку, відзначали схильність до атерогенних порушень у пацієнтів з бронхіальною астмою алергічного генезу на тлі низької ліполітичну активність та незначним підвищенням рівню гепарину, що може свідчити про механізми декомпенсації з боку тучних клітин, які секретують гепарин і біологічно активні речовини.

Все це дає нам підстави вважати, що порушення в системі гепарин – ліпопротеїнліпаза – ліпідтранспортна система можна розглядати як одну з можливих і значущих ланок патогенезу атеросклерозу.

Основні положення розділу 6 «Стан ліпідтранспортної системи у хворих з явищами гіпергепаринемії» опубліковані в таких друкованих працях :

1. Котюжинская С. Г. Сравнительная характеристика липидтранспортной системы при заболеваниях с гипер- и гипогепаринемией / С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 163-167.

2. Котюжинская С. Г. Состояние липидтранспортной системы у больных с гиперфункцией щитовидной железы / С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2013. – № 4 (2). – С. 161-163.

3. Kotyuzhinskaya S. State lipid transport system in patients with severe conditions, which are accompanied by hyperheparinemia / S. Kotyuzhinskaya, A. Gozhenko // Journal of Health Sciences. – 2013. – № 10 (5). – P. 301-308.

4. Котюжинська С. Г. Ліпопротеїнліпазна активність ліпідтранспортної системи при гіпергепаринемії / С. Г. Котюжинська, В. Л. Васюк // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 17-20.

5. Котюжинская С. Г. Состояние жирнокислотного состава липидов крови при гипергепаринемии / С. Г. Котюжинская, В. Л. Васюк // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – № 1. – С. 135-139.

6. Котюжинская С. Г. Состояние липидтранспортной системы у больных при гипергепаринемических состояниях / С. Г. Котюжинская // Современные аспекты клинической медицины: конф., посвященная 90-летию Черноморской центральной бассейновой больницы на водном транспорте, 27-29 ноября, 2013 г., Одесса : тез. докл. – Одесса, 2013. – С.75-76.

Розділ 7

**СТАН ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ
НА ТЛІ ГІПО- ТА ГІПЕРГЕПАРИНЕМІЇ**

Відомо, що в нормі ліпідтранспортна система за допомогою ліпопротеїнів забезпечує доставку до клітин холестерину і зворотній його відтік до печінки, попереджаючи надмірне внутрішньоклітинне їх накопичення з розвитком цитотоксичного ефекту. Тому рівень холестерину в крові, на думку ряду авторів, відображає адекватність функціонування системи транспорту ліпопротеїнів, але не є самостійним фізіологічним або патогенетичним фактором [23,93,116]. При цьому слід зазначити, що метаболізм ліпопротеїнів – складний динамічний процес, який включає в себе не тільки різноманітне переміщення ліпідів та апопротеїнів між окремими класами ліпопротеїнів, але і цілий ряд реакцій, що каталізуються ферментами [45,98,237]. Ці взаємодії приводять до рецепторно-опосередкованого надходження холестерину в клітку або до його видалення з клітки. Іншими словами, в організмі існує ліпідтранспортна система, що забезпечує обмін ліпідів на належному рівні в залежності від потреб організму [4,14,108,203].

Однак до цього часу не розглядалися можливі механізми взаємодії між ліпідтранспортною системою та ліполітичною активністю крові, які залежить від цілого ряду факторів, одним з яких є гепарин, як активатор ліпопротеїнліпази, що і стало наступним етапом нашого дослідження.

7.1. Стан ліпідного обміну у щурів при експериментальному моделюванні гіперліпідемії в залежності від рівню гепарину в крові

Вивчення функціональної активності ліпідтранспортної системи при експериментальній гіперліпідемії виявило порушення ліпідного профілю плазми крові піддослідних тварин атерогенного характеру (табл. 7.1). Так, незважаючи на незначне підвищення концентрації ЗХС (на 13,38 %) відносно даних контрольної групи, відмічали вірогідне підвищення концентрації ХС ЛПДНЩ в 1,25 рази на фоні тенденції до збільшення вмісту ХС ЛПНЩ. Слід зауважити, що концентрація ТГ у експериментальних тварин перевищувала дані групи контролю на 17,39 %.

Таблиця 7.1.

Показники ліпідного обміну щурів
при експериментальній гіперліпідемії, (M ± m)

Показники	Контрольна група (n = 10)	Атерогенна дієта (n = 25)
ЗХС, ммоль/л	1,57±0,31	1,78±0,27
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,73±0,04	0,68±0,03
ТГ, ммоль/л	1,15±0,03	1,35±0,08*
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,69±0,05	0,78±0,11
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,58±0,02	0,73±0,03*
КА, од.	1,14±0,14	1,62±0,07*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Про ступінь атерогенного характеру змін з боку ліпідтранспортної системи свідчили рівень ХС ЛПВЩ, який знижувався на 7,35 %, і показник КА, який перевищував показники контролю в 1,3 рази.

Таким чином, при експериментальній гіперліпідемії у тварин відзначали дисліпідемію, яка проявлялася у вигляді вираженої гіпертригліцеридемії та помірній гіперхолестеринемії, що поєднувалася з високим рівнем ХС ЛПДНЩ і тенденцією до підвищення ХС ЛПНЩ на фоні зниженої концентрації ХС ЛПВЩ, що може говорити про порушення прямого і зворотнього транспорту холестерину у експериментальних тварин.

Кінцевим результатом ліполітичну активність в організмі є утворення та накопичення вільних жирних кислот. Аналіз стану жирнокислотного спектру крові щурів при аліментарній гіперліпідемії показав, що рівень насичених жирних кислот в дослідній групі збільшувався на тлі незначного зростання мононенасичених (табл. 7.2).

Таблиця 7.2.

Жирнокислотний склад крові щурів з гіперліпідемією, (М ± m)

Показники, %	Контрольна група (n = 10)	Атерогенна дієта (n = 25)
Пальмітинова	15,11±0,16	18,87±0,12*
Стеаринова	18,39±0,03	18,66±0,73
Олеїнова	15,33±0,27	16,56±0,60*
Арахідонова	10,94±0,73	8,25±0,64*
Лінолева	25,38±0,84	24,66±1,03
α-ліноленова	9,35±0,44	8,99±0,37
Ейкозапентаєнова	0,13±0,01	0,10±0,02
Докозагексаєнова	5,46±0,26	3,91±0,14*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Так, підвищення сумарного рівня НЖК відбувалось, в основному, за рахунок збільшення фракції пальмітинової кислоти, яка зростала на 24,88 % порівняно з контрольними даними, на відміну від змін з боку стеаринової кислоти, де відзначали лише тенденції до збільшення.

Зростання концентрації олеїнової кислоти склав 8,02 % від показників інтактної групи.

З боку сумарного вмісту полієнових кислот відзначали тенденцію до зменшення, причому як в ряду ω -6 кислот, так і в групі ω -3 кислот. Так, в концентрації ряду ω -6 ПНЖК відзначали достовірне зменшення рівня арахідонової кислоти на 24,59 % на тлі лише тенденції до падіння вмісту лінолевої кислоти по відношенню до їх рівнів в контрольній групі.

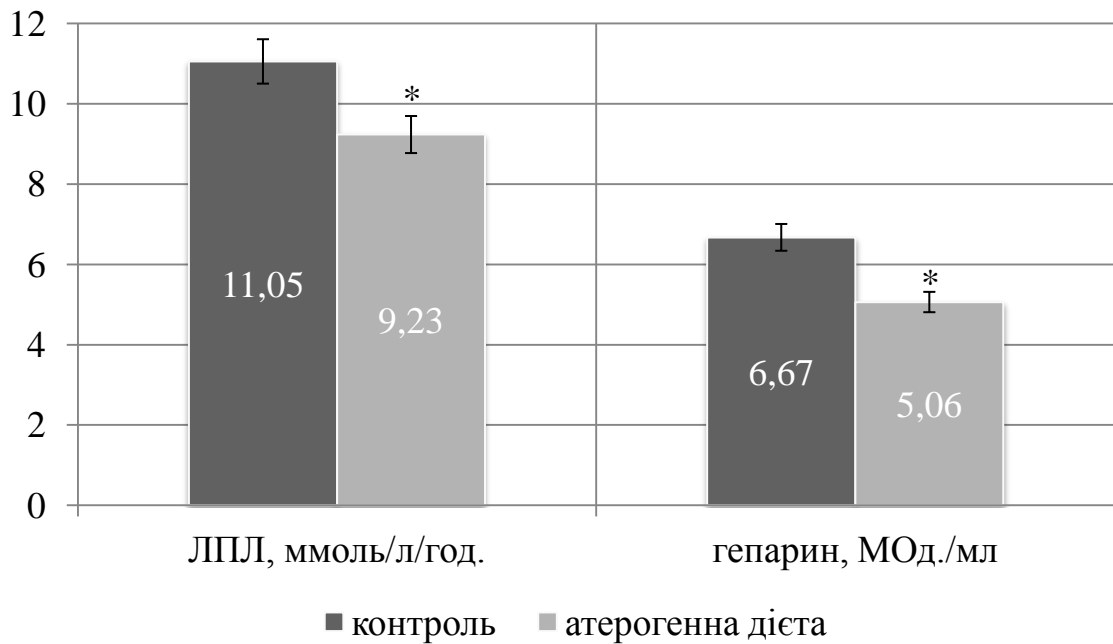
Спостерігали зниження рівня ω -3 ПНЖК, однак ступінь зменшення титру кислот по відношенню до контрольних даними була неоднозначною серед кислот. Найбільші зміни відзначали з боку вмісту ДГК, який вірогідно знижувався на 28,39 %, в той час як зменшення концентрацій ЕПК і α -ліноленої кислоти були недостовірні.

Коефіцієнт атерогенності ω -6/ ω -3 полієнових кислот в експериментальній групі тварин був вищим і становив $(2,53 \pm 0,23)$ проти $(2,43 \pm 0,12)$ од., що свідчило про атерогенний характер змін жирнокислотного профілю крові.

Оскільки поліненасичені жирні кислоти беруть участь у синтезі біологічно активних молекул регуляторної дії, можна вважати, що у щурів дослідної групи порушуються також процеси гуморальної регуляції, що зумовлює розвиток морфологічних змін у судинах, які спостерігали.

Виявлені порушення функціональної активності ЛПЛ характеризувалися зниженням рівня ферментативної активності відносно показників контрольної групи, що було пов'язане, за нашими даними, насамперед, зі зниженням рівня гепарину в крові у тварин.

Ступінь зниження активності ЛПЛ складала в дослідній групі 14,48 % порівняно з контрольною, в той час як вміст гепарину зменшувався на 24,14 % (рис. 7.1).



Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контролю.

Рис. 7.1. Рівень ліпопротеїнліпази та гепарину в крові дослідних тварин.

Дана динаміка з боку гепарину та ліпопротеїнліпази, на наш погляд, обумовлює розвиток порушень з боку ліпідтранспортної системи при гіперліпідемії у піддослідній групі тварин.

Таким чином, можна заключити, що зміни співвідношення фракцій холестерину плазми крові у експериментальних тварин та зростання вмісту тригліцеридів, свідчили про порушення функції зворотнього транспорту холестерину, обумовлені безпосередньо помірним зниженням ферментативної активності ліпопротеїнліпази на тлі незначного дефіциту гепарину. Це і призводить до функціональних порушень атерогенного характеру з боку ліпідтранспортної системи, а саме, до формування стійкої дисліпідемії, що проявлялися гіперхолестеринемією, вираженою гіпертригліцеридемією, зниженням вмісту ХС ЛПВЩ на тлі збільшення рівня насичених жирних кислот та падінням концентрації полієнових кислот.

Ступінь зміни коефіцієнта атерогенності дозволяє вважати, що порушення ліпідного обміну можуть обумовлювати розвиток атеросклеротичних змін у судинній стінці.

Враховуючи думки деяких дослідників [56,78], що у щурів на сьогоднішній день не вдається отримати адекватну клініці модель атеросклерозу, включаючи в їх раціон лише надлишок холестерину, та ґрунтуючись на наших дослідженнях на клінічних моделях з порушеннями ліпідтранспортної системи, ми спробували відтворити модель гіперліпідемії з врахуванням функціонального стану мастоцитів. Для цього тваринам на фоні аліментарної атерогенної дієти протягом 21 доби вводили протамін сульфат, блокуючи тим самим активність тучних клітин і секрецію ними гепарину, моделюючи тим самим гіпогепаринемію у щурів.

Вивчення ліпідного спектру плазми крові у щурів при гіпогепаринемії виявляли розвиток стійко вираженої гіперліпідемії щодо контрольних тварин (табл. 7.3).

Таблиця 7.3.

Показники ліпідного обміну щурів при гіперліпідемії
на тлі блокади гепарину, ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n = 10)	Атерогенна дієта + протамін сульфат (n = 25)
ЗХС, ммоль/л	1,57±0,31	2,34±0,04*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,73±0,04	0,46±0,03*
ТГ, ммоль/л	1,15±0,03	2,06±0,14*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,69±0,05	0,84±0,09*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,58±0,02	0,93±0,13*
КА, од.	1,14±0,14	4,08±0,25*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Відзначали вірогідне підвищений вмісту ЗХС майже в 1,5 рази. При цьому розподіл холестерину за фракціями мав наступний характер. Так, рівень ХС ЛПНЩ збільшувався на 21,73 %, в той час як концентрація ХС ЛПДНЩ

зростала на 60,34 % по відношенню до контрольної групи тварин. Рівень ХС ЛПВЩ зменшувався в 1,59 рази.

Концентрація ТГ також зростала в 1,79 рази порівняно з інтактними тваринами. Звертає на себе увагу факт збільшення індексу атерогенності, який збільшувався в 3,57 рази порівняно з показником контролю.

У спектрі жирних кислот визначали наступні відмінності (табл. 7.4). При блокаді гепарину вірогідно збільшувався сумарний рівень насичених жирних кислот від $(33,5 \pm 3,18)$ до $(62,87 \pm 3,78)$ %, ($p < 0,05$). При цьому слід зазначити, що сумарний вміст НЖК підвищувався в основному за рахунок вмісту пальмітинової кислоти, рівень якої зростав в 2,3 рази, в той час як підвищення концентрації стеаринової кислоти становило 51,71 % порівняно з контрольними даними.

Таблиця 7.4.

Жирнокислотний склад крові щурів з гіперліпідемією
при блокаді гепарину, ($M \pm m$)

Показники, %	Контрольна група (n = 10)	Атерогенна дієта + протамін сульфат (n = 25)
Пальмітинова	15,11±1,16	34,97±1,83*
Стеаринова	18,39±2,03	27,90±1,95*
Олеїнова	15,33±0,27	9,54±0,60*
Арахідонова	10,94±0,73	6,47±0,41*
Лінолева	25,38±0,84	12,30±1,07*
α-ліноленова	9,35±0,44	7,01±0,29*
Ейкозапентаєнова	0,13±0,01	0,07±0,02*
Докозагексаєнова	5,46±0,26	1,74±0,09*

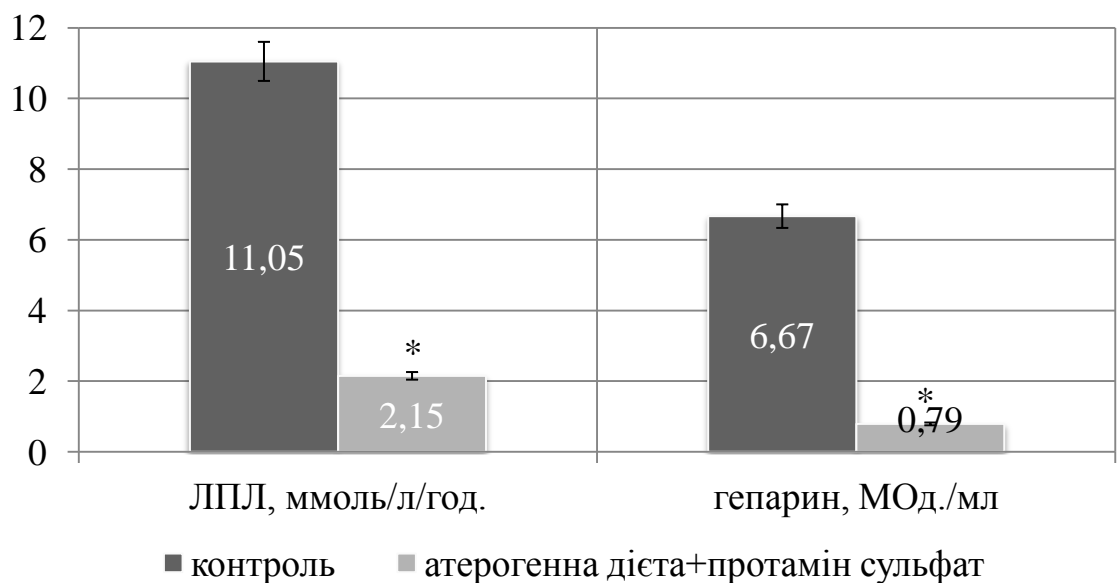
Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Наші дослідження показали, що ліпопротеїни були етерифіковані насиченими жирними кислотами в основному за рахунок пальмітинової і стеаринової кислот, і лише на решту – 37,13 % – припадав вміст мононенасичених та поліненасичених жирних кислот. Так, рівень олеїнової кислоти падав на 39,32 % порівняно з контрольними величинами.

Стан полієнових кислот характеризувався вираженим зниженням концентрації кислот ряду ω -6 та групи ω -3 кислот. У спектрі ω -6 ПНЖК найбільші зміни щодо контрольних даних спостерігалися з боку концентрації лінолевої кислоти, так, її рівень знижувався в 2,06 рази, в той час як рівень арахідонової кислоти зменшувалася на 40,86 %.

Зміни титру ω -3 ПНЖК носили аналогічний характер. Ступінь зниження рівня ЕПК склала 1,9 рази, в той час як концентрація ДГК зменшувалася в 3,14 рази відносно контрольної групи. Найменші зміни спостерігали в рівні α -ліноленої кислоти, де її концентрація зменшувалася в 1,3 рази.

При цьому слід зазначити, що ферментативна активність ЛПЛ у дослідній групі тварин зменшувалася більш ніж у 5 разів порівняно з контрольними даними, а вміст гепарину в плазмі знижувалася на порядок – в 8,4 рази і носив слідові величини (рис. 7.2).



Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно контролю.

Рис. 7.2. Рівень ліпопротеїнліпази та гепарину в крові дослідних тварин.

Таким чином, проведені нами дослідження встановили, що при хронічній експериментальній гіпогепаринемії на тлі атерогенної дієти у тварин зміни ліпідного спектру носили атерогенний характер. Спостерігали значно виражену гіпертригліцеридемію та гіперхолестеринемію із збільшенням вмісту ХС ЛПНЩ і рівня ХС ЛПДНЩ на тлі різкого зниження концентрації антиатерогенних ХС ЛПВЩ відносно інтактних тварин. Достовірно збільшувалася сумарна концентрація насичених жирних кислот, при цьому кількість лінолевої та докозагексаєнової кислот було значно зниженим, що свідчило про виражений дефіцит поліненасичених жирних кислот.

Все вищенаведене дозволяє вважати, що порушення ліпідтранспортної системи, які проявлялися у вигляді дисбалансу між прямим і зворотнім транспортом холестерину, викликані зниженою ліполітичною активністю, можуть призводити до розвитку атеросклеротичних змін у судинній стінці. Звертає на себе увагу факт високої індивідуальної мінливості гепарину в організмі тварин.

Комплексний аналіз стану ліпідтранспортної системи при експериментальній гіперліпідемії виявив залежність вираженості атерогенного зсуву ліпідів плазми крові від концентрації гепарину в організмі. Так, максимальний рівень ЗХС відзначали в групі з мінімальним вмістом гепарину в плазмі крові, при цьому рівень гіперхолестеринемії у 1,3 рази був вище порівняно з групою тварин, які утримувалися на атерогенній дієті з незначним зниженням концентрації гепарину в крові (рис. 7.3).

Динаміка рівня ТГ носила аналогічний характер, максимальне збільшення вмісту відзначалося на тлі вираженої гіпогепаринемії яке складало 52,59 % відносно групи з помірною гіпогепаринемією.

Звертає на себе увагу факт зворотної залежності рівнів ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ від концентрації гепарину в досліджуваних групах, проте необхідно зазначити, що достовірних відмінностей між групами виявлено не було.

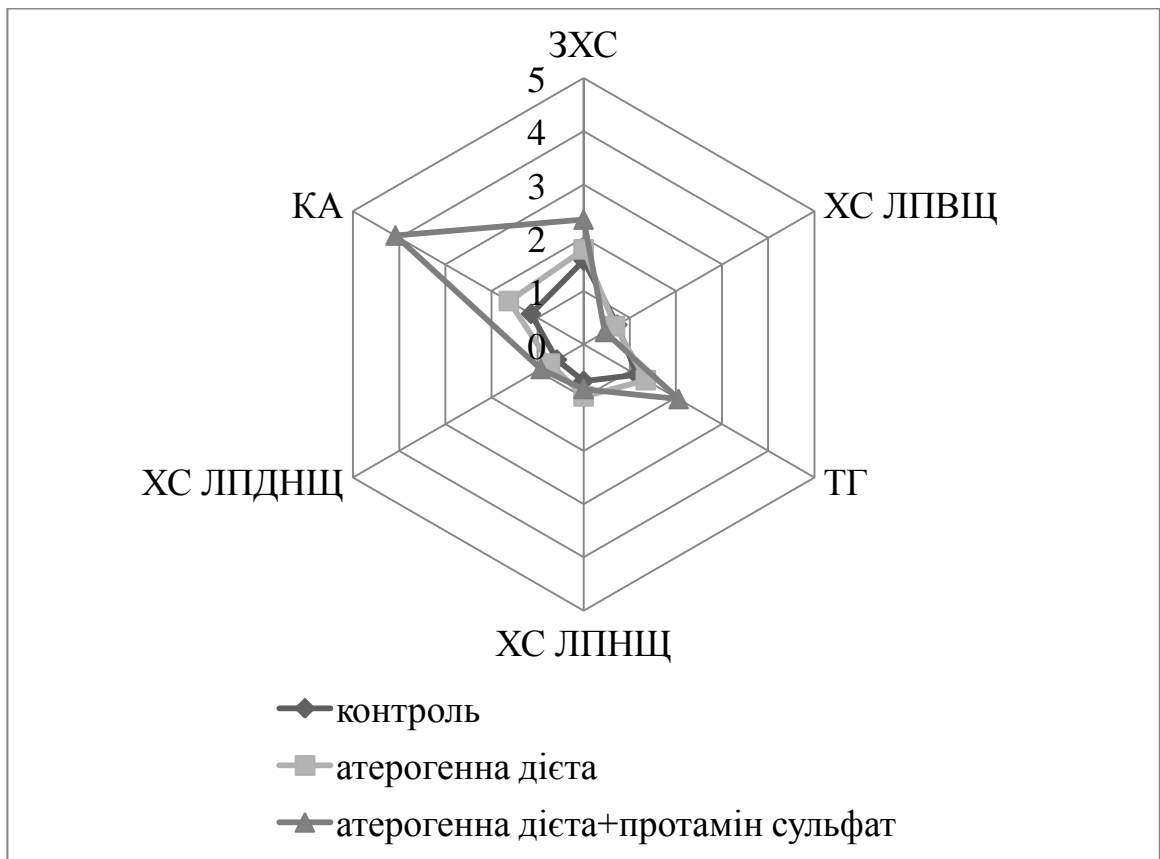


Рис. 7.3. Динаміка ліпідного складу крові щурів дослідних груп в залежності від рівня гепарину, ммоль/л.

З боку антиатерогенних ХС ЛПВЩ спостерігалось зниження рівня в усіх групах, але достовірних змін між групами не виявлено. При хронічній блокаді гепарину концентрація ХС ЛПВЩ падала в 1,48 рази відносно групи з помірним рівнем гіпогепаринемії.

Що стосується динаміки КА в дослідних групах, то найвищі його значення відзначені на тлі максимальної гіпогепаринемії в крові.

Таким чином, динаміка змін холестерину і його ліпідних фракцій при експериментальній гіперліпідемії з явищами гіпогепаринемії носила односторонній характер, а ступінь вираженості порушень залежала від вираженості дефіциту гепарину в плазмі крові. Порушення в ліпідному спектрі крові формувалися у вигляді переважного підвищення концентрації тригліцеридів і незначного зростання вмісту загального холестерину з паралельним зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності.

У змінах з боку жирнокислотного складу крові також відзначали залежність від рівня гепарину в організмі тварин. Спостерігали максимальне збільшення сумарного вмісту насичених жирних кислот в 1,67 рази в групі тварин з хронічною блокадою гепарину щодо групи з помірною гіпогепаринемією. При цьому найбільші зміни відзначали в концентрації пальмітинової кислоти (на 85,32 %), в той час як рівень стеаринової кислоти зростав на 49,52 % (рис. 7.4).

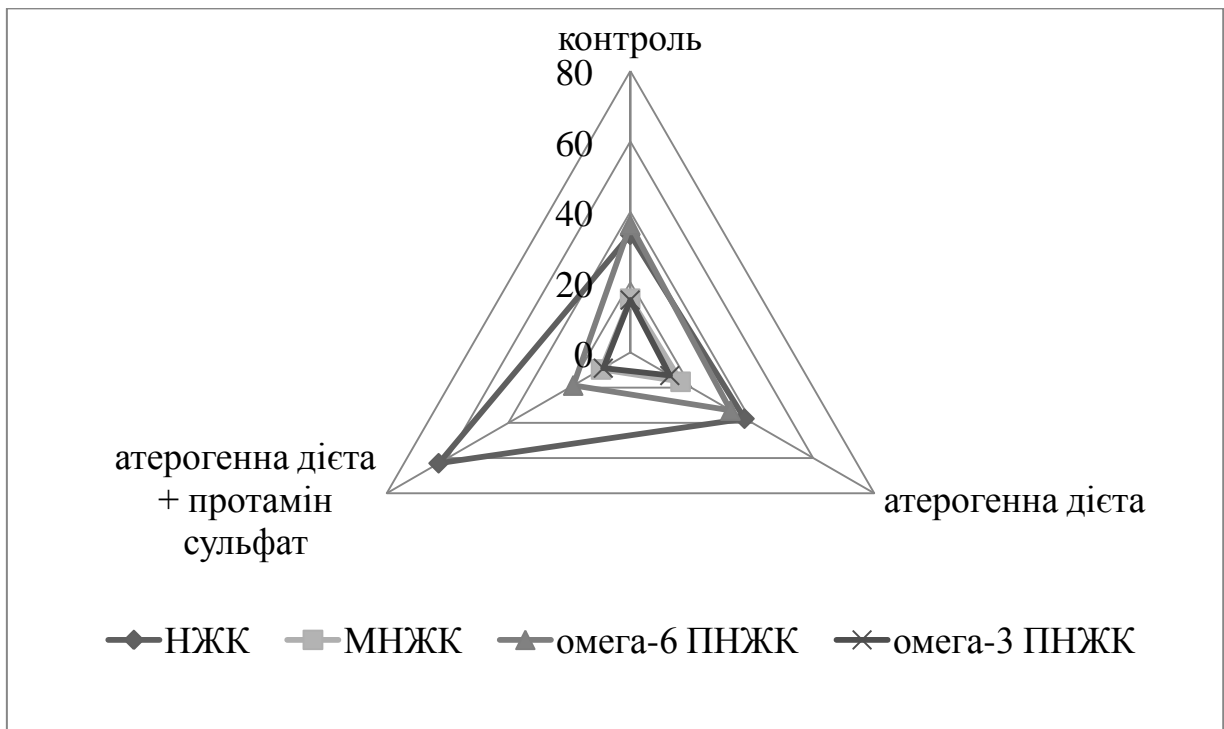


Рис. 7.4. Характеристика жирнокислотного складу крові щурів дослідних груп в залежності від рівня гепарину, %.

Динаміка мононенасичених жирних кислот була різноспрямованою. Так, при вираженій гіпогепаринемії виявляли зниження рівня олеїнової кислоти в 1,74 рази відносно групи з незначним зниженням вмісту гепарину, в той час як в даній групі відзначалася тенденція до збільшення рівня олеїнової кислоти відносно контрольних показників.

Істотні проатерогенні зрушення спостерігали в динаміці полієнових кислот ряду ω -6. Вміст лінолевої кислоти зменшувався в 2 рази при мінімальному рівні гепарину щодо групи тварин з експериментальною

гіперліпідемією. Виявляли зміни з боку концентрації арахідонової кислоти, які носили односпрямований характер, але мали різну ступінь вираженості в залежності від концентрації гепарину в крові тварин і були максимальними – 27,51 % – при штучній гіпогепаринемії.

Виражені зрушення у фракційному складі ω -3 полієнових жирних кислот полягали у зниженні вмісту, як суми, так і окремих видів кислот. Так, найбільший ступінь падіння спостерігали в відношенні концентрації ДГК, де рівень зменшувався в 2,25 рази, в той час як вмісту ЕПК знижувалася на 42,85 %, а титр α -линоленової кислоти падав на 28,24 %.

Таким чином, представлені результати свідчили про значні зміни кількісного і якісного складу жирних кислот в залежності від рівня гепарину в крові, що характеризувало стан їх утилізації і супроводжувалося збільшенням вмісту насичених жирних кислот на тлі достовірного зниження рівня ω -3 поліненасичених. На нашу думку, ці зміни є одним з патогенетичних механізмів атеросклеротичного ураження судин, оскільки зсув у фракційному складі полієнових жирних кислот може викликати негативні ефекти внаслідок утворення оксиліпінів з вазоконстрикторними, тромботичними і запальними властивостями і призводити до дисфункції ендотелію.

Для вивчення потенційних можливостей ліпідтранспортної системи в умовах гіпергепаринемії досліджували ліпідний профіль і жирнокислотний склад крові тварин з експериментальною гіперліпідемією на тлі хронічного введення гепарину.

Оцінивши характер змін ліпідограми у тварин дослідної групи, констатували зниження вмісту в крові рівня ЗХС на 14,65 % у порівнянні з контрольними даними (табл. 7.5).

Поряд з цим спостерігали зміни концентрації холестерину у фракціях ЛПНЩ та ЛПДНЩ – вміст їх зменшувалася на 5,02 % і на 13,73 %, відповідно. Що стосується концентрації ТГ, то відмічали зниження його вмісту на 8,7 % порівняно з контрольними даними.

Таблиця 7.5.

Показники ліпідного обміну щурів з гіперліпідемією при хронічному введенні гепарину, ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n = 10)	Атерогенна дієта + гепарин (n = 25)
ЗХС, ммоль/л	1,57±0,31	1,34±0,54
ТГ, ммоль/л	1,15±0,03	1,05±0,03
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,73±0,04	0,86±0,10
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,69±0,05	0,60±0,04
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,58±0,02	0,51±0,03*
КА, од.	1,14±0,14	0,56±0,08*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Збільшення рівня ХС ЛПВЩ було помірним – на 17,81 % і проявлялося у вигляді тенденції у порівнянні з даними контрольної групи. Такі сприятливі зміни супроводжувалися виразним зменшенням атерогенного потенціалу крові, а саме рівень КА знижувався в 2,04 рази.

Аналіз отриманих даних свідчив про антиатерогенну направленість стану ліпідтранспортної системи в даній групі на фоні надлишкової концентрації гепарину в плазмі крові, що проявлялося у вигляді гіпотригліцеридемії та гіпохолестеринемії із збільшенням кількості ХС ЛПВЩ.

При дослідженні жирнокислотного складу плазми крові тварин в групі з хронічним введенням гепарину відзначали зниження рівня насичених жирних кислот при незначному підвищенні рівня мононенасичених (табл. 7.6). Так, рівень пальмітинової кислоти в дослідній групі зменшувався на 7,55 %, а концентрація стеаринової кислоти падала на 10,66 % порівняно з контрольними даними.

Таблиця 7.6.

Жирнокислотний склад крові щурів з гіперліпідемією
при хронічному введенні гепарину, ($M \pm m$)

Показники, %	Контрольна група (n = 10)	Атерогенна дієта + гепарин (n = 25)
Пальмітинова	15,11±1,16	13,97±1,24
Стеаринова	18,39±2,03	16,43±1,75
Олеїнова	15,33±0,27	16,12±0,68
Арахідонова	10,94±0,73	11,16±0,63
Лінолева	25,38±0,84	26,13±0,67
α -ліноленова	9,35±0,44	9,84±0,32
Ейкозапентаєнова	0,13±0,01	0,17±0,02*
Докозагексаєнова	5,46±0,26	6,18±0,17*

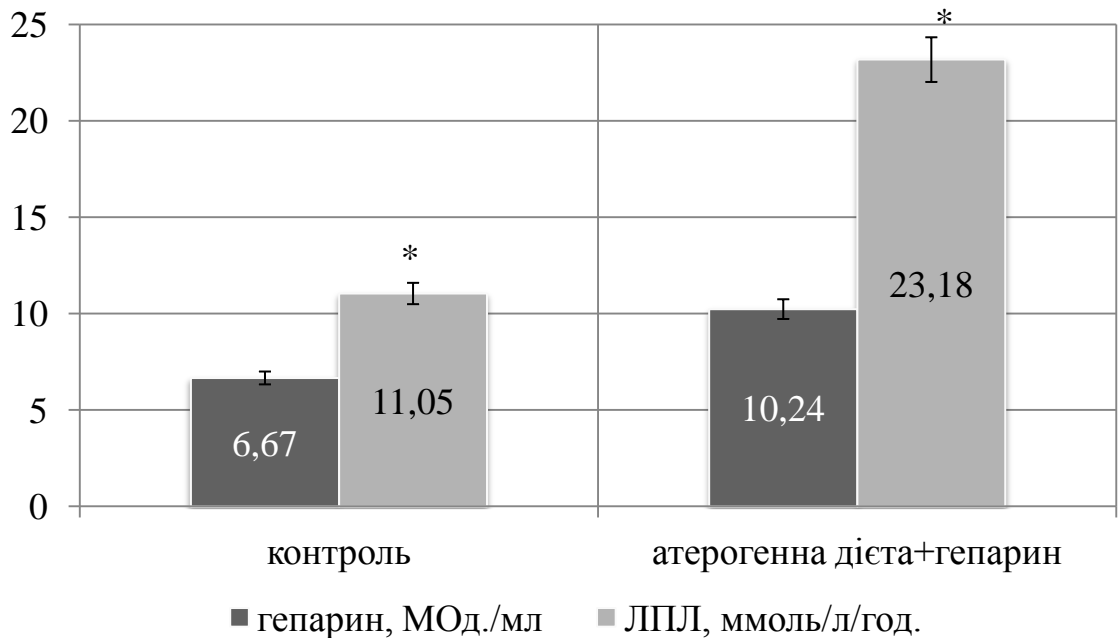
Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

З боку вмісту олеїнової кислоти спостерігали тенденцію до зростання, яка становила 5,15 % по відношенню до інтактним тваринам.

У класі ω -6 поліненасичених жирних кислот спостерігали збільшення сумарної кількості в порівнянні з контрольними величинами до 37,29±1,30 % проти 36,32±1,57 %. Слід зауважити, що при цьому частка кожної з кислот була однаковою, так рівень арахідонової кислоти збільшувався на 2,01 %, а концентрації лінолевої кислоти зростала на 2,95 % від показників тварин контрольної групи.

Певні особливості спостерігали в групі ω -3 полієнових кислот. Незважаючи на збільшення сумарної кількості цих кислот, зміна відбувалися в основному за рахунок достовірного збільшення ЕПК та ДГК ($p < 0,05$), в той час як рівень α -ліноленової кислоти змінювався недостовірно.

При цьому концентрація гепарину в крові була вірогідно вищою на 46,47 % за контрольні величини, що дозволяє говорити про розвиток стійкої гіпергепаринемії в експериментальній групі тварин (рис. 7.5).



Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Рис. 7.5. Рівень ліпопротеїнліпази та гепарину в крові дослідних тварин.

В дослідній групі відмічали вірогідне збільшення ферментативної активності ЛПЛ, яке складало 109,77 %, що і обумовлювало, на нашу думку, розвиток дисліпідемії антиатерогенного генезу, яка проявлялася тенденцією до гіпохолестеринемії та гіпотригліцеридемії, підвищенням рівня антиатерогенних фракцій холестерину на фоні зниження рівня насичених жирних кислот та вірогідного збільшення вмісту ω -3 полієнових жирних кислот.

Таким чином, проведені дослідження встановили, що підвищення рівня гепарину при хронічному йому введенні на фоні атерогенної дієти призводять до активації ліпопротеїнліпази, забезпечуючи тим самим адекватний ліполіз, і не дозволяє розвиватися атерогенним зрушенням з боку ліпідтранспортної системи. Свідченням тому служать гіпотригліцеридемії та гіпохолестеринемії, які реалізуються в вірогідному зниженні також холестерину в складі

атерогенних фракцій ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, тоді як рівень ліпопротеїнів високої щільності збільшувався відносно контрольних величин. Відзначали підвищення пулу поліненасичених жирних кислот на тлі зниження рівня насичених.

7.2. Особливості структурно-функціонального стану судин та тучних клітин брижі щурів при експериментальній гіперліпідемії

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення морфофункціонального стану брижі і судин у тварин при експериментальній гіперліпідемії на тлі гіпергепаринемії та гіпогепаринемії.

7.2.1. Структурно-функціональна характеристика тучних клітин брижі та її судин у щурів при експериментальній гіперліпідемії. При макроскопічному дослідженні брижа інтактних щурів прозора, однорідна. Судини брижи тонкостінні, помірного кровонаповнення.

Мікроскопічне дослідження судин брижі тварин контрольної групи показало суцільну ендотеліальну вистілку, ендотеліоцити плоскі, ядра їх плоскувато овальні. В артеріях середня оболонка була рівномірною за шириною, суцільною. У капілярах ендотелій суцільний, клітини його плоскі, базальна мембрана тонка, щільна, однорідна. Суданом чорним В клітини ендотеліоцитів не забарвлювалися.

Відзначали, що власне брижа інтактних тварин утворена мезотеліоцитами – клітинами поліморфної форми з великим округлим ядром, помірно пофарбованим. Злущені мезотеліоцити мали маленьке, темне, округле ядро, в цитоплазмі спостерігали нечисленну зернистість. Мало місце небагато чисельні фібробласти з невеликими темними витягнутими ядрами. Поблизу них в

невеликій кількості відзначали темні фіброзні волокна. У клітинному пулі брижі відмічали 68,5 % – мезотеліоцитів, 6,5 % – фібробластів, 11,0 % – базофілів та 13,9 % – лімфоїдних елементів. Крім цього, в клітинному пулі брижі визначали тучні клітини, локалізовані ближче до судин.

Популяція тучних клітин (ТК) брижі характеризувалася поліморфністю у інтактних тварин. Форми і розміри клітин варіювали. Якісне забарвлення ТК виявило скупчення з 2-4 великих клітин овальної форми навколо судин брижі. Групи цих клітин зустрічалися з помірною частотою, а також в поле зору потрапляли і окремі аналогічні клітини. Слід зазначити, що забарвлення ядра було інтенсивним і мало досить велику кількість включень у вигляді зерен. Зерна мали середній розмір.

Аналіз субпопуляційного складу тучних клітин виявив у тварин інтактної групи переваження клітин з сильним (тип А) і помірним ступенем грануляційного насичення (тип Б), в той час як рівень клітин зі слабкою ступенем (тип С) був достовірно нижче (рис. 7.6).

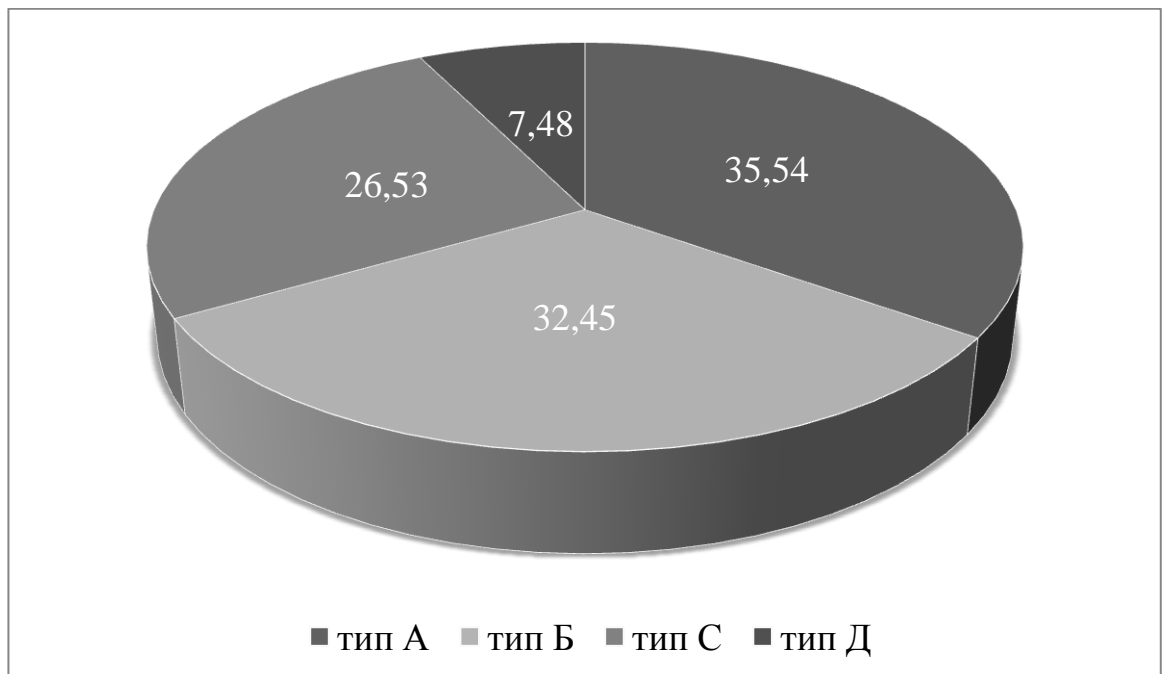
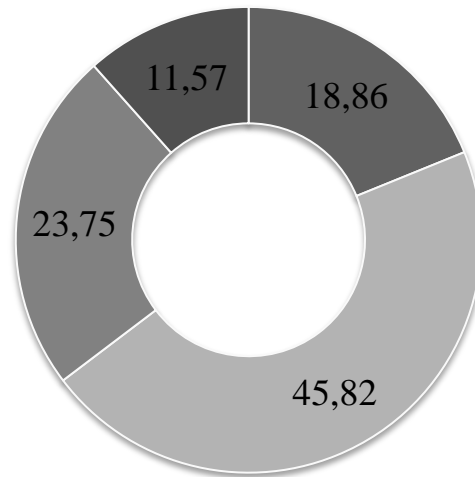


Рис. 7.6. Якісний склад тучних клітин в популяції тварин контрольної групи, %.

Мінімальну частку в субпопуляції тучних клітин склали клітини типу Д (з дуже слабким ступенем насичення).

Дане співвідношення ТК відбивалося на рівні індексу насичення, який становив $1,94 \pm 0,53$ ум. од. в контрольній групі тварин. Індекс дегрануляції при цьому складав $1,23 \pm 0,06$ ум. од. Слід зазначити, що в основному в популяції зустрічалися ТК зі слабкою та помірною ступенем дегрануляції (рис. 7.7).



■ 0 ступінь ■ 1 ступінь ■ 2 ступінь ■ 3 ступінь

Рис. 7.7. Співвідношення тучних клітин в залежності від ступеню дегрануляції у інтактних щурів, %.

При макроскопічному дослідженні брижі щурів з експериментальною гіперліпідемією відмічали її однорідність та прозорість. На відміну від інтактних тварин, по ходу великих брижових судин мали місце відкладення значних кількостей білого, пухкого жиру. Судини через що проглядалися відносно слабо.

Мікроскопічні дослідження брижі підтверджували наявність дуже значних скупчень пінистих ліпоїдоцитів, які у вигляді муфт були зібрані навколо великих і середніх судин. При мікроскопії брижових судин встановлено, що ендотеліальна вистілка судин різних діаметрів та капілярів мала невеликі дефекти. Спостерігали набряклі ендотеліоцити, які мали овально-округлі ядра. У великих судинах еластична мембрана місцями була

фрагментована, місцями хвиляста. При фарбуванні суданом чорним В ендотеліоцити та середній шар стінки судин мали слабо синє забарвлення.

Відзначали, що власне брижа була утворена мезотеліоцитами – епітеліальними клітинами поліморфної форми з великими округлими ядрами, межі яких нечіткі. Відмічали візуально більшу кількість слищених мезотеліоцитів, ніж у інтактних тварин, в яких при фарбуванні суданом чорним В виявляли невелику кількість синіх крапель. Ядра слищених клітин були невеликі, пофарбовані темно. У брижі піддослідних тварин даної групи на відміну від інтактних тварин визначали поля з підвищеною кількістю фібробластів і темних фіброзних волокон, в яких також визначали базофіли і макрофаги (рис. 7.8).

У клітинному пулі брижі тварин даної групи визначали мезотеліоцитів 62,5 %, лімфоїдних елементів – 23,9 %, базофілів – 9,0 % та 4,6 % фібробластів. Крім того навколо судин визначали скупчення тучних клітин, при цьому окремі тканинні базофіли знаходилися на віддалі від судин (рис. 7.9.). Клітини в основному були великих розмірів, округлої форми з великими соковидними ядрами.

При атерогенній дієті у тварин виявили вірогідне збільшення в 1,27 рази кількості клітин з підвищеним вмістом гепарину (тип А) при одночасному зниженні на 16,39 % популяції клітин з малим вмістом гранул (тип С) порівняно з інтактними тваринами (табл. 7.7).

Таблиця 7.7.

Якісний склад популяції тучних клітин в дослідних групах, % (M ± m)

Група дослідження	тип А	тип Б	тип С	тип Д
Інтактні тварини	33,54±3,27	32,45±2,48	26,53±2,17	7,48±1,33
Атерогенна дієта	42,46±3,15*	30,98±2,71	19,63±1,92*	6,93±1,48

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

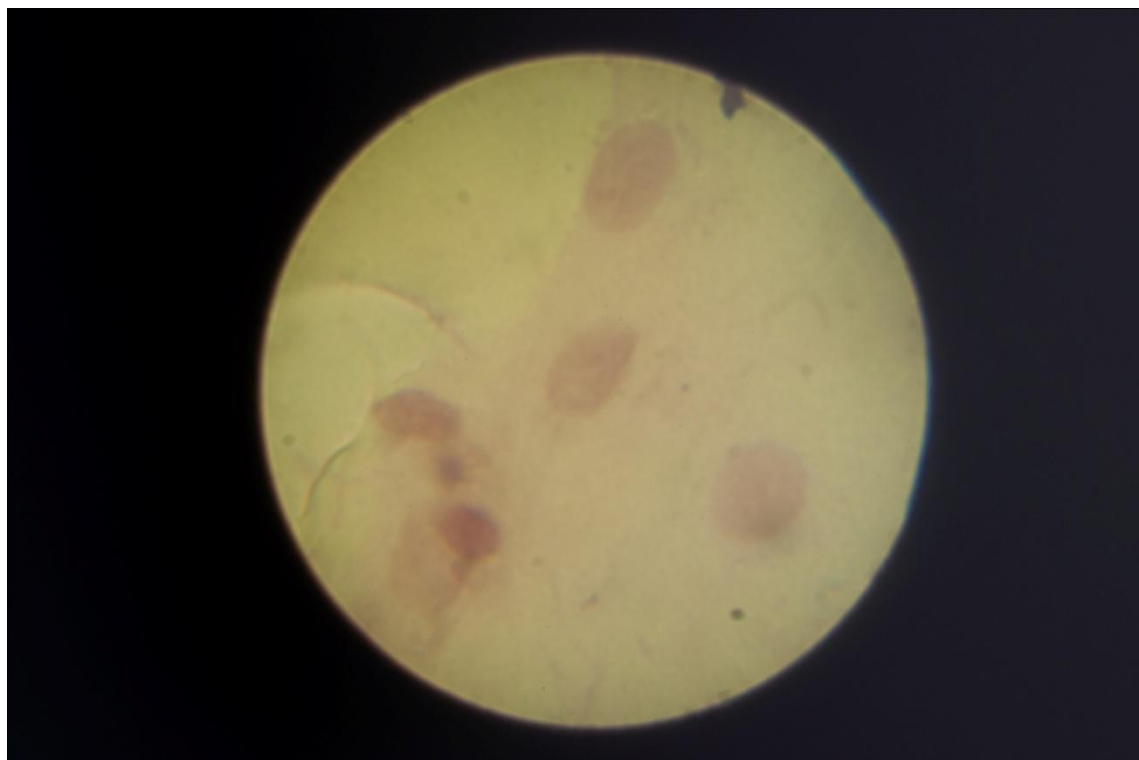


Рис. 7.8. Брижа щура з моделлю гіперліпідемії. Скупченість базофілів.
Забарвлення : гематоксилін-еозин. Збільшення : х 400.

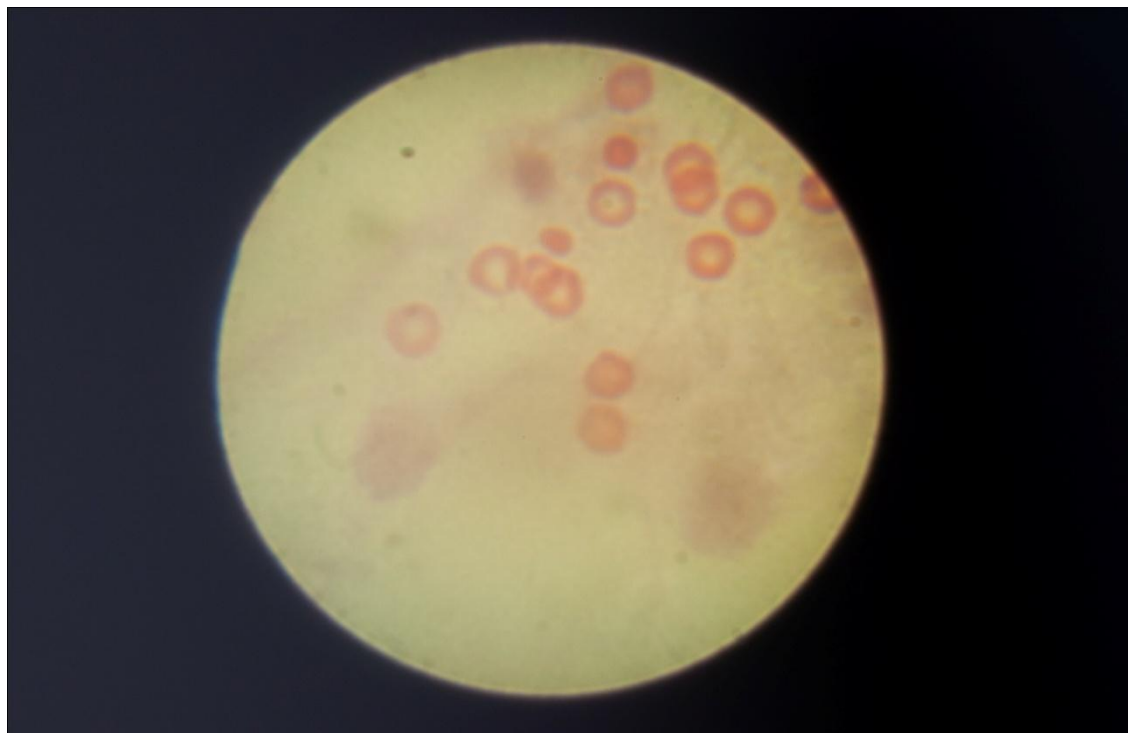


Рис. 7.9. Брижа щура з моделлю гіперліпідемії.
Еритроцити, жирові клітини, базофіли.
Забарвлення : гематоксилін-еозин. Збільшення : х 400.

При цьому морфологічних перебудов з боку популяції тучних клітин типів Б та Д не спостерігали.

Співвідношення клітин різного ступеня дегрануляції свідчили про процеси активного синтезу і накопичення гепарину (табл. 7.8). Так, відзначали збільшення кількості клітин з неактивною ступенем дегрануляції в 1,42 рази порівняно з інтактними тваринами, в той час як клітини зі слабкою, помірною і сильним ступенем дегрануляції були в межах контрольних даних.

Таблиця 7.8.

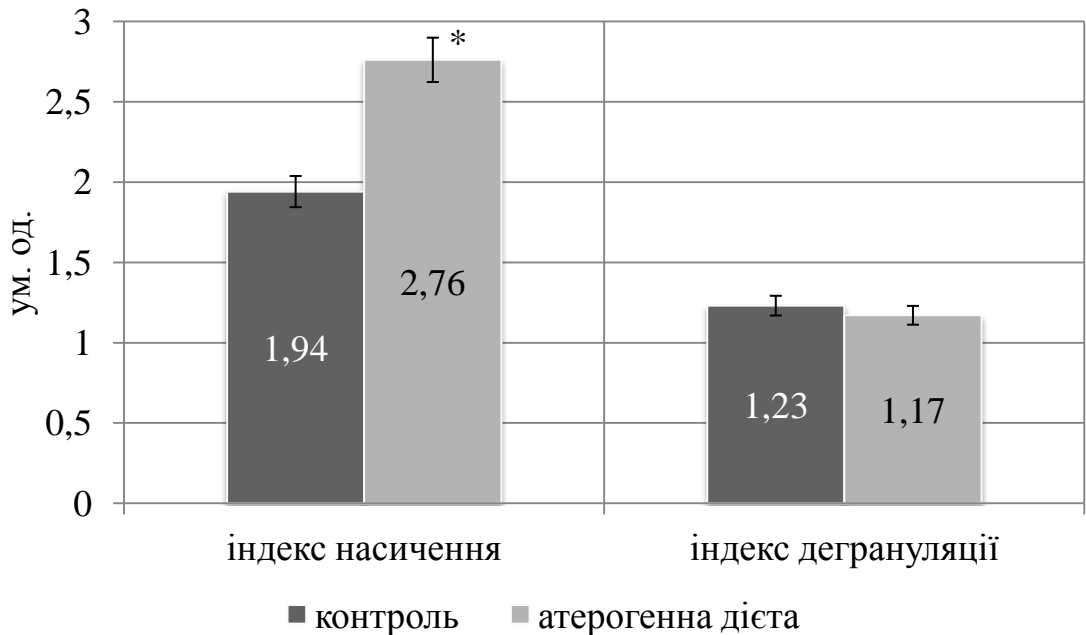
Співвідношення тучних клітин в популяції в залежності від ступеню дегрануляції в дослідних групах, %, (M ± m).

Групи дослідження	Ступінь дегрануляції			
	0	1	2	3
Інтактні тварини	18,86±1,36	45,82±2,43	23,75±1,57	11,57±0,67
Атерогенна дієта	26,73±1,27*	42,69±1,75	20,15±1,13	10,43±0,54

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Підтвердженням активного синтезу біологічно активних амінів був індекс насичення, який збільшувався на 147,27 % порівняно з контрольними даними. При цьому індекс дегрануляції залишався порівняно з величинами у інтактної групи (рис. 7.10).

Таким чином, результати експерименту встановили, що тривале ліпідне навантаження призводить до підвищення секреторної активності тканинних базофілів та збільшення їх кількості. З одного боку, це можна розглядати як компенсаторно-приспосувальну реакцію на надлишковий вміст ліпідів в крові, оскільки масивна секреція триптазо- та/або хімазо-гепаринового комплексів з гранул тучних клітин сприяють зв'язуванню ХС ЛПНЩ, що є одним з антиатерогенних механізмів [6,17,19].



Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Рис. 7.10. Динаміка індексів насичення та дегрануляції в дослідних групах тварин.

З іншого боку, саме зміни ліпопротеїнового складу крові потребують надмірної ліпопротеїнліпазної активності, котра, як відомо, регулюється гепарином, що і спричиняє зміни в функції мастоцитів.

Ми вважаємо, що саме природна посилена секреторна активність тучних клітин та підвищений титр гепарину в плазмі крові обумовлюють адаптацію щурів до харчових ліпідних навантажень, що не дозволяє відтворити в експерименті адекватну клініці модель атеросклерозу у щурів.

У наступній експериментальній групі тварин, які на фоні атерогенної дієти отримували протамін сульфат, макроскопічне дослідження брижі не виявило грубих змін.

Брижа в цілому прозора, однорідна, хоча зустрічали ділянки, на яких вона мала трохи мутнувату прозорість. Навколо великих і середніх судин відмічали масивні, пухкі скупчення білосоватої жирової тканини.

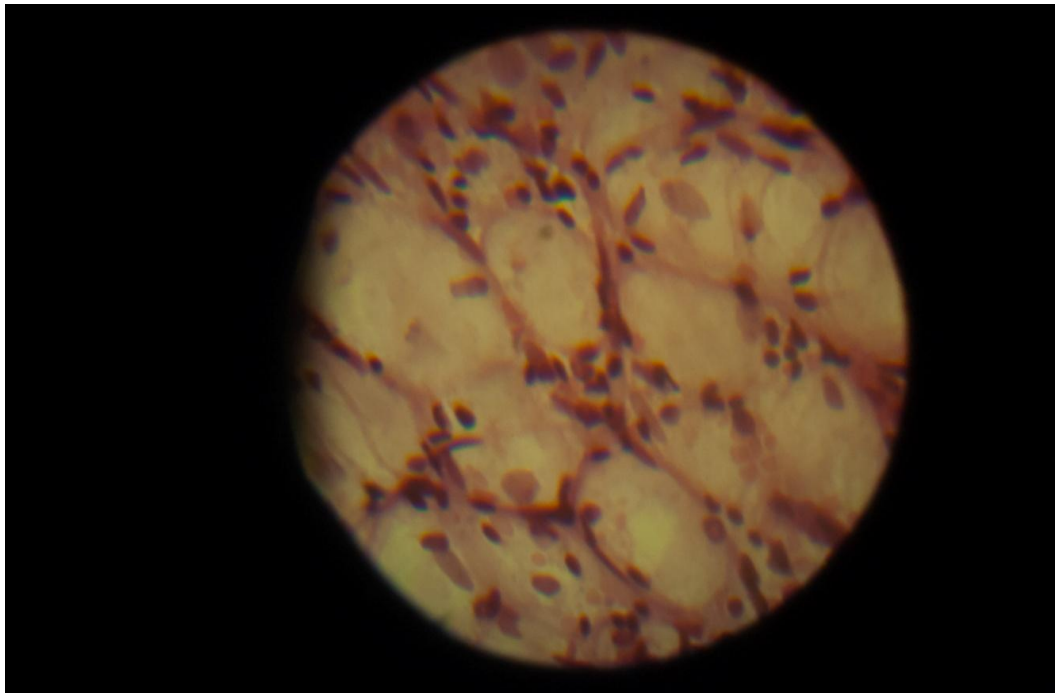


Рис. 7.11. Брижа щура з моделлю гіперліпідемії на тлі хронічного введення протамін сульфату. Група ліпоцидів в брижі. Забарвлення : гематоксилін-еозин. Збільшення : х 400.

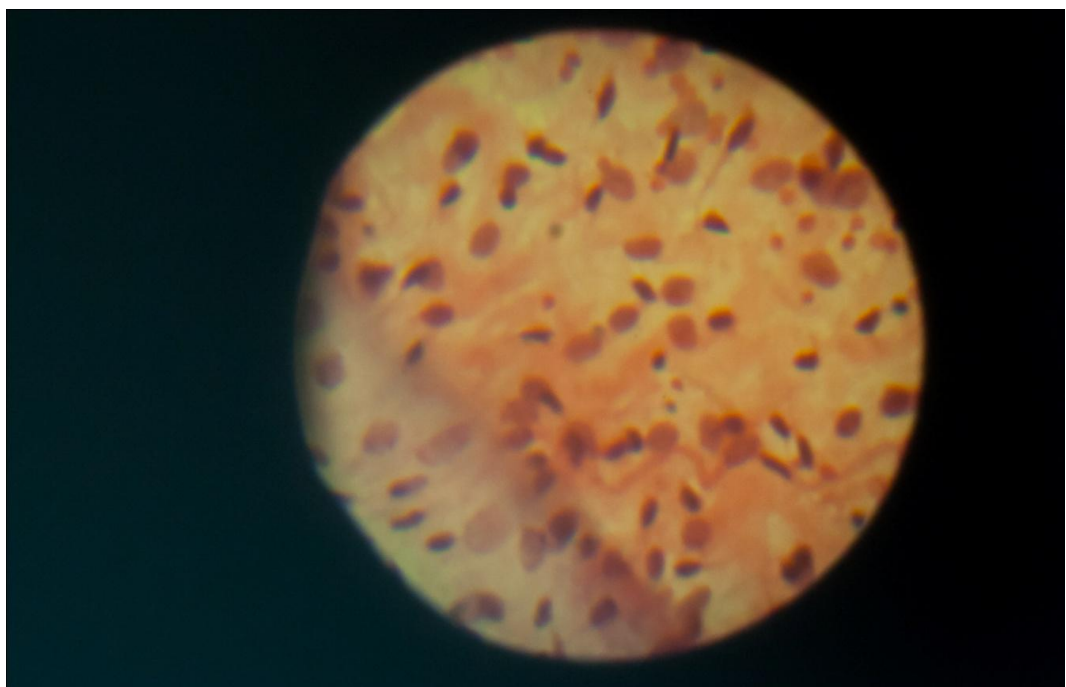


Рис. 7.12. Брижа щура з моделлю гіперліпідемії на тлі хронічного введення протамін сульфату. Тучні клітини, лімфоцити, епітеліюцити. Забарвлення : гематоксилін-еозин. Збільшення : х 400.

Детальне мікроскопічне дослідження судин брижі показало, що в ендотеліальній вистілі є невеликі дефекти, ядра ендотеліоцитів округлі, набряклі, цитоплазма слабо базофільна, мутнувата. Зовнішня мембрана капілярів щільна, однорідна. Навколо судин крупного калібру відзначалися скупчення пінистих жирових клітин і пухко розташовані нечисленні фіброзні волокна (рис. 7.11). При фарбуванні суданом чорним В ендотеліоцити пофарбовані в синій колір, що може свідчити про накопичення в них значної кількості ліпопротеїнів.

Також зустрічалися однорідні включення, слабо базофільні при фарбуванні гематоксиліном-еозином і помірно блакитного кольору – при забарвленні суданом чорним В, що дозволяє говорити про просочування судинної стінки ліпідами.

Оцінка співвідношення елементів клітинного пулу брижі не виявляла його відмінностей від таких у тварин, які не отримували протамін сульфат.

У тварин експериментальної групи при хронічному введенні протамін сульфату виявляли тучні клітини великі, округлі з великим гомогенним ядром, блідо забарвленою цитоплазмою, що містять поодинокі невеликі, темні зерна. Розташовувалися вони, в основному, навколо судин і були зібрані в групи по 2-3 штуки, при цьому ці групи розташовувалися на значній відстані один від одного (рис. 7.12).

Аналіз складу субпопуляції тучних клітин показав різке зниження частки клітин з сильною ступенем насичення (тип А) на 79,45 % відносно контрольних даних, що відбувалося на тлі збільшення кількості клітин типу Д – з дуже слабким ступенем насичення – в 2,66 рази, ($p < 0,05$) і тенденції до підвищення кількості клітин типу С (табл. 7.9). Що стосується пулу клітин типу Б, то їх кількість залишалася на рівні показників інтактної групи.

Індекс насичення при цьому зменшувався в 2,25 рази ($0,86 \pm 0,09$ проти $1,94 \pm 0,12$) порівняно з контрольними даними.

Таблиця 7.9.

Якісний склад популяції тучних клітин в дослідних групах, %, (M ± m)

Група	тип А	тип Б	тип С	тип Д
Інтактні тварини	33,54±3,27	32,45±2,48	26,53±2,17	7,48±1,33
Атерогенна дієта + протамін сульфат	18,69±2,09*	30,37±2,52	31,06±2,19	19,88±2,46*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Якісна оцінка тучних клітин за ступенем дегрануляції виявила вірогідне збільшення на 30,22 % клітин з тотальною дегрануляцією на тлі зменшення в 1,66 рази клітин з помірним ступенем дегрануляції порівняно з інтактними тваринами (табл. 7.10). Звертав на себе увагу факт вірогідного збільшення кількості неактивних клітин на 96,77 % по відношенню до контрольної групи.

Таблиця 7.10.

Співвідношення тучних клітин в популяції в залежності від ступеню дегрануляції в дослідних групах, %, (M ± m)

Групи дослідження	Ступінь дегрануляції			
	0	1	2	3
Інтактні тварини	18,86±1,36	45,82±2,43	23,75±1,57	11,57±0,67
Атерогенна дієта + протамін сульфат	37,11±2,43*	27,44±1,38*	20,37±1,24	15,08±0,17*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Відмічали, що зміни в популяції тучних клітин відносно ступеня дегрануляції приводили до зменшення в 1,27 рази індексу дегрануляції (0,97±0,06) проти (1,23±0,10) ум. од. відносно показників інтактних тварин.

Збільшення ступеня дегрануляції тучних клітин, на наш погляд, може свідчити про «авральну» спробу вирішення проблем на клітинному рівні. При

цьому відзначали вірогідне зменшення кількості зрілих тучних клітин, яке мало зворотну пропорційність по відношенню до різкого збільшення їх функціональної активності. Збільшення випадків тотальної дегрануляції, на нашу думку, може свідчити про ступінь декомпенсації адаптаційних можливостей популяції тучних клітин.

Треба зауважити, що синтез біологічно активних речовин і процеси дегрануляції є енергоємними процесами, стимулюючими тучні клітини до споживання кисню, що при нестачі кисню або падіння його концентрації буде призводити до пригнічення функції тучних клітин, і як наслідок – до зниження компенсаторних можливостей.

Слід зазначити, що зниження секреції тучними клітинами гепарину і біологічно активних речовин може служити критерієм розвитку порушень ліпідтранспортної системи та запального процесу, який спостерігається при атеросклерозі.

В цілому можна стверджувати, що хронічне введення протамін сульфату при штучній гіперліпідемії викликало дефіцит гепарину, що сприяло більш вираженому депонуванню ліпопротеїнів у брижі піддослідних тварин, обумовлене зниженням ферментативної активності ліпопротеїнліпази та призводило розвитку порушення в ліпідтранспортній системі атерогенної спрямованості.

Макроскопічне дослідження брижі щурів експериментальної моделі гіпергепаринемії на тлі атерогенної дієти виявило її щільність, однорідність, прозорість. У щурів даної групи не спостерігали відкладення пухкого білястої жиру навколо судин, хоча судини візуально з потовщеною зовнішньою оболонкою. При цьому вона не набувала жовтувате забарвлення.

При мікроскопічному дослідженні капіляри брижі щурів даної дослідної групи з щільною однорідною базальною мембраною. Ендотелій набряклий, ядра округлі, цитоплазма слабо базофільна. В капілярах, а особливо в судинах середнього калібру спостерігалися невеликі поодинокі дефекти ендотеліальної вистилки. В судинах середнього калібру еластична оболонка частково

фрагментована, в цих ділянках волокна хвилеподібні. Навколо судин невеликі скупчення лімфоїдних елементів і поодинокі ліпоцити. Останні невеликих розмірів. Навколо судин і на невеликій відстані від них окремі і групами по 4-5 штук – тучні клітини.

Власне брижа представлена мезотеліоцитарним моношаром і щільною базальною мембраною. Мезотеліоцити з великими овально-округлими ядрами гомогенної структури. Слущених клітин мало, ядра їх невеликі, темні, округлі.

Відзначали зміни у клітинному пулі брижі дослідних тварин співвідношення клітинних елементів. Так, епітеліоцитів було до 78,0 % від загального числа клітин, базофіли становили 8,3 % популяції, число тучних клітин зростало, і вони становили 3,85 % популяції. Лімфоїдних елементів було 8,78 %, а фібробласти зустрічали в одиничній кількості. До поля зору потрапляли тучні клітини, цитоплазма яких упакована дуже щільно досить великими гранулами. Характерним для тучних клітин брижі щурів даної експериментальної групи було неоднакова кількість гранул у цитоплазмі клітин і збільшене блідо-забарвлене ядро в них.

При фарбуванні на жири (суданом чорним В) ендотелій судин практично не забарлювався, а середня оболонка мала бліде світло-блакитне забарвлення.

Дослідження тучноклеточної популяції при гіперліпідемії з додатковим хронічним введенням гепарину показало, що в поле зору фіксували тучні клітини з яскраво інтенсивною забарвленістю. Переважали клітини зрілих форм, з великим, а деякі – з дуже великою кількістю включень. Розташовувалися вони вздовж судин групами по 4-5 клітин, при цьому ці групи розташовувалися на близькій відстані один від одного.

Морфофункціональний аналіз тучних клітин в популяції при штучній гіпергепаринемії на фоні атерогенної дієти виявив збільшення кількості тучних клітин типу А на 23,62 %, при цьому спостерігали тенденцію до збільшення кількості клітин зі слабким ступенем гранулярного насичення (тип С) на тлі зниження кількості клітин з помірним ступенем насичення (тип Б) майже на

40,63 % відносно даних контрольної групи (табл. 7.11). Кількість клітин з дуже слабким ступенем насичення була нижче контрольних величин в 3,5 рази.

Таблиця 7.11.

Якісний склад популяції тучних клітин в дослідних групах, %, (M ± m)

Група	тип А	тип Б	тип С	тип Д
Інтактні тварини	33,54±3,27	32,45±2,48	26,53±2,17	7,48±1,33
Атерогенна дієта + гепарин	59,16±2,16*	10,97±1,54*	27,74±2,35	2,13±1,17*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

Індекс насичення збільшувався в 1,8 рази і становив (3,54±0,62) ум. од. проти (1,94±0,54) ум. од. в контрольній групі.

Якісна оцінка тучних клітин за ступенем дегрануляції виявила вірогідне зменшення майже в 2 рази клітин зі слабким ступенем дегрануляції та на 36,22 % клітин з високим ступенем дегрануляції порівняно з інтактними тваринами (табл. 7.12). Одночасно з цим спостерігалось збільшення неактивних клітин майже в 2 рази і в 1,27 рази клітин з помірним ступенем дегрануляції порівняно з контролем.

Таблиця 7.12.

Співвідношення тучних клітин в популяції в залежності від ступеню дегрануляції в дослідних групах, %, (M ± m)

Групи дослідження	Ступінь дегрануляції			
	0	1	2	3
Інтактні тварини	18,86±1,36	45,82±2,43	23,75±1,57	11,57±0,67
Атерогенна дієта + гепарин	35,75±2,14*	26,71±2,18*	30,16±1,04	7,38±0,33*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни відносно показників контролю.

При цьому слід зазначити, що індекс дегрануляції був у межах контрольних величин, і склав $(1,12 \pm 0,63)$ ум. од. проти $(1,23 \pm 0,10)$ ум. од.

Підвищення кількості мастоцитів з високим ступенем насиченості при додатковому введенні гепарину дозволяє нам вважати, що тучні клітини мають можливість депонувати його при надлишковому надходженні до організму, що підтверджує існуюче припущення [5,78,119].

Таким чином, за нашими даними, гепарин секретується у відповідь на харчове навантаження і є незалежним чинником, який посилює ліполіз в результаті вивільнення із ендотелію судин в кровообіг молекул ліпопротеїнліпази.

Отже, наші дослідження показали, що при експериментальній гіпергепаринемії компенсаторно збільшується кількість тучних клітин, в яких процеси секреції гепарину вже стимульовані. Тому додаткове введення гепарину на тлі атерогенного режиму харчування справляло позитивний вплив на ліпідний спектр крові, а саме, зменшувались атерогенні ознаки переважно за рахунок падіння рівня ХС ЛПНЩ в крові, що обумовлено зв'язуванням їх гепарином, а також активацією безпосередньо ліпопротеїнліпази на тлі збільшення фракції ХС ЛПВЩ.

7.2.2. Структурно-функціональна характеристика аорти у щурів при експериментальній гіперліпідемії. При макроскопічному дослідженні аорти інтактних щурів вона являла собою білясто-сірувате трубку, пружну на дотик. Візуально внутрішня поверхня аорти гладка, блискуча, білувато-жовтуватого кольору.

При мікроскопічному дослідженні чітко визначалася тришарова структура стінки аорти. Внутрішня оболонка була представлена суцільним

монослоєм плоских клітин з овальним темним ядром та блідо еозинофільною цитоплазмою (ендотеліоцити). Місцями ендотеліоцити утворювали «напливи» складаються з декількох хаотично розташованих ендотеліоцитів. Середня оболонка представлена численними, суцільними, злегка хвилеподібними еластичними мембранами. Мембрани досить щільно упаковані. Визначалися групи гладком'язових волокон. Зовнішня оболонка представлена фіброзними волокнами і нечисленними фібробластами. В цій оболонці зустрічаються дрібні судини зі стінкою звичайного зовнішнього вигляду.

При фарбуванні суданом чорним В зовнішній оболонці і в проміжках між еластичними мембранами визначалися ділянки блідо-блакитного забарвлення.

Макроскопічне дослідження внутрішньої поверхні аорти тварин з експериментальною гіперліпідемією виявило, що вона була блискуча, гладка, рівна. В районі черевного відділу і у верхній частині грудного відділу візуально визначались ділянки, забарвлення яких відрізнялася від норми.

Якщо внутрішня поверхня аорти в цілому мала забарвлення кольору слонової кістки, то зазначені ділянки, розміри яких не перевищували діаметр шпилькової головки, мали жовтувато-коричневий колір. Пальпаторно – аорта у тварин цієї експериментальної групи пружно-щільна.

При мікроскопічному дослідженні пошарова організація аорти не змінена. Шари чітко диференціюються один від одного. Інтиму представлена суцільним шаром ендотеліоцитів, більшість з них з плоскими овальними ядрами. Однак цитоплазма слабо базофільна, млистій (рис. 7.13).

Зустрічаються ендотеліоцити з набряклими округлими ядрами, базофільною мутною цитоплазмою. Такі ендотеліоцити розташовуються в тих місцях, де макроскопічно має місце зміни її кольору. Тут же має місце злушчування частини ендотеліоцитів і заміна їх гомогенними масами (рис. 7.14). Описані «напливи» у інтактних тварин зустрічалися вкрай рідко.

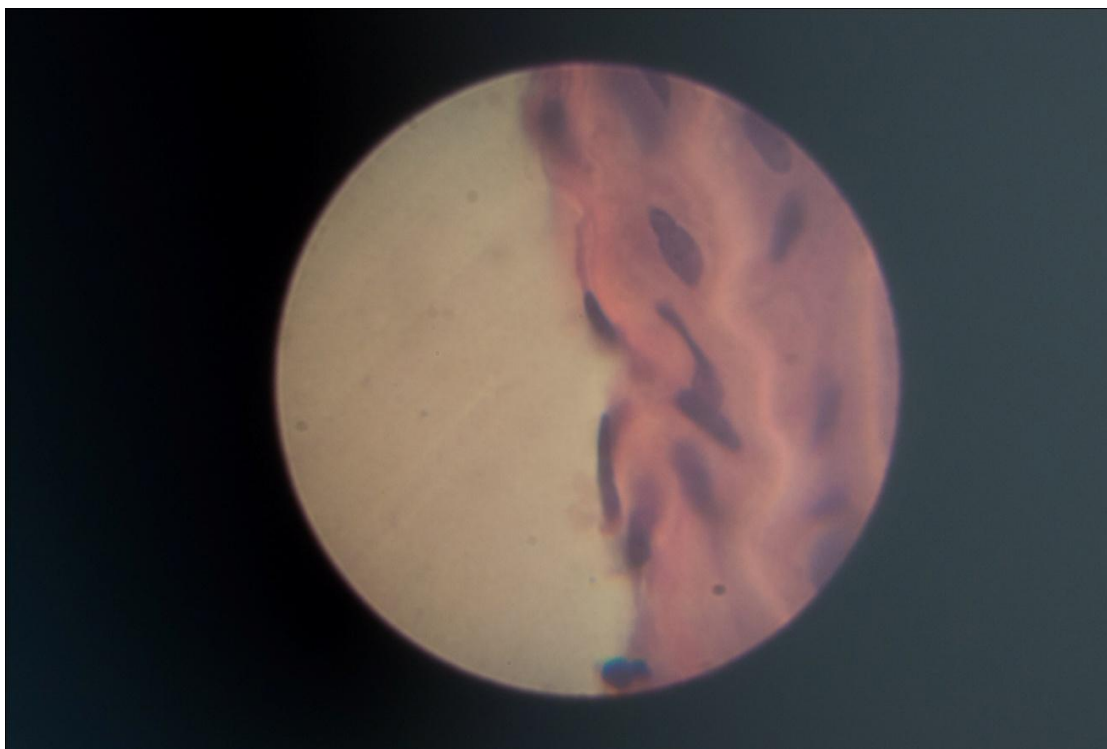


Рис. 7.13. Аорта щура з моделлю гіперліпідемії. Інтима.

Плоскі та набряклі ендотеліоцити.

Забавлення : гематоксилін-еозин. Збільшення : х 400.

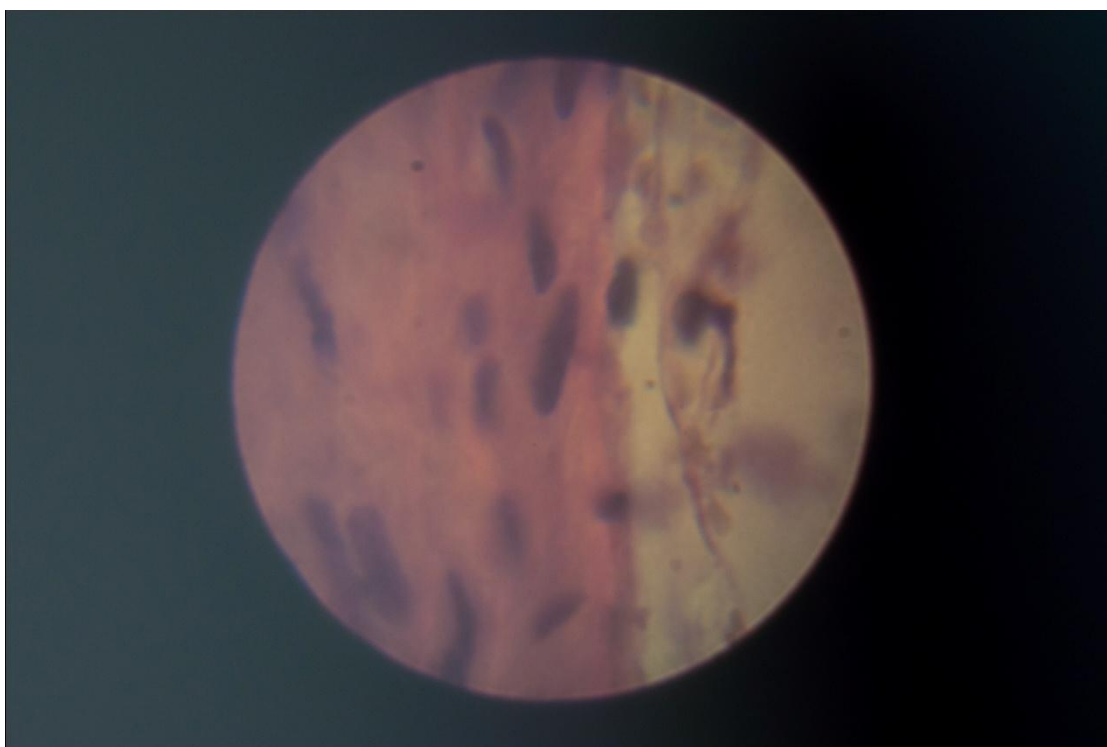


Рис. 7.14. Аорта щура з моделлю гіперліпідемії. Інтима.

Злушення ендотелію та відкладення на поверхні.

Забавлення : гематоксилін-еозин. Збільшення : х 400.

Відзначали, що медіа утворена м'язовими та сполучнотканинними волокнами. Для м'язових волокон характерна мутноватість цитоплазми. Еластична мембрана представлена пластинами різної довжини. Товщина їх неоднакова. Крім того ступінь звитості різних еластичних пластин неоднакова. В цілому, можна говорити про розпушений розподілі еластичних пластин.

Зовнішня оболонка аорти формувалася з м'язових та фіброзних волокон, які мали розпушене розташування. М'язові волокна зі слабо базофільною прозорою цитоплазмою. Фіброзні волокна чіткі, щільні, різної довжини. Судини в цій оболонці звичайного виду.

Гістохімічне забарвлення на жир (судан чорний В) виявила відсутність забарвлення в зовнішній оболонці аорти. В медії еластичні пластини також не були пофарбовані, очевидно, що в них, як і в зовнішній оболонці аорти немає накопичень ліпопротеїдів. Проте простору між пластинками характеризувалися блідо-блакитний забарвленням. М'язові волокна середньої оболонки аорти при якісній фарбуванні на жир мали темно-блакитне забарвлення, що свідчило про присутність ліпопротеїдів у даній структурі аорти (рис. 7.15). Для інтими характерна темно-синє забарвлення ендотеліоцитів, а також наявність гомогенних мас, що накопичуються в місцях злушення ендотеліоцитів, що мають інтенсивне синє забарвлення (рис. 7.16).

При макроскопічному дослідженні аорти щурів, яким на тлі гіперліпідемії вводили протамін сульфат, візуальних відмінностей від попередньої групи не виявлено. Аорта пальпаторно пружно-щільна. Внутрішня поверхня гладка, блискуча, колір жовтувато-коричневий на досить значних ділянках.

При мікроскопічному дослідженні інтими аорти звертала на себе увагу каламутність цитоплазми ендотеліоцитів і набухання (округлість) ядер. Ендотеліальна вистилка аорти характеризувалася наявністю дефектів, у частини з яких визначалися гомогенні базофільні маси (рис. 7.17).

Також, на відміну від тварин з гіперліпідемією, не зустрічалися «напливи», що формуються безладно розташованими ендотеліоцитів. В середній оболонці аорти зазначалося вкорочення еластичних пластин,

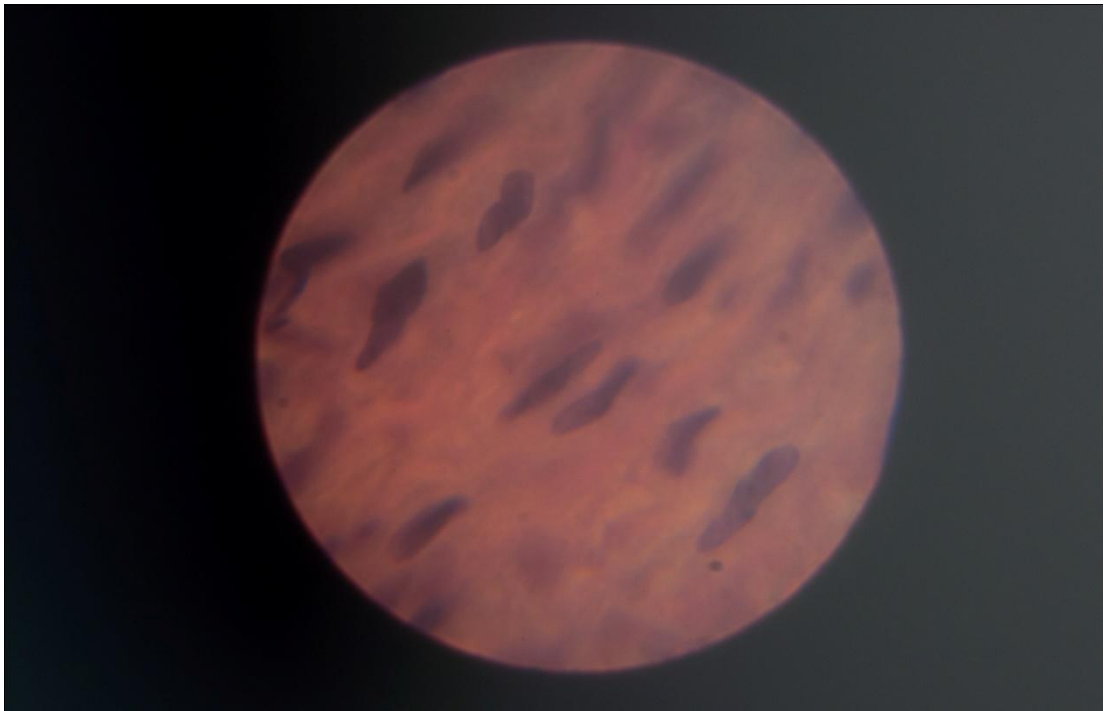


Рис. 7.15. Аорта щура з моделлю гіперліпідемії. Медіа.

Набухання ядер м'язових волокон. Ліпідні просочування.

Забарвлення : судан чорний В. Збільшення : x 400.

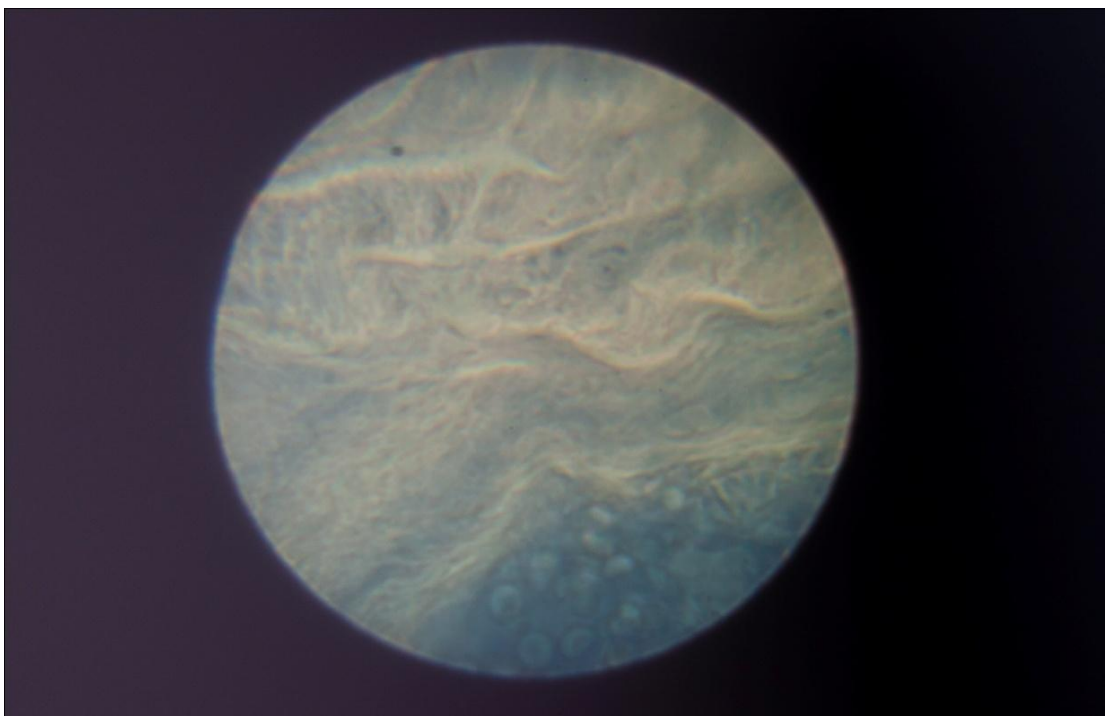


Рис. 7.16. Аорта щура з моделлю гіперліпідемії. Ліпідні просочування інтими (з нагромадженням ендотеліоцитів). Просочування ліпідами медії. Еластика без ліпідів.

Забарвлення: судан чорний В. Збільшення: x 200.

спрямленість частини з них і візуальне розширення проміжків між шарами еластику. У зовнішній оболонці відзначалася розпушеність розподілу фіброзних волокон її створюють, а також наявність гомогенних прошарків. Судини стінки аорти без видимих змін.

Забарвлення суданом чорним В виявила синє забарвлення ендотеліоцитів і мас, заповнюють їх дефекти: синє забарвлення прошарків між еластичними пластинками медії і однорідних прошарків в зовнішній оболонці (рис. 7.18).

Таким чином, результати наших досліджень показали, що тривале утримання щурів на атерогенній дієті з додатковим введенням протамін сульфату обумовлює зміни судинної стінки у вигляді накопичення ліпідів в клітинах інтими та медії, зміна еластичних мембран та ендотеліоцитів. Одночасно відбувалось зменшення кількості тучних клітин та зміни їх структурно функціональних характеристик.

Дослідження аорти щурів з експериментальною гіперліпідемією та одночасної гіпергепаринемією показали наступне. Макроскопічні дослідження аорта показали, що аорта звичайного виду, на дотик пружно-еластична. Внутрішня поверхня гладка, блискуча, кольору слонової кістки.

При мікроскопічному дослідженні аорти дослідних тварин встановлено, що інтиму сформована шаром ендотеліоцитів. Ядра клітин плоскі, довгасті. Цитоплазма однорідна, слабо базофільна. Є поодинокі ділянки, неприкриті ендотелієм. Крім того, також як у інтактних щурів визначалися ділянки багаторядного, безладне розташування ендотеліоцитів – «напливи».

Середня оболонка утворена короткими пластинками еластину, вони щільні, товсті, еозинофільні, хвилясті, упаковані досить щільно. Гладко м'язові клітини з набуханням ядер.

У зовнішній оболонці фіброзні волокна і фібробласти кілька розпушені. Ядра фібробластів овальні, набряклі. Дрібні судини зовнішньої оболонки звичайного виду.

Забарвлення на жир виявила легку голубувате забарвлення ендотеліоцитів і мутноватість речовини середньої оболонки.

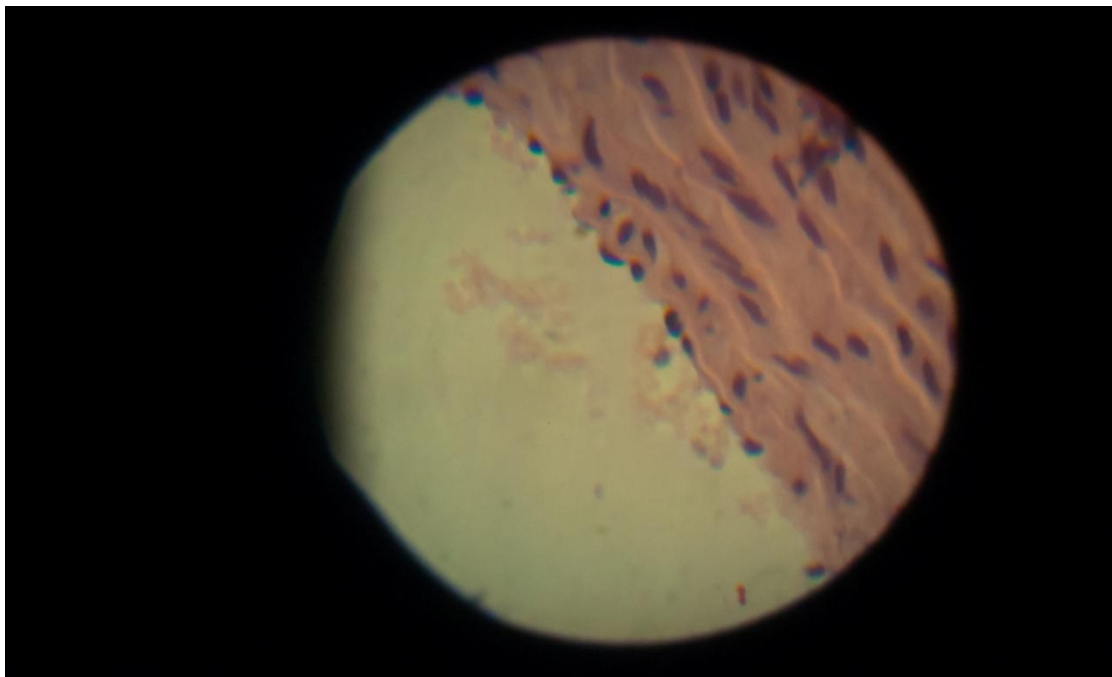


Рис. 7.17. Аорта щура з моделлю гіперліпідемії при хронічному введенні протамін сульфату. Дефект ендотеліальної вистилки аорти. Збарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: x 200.



Рис. 7.18. Аорта щури з моделлю гіперліпідемії при хронічному введенні протамін сульфату. Ліпідне просочування інтими і медії. Збарвлення: судан чорний В. Збільшення: x 200.

Таким чином, при додатковому введенні гепарину на тлі гіперліпідемії у щурів структурно-морфологічні зміни аорти характеризувалися незначними змінами, які свідчили про відсутність значущих процесів пошкодження аорти та накопичення ліпідів, при цьому відзначалося збільшення кількості гранул в тучних клітинах.

Підбиваючи підсумки даної глави, можна відзначити, що у щурів при експериментальній гіперліпідемії відбувалося різке зростання секреторної активності безпосередньо тучних клітин, а також збільшення їх кількості. Подібну ситуацію, з одного боку, можна вважати адаптивною, оскільки, в цих умовах під дією підвищеного ліпідного навантаження відбувається масивна секреція триптазо- та/або хімазо-гепаринового комплексу з гранул тучних клітин, що сприяє зв'язуванню ХС ЛПНЩ і зниження процесів утворення бляшки.

З іншого боку, оскільки спочатку, до формування структурних змін судинної стінки має місце велика ліпідна навантаження на організм, можна вважати, що саме вона (як метаболічний стрес) обумовлює зміни ліпопротеїнового складу крові з ростом вмісту ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності при падінні ліпопротеїнів високої щільності. При цьому слід зазначити, що зміни тучних клітин можуть бути пов'язані з надзвичайним підвищенням безпосередньо самої активності ліпопротеїнліпази крові, активність якої, як відомо, регулюється гепарином.

Гепарин секретується у відповідь на харчову навантаження і є незалежним фактором, який посилює ліполіз в результаті вивільнення молекул ліпопротеїнліпази в кровоток із зв'язку з ендотелієм судинної мережі. Паралельно відбувається пригнічення етерифікації холестеролу і гальмування його зворотного транспорту системою ліпопротеїдів у печінку.

Нами доведено, що тривала ліпідне навантаження, яке вимагає підвищеної функціональної активності ліпопротеїнліпази, а, отже, і збільшення кількості гепарину, в експерименті у тварин з гіперліпідемією на тлі блокади гепарину, призводила до виснаження тучних клітин і їх патології. Результатом

виснаження тучних клітин було зниження концентрації гепарину в плазмі крові за рахунок підвищеного споживання, що в підсумку сприяло падінню ферментативної активності ліпопротеїнліпази, що викликає в подальшому порушення липидтранспортної системи в цілому у тварин експериментальної групи.

Таким чином, зміни активності тучних клітин, як показали наші дослідження, приводять до формування структурно-функціональних порушень у стінці судин у вигляді накопичення ліпідів в клітинах інтими та медії, із змінами еластичних мембран та ендотеліоцитів, що, на наш погляд, може бути однією з ланок атеросклеротичного процесу.

Ми вважаємо, що саме посилення секреторної активності тучних клітин, а, отже, підвищення титру гепарину в плазмі крові, з наступною активацією ліпопротеїнліпази, може бути одним з тих факторів, які сприяють адаптації до харчових ліпідних навантажень і не дозволяють створити адекватну клініці модель атеросклерозу у щурів.

Основні положення розділу 7 «Стан ліпидтранспортної системи при експериментальному моделюванні гіперліпідемії на тлі гіпо- і гіпергепаринемії» опубліковані в таких друкованих працях :

1. Котюжинская С. Г. Особенности состояния липидтранспортной системы при экспериментальной гипогепаринемии / С. Г. Котюжинская // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 44-49.

2. Котюжинская С. Г. Экспериментальное моделирование атеросклероза: перспективы и трудности / С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 1. – С. 178-183.

3. Котюжинская С. Г. Патогенетические особенности липидтранспортной системы при экспериментальной гипогепаринемии /

С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2014. – Т. XVIII, вып. 27. – С. 21-25.

4. Kotyuzhinskaya S. Functional status of mast cells with experimental hypoheparinemia / S. Kotyuzhinskaya // The Pharma Innovation Journal. – 2014. – Vol. 3, № 4. – С. 67-71.

5. Kotyuzhinskaya S. Atherosclerosis: new achievements and failures / A. Gozhenko, L. Kovalevskaya, S. Kotyuzhinskaya, V. Vasyuk, W. Zukow // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 101-114.

6. Котюжинская С. Г. Тучные клетки и липидный обмен / С. Г. Котюжинская, Л. Г. Коваленко // V читання ім. В.В. Підвисоцького : наук. конф., 25-26 травня, 2006 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2006. – С. 37-38.

7. Котюжинская С. Г. Патология липидного обмена и липопротеинлипаза / С. Г. Котюжинская // VII читання ім. В.В. Підвисоцького : наук. конф., 22-23 травня, 2008 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2008. – С. 36-38.

8. Котюжинская С. Г. Тканевой этап обмена липидов и его возможная роль в патогенезе атеросклероза / С. Г. Котюжинская // IX читання ім. В. В. Підвисоцького : наук. конф., 27-28 травня, 2010 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2010. – С. 54.

9. Котюжинская С. Г. Экспериментальное моделирование атеросклероза / С. Г. Котюжинская // XII чтения им. В. В. Подвысоцкого : научн. конф., 23-24 мая, 2013 г., Одесса : тез. докл. – Одеса, 2013. – С. 48-49.

Розділ 8

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Атеросклероз і його ускладнення, насамперед ішемічна хвороба серця, протягом багатьох десятиліть зберігають статус хвороб номер один – як по смертності, так і за соціальними та економічними збитками в усіх індустріально розвинених країнах світу. Разом з тим, як наслідок, ось уже протягом майже двох століть в медичній науці вивчення атеросклерозу є однією з пріоритетних проблем. Велика різноманітність наявних в даний час методів лікування атеросклерозу, говорить про недостатню вивченість етіології та патогенезу захворювання.

До теперішнього часу склалося чітке уявлення про атеросклероз, як мультифокальне захворювання, в основі якого лежать складні порушення біохімічних, імунологічних і молекулярно-генетичних процесів. До атерогенезу залучається складний комплекс взаємодій між судинною стінкою, форменими елементами крові, розчиненими в ній біологічно активними речовинами та локальним порушенням кровотоку, які вперше були сформульовані як тріада Р. Вірхова [49].

Патогенез атеросклерозу являє собою багатофакторний та динамічний процес. Проте до теперішнього часу немає всеохоплюючої теорії, яка пояснює і враховує всі його сторони. Сьогодні домінують дві гіпотези розвитку і становлення атеросклерозу: ліпідно-інфільтраційна гіпотеза, та гіпотеза «відповідь на ушкодження», які в принципі не суперечать і багато в чому доповнюють одна одну при поясненні різних патологічних процесів, які спостерігаються при атеросклерозі.

Прихильники ліпідної гіпотези, висунутої М. М. Анічковим, вважають, що пусковим моментом у розвитку атеросклерозу є інфільтрація інтими і субендотелію ліпідами і ліпопротеїнами. На їхню думку, все ж головним

причинним фактором атеросклерозу є дисліпідемія, при якій основні зміни полягають у підвищенні рівня ліпопротеїнів низької щільності, гіпертригліцеридемії або недостатньої концентрації в крові антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності. При цьому роль ЛПВЩ не обмежується пасивним перенесенням ефірів холестерину від периферії до печінкових клітин [9,33,78,286]. Ці ліпопротеїни беруть участь також у таких процесах як запалення, згортання крові, перекисне окислення та багатьох інших. Разом з тим, у цій дисліпідемічній тріаді лідируюча роль належить саме гіперхолестеринемії.

Як наслідок, головною і часто зустрічаючою, як вважають, причиною дисфункції ендотелію є саме гіперхолестеринемія. Інакше кажучи, гіперхолестеринемія, як етіологічний фактор атеросклерозу, запускає патогенетичний механізм атерогенезу, початком якого є дисфункція ендотелію з подальшим каскадом подій в судинній стінці.

Водночас з цим розвивалися уявлення і про неліпідних патогенетичних факторів атеросклерозу, насамперед – його первинно судинному компоненті. В середині 70-х років XX століття американські дослідники R. Ross і J. A. Glomset запропонували гіпотезу розвитку атеросклерозу як відповідь на пошкодження ендотелію в артеріальному руслі, де в якості ініціюючого фактора атеросклеротичного процесу розглядається порушення цілісності ендотелію [2,8,69,218]. Фактори, що викликають пошкодження ендотелію (окис вуглецю, підвищення артеріального тиску, дисліпідемії, цукровий діабет та ін.) призводять до дисфункції ендотелію, яка дозволяє ліпідам акумулюватися в субендотеліальному просторі, де може відбуватися хімічна модифікація ліпопротеїнів низької щільності [15,71,82]. Модифіковані ЛПНЩ залучають всередину судинної стінки моноцити, які перетворюються на макрофаги, що поглинають модифіковані ліпопротеїни. Нерегульоване захоплення модифікованих ЛПНЩ призводить до утворення великих пінистих клітин, характерних для жирових смужок [6,129,285].

Разом з тим, якщо б весь процес атерогенезу полягав лише в акумуляції ліпопротеїнів у субендотеліальному просторі при періодичних підйомах рівня холестерину, перебіг атеросклерозу був би вкрай повільним, спокійним. Рецепторний механізм захоплення надлишків атерогенного холестерину, пов'язаного біологічно зворотнім зв'язком з печінковим синтезом холестерину, цілком справлявся б з «доброякісною» гіперхолестеринемією і, напевно, не перетворювався в «злаякісну».

Рядом досліджень було встановлено, що структурні зміни в стінці артеріальних судин у зонах, які характерні для розвитку атеросклерозу, виникають в значній мірі незалежно від порушень ліпідного обміну, і в їх основі лежать гідродинамічні чинники, насамперед – збільшення пристінкової напруги [14,99,127,213]. Це призводить до зниження експресії ендотеліальної NO-синтетази [100,131], зменшення продукції оксиду азоту [59,200,219], зростанням експресії ендотеліну-1 [15,68,219], ангіотензинперетворюючого ферменту [56,82,218], посиленої міграції в стінку судини формених елементів крові та розвитку локального запалення.

Розвиток атеросклерозу з початкових етапів здійснюється при взаємодії клітин різних типів, насамперед моноцитів і Т-лімфоцитів, із залученням імунної системи [8,63,133,230,317]. В подальшому, важливу увагу стали приділяти запаленню, яке розвивається в стінці судин [14,28,31,45,285].

Однак питання про те, чи володіє саме запалення проатерогенною дією або воно здійснюється через зміни ліпідів крові, довго залишалося невирішеним. В даний час більшість дослідників [19,87,100,327] поділяє точку зору, що запалення і гіперхолестеринемія не є альтернативними факторами в патогенезі атеросклерозу та їх скоріше слід розглядати як два взаємопов'язаних механізми атерогенезу. Так, запалення ініціює модифікацію ліпопротеїнів крові, тоді як модифіковані ліпопротеїни сприяють розвитку запалення.

Між тим принципово іншим підходом у патогенезі атеросклерозу став розгляд блокади рецепторного поглинання клітинами ліпопротеїнів низької щільності і, як наслідок цього, деструктивне атеросклеротичне ураження

артерій, ліпідним субстратом якого є етерифіковані холестерином есенціальні поліненасичені жирні кислоти [66,75,103,107].

При цьому слід зазначити, що метаболізм ліпопротеїнів – складний динамічний процес, що включає в себе не тільки різноманітне переміщення ліпідів і апопротеїнів між окремими класами ліпопротеїнів, але і ряд реакцій, що каталізуються ферментами. Ці взаємодії приводять до рецепторно-опосередкованого надходження холестерину в клітку або до його видалення з клітки. Іншими словами, в організмі існує ліпідтранспортна система, що забезпечує обмін ліпідів на належному рівні від потреб організму.

У спрощеному вигляді метаболізм ліпопротеїнів різних класів можна представити наступним чином. Хіломікрони доставляють ліпіди їжі в плазму крові через лімфу. Під впливом позапечінкової ліпопротеїніліпази, активованої апоС II, хіломікрони в плазмі перетворюються в ремнанти, які захоплюються рецепторами гепатоцитів, що розпізнають поверхневий апоЕ. Ендогенні тригліцериди переносяться ліпопротеїни дуже низької щільності з печінки у плазму, де вони зазнають часткову деградацію до ремнантних ліпопротеїнів низької щільності або ліпопротеїнів проміжної щільності. Ліпопротеїни дуже низької щільності або захоплюються рецепторами ЛПНЩ, завдяки розпізнаванню апоЕ або апоВ-100, або перетворюються в ЛПНЩ, містять апоВ-100, але не мають апоЕ.

Катаболізм ЛПНЩ протікає двома основними шляхами, один з яких пов'язаний з рецепторами ЛПНЩ, а інший – з печінковою тригліцеридліпазою. Ліпідний компонент ЛПВЩ включає або вільний холестерин і фосфоліпіди, вивільнювані завдяки ліполізу з хіломікронів та ЛПДНЩ, або вільний холестерин, що надходить з периферичних клітин, у той час як основний апопротеїн ЛПВЩ апоА1 синтезується і в печінці, і в тонкій кишці. Новосинтезовані частинки ЛПВЩ в плазмі представлені підкласом ЛПВП₃, але під впливом лецитин-холестерин-ацетилтрансферази, активованої апоА1, вони перетворюються в ЛПВП₂ [86,112,154,239,303].

Транспорт ліпопротеїнів може здійснюватися як через міжклітинні канали ендотеліального моношару, так і через непошкоджені ендотеліальні клітини в складі ендоцитозних везикул. Причому останній шлях в патогенезі атеросклерозу, мабуть, є переважаючим.

Ендоцитозні везикули формуються вздовж плазматичної мембрани при захопленні ліпопротеїнів клітинами за допомогою специфічних апоВ - і апоЕ-рецепторів [83,120,184,274,319]. Цей шлях транспорту ліпопротеїнів спрямований на забезпечення внутрішніх потреб клітин в холестерині і не призводить до надходження ліпопротеїнових часток в інтиму артерій.

Ендоцитозні везикули, що містять ліпопротеїдні частинки, вступають в контакт і зливаються з лізосомами, де ліпопротеїни піддаються розщепленню. Звільнений вільний холестерин використовується для потреб клітини або відкладається у вигляді ефірів. Цей шлях регулюється за механізмом зворотного зв'язку. При надходженні у клітину більшої кількості холестерину, ніж вона потребує, клітина припиняє синтез специфічних рецепторів і тоді припиняється або сповільнюється надходження нових кількостей ліпопротеїнів низької щільності. Крім того, коли в клітці з'являється надлишок холестерину, він піддається естерифікації при дії ензиму ацил-коензим А-холестерин-ацилтрансферази (АХАТ). Утворені ефіри холестерину зберігаються в клітці в якості запасного матеріалу. При необхідності клітка здійснює гідроліз ефірів холестерину, а звільнений неестерифікований холестерин використовується для її потреб, як енергетичних, так і пластичних.

Іншим шляхом регуляції вмісту холестерину в клітині є видалення його з поверхні клітинної мембрани. Таке видалення холестерину, який «відслужив свій вік», відбувається постійно. Здійснюють його ЛПВЩ при їх контакті з мембраною клітини. Слід зазначити, що при цьому частки ліпопротеїни високої щільності всередину клітини не проникають.

Захоплений з мембрани клітини неестерифікований холестерин в складі ЛПВЩ у кров'яному руслі піддається естерифікації при дії специфічного ензиму ЛХАТ і транспортується до печінки, де частково піддається окисленню

в жовчні кислоти і виділяється з жовчю. У нормі ці два процеси – надходження холестерину в складі ЛПНЩ в клітку і видалення його ліпопротеїдами високої щільності з клітини – збалансовані. Їх функціонування не супроводжується накопиченням холестерину в клітці і плазма крові.

Згідно з нашими уявленнями функція ліпопротеїнів полягає, в першу чергу, в перенесенні до клітин жирних кислот, при цьому всі ліпіди плазми – це транспортні форми жирних кислот, а ліпопротеїни – переносять ліпіди макромолекули білка. Тому для розуміння фізіології та формування патології перенесення і поглинання клітинами жирних кислот, всі ці компоненти – жирні кислоти, полярні і неполярні ліпіди, апобілки і ліпопротеїни – слід розглядати разом.

Дослідження останніх років показали, що роль холестерину в плазмі крові полягає в тому, що він служить для перенесення в складі ліпопротеїнів і поглинання клітинами окремо насичених жирних кислот спільно з ненасиченими жирними кислотами та окремо поліненасичених. За даними В. Н. Тітова та його колег [101-107] в гепатоцитах неетерифікований холестерин і фосфатиділхолін формують полярний моношар на поверхні неполярних тригліцеридів (насичених та ненасичених жирних кислот), які транспортні апоВ-100 переносить до клітин у складі ЛПДНЩ. В силу цього, чим більше в ліпідах насичених жирних кислот та насичених жирних кислот у формі тригліцеридів, чим більша кількість присутніх в крові ЛПДНЩ, тим вище концентрація неетерифікованого холестерину. Функціонально неетерифікований холестерин в плазмі є «пакувальним матеріалом», в моношар якого, по суті «загорнута» маса тригліцеридів в кожному ЛПДНЩ.

Клітини поглинають насичені та ненасичені жирні кислоти у формі тригліцеридів у складі ЛПДНЩ, які сформували ліганд, шляхом ендоцитозу рецепторами апоЕ/В-100. Неетерифікований холестерин в нормі становить четверту частину всього холестерину плазми. Визначення холестерину в фракції ліпопротеїнів дуже низької щільності є діагностичним тестом, який непрямо, але вірогідно відображає порушення переносу саме насичених та

ненасичених жирних кислот у складі ліпопротеїнів і поглинання їх клітинами [112,115].

Відомо, що на відміну від ЛПДНЩ, які переносять до клітин НЖК і ННЖК, ліпопротеїни низької щільності доставляють до них полієнові жирні кислоти. При цьому, якщо в ЛПДНЩ в неетерифікований холестерин «загорнута» вся маса тригліцеридів, то холестерин ліпопротеїнів низької щільності етерифікує кожен молекулу поліненасичених жирних кислот окремо.

Тільки у формі ефірів холестерину клітини можуть поглинати ПНЖК шляхом рецепторного ендоцитозу апоВ-100. Поліефіри холестерину – це 3/4 всього спирту холестерину в плазмі крові, і всі їх переносять ЛПНЩ. Чим вище у плазмі крові рівень загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, тим більше в крові кількість поліненасичених жирних кислот, які не можуть поглинути клітини [108-112]. Тому вміст в плазмі крові холестерину фракції ліпопротеїнів низької щільності є діагностичним показником, який непрямо, але вірогідно відображає порушення переносу в складі ліпопротеїнів і поглинання клітинами полієнових жирних кислот. Чим вище у плазмі крові рівень ХС ЛПНЩ, тим менше клітини здатні поглинати і утримувати ПНЖК.

Необхідно зауважити, що функція рецепторів ЛПНЩ і апоВ-100 складається в перенесенні і поглинання клітинами холестерину. З позицій загальної біології, жодна з клітин *in vivo* не потребує постачання холестерину, оскільки синтезує його сама.

На думку ряду вчених функція ЛПНЩ переважно складається в перенесенні і поглинання клітинами полієнових жирних кислот, кожна молекула яких етерифікована холестерином. Відразу ж після поглинання клітинами ЛПНЩ, в лізосомах відбувається «розпакування» ПНЖК, гідроліз ефірів ПНЖК. При цьому ПНЖК клітини залишають, а неетерифіковані виводять холестерин в міжклітинну середу, в якій його пов'язує апоА-1 та включає до складу ліпопротеїнів високої щільності [10,107-109].

Також клітини чинять і з неетерифікованим холестерином після поглинання ЛПДНЩ. Тригліцериди та фосфатиділхолін клітини залишають

собі, а холестерин моношару вони «екскретують» в кров, де його також підбирають ЛПВЩ, які і переносять холестерин від всіх клітин печінки, формуючи при цьому реверсивне його перенесення. Це і визначає негативну кореляційну залежність між рівнем у плазмі холестерину та його фракцій – ліпопротеїнів дуже низької та низької щільності, тригліцеридів і концентрацією ХС ЛПВЩ. Чим менш активно клітини рецепторно поглинають ЛПДНЩ і ЛПНЩ, тим менше холестерину як "пакувального матеріалу" виводять клітини і тим менше його виявляється в ЛПВЩ [97,112].

Тому зниження рівня ХС ЛПВЩ відбувається при порушенні поглинання клітинами як насичених і ненасичених жирних кислот, так і поліненасичених жирних кислот. В силу цього низькі рівні ХС ЛПВЩ є інтегральним показником порушеного поглинання клітинами як НЖК і ННЖК, так і ПНЖК, на що було звернуто увагу і в наших дослідженнях.

Незважаючи на те, що підвищений рівень холестерину продовжує розглядатися як один з основних факторів ризику атеросклерозу, в ендотелії судин він не утворюється за рахунок локального синтезу, а практично повністю надходить з кровотоку в складі ліпопротеїнів, які інфільтрують судинну стінку, що має місце при експериментальному моделюванні атеросклерозу різними дослідниками [2,56,77,345].

Звідси випливає, що основна кількість холестерину, що утворюється в організмі, яка необхідна для синтезу клітинних мембран, а також утворення функціонально активних продуктів метаболізму певними органами (кортикостероїди, жовчні кислоти, статеві гормони) повинна повністю піддаватися метаболізму. В разі патології виникає питання: або багато холестерину утворюється в організмі, або страждає сполучний елемент – метаболізм ліпопротеїнів, переносників холестерину. А тут ключовим механізмом є вивільнення молекул ліпопротеїнів від ліпідів нейтрального жиру, що в комплексі з молекулою холестерину утворюють мало метаболізуючі субстанції.

Результати наших досліджень показали, що у хворих ішемічною хворобою серця і дифузним кардіосклерозом з різними нозологічними формами (гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 1 і 2 типу) спостерігалися кількісні і якісні зміни ліпідного спектру крові, при яких основні зміни полягали в підвищенні рівня ХС ЛПНЩ, гіпертригліцеридемії та гіперхолестеринемії, або недостатньої концентрації в крові антиатерогенного ХС ЛПВЩ, що свідчило про порушення з боку прямого і зворотнього транспорту холестерину.

Відомо, що ліпопротеїни високої щільності опосередковують зворотний транспорт холестерину, захоплюючи його з старіючих клітин та інших ліпопротеїдів, переносячи їх у залишкові частинки, які поглинаються печінкою. Холестерин екскретується печінкою в складі жовчі, як у формі вільного холестерину, так, і після метаболізму до жовчних кислот [35,52,102]. Крім того, ЛПВЩ включені в систему видалення холестерину з поверхні клітинних мембран [9,20,39]. Якщо резерв ЛПВЩ знижений, а зазначений вище механізм функціонує неефективно, то холестерин може накопичуватися на клітинних мембранах, навіть і без вираженої гіперхолестеринемії [45].

У той же час гіперхолестеринемія служить чинником, який запускає атерогенез, початком якого є дисфункція ендотелію з подальшим каскадом патогенетичних подій.

Разом з тим відомо, що при гіпертонічній хворобі при прямому впливі на судинну стінку страждає структура ендотелію. У другому випадку, при цукровому діабеті, спочатку, внаслідок абсолютної або відносної інсулінової недостатності страждає енергетика, тканини відчують дефіцит глюкози, отже, вони особливо відчують додаткову потребу в жирних кислотах для забезпечення енергетичного обміну.

Ретроспективний аналіз функціонального стану ліпідтранспортної системи у хворих на атеросклероз з різними нозологічними формами виявив порушення прямого та зворотнього транспорту холестерину, які проявлялися

гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією та дисліпідемією, але носили при цьому різні за ступенем та якістю зміни ліпідного складу крові.

Відзначено, що наявність факторів ризику, а саме, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет, з одного боку, посилювали порушення ліпідтранспортної системи, приводячи до розвитку атерогенної дисліпідемії, про що свідчив факт зростання рівня КА в порівнянні з контрольними даними в 1,43 рази в групі АТ+ГХ і в 1,99 рази у пацієнтів з АТ+ЦД. З іншого боку, окремі показники ліпідного спектра, а саме, концентрація ТГ ($1,39 \pm 0,38$ ммоль/л) і ХС ЛПНЩ ($3,13 \pm 0,88$ ммоль/л) не виходили за межі верхніх величин норми на тлі розвиненого патологічного стану у обстежених пацієнтів. Слід зазначити, що у хворих групи АТ+ГХ поряд з гіперхолестеринемією ($5,57 \pm 0,94$ ммоль/л) констатували водночас гіпохолестеринемію ($5,02 \pm 0,98$ ммоль/л) та нормохолестеринемію ($5,25 \pm 0,47$ ммоль/л). В одних пацієнтів відбувалося переважне підвищення загального холестерину від ($4,78 \pm 0,16$) ммоль/л до ($5,83 \pm 0,43$) ммоль/л зі зниженням показників ХС ЛПВЩ від ($1,62 \pm 0,02$) ммоль/л до ($1,01 \pm 0,15$, $p \leq 0,05$) ммоль/л, у інших відзначалося виразне підвищення рівня ТГ від ($1,29 \pm 0,11$) ммоль/л до ($1,61 \pm 0,67$) ммоль/л з паралельним зниженням ХС ЛПВЩ від ($1,59 \pm 0,17$) ммоль/л до ($1,05 \pm 0,08$, $p \leq 0,05$) ммоль/л.

Порівняльний аналіз ліпідного складу крові хворих на атеросклероз з цукровим діабетом 1 та 2 типів виявив, що при гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії в групі з ЦД 1 типу підвищувався вміст ХС ЛПНЩ в 1,53 рази, а в групі з ЦД 2 типу спостерігали зростання ХС ЛПДНЩ в 3,2 рази відносно показників друг друга. Дефіцит ХС ЛПВЩ був вищим на 12,90 % в групі ЦД 1 типу, в той час КА в групі ЦД 2 типу перевищував на 12,76 % показники групи ЦД 1 типу. Отже, незважаючи на ступінь проявів, характер порушень ліпідтранспортної системи мав однакову спрямованість, незалежно від типу діабету.

Дані зміни відбувалися на фоні зниження вмісту ХС ЛПВЩ, який є основним чинником, що запобігає пошкодження ендотелію судинної стінки

атерогенними фракціями ліпопротеїдів в умовах окисного стресу, що узгоджується з даними Т. В. Талаевой і співавторів [99-100].

До числа ліпідних факторів атеросклерозу, не залежних від рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ, відносять також зміни, як змісту, так і функціональних властивостей ЛПВЩ. Відомо, що повноцінність їх функції визначається, насамперед, домінуючою роллю ЛПВЩ у зворотному транспорті холестерину, зокрема – від макрофагів. Показано, що здатність ЛПВЩ підтримувати зворотний транспорт холестерину у осіб з атеросклерозом корелювала з кардіоваскулярними наслідками захворювання [123].

Виявлене нами зниження рівня ХС ЛПВЩ, що свідчить про порушення функції зворотного транспорту холестерину, і підвищення ХС ЛПДНЩ було більш вираженим компонентом дисліпідемії у хворих атеросклерозом у поєднанні з ЦД 2 типу.

Хоча патогенез гіперліпідемії при цукровому діабеті до кінця не розкритий, проте його ключовим моментом, на думку більшості дослідників, є дефіцит глюкози в клітинах, індукуючий використання альтернативних джерел енергії – насичених жирних кислот [3,56]. Мобілізація НЖК з жирових депо викликає збільшення їх вмісту в крові, що спостерігалось і у обстежених нами хворих. Враховуючи те, що НЖК є основним субстратом перекисного окислення ліпідів, збільшення вмісту НЖК в крові пояснює збільшення інтенсивності вільно-радикальних процесів у сироватці крові. Темпи мобілізації жирних кислот зазвичай перевищують темпи їх утилізації, і надлишок невикористаних жирних кислот ресинтезується в ліпідів у печінці. Вступ у дію цих механізмів відбувається в першу чергу в періоди субкомпенсації та декомпенсації цукрового діабету, внаслідок недостатнього контролю рівня глікемії неадекватними дозами і схемами інсулінотерапії. У разі тривалого перебігу цих періодів і персистування навіть помірної гіперліпідемії, дані процеси могли призводити до накопичення ліпідів у клітинах і тканинах.

Наведені дані свідчать про те, що в нормі ліпідтранспортна система за допомогою ліпопротеїнів забезпечує доставку до клітин холестерину і

зворотний його відтік до печінки, попереджаючи надмірне внутрішньоклітинне накопичення з розвитком цитопатогенетичного ефекту. Тому рівень холестерину в крові відображає адекватність функціонування системи транспорту ліпопротеїнів, але не є первинним самостійним фізіологічним або патогенетичним фактором.

Гіперхолестеринемія сприяє модифікації ЛПНЩ і приймає, таким чином, участь в ініціації та прогресуванні атеросклерозу, але не є незалежним самостійним чинником атерогенезу. Так, проведений нами кореляційно-регресійний аналіз показників ліпідного обміну у жінок групи АТ виявив кореляційний зв'язок концентрації тригліцеридів з вмістом ліпопротеїнів дуже низької щільності тільки у двох вікових групах, при цьому у віковій групі 40-49 років носила негативний характер ($r = -0,77$; $p < 0,05$), а у віковій групі 70-79 років – позитивний ($r = 0,34$; $p < 0,001$), на відміну від пацієток АТ+ГБ, де взаємозв'язок вмісту ЗХС з ТГ був позитивним в усіх вікових групах ($r = 0,77$, $r = 0,62$ та $r = 0,82$; відповідно, $p < 0,05$), а в групі 40-49 років він був відсутнім. Звертала увагу відсутність взаємозв'язків концентрації ТГ з рівнем ХС ЛПДНЩ у групі хворих чоловіків АТ у віці 60-69 років, однак у пацієнтів того ж віку з АТ+ГХ простежувалися помірні зв'язки ЗХС з ТГ, ТГ з ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ до ХС ЛПДНЩ ($r = 0,50$, $r = 0,60$, $r = 0,62$; $p < 0,05$, відповідно).

Таким чином, виявлені нами кількісні та якісні відмінності в порушенні з боку ліпідтранспортної системи при атеросклерозі різного генезу, є непрямим підтвердженням пошкодження судинної стінки, яке розвивається під дією гіперхолестеринемії, цукрового діабету та гіпертонічної хвороби.

Отже, на нашу думку, локальне порушення транспорту ліпідів у тканині лежить в основі атеросклеротичного ураження судинної стінки, яке розвивається незалежно від запалення в стінці судини, але істотно потенціюється їм через дію медіаторів запалення. Так, з одного боку, ліпопротеїни крові в значній мірі зумовлюють протизапальну захист організму, однак при цьому вони модифікуються і набувають проатерогенні властивості.

Також, на думку ряду дослідників, ініціюючим чинником формування атеросклеротичної бляшки служить пошкодження ендотелію [2,12]. Під пошкодженням ендотелію розуміється його дисфункція, яка проявляється підвищенням проникності і адгезивності, а також збільшенням секреції прокоагулянтних і судинозвужувальних факторів. Поряд з цим відомо, що від функціонального стану самого ендотелію залежить ліполитическая активність стінки судин, оскільки з віком і при пошкодженні активність плазмових і тканинних ферментів знижується [3,41,91,164].

Основою патогенезу атеросклерозу є модифікація ліпопротеїнів крові з придбанням ними цитотоксичних, проатерогенних властивостей, що залежить від рівня функціональної активності ліпопротеїнліпази. Нативні ліпопротеїни крові самі по собі не мають проатерогенних властивостей, незалежно від їх концентрації, і отримують їх тільки в результаті модифікації білкової або ліпідної складових.

Все це дало можливість припустити, що в складній системі механізмів, що сприяють розвитку атеросклеротичних змін судин, певну роль може грати недостатність ліполітичних ферментів і неспроможність антикоагулянтної ланки системи гемостазу.

Останнє, на нашу думку, пов'язано, переважно, зі станом ліполітичної активності ендотелію, оскільки транспорт ліпопротеїнів в нормі здійснюється скрізь міжклітинні ендотеліальні канали та непошкоджені ендотеліоцити [52,94,376,389].

Між тим засвоєння ліпопротеїнів тканинами починається з дії на них ліпопротеїнліпази, яка розщеплює основні енергетично значущі ліпіди на жирні кислоти і гліцерин, останні і засвоюються тканинами. Робота ліпопротеїнліпази може залежати від двох механізмів: від потреби тканин в жирних кислотах і від активності самого ферменту – скільки його утворюється ендотеліальними клітинами і яка його структура, а також як він активується.

Тому, один з механізмів порушення ліпопротеїнліпази може бути пов'язаний з системним ураженням ендотеліальних клітин. Важливо

підкреслити, що, з іншого боку, основний механізм управління ліпопротеїнліпазною активацією є гепарин.

Тучні клітини в даний час вважаються основним, якщо не єдиним, джерелом ендogenous гепарину [18,37,44,388]. Основним регулятором і активатором тучних клітин є стан метаболізму – рівень кисневого й енергетичного субстрату, крім їх участі в імунних реакціях. Причому, в першому випадку, саме тканинна гіпоксія активує тучні клітки, внаслідок чого виділяється велика кількість вазоактивних речовин, у тому числі і гепарину, що впливають на стан мікроциркуляторного русла – в'язкість, об'ємний кровоток і судинну проникність, при цьому активується ліпопротеїнліпаза і потік жирних кислот спрямовується в тканину.

Звідси випливає, що ендотеліоцити здійснюють регулюючий вплив і беруть участь у процесі засвоєння ліпідів. У цьому зв'язку ендотеліальна дисфункція, яка може бути викликана будь-яким патогенним фактором, може призвести до збільшення проникності для ліпопротеїнів і порушень у роботі ліпідтранспортної системи в цілому. По суті, виявляється своєрідне «порочне коло»: плазмові ліпопротеїни, проникаючи і накопичуючись в артеріальній стінці, викликають у ній розвиток атеросклерозу – уражена атеросклерозом стінка поглинає все більшу кількість плазмових ліпопротеїнів.

Наша гіпотеза полягала в тому, що зміна мобілізації ліпідів і вторинне зміна ліпідтранспортної системи за участю ліпопротеїнліпази можуть бути одними з найважливіших механізмів патогенезу атеросклерозу. При цьому, враховуючи думку ряду дослідників, про те, що дисфункція ендотелію як специфічне пошкодження судинної стінки, розвивається під дією різних факторів ризику, зокрема, при цукровому діабеті, гіпертонічній хворобі та гіперхолестеринемії [14,45,119,170], доцільно було вивчити можливі механізми порушення ліпідтранспортної системи на цих клінічних моделях.

Встановлено, що на активність ліпопротеїнліпази впливає ряд факторів, з яких на першому місці стоїть гепарин [23,37]. Основним депо гепарину в організмі є тучні клітини [17,32,44,302].

Отже, функціональні порушення ліпідтранспортної системи можуть бути сполучені з ендотеліальною дисфункцією. З'ясування ступеню впливу ферментативної активності ліпопротеїнліпази на стан ліпідтранспортної системи було наступним етапом нашого дослідження.

За даними літератури відомо, що атеросклеротичні ураження судин призводять до порушення кровотоку, які вимагають більш активної корекції реологічних властивостей крові, а також нейтралізації факторів коагуляційної ланки, продукованих безпосередньо ушкодженим ендотелієм судин [100,341]. На нашу думку, саме це сприяє підвищенню споживання гепарину і обумовлює виснаження функціональних можливостей тучних клітин та призводить до зниження концентрації гепарину в крові.

Аналіз показників системи гемостазу у хворих на атеросклероз різного генезу виявив зменшення антитромбіну III на тлі підвищення кількості фібриногену, яке свідчило про зниження активності антикоагуляційної ланки у даних груп пацієнтів, що може бути також пов'язано з дефіцитом гепарину в крові.

Ми вважаємо, що така однокова направленість змін системи гемостазу в усіх групах хворих може бути обумовлена підвищеним споживанням гепарину, спрямованим на нейтралізацію активованих факторів згортання крові, які виробляються безпосередньо самим пошкодженим ендотелієм судин при атеросклеротичних процесах. Можна також припустити, що більш активна корекція реологічних властивостей крові при ендотеліальній дисфункції, в свою чергу, зумовлює виснаження функціональних можливостей тучних клітин і як наслідок – зниження концентрації гепарину в крові з наступними порушеннями регуляції ліпопротеїнліпази.

Нами показано, що концентрація гепарину в плазмі крові в групі хворих АТ становила $5,14 \pm 0,17$ МОд./мл проти $6,03 \pm 0,27$ МОд./мл контрольної групи. Найбільш виражені зміни відмічали у пацієнтів з цукровим діабетом та гіпертонічною хворобою ($2,39 \pm 0,22$ та $4,17 \pm 0,36$ МОд./мл, відповідно, $p \leq 0,05$). Слід зазначити, що в групі порівняння рівень гепарину зменшувався на 23,38 %

щодо контрольних показників. Це дозволяє нам вважати хворих на ішемічну хворобу серця і дифузний кардіосклероз з різними нозологіями клінічними моделями гіпогепаринемії.

Результати оцінки ліпідного профілю у хворих виявили дисліпідемію різної спрямованості. Зокрема, у групах АТ і АТ+ГХ щодо контрольних даних зростав вміст ЗХС та знижувався рівень ХС ЛПВЩ (на 44,63 % і 48,62 %, $p \leq 0,05$, відповідно). Слід зазначити, що рівень ХС ЛПДНЩ зменшувався на 33,87 % та 23,88 % відносно групи контролю, при вірогідному збільшенні щодо інших груп дослідження. Вміст ХС ЛПНЩ та ТГ був приблизно однаковим в групах, відмічали вірогідне зростання їх щодо показників групи контролю при зменшенні рівня відносно групи порівняння.

Оскільки зміни показників ліпідного профілю у хворих груп АТ і АТ+ГХ мали однакову спрямованість та не відрізнялися між собою, можна вважати, що найбільш важливим в розвитку дисліпідемії в даних випадках є дефіцит гепарину, ніж порушення системної гемодинаміки центральної регуляції.

У хворих групи АТ+ЦД 2 типу при виражених гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії відмічали зниження рівня ХС ЛПВЩ і достовірне підвищення ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ щодо контрольних даних і групи порівняння на тлі зменшення концентрації гепарину в 2,5 рази та 1,9 рази, відповідно. Проатерогенний характер змін у обстежених пацієнтів з боку ліпідного профілю підтверджували показники КА у групах.

Привертав увагу стан ліпідного спектру крові в групі ІХС, де при рівні ЗХС в межах референтних даних, відзначали достовірне підвищення ТГ в 2,5 рази та зниження ХС ЛПВЩ на $47,27 \pm 0,16$ % щодо контрольних величин. Показник КА становив $3,26 \pm 0,20$ проти $2,64 \pm 0,25$ од. ($p \leq 0,05$), що може бути відображенням основних патогенетичних механізмів в основі ризику подальшого розвитку коронарного атеросклерозу у даних пацієнтів.

При аналізі даних жирнокислотного зміни з боку ліпідтранспортної системи характеризувались вираженими атерогенними зрушеннями ліпідного профілю в групі АТ+ГХ, де відзначали достовірне збільшення вмісту НЖК на

7,51 % і зменшення ННЖК. При цьому в пулі ННЖК був збільшений вміст мононенасичених кислот на 42,85 % і вірогідно знижена концентрація полієнових кислот, в основному за рахунок падіння арахідонової кислоти до $(4,82 \pm 0,95)$ %, відносно показників здорових добровольців $(9,03 \pm 4,62)$ %.

Ми вважаємо, що зниження рівня ПНЖК може бути наслідком посиленого утворення простагландинів і лейкотрієнів при запальних процесах судинної стінки, і свідчити про розбалансування системи регуляції ліпідного гомеостазу. При цьому страждають клітинні мембрани органів і тканин, в тому числі і ендотеліоцити, що, в свою чергу, може впливати на порушення механізмів транспорту ліпідів і роботу ліпідтранспортної системи в цілому. Існує припущення, що порушення обміну незамінних жирних кислот є одним з факторів, що визначають результат взаємодії мікро - і макроорганізму на рівні обмінних процесів [1,48,292]. Можливо, недолік цих кислот і є причиною більш важких порушень з боку ліпідтранспортної системи, що визначали.

Між тим, дефіцит полієнових жирних кислот, як правило, призводив до порушення структури і функції ліпопротеїнів, причому найбільше значення в цьому сенсі мала арахідонова кислота. Той факт, що в групі порівняння – хворі на ІХС без клінічно значимих ознак атеросклерозу атерогенні процеси проходять приховано, про що свідчили вірогідне зменшення концентрації ХС ЛПВЩ на $(47,27 \pm 0,16)$ % на тлі одночасного збільшення вмісту НЖК на $(30,24 \pm 2,56)$ %, можливо, на пряму, пов'язані з найменшим ступенем зниження в крові вмісту арахідонової кислоти щодо інших груп дослідження $(9,03 \pm 4,62)$ % до $(6,74 \pm 2,16)$ %.

Нами також було виявлено, що у хворих групи АТ+ЦД 2 типу при більш високому рівні ХС ЛПВЩ вміст ПНЖК підвищений, переважно, за рахунок α -линоленової кислоти на 26,13 %, на відміну від інших груп дослідження. Відзначено, що чим нижче концентрація ХС ЛПВЩ у цієї групи хворих, тим вище відносний вміст НЖК і нижче фракції ПНЖК.

Вважаємо, що при виразних атеросклеротичних змінах збільшення рівнів МНЖК на тлі низьких значень ПНЖК може розглядатися, як компенсаторно-

адаптивна реакція на шкідливу дію ПОЛ на ендотелій судин. Дисбаланс між вмістом НЖК та ПНЖК зі значним зменшенням концентрації ω -3 ПНЖК в групі ІХС, на нашу думку, можна розцінювати, як ранні ознаки розвитку атеросклеротичного процесу у цієї категорії хворих, що лежать в основі подальшого розвитку атеросклерозу коронарних судин у даних пацієнтів.

Вважаємо, оскільки поліненасичені жирні кислоти є джерелом утворення біологічно активних речовин, які беруть участь в регуляції метаболічних процесів, порушення їхнього вмісту впливає на функціональний стан ендотелію, що може бути патогенетичним механізмом не тільки атеросклеротичного ураження судин, але і інсулінорезистентності у хворих з цукровим діабетом.

Отже, при виражених атеросклеротичних змінах підвищення вмісту насичених жирних кислот плазмових ліпідів при більш низьких значеннях поліненасичених можна розглядати як показник виснаження компенсаторних механізмів, зокрема, зниження ліполітичну активність ендотелію судин у відповідь на гіпоксію і/або наслідок енергетичної недостатності клітини і приводити, в подальшому, до посилення патогенетичних змін з боку ліпидтранспортної системи, а також до прогресування атерогенезу.

Слід зазначити, що виразність змін з боку ліпидтранспортної системи в наших дослідженнях носила залежний характер від рівня гепарину в крові у хворих і мала ряд особливостей. Так, відзначали зменшення рівня ХС ЛПВЩ пропорційно ступеню дефіциту гепарину в усіх дослідних групах, про що свідчила наявність досить сильних зв'язків між концентрацією гепарина і вмістом ХС ЛПВЩ ($r = 0,85$, $r = 0,83$, $r = 0,81$, $r = 0,86$, відповідно; $p < 0,05$). При цьому вираженість гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії в залежності від концентрації гепарину в крові носила різноспрямований характер: максимальний вміст ЗХС спостерігалось при максимальному дефіциті гепарину (група АТ+ЦД 2 типу), в той час як найбільший ступінь підвищення тригліцеридів припадала на помірну гіпогепаринемію (група ІХС).

Відомо, що важливу роль у регуляції ліполітичну активність грає ліпопротеїналіпаза, збільшення активності якої призводить до підвищення концентрації жирних кислот у плазмі крові [66,92,114,389]. Слід зазначити, що з ліпопротеїналіпазою може специфічно зв'язуватися гепарин і викликати її активацію [43,240]. Отже, ступінь активації ЛПЛ може бути пов'язана з рівнем гепарину в організмі і з функціональним станом ліпідтранспортної системи, проте механізми цих зв'язків до теперішнього часу вивчені недостатньо.

При розгляді метаболічної сторони патогенезу атеросклерозу необхідно враховувати зміну обміну холестерину як кількісного, так і якісного характеру. Як відомо, при атеросклерозі збільшується вміст у крові холестерину і тригліцеридів. Особливо збільшується кількість тієї фракції холестерину, яка з'єднана з жирними кислотами. А сполуки, до складу яких входять НЖК, гірше використовуються організмом, що і сприяє відкладенню холестерину в стінці судин. Чим менше в ЛПДНЩ вміст неетерифікованого холестерину, тим доступніше для постгепаринової ліпопротеїналіпази стають тригліцериди – субстрат ліполізу, тим швидше відбувається гідроліз частини тригліцеридів ЛПДНЩ, швидше змінюється конформація апоВ-100 і на поверхні ліпопротеїнів формується ліганд апоЕ/В-100.

Ліпопротеїналіпаза з більш високою швидкістю гідролізує ті тригліцериди, у складі яких з гліцерином етерифіковані олеїнова і лінолева ненасичені жирні кислоти, і гідроліз стає істотно повільніше при збільшенні в тригліцеридах вмісту пальмітинової насиченої жирної кислоти. Надлишковий вміст неетерифікованого спирту холестерину (транспортний пул холестерину) в поверхневому моношарі ЛПДНЩ, який стає перешкодою між ліпазою і субстратом – тригліцеридами в складі ЛПДНЩ, призводить до зниження функціональної активності ЛПЛ і подальшого розвитку гіпертригліцеридемії. Це відбувається, особливо, при надмірному споживанні з їжею екзогенних насичених жирних кислот.

Виходячи з вищесказаного, на наш погляд, можливі кілька варіантів порушення з боку активності ліпопротеїналіпази. По-перше, первинне ураження

ендотелію, а його дисфункція, може призводити до порушення в цих місцях (локально) функціонування ліпопротеїнліпази. Другим моментом може бути та чи інша патологія тучних клітин, що обумовлює порушення утворення і вивільнення гепарину, а, отже, знижує активність ЛПЛ, тим самим збільшуючи титр ліпопротеїнів всередині судини. При цьому слід зауважити, що ліпопротеїни в нативному вигляді ніколи не виходять за межі стінки судин, в літературі відсутні дані про ліпоїдозах внаслідок інфільтрації тканини ліпопротеїнами [7,81,192].

На наш погляд, порушення в системі тучні клітини, з подальшою гіпогепаринемією і участю ліпопротеїнліпази – це ланцюг, який може бути відповідальним за подальші зміни ліпідтранспортної системи і, як наслідок, перевантаження ліпопротеїнами судинної стінки.

Аналіз ліпопротеїнліпазної активності плазми крові виявив дефіцит самого ферменту в групах АТ та АТ+ГХ при високому коефіцієнті ефективності ліполізу ($0,137 \pm 0,003$ і $0,129 \pm 0,002$ проти $0,034 \pm 0,001$ од.) на тлі низької активності ЛПЛ ($5,63 \pm 1,03$ і $5,81 \pm 0,98$ проти $9,16 \pm 0,54$ ммоль/л/год., $p \leq 0,05$). Це, в свою чергу, не дозволяло забезпечити адекватний гідроліз ліпопротеїнів. Низька ефективність ліполізу в групі АТ+ЦД ($0,087 \pm 0,005$ од., $p \leq 0,05$) при високій активності ЛПЛ ($9,68 \pm 0,71$ ммоль/л/ год.) ми вважаємо пов'язана, по-перше, з якісною зміною субстрату для її дії, а, по-друге, за даними літератури, здатністю інсуліну безпосередньо пригнічувати активність ЛПЛ [10]. Слід зазначити, що у хворих групи ІХС за нормальної середньої активності ЛПЛ та підвищеної вихідної концентрації ТГ, ліполіз і коефіцієнт ефективності були нижчими від контрольних величин і показників інших досліджуваних груп, що дозволяє припустити початок і/або прихований процес ураження коронарних судин атеросклеротичним процесом.

Результати дослідження привели нас до висновку, що за умов дефіциту гепарину в плазмі крові, зниження кількісних та якісних показників ферментативної активності ліпопротеїнліпази призводить до розвитку атерогенної дисліпідемії з вираженою гіпертригліцеридемією на фоні

зменшення утилізації жирних кислот, яке супроводжується збільшенням пулу НЖК при падіння рівня ω -3 ПНЖК, внаслідок чого можливі наступні патологічні зміни в ліпідтранспортній системі в цілому.

Експериментальні та клінічні роботи показали, що в походженні атеросклерозу в організмі людини важливу роль відіграє екзогенно індукована постпрандіальна гіперліпідемія [43,44]. Виявлено прямий зв'язок між рівнем постпрандіальної ліпімії/гіпертригліцеридемії та атерогенних змін показників спектру ліпопротеїнів після жирового навантаження з ступенем проявів коронарного атеросклерозу [46]. Невеликі «надлишки» глікемії на тлі гіперліпідемії призводять до активізації атеросклеротичних процесів, так як глюкоза і жири є природними подразниками фібробластів в ретикулоендотеліальній системі. Концентрація нутрицептивних речовин в крові визначається балансом двох процесів – надходження харчових речовин в кров з кишечника і швидкістю транспорту їх в депо (печінка, жирова тканина) та/або їх утилізації. Власне ліпопротеїни при цьому відіграють роль транспортера ліпідів в організмі [16,98,321].

Для з'ясування патогенетичних механізмів порушення основних ланок ліпідтранспортної системи за умов гіпогепаринемії та ролі ліпопротеїнліпази, провели дослідження ліпідного та жирнокислотного спектрів крові при функціональних навантаженнях, які моделюють стани надлишкового надходження, споживання і утилізації жирів.

За нашими даними одноразове аліментарне жирове навантаження призводило до пролонгованого (більш ніж 6 годин) підвищення вмісту тригліцеридів та насичених жирних кислот на тлі зниження рівня ω -3 полієнових кислот у плазмі, що свідчило про зниження толерантності ліпідтранспортної системи до жирового навантаження. Спостерігали постпрандіальну гіперліпідемію та посилення проявів атерогенності ХС ЛПНЦ, оскільки, не зважаючи на зниження концентрації ХС ЛПНЦ у групах АТ+ГХ та АТ (на $0,26 \pm 0,09$ і $0,04 \pm 0,01$ ммоль/л відповідно), показники залишалися вищими за фонові дані. Відсутність підвищення ХС ЛПВЦ

вказувала на недостатній ліполіз ЛПДНЩ у обстежених осіб та поглиблювала постпрандіальну дисліпідемію. Ми вважаємо, що в даному випадку мова йде про порушення елімінації багатих тригліцеридами ліпопротеїнів в постпрандіальному періоді.

Нами виявлено, що при порушеннях ліпідтранспортної системи при гіпогепаринемічних станах аліментарна ліпімія, яку з метаболічної точки зору можна розглядати як акцентований стан гіпертригліцеридемії, посилює прояви атерогенності ХС ЛПНЩ. Рівень ХС ЛПНЩ через 6 годин після жирового навантаження був достовірно вище в групах пацієнтів з АТ+ГБ та АТ (на $0,26 \pm 0,09$ і $0,04 \pm 0,01$ ммоль/л відповідно) відносно контрольних даних. Концентрація ХС ЛПНЩ збільшувалася через 6 годин після жирової навантаження в 3,4 рази у хворих на ІХС у порівнянні з даними контрольної групи та була достовірно вище показників груп дослідження.

На підставі відсутності підвищення ХС ЛПВЩ після жирової навантаження можна припустити недостатній ліполіз хіломікронів і ЛПДНЩ у обстежених осіб. З цієї точки зору низький фоновий рівень ХС ЛПВЩ у обстежених, можливо, відображає порушення елімінації багатих тригліцеридами ліпопротеїдів у постпрандіальному періоді.

Отже, харчове жирове навантаження веде не тільки до постпрандіальної гіперліпімії, але і до змін у системі ЛПВЩ-опосередкованого відтоку холестерину у пацієнтів дослідних груп, що, на нашу думку, обумовлено недостатністю ліполізу, незважаючи на підвищення активності ліпопротеїнліпази.

При з'ясуванні активності ЛПЛ залежно від часу навантаження встановлено відмінності в групах дослідження, які склалися не тільки в фоновій різниці показників натще, а й у часі і ступені відповіді ЛПЛ на жирове навантаження, не дивлячись на те, що протягом всього дослідження рівень ЛПЛ підвищувався. Так, у групі АТ при невисокому початковому рівні ЛПЛ через 6 год. після навантаження активність ферменту була максимальною порівняно з іншими групами хворих. В той же час, активність ЛПЛ в групі ІХС

натще співпадала з контрольними даними, була найвищою в середині дослідження в порівнянні з всіма, але по закінченню навантаження рівень ЛПЛ був нижче за дані групи АТ.

Привертав увагу факт наявності пролонгованої ліпемії у постпрандіальному періоді в групі ІХС, де фонові показники рівнів ліпідів плазми не перевищували оптимального рівня. Паралельно констатували збільшення в 2,5 рази концентрації арахідонової кислоти на тлі дворазового падіння рівня лінолевої кислоти при одночасному зменшенні МНЖК. Враховуючи вищевикладене можна припустити, що в групі ІХС при помірній гіпогепаринемії, при збереженні деяких механізмів, відповідальних за транспорт і утилізацію холестерину, відбуваються приховані порушення балансу прямого та зворотнього його транспорту.

Отже, при проведенні одноразового жирового навантаження групам хворих з гіпогепаринемією виявлено, що у обстежених осіб відзначались певні патологічні зміни в ліпідтранспортній системі в постпрандіальному періоді, які ми не відзначали у стані функціонального спокою, тобто натщесерце.

Таким чином, при дефіциті гепарину в крові виявляли значні порушення як прямого, так і зворотного транспорту холестерину, які виражались зниженням толерантності ліпідтранспортної системи до жирового навантаження за рахунок падіння ферментативної активності ліпопротеїнази.

При одноразовому вуглеводному навантаженні в усіх групах виявлена гіпертригліцеридемія без явних закономірних зрушень вмісту ЗХС у крові на тлі тенденції до зменшення його концентрації. При цьому зазначимо, що в групі ІХС через 120 хв. навантаження рівень ТГ і концентрація ХС ЛПВЩ залишалися в межах вихідних величин. Рівень ХС ЛПВЩ в групі АТ до кінця вуглеводного навантаження знижувався в 27 разів ($p \leq 0,05$), в групі АТ+ГХ – в 28 разів ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем при зменшенні кількості ХС ЛПНЩ.

Підвищення концентрації ХС ЛПДНЩ узгоджувалося зі збільшенням вмісту НЖК і зниженням ω -3 ПНЖК. Однак, ступінь падіння концентрації

ω -3 ПНЖК в групах відрізнявся. Так, в групі АТ відбувався за рахунок зниження ДГК при зростанні рівнів α -ліноленової кислоти і ЕПК, в групі АТ+ГХ – за рахунок зменшення α -ліноленової кислоти і ЕПК майже на половину ($p \leq 0,05$) порівняно з серединою дослідження, в той час в групі ІХС наближався до показників контрольної групи натще. Це свідчило про проатерогенний характер загальних зміни ліпідтранспортної системи при вуглеводному навантаженні у досліджуваних груп.

Аналіз динаміки активності ЛПЛ показав максимальне зростання ферментативної активності (до 295,19 %) в контрольній групі к кінцю дослідження, на відміну від групи АТ+ГХ, де рівень активності ЛПЛ лише мав тенденцію до збільшення. При цьому в групах ІХС та АТ активність ЛПЛ була чисельно рівною між собою, але залишалася нижчою за групу контролю. Низька ефективність ліполізу, виявлена нами у даних осіб при вуглеводному навантаженні, свідчила про пригнічення активності ліпопротеїнліпази внаслідок гіпогепаринемії. Зниження активності ЛПЛ, на наш погляд, може бути пов'язано з інактивацією її інсуліном.

Вказані зміни дають змогу зробити висновок, що виражене зниження толерантності ліпідтранспортної системи при гіпогепаринемії, як до жирового, так і вуглеводного навантажень, обумовлено, насамперед, низькою ефективністю ліполізу внаслідок ферментативної недостатності ліпопротеїнліпази, що проявлялося значними порушеннями як прямого, так і зворотнього транспорту холестерину.

Відомо, що ланцюг тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза не спрацьовує без потреби, доказом цього служить те, що аліментарне високе жирове навантаження самостійно не призводить до розвитку атеросклерозу, якщо немає поломки в цьому ланцюзі. Тому, порушення рухівної активності – гіподинамія, і, відповідно, зменшення енергетичного обміну, сприяє розвитку атеросклерозу за рахунок зменшення потреби тканин в жирних кислотах.

Проведений нами аналіз динаміки ліпідного спектру при гіпогепаринемії у відповідь на одноразове ДФН на 5-ій хвилині, показав підвищення рівнів ТГ,

ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНЩ на фоні зниження ХС ЛПВЩ. З боку жирнокислотного профілю спостерігалось збільшення кількості НЖК при зменшенні титру ω -6 та ω -3 ПНЖК. Динаміка зміни активності ЛПЛ відображала рівень гіпертригліцеридемії та дисліпідемії в цілому. Слід зауважити, що найбільш виражені зміни були в групі АТ+ГХ з вираженим дефіцитом гепарину в крові.

Згідно з нашими даними, у хворих з гіпогепаринемією у після навантажувальному періоді після дозованого фізичного навантаження, спостерігалась нормалізація рівня ХС ЛПНЩ ($3,95 \pm 0,31$ проти $3,88 \pm 0,26$ ммоль/л; $p < 0,05$) поряд з підвищенням концентрацією ТГ ($3,22 \pm 0,35$) ммоль/л до ($3,86 \pm 0,38$) ммоль/л. Це дає нам підставу вважати, що після навантажувальна гіпертригліцеридемія, швидше за все, пов'язана не стільки зі збільшенням синтезу ендогенних транспортерів тригліцеридів – ЛПДНЩ, а можливо, більшою мірою, з порушенням процесу трансформації цих частинок в крові, зокрема, через зниження активності ліпопротеїнліпази.

Так, стан активності ферменту ЛПЛ у різних групах та в різні періоди після проведення фізичного навантаження характеризувався падінням активності ферменту в перші п'ять хвилин після проведення тесту у всіх групах дослідження. Слід зауважити, що в групі хворих АТ ступінь падіння активності ЛПЛ була мінімальною (на 16,33 %), а максимальні зміни (на 34,71 %) спостерігалися в групі ІХС порівняно з контрольними даними. У хворих АТ+ГХ у відповідь на ДФН зростання ТГ на 7,90 % спостерігався не тільки відразу після навантаження, але тривав і в наступні години після її закінчення залишався на 10,33 % вище вихідного значення, що було результатом більш низької активності периферичної ЛПЛ. Так, в перші п'ять хвилин активність ЛПЛ знижувалася від ($5,21 \pm 0,64$) до ($3,12 \pm 0,26$) ммоль/л/год., а до третьої години після ДФН рівень активності хоч і зростав в 3 рази, однак це не забезпечувало в повному обсязі ліполіз ТГ і НЖК, що призводило до розвитку дисліпідемії. При цьому максимально високий рівень спостерігали в контрольній групі. В інших групах активність ЛПЛ к кінцю дослідження

підвищувалась в наступному порядку: АТ → ІХС → АТ+ГХ, але цього рівня не вистачало для адекватного ліполізу.

Слід зауважити, що динаміка зміни активності ЛПЛ у пацієнтів всіх груп дослідження відображала рівень гіпертригліцеридемії та дисліпідемії в цілому.

В організмі людини, як і інших ссавців, немає ферментів, що здійснюють деградацію ОХС в периферичних тканинах. Тому життєво необхідною є система зворотного транспорту холестерину, опосередкована ліпопротеїнами високої щільності. ЛПВЩ переносять ХС від периферичних клітин в печінку, де ХС або реутилізується для побудови ліпопротеїдних частинок, або перетворюється в жовчні кислоти. У зв'язку з цим ми проаналізували динаміку зміни ХС ЛПВЩ і встановили, що на відміну від інших груп хворих, у яких відразу після ДФН виявлялося деяке короткочасне підвищення рівня ХС ЛПВЩ у хворих з АТ+ГБ, навпаки, відзначалось несприятливе зниження на 14,29 % після навантаження концентрації ХС ЛПВЩ.

Причиною зменшення вмісту в сироватці крові ХС ЛПВЩ, ймовірно, може бути знижений ліполіз, та/або посилене захоплення ефірів холестерину з часток ЛПВЩ за допомогою білка, який переносить ефіри холестерину, та/або перенесення їх в атерогенні апоВ, які містять ліпопротеїни в обмін на тригліцериди. Зменшення кількості часток ЛПВЩ в крові після фізичного стресу може бути також наслідком підвищеної експресії (активності) «сквенджер»-рецептору В-1 печінки, який бере участь у селективному захоплення ефірів холестерину або вільного холестерину з ЛПВЩ.

Не можна виключити, що в умовах після навантажувальної гіпертригліцеридемії ЛПВЩ можуть збагачуватися ТГ і ставати субстратом для печінкової ліпази. У цьому випадку після дії печінкової ліпази, яка володіє фосфоліпазною активністю, частки ЛПВЩ не здійснюють своєї основної функції – транспорту холестерину в печінкові клітини, а відщеплюються від них в кровоток з збереженою кількістю холестерину. Вони не можуть здійснювати більше акцепцію холестерину з клітин, їх функція дефектна.

Проведені нами дослідження показали, що у обстежених хворих наростання в наступні 3 години після ДФН рівнів тригліцеридів, холестерину фракцій ліпопротеїнів дуже низької та низької щільності дозволяє припустити, що фізичний стрес порушує не тільки процеси катаболізму і утилізації атерогенних ліпопротеїнів, викликаючи їх підвищений синтез в після навантажувальний період, але і порушує процеси ліполізу, уповільнення катаболізму і елімінації атерогенних глікозильованих ліпопротеїнів, посилюючи їх накопичення в крові. Між тим відомо, що такі ліпопротеїни можуть активно поглинатися макрофагами і стимулювати атерогенез.

Однак звертала на себе увагу атерогенна динаміка зміни ліпідтранспортної системи в групі ІХС, де рівень гіпогепаринемії був помірним, а вміст холестерину та тригліцеридів не виходив за межі референтних величин, що дозволяє говорити про підвищення споживання холестерину тканинами, зокрема, мабуть, в якості енергетичного субстрату при фізичній роботі. Підвищення рівнів тригліцеридів та холестерину в ліпопротеїнах дуже низької щільності обумовлено зниженням активності ліпопротеїнліпази у перші хвилини на тлі метаболічного ацидозу та недостатнім ліполізом, незважаючи на підвищення ферментативної активності наприкінці дослідження. Виявлена неадекватна відповідь ліпідтранспортної системи на фізичне навантаження, ми вважаємо, пов'язана з низькою фізичною витривалістю організму у осіб даної групи та підвищенням рівню гіпоксії, яка обумовлювала падіння активності ліпопротеїнліпази.

Розвиток гіперліпемії у відповідь на ДФН, мабуть, є компенсаторною реакцією, спрямованою на енергозабезпечення та підтримання структури міоцитів скелетної мускулатури, що працює в режимі максимальної напруги [67,111,327]. Фізичний стрес супроводжується посиленою мобілізацією жиру з жирових депо, що пов'язано з адренергічної реакцією, а саме, з вивільненням катехоламінів в закінченнях симпатичних нервів в жировій тканині і збільшенням концентрації глюкокортикоїдів. Це запускає «ліполітичний каскад» активації гормончутливої ліпази і сприяє ліполізу жиру в жирових депо

і вивільнення великої кількості НЖК, які і піддаються β -окисленню в скелетних м'язах.

Разом з тим, відомо, що в умовах метаболічного ацидозу, який має місце в працюючих м'язах, активність ліпопротеїнліпази знижується [19], що підтверджували й дані наших досліджень.

Жирні кислоти накопичуються в циркулюючій крові доти, доки організм знову не перейде на аеробний шлях енергоутворення і не завершиться видалення ліпідів рецепторами печінки. У кінцевому підсумку ці біохімічні процеси можуть призводити до розвитку також атерогенної гіперліпідемії у відповідь на ДФН високої інтенсивності.

Таким чином, результати наших досліджень дозволили зробити висновок, що дозоване фізичне навантаження викликає розвиток ендогенної після мобілізаційної гіперліпідемії і дисліпідемії у осіб обстежених груп. Механізм її розвитку полягає в функціональній неспроможності системи зворотнього транспорту холестерину за рахунок зниженої активності ЛПЛ. Слід зауважити, що атерогенну динаміку змін ліпідтранспортної системи спостерігали і в групі ІХС. Це дає підстави стверджувати, що фізичне навантаження і супроводжуваний його стрес впливають на роботу ліпопротеїнліпази та призводять до дисбалансу в процесі утилізації атерогенних ліпопротеїнів і підвищенню їх синтезу в після навантажувальному періоді, що може стимулювати атерогенез.

Дослідження специфіки порушень транспорту ліпідів в умовах надлишку гепарину в крові дозволили оцінити, наскільки відбувається забезпечення механізмів функціонування ліпідтранспортної системи. За даними літератури відомо, що деякі патологічні стани, зокрема, алергічні реакції, залізодефіцитна анемія та дифузний гіпертиреоз супроводжуються стійкою гіпокоагуляцією та підвищеним вмістом гепарину в крові [34,77,98,123]. Наші дані підтвердили цю тезу про розвиток гіпергепаринемії у даних пацієнтів. Найвищий вміст гепарину в плазмі крові відзначали в групі ЗДА ($14,39 \pm 0,23$ проти $6,03 \pm 0,27$

МОд./мл, $p \leq 0,05$) при цьому в групах ГТ та БА рівень гепарину становив на 77,29 % та 39,14% вищим за показники контролю.

Збільшення концентрації гепарину в крові при гіпертиреозі, на наш погляд, може бути відповідною реакцією гладком'язових клітин на ендотеліальну напруга через гіперфункції судин, викликане дією тиреоїдних гормонів і, особливо, метаболічних змін, які виникають в тканинах при енергетичної недостатності внаслідок їх дії на мітохондрії. Що стосується залізодефіцитної анемії, підвищення кількості гепарину при даній патології може бути пов'язане з рівнем гіпоксії в організмі, в результаті чого збільшується секреторна активність тучних клітин. Відомо також, що в патогенезі алергічних реакцій лежить активація тканинних базофілів, що в свою чергу пояснює збільшення рівня гепарину в крові у даних пацієнтів.

При вивчення стану ліпідтранспортної системи за умов гіпергепаринемії встановили вірогідне зниження рівнів ЗХС та ТГ у всіх групах щодо контролю. Одночасно на тлі зниження ХС ЛПНЩ в усіх, без винятку, групах відмічали значне збільшення ХС ЛПДНЩ відносно контролю тільки в групі БА ($1,16 \pm 0,12$ проти $0,83 \pm 0,18$ ммоль/л, $p \leq 0,05$). На відмінну зростання титру ХС ЛПВЩ в групі ГТ, в групі БА констатували вірогідне їх зменшення ($1,71 \pm 0,02$, $p \leq 0,05$ та $0,99 \pm 0,16$, $p \leq 0,05$ проти $1,62 \pm 0,02$ ммоль/л, відповідно), при виявленні тенденції до падіння рівня антиатерогенних ліпопротеїнів в групі ЗДА.

Аналіз жирнокислотного складу ліпопротеїнів при надлишковому рівні гепарину показав збільшення титру НЖК притаманне всім групам, але найбільш виражені зміни були виявлені в групі ГТ щодо груп БА і ЗДА. Так, рівень пальмітинової кислоти збільшувався на 21,49 % проти 17,54 % в групі БА та тенденції до підвищення в групі ЗДА. Концентрація стеаринової кислоти зростала на 41,15 % проти 26,97 та 13,17 %, відповідно.

Слід зазначити, що пул МНЖК достовірно зменшувався тільки в групі БА щодо величин груп порівняння і контрольної. Дефіцит сумарного вмісту ПНЖК був максимальним в групах ГТ та ЗДА по відношенню до пацієнтів з

бронхіальною астмою (28,65 % та 28,61 % проти 45,42 % відповідно). Вміст ω -3 полієнових жирних кислот зменшувався за рахунок зниження α -ліноленової кислоти в групах ГТ та ЗДА, на відмінно від показників в групі БА, де відмічали вірогідне зростання ДГК та ЕПК, а також і сумарного пулу ПНЖК.

На нашу думку, зниження рівня ПНЖК може бути наслідком посиленого утворення простагландинів і лейкотрієнів при даних патологічних процесах, і свідчити про розбалансування системи регуляції ліпідного гомеостазу. При цьому страждають клітинні мембрани органів і тканин, в тому числі і ендотеліоцити, що, в свою чергу, впливає на механізми транспорту ліпідів і роботу ліпідтранспортної системи в цілому.

Слід зауважити, що дана динаміка зміни рівня жирних кислот передбачає, на нашу думку, підвищене використання їх не в синтезі тригліцеридів, а, переважно, у вигляді енергетичного метаболічного матеріалу у хворих даних груп. Підвищення вмісту мононенасичених жирних кислот плазмових ліпідів при більш низьких значеннях поліненасичених можна розглядати як компенсаторний механізм у відповідь на гіпоксію, спрямований на підтримання концентрації полієнових жирних кислот. З одного боку, гіпоксія, яка супроводжує всі ці патологічні стани, надає самостійне і досить виражений вплив на обмін регуляторних молекул і відповідно на обмін поліненасичених жирних кислот, які є вихідним матеріалом для їх синтезу. З іншого боку, оскільки ПНЖК є джерелом утворення біологічно активних молекул, що беруть участь у регуляції метаболічних процесів, можна вважати, що порушення їх змісту надає безпосередній вплив і на перебіг цих процесів.

Звідси, на наш погляд, і два види змін в ліпідтранспортній системі. У першому випадку (при гіпертиреозі та залізодефіцитної анемії), ліпідний і жирнокислотний профіль характеризувалися антиатерогенними змінами, при цьому простежувалася залежність стану ліпідтранспортної системи рівня гіпергепаринемії і ступеня активності ліпопротеїнліпази.

Слід зазначити, що ефективність ліполізу в групі хворих на ГТ збільшувалася на 47,06 % і на 35,14 % у хворих ЗДА щодо контрольних

величин і перевищувала показники в групі БА в 2,6 рази і в 1,9 рази, відповідно. Ми вважаємо, що саме низька ліполітична активність у пацієнтів з бронхіальною астмою алергічного генезу, незважаючи на гіпергепаринемію, в даному випадку, пояснює схильність до атерогенним порушеннями з боку ліпідтранспортної системи, що може свідчити про декомпенсаційні механізми з боку тучних клітин, які секретують гепарин і біологічно активні речовини.

Отже, антиатерогенний стан ліпідтранспортної системи при надлишковому вмісту гепарину в крові значною мірою пов'язаний з підвищеною ліпопротеїнліпазною активністю. Це супроводжувалося гіпохолестеринемією та гіпотригліцеридемією, збільшення концентрації ХС ЛПВЩ. Проте, у пацієнтів з бронхіальною астмою була виявлена схильність до атерогенних порушень, про що свідчило зниження МНЖК та підвищення НЖК на відміну від хворих на дифузний гіпертиреоз та залізодефіцитну анемію, де рівень МНЖК зростав.

Таким чином, результати досліджень привели нас до висновку, що рівень гепаринемії визначає не тільки характер змін активності ліпопротеїнліпази, а й особливості перебудови функцій ліпідтранспортної системи в цілому.

Все це дає нам підстави вважати, що порушення в системі гепарин – ліпопротеїнліпаза – ліпідтранспортна система можна розглядати як одне з можливих і значущих ланок патогенезу атеросклерозу.

Відомо, що соматичні клітини, в першу чергу м'язові, використовують у метаболізмі переважно жирні кислоти. Між тим у вільному стані в плазмі крові жирні кислоти майже не містяться, а знаходяться у вигляді нейтральних ліпідів тригліцеридів у складі ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ЛПВЩ [23,86]. Ключовим механізмом їх використання в тканинах є розщеплення під дією ліпопротеїнліпази, що фіксується на стінки судин. Відомо, що цей етап, як мінімум, залежить від двох складових – від кількості ліпопротеїнліпази, її активності, яка, в свою чергу, визначається рядом факторів, з яких на першому місці стоїть гепарин. Основним депо гепарину в тканинах є тучні клітини.

Таким чином, тріада тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза є спільним функціональним комплексом, інтенсивна функція якого і забезпечує

гідроліз нейтрального жиру в вивільнення жирних кислот, створення їх градієнтів між плазмою крові і тканинами, клітини яких в подальшому їх окислюють. Тим самим, з одного боку, забезпечується локальний метаболізм ліпідів, а з іншого боку, контролюється стан ліпідтранспортної системи, так як зростаюча концентрація жирних кислот може викликати цілий ряд патологічних змін в організмі людини.

Наші результати експериментальних досліджень з моделювання атеросклерозу у щурів за допомогою атерогенної дієти підтвердили відомі факти про те, що у цих тварин викликати атеросклероз при введенні лише надлишкового жиру практично неможливо. Однією з причин може бути висока активність ліпопротеїнліпази і складність порушення метаболізму (транспорту) ліпідів. Так, динаміка активності ЛПЛ, хоча і знижувалась на 14,48 % у зв'язку з падінням концентрації гепарину на 24,14% в плазмі крові щурів даної групи щодо показників контролю, все рівно забезпечувала адекватний гідроліз ліпідів.

Крім того, при атерогенній дієті у тварин виявили вірогідне збільшення в 1,27 рази кількості клітин з підвищеним вмістом гепарину (тип А) при одночасному зниженні на 16,39 % популяції клітин з малим вмістом гранул (тип С) порівняно з інтактними тваринами. Морфологічних перебудов з боку популяції тучних клітин типів Б та Д не спостерігали.

Вивчення ліпідного спектру плазми крові щурів при штучній аліментарній гіперліпідемії виявило збільшення рівнів ЗХС на 13,37 %, ТГ – в 1,2 рази, ХС ЛПДНЩ – на 25,86 % та зменшення вмісту ХС ЛПВЩ щодо даних контрольної групи. Дослідження жирнокислотного спектру крові показали збільшення рівня НЖК за рахунок фракції пальмітинової кислоти (на 24,88%) при незначному зростанні кількості МНЖК. З боку ω -6 ПНЖК відзначали вірогідне зменшення вмісту арахідонової кислоти (на 24,59 %) при тенденції до зниження рівня лінолевої кислоти по відношенню до показників контрольної групи.

Таким чином, результати експерименту встановили, що тривале ліпідне навантаження призводить до підвищення секреторної активності тканинних

базофілів та збільшення їх кількості. З одного боку, це можна розглядати як компенсаторно-приспосувальну реакцію на надлишковий вміст ліпідів в крові, оскільки масивна секреція триптазо- та/або хімазо-гепаринового комплексів з гранул тучних клітин сприяють зв'язуванню ХС ЛПНЩ, що є одним з антиатерогенних механізмів [6,19]. З іншого боку, саме зміни ліпопротеїнового складу крові потребують надмірної ліпопротеїнліпазної активності, котра, як відомо, регулюється гепарином, що і спричиняє зміни в функції мастоцитів.

Ми вважаємо, що саме природна посилена секреторна активність тучних клітин та підвищений титр гепарину в плазмі крові обумовлюють адаптацію щурів до харчових ліпідних навантажень, що не дозволяє відтворити в експерименті адекватну клініці модель атеросклерозу у щурів.

Враховуючи отримані нами дані при клінічних дослідженнях, ми вважали за доцільним виявити взаємозв'язок між функціональним станом тканинних базофілів, рівнем гепарину і активністю ліпопротеїнліпази, нами запропоновано доповнити відомі експериментальні моделі штучної гіперліпідемії у щурів врахуванням функціонального стану мастоцитів.

Застосування протамін сульфату (блокатор гепарину) для дослідження ліпідтранспортної системи у тварин в умовах гіперліпідемії дозволило виявити падіння вмісту гепарину до слідових величин та зниження активності ліпопротеїнліпази більш ніж в 5 разів ($p < 0,05$) щодо даних контрольної групи.

При цьому відмічали зростання більш ніж у 2 рази концентрації ТГ у порівнянні з контролем з одночасним достовірним підвищенням вмісту ЗХС. Розподіл холестерину за фракціями був наступним: рівень ХС ЛПНЩ збільшувався на 21,73 %, титр ХС ЛПДНЩ зростав на 84,95 % по відношенню до контрольної групи тварин, а рівень ХС ЛПВЩ зменшувався на половину.

Виявлено також, що при штучній гіпогепаринемії ліпопротеїни були етерифіковані насиченими жирними кислотами в основному за рахунок пальмітинової та стеаринової кислот, і лише на решту – 37,13 % – припадали ненасичені жирні кислоти. Рівень олеїнової кислоти знижувався на 39,32 % у порівнянні з контрольними величинами. У спектрі ω -6 ПНЖК спостерігали

найбільші зміни з боку ліноленової кислоти, концентрація якої знижувалася більш ніж у 2 рази з одночасним зменшенням арахідонової кислоти на 40,86 % від контрольних показників.

Зменшення кількості зрілих тучних клітин (тип А) на 79,45 % при введенні протаміну сульфату було зворотно пропорційно різкому збільшенню їх функціональної активності. Індекс насиченості при цьому зменшувався в 2,25 рази. Збільшення випадків тотальної дегрануляції на 30,22 % свідчило про ступінь декомпенсації адаптаційних можливостей популяції мастоцитів.

Треба зауважити, що синтез біологічно активних речовин і дегрануляції є енергоємними процесами, стимулюючими тучні клітини до споживання кисню, що при недостатці кисню призводить до пригнічення функції тучних клітин, і як наслідок – до зниження адаптаційних можливостей.

На думку Н. А. Гавришевої [17], загальним патогенетичним фактором порушення проникності капілярів є тканинна гіпоксія. Саме тканинна гіпоксія та/або виникає енергетична недостатність, на нашу думку, активують гладкі клітки, внаслідок чого виділяється велика кількість вазоактивних речовин, що впливають на стан мікроциркуляторного русла і, особливо, судинну проникність. Знижена утилізація кисню, передбачає розвиток тканинної гіпоксії, яка індукує підвищений синтез гепарину активованими гіпоксією огрядними клітинами з можливим подальшим виснаженням цієї системи у хворих атеросклерозом.

В умовах підвищеної проникності капілярів, надлишкової напрацювання продуктів ПОЛ порушується рівновага між викидом митогенних факторів і синтезом гепарину, в результаті чого гладком'язові клітини починають мігрувати в область інтими та проліферувати там, створюючи основу для атеросклеротичної бляшки. Постійним компонентом атеросклеротичної бляшки є своєрідний комплекс, представлений плазмовими ліпідами, гладком'язовими і клітинами макрофагами, а також сполучнотканинним матриксом – колагеновими волокнами, глікозаміногліканами і протеогліканів [24,33].

Слід зауважити, що мікроскопічні дослідження аорти у даної групи тварин, на відміну від щурів з гіперліпідемією, виявили дефекти судинної стінки, а саме, пошкодженні ендотеліоцити з набухлими ядрами, укорочення еластичних пластин, скупчення пінистих жирових клітин, розшарування фіброзних волокон навколо судин крупного калібру та накопичення ліпідів в клітинах інтими та медії, що свідчило про формування структурно-функціональних порушень атерогенного генезу.

Таким чином, дефіцит гепарину при штучній гіперліпідемії у тварин призводив до падіння активності ліпопротеїнліпази, що обумовлювало порушення в ліпідтранспортній системі, а саме, атерогенне співвідношення фракцій холестерину, зростання вмісту тригліцеридів та насичених жирних кислот.

Все це разом узятє дозволяє вважати, що порушення ліпідтранспортної системи, які проявляються у вигляді дисбалансу між прямим і зворотним транспортом холестерину, викликані зниженою ліполітичною активністю, можуть обумовлювати розвиток атеросклеротичних змін у судинній стінці. Звертає на себе увагу факт високої індивідуальної мінливості гепарину в організмі тварин.

У наших дослідженнях було показано, що при ендогенній гіпергепаринемії збільшення кількості опасистих клітин є компенсаторною реакцією, так як процеси секреції гепарину вже стимульовані. При макроскопічному дослідженні в полі зору фіксувалися тучні клітини з яскраво інтенсивним забарвленням, переважали клітини зрілих форм, з великим, а деякі – з дуже великою кількістю включень. Індекс насичення збільшувався і становив $(3,54 \pm 0,62)$ ум. од. проти $(1,94 \pm 0,54)$ ум. од. в контрольній групі, при цьому слід зазначити, що індекс дегрануляції був у межах контрольних величин.

Отже, підвищення кількості мастоцитів з високим ступенем насиченості при додатковому введенні гепарину дозволяє вважати, що тучні клітини мають можливість депонувати його при надлишковому надходженні до організму.

Відзначалося достовірне збільшення ферментативної активності ліпопротеїнліпази до $23,18 \pm 3,47$ ммоль/л/год., що і призводило до розвитку дисліпідемії антиатерогенного генезу, яка проявлялася гіпохолестеринемією та гіпотригліцеридемією на тлі зниження рівня насичених жирних кислот.

Додаткове введення гепарину на тлі атерогенного режиму харчування, на нашу думку, позитивно впливало на ліпідтранспортну систему переважно за рахунок зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності у результаті зв'язування їх гепарином та одночасною активацією їм ліпопротеїнліпази на тлі збільшення фракції холестерину в ліпопротеїнах високої щільності.

Ми вважаємо, що, оскільки спочатку, до формування структурних змін судинної стінки має місце велике ліпідне навантаження на організм, то саме воно (як метаболічний стрес) обумовлює зміни ліпопротеїнового складу крові з ростом вмісту холестерину в фракціях ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності при падінні ліпопротеїнів високої щільності.

Зміни жирнокислотного профілю плазми крові, в основному у вигляді зменшення вмісту поліненасичених жирних кислот, які є основним субстратом для синтезу регуляторних біологічно активних речовин, призводять до порушення системних процесів регуляції життєдіяльності, характерних для атеросклерозу.

При цьому слід зазначити, що зміни тучних клітин можуть бути пов'язані з надзвичайним підвищенням рівня активності ліпопротеїнліпази крові, активність якої, як відомо, регулюється гепарином.

При атерогенній дієті, як показали проведені нами дослідження, різко збільшується секреторна активність тучних клітин, а також їх кількість. Подібну ситуацію можна вважати адаптивною, так як відбувається в цих умовах масивна секреція гепарину, який сприяє зв'язуванню ліпопротеїнів низької щільності і зниження процесів утворення бляшки.

Тривале ліпідне навантаження, яке вимагає підвищення активності ліпопротеїнліпази, а значить і збільшення кількості гепарину на тлі блокади гепарину може призводити до виснаження гранул тучних клітин та їх патології.

Результатом виснаження тучних клітин, а, отже, і зниженням концентрації гепарину в плазмі крові, були розлади ліпідного спектру та жирнокислотного профілю, а також липидтранспортної системи в цілому, з формуванням структурно-функціональних порушень у стінці судин.

Зміни активності тучних клітин, які розвивалися на тлі гіперхолестеринової дієти з одночасною блокадою гепарину, призводили до зміни морфофункціональної структури судин і, як наслідок, до процесів атерогенезу.

Гепарин вивільняється у відповідь на харчове навантаження і є незалежним фактором, який посилює ліполіз в результаті надходження молекул ліпопротеїнліпази в кровоток. Паралельно відбувається пригнічення етерифікації холестеролу і гальмування його зворотного транспорту системою сироваткових ліпопротеїнів у печінку.

Посилення секреторної активності тучних клітин, а, отже, підвищення концентрації гепарину в плазмі крові, з наступною активацією ліпопротеїнліпази, може бути одним з тих факторів, які не дозволяють створити повністю адекватну модель атеросклерозу у щурів шляхом використання лише атерогенної дієти.

Підводячи підсумки наших досліджень, і враховуючи дані інших дослідників, можна резюмувати, що тучні клітки є одною із ключових ланок, що регулюють стан метаболічних процесів при різних формах адаптації та патологічних процесах. Значення кожного адаптивного результату визначається різними проявами метаболічного процесу і змінюється в залежності від стану інших результатів, обумовлених діяльністю інших функціональних систем [49].

Таким чином, зміна цитофізіологічного стану тучних клітин представляється як неспецифічна відповідь периферичного відділу багатьох функціональних систем, задіяних в адаптивних процесах.

Перехід патології з молекулярного на системний рівень здійснюється при подоланні патофізіологічними механізмами регуляторного контролю. Тому з'ясування процесів цього переходу настільки ж важливо для розуміння всього

патогенезу захворювання та створення комплексної патогенетичної терапії, як і вивчення змінених молекул або порушення молекулярних взаємодій, мутації генів або дисрегуляції геному [50].

В даний час дослідники все частіше висловлюють думку, що при запальних та алергічних реакціях, при регенерації і новоутвореннях, а також інших патологічних процесах, значно змінюються фенотип і функції популяції тучних клітин [5,31,72]. Причини зміни фенотипу і подальших відмінностей функціонування тучних клітин при фізіологічних і патогенетичних процесах поки не встановлені.

У нормі повністю дегранулировані тучні клітини залишаються життєздатними і через деякий час відновлюють пул медіаторів, тоді як при патології будь-якого генезу спостерігається зниження кількості тканинних базофілів, їх дегрануляції, а у важких випадках – заміщення нормальної популяції тучних клітин незрілими мастоцитами з абсолютно іншими цитофізіологічними ознаками [5,31,91,152].

Пошук хімічних і фізичних засобів впливу на популяцію тучних клітин з метою захисту і відновлення пулу гепарину – дуже привабливий і продуктивний напрямок майбутнього. Одним з перспективних природних речовин, що захищають популяції тучних клітин від виснаження пулу гепарину, може бути екзогенний гепарин, який вводять у малих дозах і, можливо, у вигляді інгаляцій. Можливо, також і використання його попередників.

Отже, отримані нами дані під час даного дослідження дають змогу зробити висновок, що одним з важливих механізмів обміну ліпопротеїнів та порушення ліпідтранспортної системи є пригнічення активності ліпопротеїнліпази, або в разі порушення функціональної потреби тканин в жирних кислотах, або в результаті пригнічення активності власне ліпопротеїнліпази (рис. 8.1).

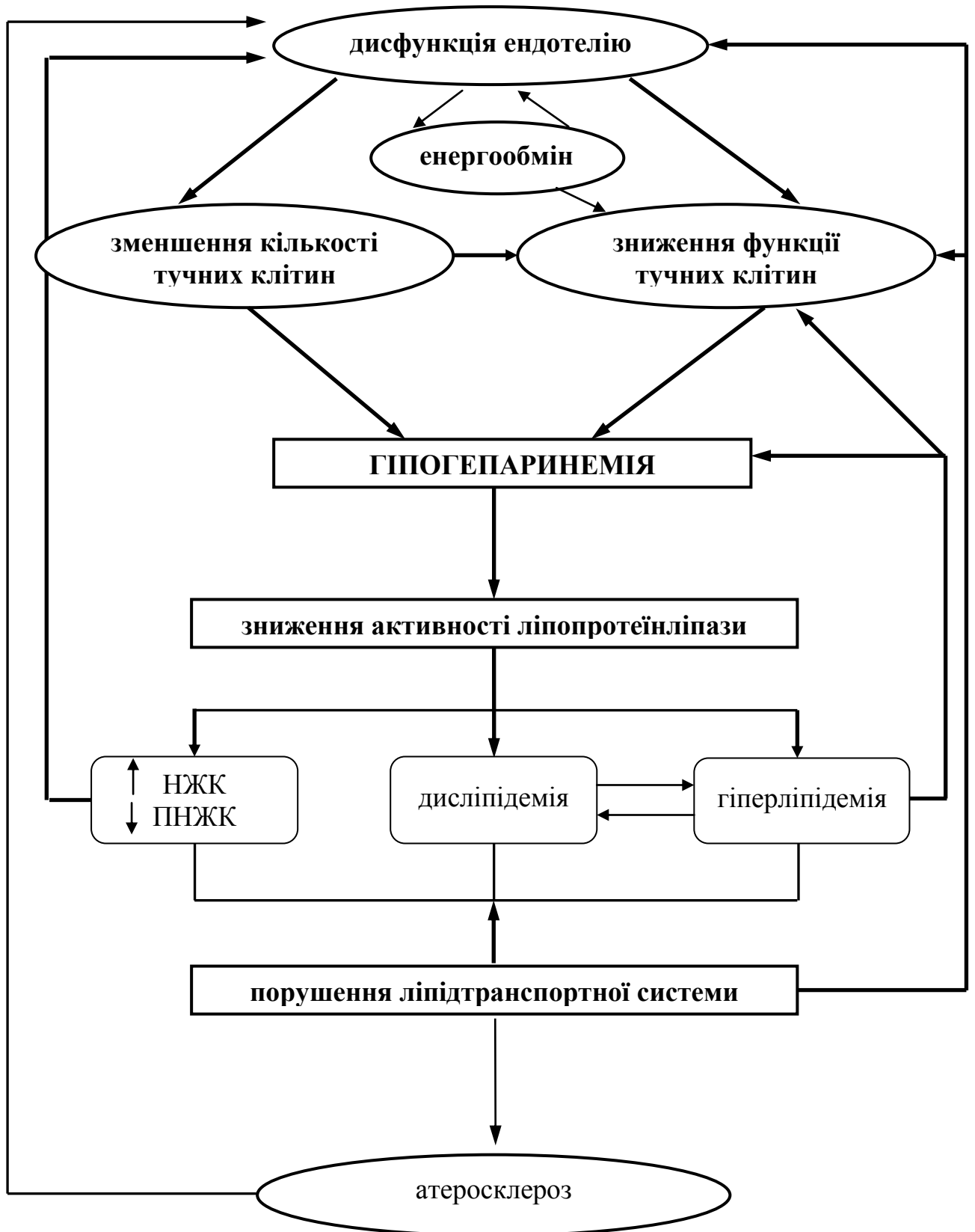


Рис. 8.1. Роль тріади тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза в атерогенезі.

При системному ураженні ендотеліальних клітин порушується безпосередньо механізм управління активністю ліпопротеїнліпази через гепарин. З одного боку, це пояснюється тим, що більш активна корекція реологічних властивостей крові при ендотеліальній дисфункції, в свою чергу, обумовлює виснаження функціональних можливостей тучних клітин і як наслідок – зниження концентрації гепарину в крові.

З іншого боку, гіпогепаринемія може бути викликана безпосередньо загибеллю тучних клітин на тлі прогресуючої ендотеліальної дисфункції при атеросклерозі.

Таким чином, пригнічення ліпопротеїнліпази є пусковим механізмом пошкодження ліпідтранспортної системи, що обумовлює метаболічні зміни, які призводять до формування «хибного кола», яке стає самостійним патогенетичним механізмом порушення ліпідного обміну

Підсумовуючи результати досліджень, слід зауважити, що зміни транспорту ліпідів на тканинному рівні відбуваються за рахунок депресії функціональної системи тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза.

Встановлений патогенетичний механізм порушення ліпідтранспортної системи обумовлений здатністю гепарина керувати функціональною активністю ліпопротеїнліпази, що в подальшому може розглядатися як одна із важливих ланок патогенезу атеросклерозу.

Разом з тим, порушення тучних клітин – це не єдина ланка пригнічення функціональних можливостей системи транспорту ліпідів. Звичайно ж, кількість самої ліпопротеїнліпази та її активність, яка залежить від інших факторів, а саме, генетичні зміни її структури, пошкодження ендотелію і багато інші можуть істотно порушувати роботу ліпідтранспортної системи і, відповідно, засвоєння тканинами (клітинами) жирних кислот. Наслідком цього буде гіперліпідемія і дисліпідемія з накопиченням їх компонентів в судинній стінці і подальшим атерогенезом.

Однак триада тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза є об'єднаним функціональним комплексом, функція якого з одного боку, забезпечує, локальний метаболізм ліпідів, а, з іншого, – контролює стан ліпідтранспортної системи, попереджуючи підвищення рівня жирних кислот та виникнення цілого ряду патологічних змін в організмі людини, в першу чергу, розвитку атеросклерозу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі сформульована і обґрунтована нова концепція вирішення актуальної наукової медичної проблеми та патологічної фізіології, що полягає у встановленні ролі функціонального стану ліпопротеїнліпази та способів її активації в патогенезі порушень ліпідтранспортної системи і формуванні атеросклерозу. Розкрито один із ланцюгів патологічного процесу утилізації жирів на рівні тканин внаслідок порушення функції тріади тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза, що є ланкою в патогенезі атеросклерозу.

1. Аналіз функціонального стану ліпідтранспортної системи хворих на атеросклероз з різними нозологічними формами (гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом) виявив порушення прямого та зворотнього транспорту холестерину, які проявлялися гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією та дисліпідемією. Виявлені кількісні та якісні відмінності в порушенні з боку ліпідтранспортної системи при атеросклерозі різного генезу, є непрямым підтвердженням специфічного пошкодження судинної стінки, яке розвивається під дією гіперхолестеринемії, цукрового діабету та гіпертонічної хвороби, що пов'язано, безпосередньо, зі станом ліполітичної активності ендотелію.

2. Дефіцит активності ліпопротеїнліпази у хворих на ішемічну хворобу серця і дифузний кардіосклероз та в поєднанні з гіпертонічною хворобою обумовлений підвищенням коефіцієнту ефективності ліполізу в 4,0 рази на тлі зниження активності ферменту на 42,89 % та 42,45 % ($p \leq 0,05$) по відношенню до контрольних показників за умов помірної гіпогепаринемії, не дозволяє забезпечити адекватний гідроліз ліпопротеїнів. Це призводить до розвитку атерогенної дисліпідемії, підвищення вмісту насичених та зниження ненасичених жирних кислот, особливо, арахідонової кислоти ($p \leq 0,05$), що свідчить про порушення ліпідтранспортної системи, а саме, прямого транспорту холестерину.

3. Підвищення активності ліпопротеїнліпази при максимальному дефіциті гепарину в 1,9 рази ($p \leq 0,05$) у хворих на ішемічну хворобу серця, дифузний атеросклероз, ускладнений цукровим діабетом 2 типу, супроводжувалось низькою ефективністю ліполізу, що є свідченням порушення механізмів утилізації ліпідів, які викликають збільшення у плазмі крові кількості ненасичених жирних кислот за рахунок підвищення в 1,5 рази олеїнової кислоти на тлі вираженого зниження полієнових кислот ($p \leq 0,05$). Виявлені порушення пов'язані з якісною зміною субстрату для дії ліпопротеїнліпази та здатністю інсуліну безпосередньо пригнічувати її активність. При цьому гіперхолестеринемія, збільшення рівнів мононенасичених жирних кислот при падінні насичених є компенсаторно-приспосувальною реакцією у відповідь на шкідливу дію перекисного окислення ліпідів на ендотелій судин.

4. Наслідком дефіциту концентрації гепарину в плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця без клінічно значущих проявів атеросклерозу було зменшення активності ліпопротеїнліпази, що спричиняло зниження ліполізу та коефіцієнту його ефективності відносно і показників контролю, і інших дослідних груп, незважаючи на підвищений початковий рівень тригліцеридів (в 2,5 рази). Це обумовлювало атерогенні порушення з боку ліпідтранспортної системи: вірогідне зниження ліпопротеїнів високої щільності на 47,27 % та підвищення ліпопротеїнів дуже низької щільності при вмісті холестерину в межах референтних одиниць (до 5,2 ммоль/л). Вміст насичених жирних кислот збільшувався на 30 % за рахунок концентрації пальмітинової кислоти, а рівень кислот полієнового ряду зменшувався внаслідок падіння концентрації α -ліноленої кислоти майже в 2 рази й достовірно низького вмісту докозагексаєнової та ейкозапентаєнової кислот в порівнянні з контрольними даними. Дисбаланс між вмістом насичених та поліненасичених жирних кислот зі значним зменшенням концентрації ω -3 полієнових є ознаками посилення порушення ліпідтранспортної системи та атеросклеротичного процесу у цієї категорії хворих.

5. Зниження толерантності ліпідтранспортної системи при гіпогепаринемії до жирового та вуглеводного навантажень обумовлено низькою ефективністю ліполізу внаслідок ферментативної недостатності ліпопротеїнази. Відсутність підвищення постпрандіального вмісту ліпопротеїнів високої щільності вказувала на недостатній ліполіз ліпопротеїнів дуже низької щільності, що відображало наявність прогресуючих порушень з боку прямого та зворотнього транспорту холестерину ліпопротеїнами. При цьому при вуглеводному навантаженні поглиблення атерогенної дисліпідемії пов'язано зі значними порушеннями прямого транспорту холестерину.

6. Дозоване фізичне навантаження впливало на динаміку змін ліпопротеїнази, що викликало дисбаланс в процесі утилізації атерогенних ліпопротеїнів і підвищення їх синтезу в після навантажувальному періоді. Механізм розвитку ендогенної після мобілізаційної гіперліпідемії і дисліпідемії полягає в функціональній неспроможності системи зворотнього транспорту холестерину за рахунок загального зниження активності ферменту при дефіциті гепарину, в підсумку, не дозволило забезпечити достатній ліполіз. Найбільш виражені атерогенні зміни ліпідтранспортної системи спостерігали в групі порівняння та у хворих на атеросклероз в поєднанні з гіпертонічною хворобою: збільшувалась кількість насичених жирних кислот при зменшенні вмісту ω -6 та ω -3 ряду полієнових жирних кислот, підвищувався рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності.

7. При надлишковому вмісті гепарину в крові (дифузний гіпертиреоз, залізодефіцитна анемія, бронхіальна астма) порушення ліпідтранспортної системи проявлялися гіпохолестеринемією та гіпотригліцеридемією, збільшенням концентрації ліпопротеїнів високої щільності. Проте, у пацієнтів з бронхіальною астмою була виявлена схильність до атерогенних порушень, про що свідчило співвідношення насичених жирних кислот до ненасичених та зниження вмісту в 1,4 рази мононенасичених жирних кислот на відміну від хворих на дифузний гіпертиреоз та залізодефіцитну анемію, де в середньому на 21,41 % ($p < 0,05$) зростав рівень мононенасичених жирних кислот. Механізм

вказаних порушення полягає у підвищенні ліпопротеїнліпазної активності та в здатності забезпечувати ефективний ліполіз.

8. Виявлений чіткий взаємозв'язок між функціональним станом тканинних базофілів, рівнем гепарину і активністю ліпопротеїнліпази при експериментальній гіперліпідемії у щурів. Зменшення кількості зрілих тучних клітин при блокаді гепарину на 79,45 % було зворотно пропорційно різкому збільшенню їх функціональної активності. Виявлення збільшення випадків тотальної дегрануляції та зменшення індексу насиченості в 2,25 рази свідчило про декомпенсацію адаптаційних можливостей мастоцитів, що обумовлювало падіння рівню гепарину в 8,4 рази та зниження при цьому активності ліпопротеїнліпази в 5,1 рази ($p < 0,05$) щодо даних інтактних тварин. Підвищення кількості мастоцитів з високим ступенем насиченості при штучній гіпергепаринемії довело, що тучні клітини депонують гепарин при надлишковому його надходженні до організму – рівень гепарину зростав на 46,47 % при цьому відзначили збільшення ферментативної активності ліпопротеїнліпази на 109,77 %.

9. Наявність вираженого взаємозв'язку між функціональним станом тучних клітин та рівнем гепарина в крові визначає не тільки характер змін активності ліпопротеїнліпази, а й обумовлює особливості перебудови функцій ліпідтранспортної системи в цілому. Тривале ліпідне навантаження, яке вимагає підвищення активності ліпопротеїнліпази і гепарину, призводить до зниження функції тучних клітин, внаслідок цього розвиваються порушення ліпідного та жирнокислотного спектру крові з подальшим формуванням дизрегуляторної патології ліпідтранспортної системи.

10. Одночасний вплив на рівень ліпідів крові (гіперліпідемія) та функціональний стан тканинних базофілів (гіпогепаринемія) дозволили експериментально обґрунтувати й апробувати нову модель порушень ліпідтранспортної системи у щурів, яка значною мірою підвищує частоту і тяжкість розвитку атеросклеротичних уражень судин в експерименті на

тваринах. В основу даної моделі покладений механізм, обумовлений здатністю гепарина впливати на функціональну активність ліпопротеїнліпази.

11. Одним з важливих механізмів обміну ліпопротеїнів та порушень ліпідтранспортної системи є пригнічення активності ліпопротеїнліпази, або в результаті порушення функціональної потреби тканин в жирних кислотах, чи в разі пригнічення активації самої ліпопротеїнліпази, що обумовлено гіпогепаринемією, яка виникає в виснаження тучних клітин як наслідок дисфункції ендотелію, або виснаження власне ліпопротеїнліпази внаслідок підвищеної її потреби.

12. Тріада тучні клітини – гепарин – ліпопротеїнліпаза відіграє ключову роль в обміні ліпопротеїнів і енергетичному забезпеченні периферичних тканин, оскільки її порушення є одним із важливих патогенетичних механізмів гіперліпідемії та дисліпідемії, та набуває вагомості самостійного ланцюга атерогенезу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азизова О. А. Роль окисленных липопротеидов в патогенезе атеросклероза / О. А. Азизова // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 24-31.
2. Алекперов Э. З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э. З. Алекперов, Р. Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88-91.
3. Александров А. А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек / А. А. Александров // Консилиум медиум. – 2010. – № 10. – С. 464-468.
4. Аронов Д. М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : Триада-Х, 2009. – 248 с.
5. Аронов Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д. М. Аронов. – М. : Триада-Х, 2000. – 411 с.
6. Арташян О. С. Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома / О. С. Арташян, Б. Г. Юшков, Ю. С. Храмцова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 1. – С. 22-28.
7. Атеросклероз – результат старения липидов [Электронный ресурс] / К. П. Ошакбаев, А.Ш. Сейсенбаев, Л. М. Зиябаева [и др.] // Consilium medicum. – 2010. – №1. – С. 5-11. – Режим доступа к журн.: http://www.com/consilium_medicum/2010/1.
8. Аутоиммунные реакции в патогенезе атеросклероза / А. А. Санникова, И. В. Меньшиков, Л. В. Бедулева [и др.] // Иммунология. – 2010. – № 5. – С. 242-246.
9. Бодрова О. В. Атеросклероз / О. В. Бодрова. – М. : Крон-Пресс, 2000. – 408 с.

10. Божко Г. Х. Изменения обмена липопротеинов при алкоголизме не восстанавливаются в условиях длительной ремиссии / Г. Х. Божко, А. Ф. Артемчук, В. В. Соколик // Биомедицинская химия. – 2006. – № 2. – С. 192-199.
11. Братусь В. В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, клиника, лечения / В. В. Братусь, В. А. Шумаков, Т. В. Талаева. – К. : Четверта хвиля, 2004. – 576 с.
12. Братусь В. В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / [В. В. Братусь, Т. В. Талаева, В. А. Шумаков] ; под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
13. Быков В. Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток / В. Л. Быков // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 2. – С. 86-92.
14. Влияние ряда атерогенных факторов риска на состояние комплекса интима–медиа общесонной артерии / Ф. И. Тодуа, Д. Г. Гачечиладзе, Н. Б. Балавадзе и [др.] // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 50-53.
15. Волкова Н. И. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения / Н. И. Волкова, И. С. Джериева // Клиническая медицина. – 2010. – № 2. – С. 4-8.
16. Вольский Н. Н. Лабораторная модель гиперлипидемии / Н. Н. Вольский, О. М. Перминова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 3. – С. 82-84.
17. Гавришева Н. А. Тучные клетки сердца в норме и при патологии: обзор / Н. А. Гавришева // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 6. – С. 59-65.
18. Гафарова Р. К. Реакция тучных клеток на ишемию / Р. К. Гафарова // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4-5. – С. 306-307.
19. Гиперплазия и дегрануляция тучных клеток интимы аорты и легочной артерии при остром инфаркте миокарда / В. С. Жданов, И. П. Дробкова, П. В. Чумаченко [и др.] // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 11. – С. 32-35.

20. Гіпертригліцеридемія як чинник атерогенезу: значимість і механізми дії / Т. В. Талаєва, В. В. Амброскіна, Т. А. Крячок [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2008. – Т. 54, № 5. – С. 61-70.
21. Гончарова Е. В. Изменение содержания жирных кислот в эритроцитах крови больных железодефицитной анемией на фоне лечения сорбифером и милдронатом / Е. В. Гончарова, А. В. Говорин // Терапевтический архив. – 2008. – № 6. – С. 65-68.
22. Гуревич В. С. Современные представления о патогенезе атеросклероза [Электронный ресурс] / В. С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. Актуальные и спорные вопросы. – 2006. – Т. 1, № 4. – С. 42-47. – Режим доступа к журн. : <http://www.asvomed.ru/php/content.php>
23. Данилова О. О. Модификация гепарином токсических и термопротекторных свойств зоотоксинов : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. биол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология» / О. О. Данилова. Нижний Новгород, 2008. – 24 с.
24. Дзяк Г. В. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма / Г. В. Дзяк, Е. А. Коваль // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 78-87.
25. Душкин М. И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты / М. И. Душкин // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2. – С. 47-55.
26. Егорова М. О. Повышенная сывороточная концентрация показателя острой фазы воспаления CRP и высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности – факторы повышенного риска развития и осложнений атеросклероза / М. О. Егорова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3-6.
27. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // Експериментальна та клінічна фізіологічна біохімія. – 2003. – № 2 (22). – С. 108-109.

28. Жданов В. С. Воспалительная клеточная реакция и тучные клетки в интиме аорты и легочной артерии человека на ранних стадиях атеросклероза / В. С. Жданов, П. В. Чумаченко, И. П. Дробкова // Архив патологии. – 2006. – № 2. – С. 19-23.
29. Зайчик А. Ш. Основы общей патологии. Ч. 2 / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб. : Элби, 2000. – 688 с.
30. Зимин Ю. В. Липидснижающая терапия при ишемической болезни сердца / Ю. В. Зимин // Кардиология. – 2003. – №4. – С. 74-83.
31. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н. Ш. Загидуллин, К. Ф. Валеева, Н. Гасанов [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 54-60.
32. Ильин Д. А. Актуальные аспекты изучения тучных клеток *in vitro* / Д. А. Ильин / Современный мир, природа и человек : сб. научн. трудов. – Томск, 2011. – Т. 2, № 1. – С. 74-77.
33. Калинин М. Н. Атеросклероз: патофизиология, лечение, первичная профилактика / М. Н. Калинин, В. С. Волков, В. В. Заварин. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2009. – 215 с.
34. Карась А. С. Щитовидная железа и сердце / А. С. Карась, А. Г. Обрезан // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – № 3. – С. 37-12.
35. Карпов Р. С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р. С. Карпов, В. А. Дудко. – Томск, 1998. – 656 с.
36. Карпов Ю. А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин, О. А. Фомичева // Сердца. – 2004. – Т. 2, № 4. – С. 190-192.
37. Ким Л. Б. Роль гепарина в регуляции транскапиллярного обмена и перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью

- сердца / Л. Б. Ким, В. Ю. Куликов, В. Н. Мельников // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – № 1. – С. 72-77.
38. Клеточные механизмы атеросклероза: врожденный иммунитет и воспаление [Электронный ресурс] / Ю. В. Бобрышев, В. П. Карагодин, Ж. И. Ковалевская [и др.] // Фундаментальные науки и практика : сборник научн. трудов. – Томск, 2010. – Т. 1, № 4. – Режим доступа к журн. : <http://tele-conf.ru /nasledstvennyie-morfologicheskie-kletochnyie-i-molek.html>.
39. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : Питер Пресс, 1995. – 304 с.
40. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : Питер Ком, 1999. – 512 с.
41. Коваленко В. Н. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 3-12.
42. Коваленко В. М. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В. М. Коваленко, Т. В. Талаєва, А. С. Козлюк // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 5. – С. 80-88.
43. Кондашевская М. В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности / М. В. Кондашевская // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2010. – № 7. – С. 35-43.
44. Кондашевская М. В. Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах / М. В. Кондрашевская // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2010. – № 6. – С. 49-54.

45. Коркушко О. В. Эндотелиальная дисфункция / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишнева // Клинические аспекты проблемы. – 2003. – № 3. – С. 4-14.
46. Корчина И. В. Состояние углеводно-липидного обмена у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом после инфаркта миокарда при различной сахароснижающей терапии [Электронный ресурс] / И. В. Корчина, В. И. Корчин // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 5. – С. 65-67. – Режим доступа к журн. : http://www.rae.ru/snt/?section=content&op=how_article&article_id=2353.
47. Косарев В. В. Побочные эффекты лекарственной терапии: оценка и прогнозирование [Электронный ресурс] / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Медицина неотложных состояний. – 2010. – № 6. – С. 23-28. – Режим доступа к журн. : <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-15105/article-15118>.
48. Кравчук Е. Н. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа: механизмы действия и клиническая эффективность [Электронный ресурс] / Е. Н. Кравчук, М. М. Галагудза // Сахарный диабет. – 2013. – № 1. – С. 5-14. – Режим доступа к журн. : http://www.DMjournal.ru/ru/articles/catalog/2013_1/2013_1_5.
49. Крыжановский Г. Н. Фундаментальные исследования в системе медико-биологических наук / Г. Н. Крыжановский // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2006. – № 3. – С. 31-33.
50. Куликова А. Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете (обзор литературы) / А. Н. Куликова // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 3. – С. 14-19.
51. Кухарчук В. В. Лечение дислипидемии как важный фактор профилактики атеросклероза и его осложнений / В. В. Кухарчук // Системные гипертензии. – 2007. – № 2. – С. 35–43.

52. Кухарчук В. В. Атеросклероз: от А. Л. Мясникова до наших дней / В. В. Кухарчук, Э. М. Тарарак // Кардиологический вестник. – 2010. – № 1. – С. 12-20.
53. Кьювин Д. Т. Инфекционные причины атеросклероза / Д. Т. Кьювин, К. Д. Киммельстил // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 137, № 20. – С. 603-612.
54. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : МОРИОН, 2001. – 408 с.
55. Линдер Д. П. Морфометрический анализ популяции тучных клеток / Д. П. Линдер, И. А. Поберий, М. Я. Розкин // Архив патологии. – 1980. – № 6. – С. 21-23.
56. Липовецкий Б. М. О бессимптомных и манифестных формах гипертриглицеридемии с нормальным и повышенным содержанием холестерина крови / Б. М. Липовецкий // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 58-59.
57. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на атеросклероз / М. И. Лутай // Український кардіологічний журна. – 2004. – № 1. – С. 22-35.
58. Максименко А. В. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А. В. Максименко, А. Д. Турашев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 2. – С. 4-17.
59. Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза / Х. М. Марков // Кардиология. – 2009. – № 11. – С. 64 – 74.
60. Медик В. А. Статистика в медицине и биологии: руководство в 2 т. / [В. А. Медик, М. С. Токмачев, Б. Б. Фишман] ; под ред. Ю. М. Комарова. – М. : Медицина, 2000. – Т. 1: Теоретическая статистика. – 455 с.

61. Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях / В.Г. Желобов, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 40-44.
62. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М. И. Прохоровой. – Л. : Изд. Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
63. Милютин О. В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О. В. Милютин, Е. Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 1 (87). – С. 71-73.
64. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп / Л. Д. Серова, Н. А. Малыгина, А. С. Мелентьев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 68-72.
65. Нагорнев В. А. Chlamydia pneumoniae как патогенетический фактор риска в развитии атеросклероза и его осложнений / В. А. Нагорнев, С. В. Мальцева, В. Г. Селиверстова [и др.] // Архив патологии. – 2004. – № 2. – С. 52-60.
66. 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.
67. Нарушение толерантности к жиру как фактор развития инсулинорезистентности при ожирении у лиц молодого возраста / Н. Т. Старкова, Е. В. Бирюкова Е.В, И. В. Дворяшина [и др.] // Клиническая медицина. – 2004. – № 5. – С. 42-47.
68. Наявність і характер взаємозв'язку порушень метаболізму ліпідів крові та системного запалення / Т. В. Талаєва, В. В. Амброскіна, Т. А. Крячок [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 36-46.
69. Нестеров Ю. В. Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика : [рук-во для врачей первичного звена здравоохранения] / Ю. В. Нестеров. – М. : Феникс, Торговый дом, 2007. – 254 с.

70. Нечаева Г. И. Профилактика липидных нарушений [Электронный ресурс] / Г. И. Нечаева, Ю. В. Терещенко // Лечащий врач. – 2010. – № 2. – С. 43-47. – Режим доступа к журн. : <http://www.lvrach.ru/2010/07/15081579>.
71. Никитин Ю. П. Повышенная чувствительность липопротеинов низкой плотности к окислению как фактор риска атеросклероза / Ю. П. Никитин, Ю. И. Рагино // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 61-70.
72. Оганов Р. Г. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний / Р. Г. Оганов, Н. В. Перова, В. А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3. – С. 56-59.
73. Омеляненко Н. П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Ч. 1 / [Н. П. Омеляненко, Л. И. Слуцкий] ; под ред. С. П. Миронова. – М. : Известия, 2009. – 354 с.
74. Осипенко А. Н. Жирные кислоты и жирные альдегиды в условиях моделирования гипоксии и при сосудистой патологии / А. Н. Осипенко // Вестник Могилевского государственного университета им. А.А. Кулешова. – 2009. – № 4. – С. 191-199.
75. Осипенко А. Н. Жирные кислоты крови и их взаимосвязи при атеросклерозе / А. Н. Осипенко, Н. В. Акулич, Ф. Н. Клишевич // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3. – Ч. 2. – С. 197-199.
76. Особенности атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах / И. В. Скворцова, Е. В. Константинова, М. Х. Шурдумова [и др.] // Клиницист. – 2008. – № 4. – С. 7-10.
77. Особенности баланса жирных кислот крови и сосудистых миоцитов при атеросклерозе / А. Н. Осипенко, Н. В. Акулич, А. Е. Бирюков [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 6. – С. 42-51.

78. Особливості ліпідного та ліпопротеїдного спектрів крові у підлітків із різними формами артеріальної гіпертензії / М. М. Коренев, О. М. Носова, Л. Ф. Богмат [та ін.] // Современная педиатрия. – 2010. – № 6. – С. 50-53.
79. Очерки липидологии онкологического процесса. Липиды и рак / [Акимов М. Г., Безуглов В. В., Бобров М. Ю. и др.] ; под ред. В. В. Безуглова, С. С. Коновалова. – СПб. : Прайм-Еврознак, 2009. – 352 с.
80. Ошакбаев К. П. Концепция развития инсулинорезистентности и гиперинсулинемии / К. П. Ошакбаев, Т. Н. Турекулова // Терапевтический вестник. – 2009. – Т. 24, № 4. – С. 30-32.
81. Ошакбаев К. П. Онтогенетическая концепция эволюционного развития атеросклероза / К. П. Ошакбаев, Е. А. Изатуллаев, В. М. Боборыкин // Терапевтический вестник. – 2010. – № 1. – С. 7-11.
82. Ошакбаев К. П. Химическая дискретность липидов организма / К. П. Ошакбаев // Терапевтический вестник. – 2009. – № 3. – С. 315-316.
83. Павлова Е. В. Содержание продуктов липопероксидации в сыворотке крови как показатель дислипидемических расстройств / Е. В. Павлова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 11-12.
84. Панин Л. Е. Влияние плазменных липопротеинов на секрецию инсулина островками Лангерганса поджелудочной железы / Л. Е. Панин, О. Н. Потеряева, Г. С. Русских // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 28-32.
85. Панина В. А. Изменения липопротеинового спектра сыворотки крови у больных хроническим алкоголизмом / В. А. Панина, В. А. Зыков, М. Ф. Тузиков // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 43-49.
86. Побережна А. В. Роль ліпопротеїду (А) та алопротеїнів В і А-1 в оцінці атерогенного ризику в хворих на ішемічну хворобу серця /

- А. В. Побережна, В. К. Сєркова // Вісник проблем біології та медицини. – 2010. – Вип. 3. – С. 177-181.
87. Повышение артериального давления у человека патология или защита? / К. П. Ошакбаев, Ж. К. Абылайулы, А. К. Джусипов [и др.] // Медицина. – 2004. – № 4. – С. 16-19.
88. Погожева А. В. Актуальные вопросы диетической профилактики сосудистых осложнений при сахарном диабете типа 2 [Электронный ресурс] / А. В. Погожева // Consilium medicum. – 2009. – № 12. – С. 47-55. – Режим доступа к журн.: http://www.com/consilium_medicum/2009/12.
89. Пути поступления наночастиц в организм млекопитающих, их биосовместимость и клеточные эффекты / О. А. Подколотная, Е. В. Игнатьева, Н. Л. Подколотный // Успехи современной биологии. – 2012. – Т. 132, № 1. – С. 1523-1532.
90. Ребров А. П. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза / А. П. Ребров, И. В. Воскобой // Терапевтический архив. – 2009. – № 1. – С. 78-82.
91. Роль активности липопротеинлипазы, гиперинсулинемии и уровня неэстерифицированных жирных кислот в развитии дислипидемий / Ю. В. Фролова, Е. В. Агеева, Т. В. Виноградова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2005. – Т 5, № 4. – С. 43-49.
92. Руководство по кардиологии : учебное пособие в 3 т. / под ред. Г. И. Сторожакова, А. А. Горбаченкова. – М. : Медицина, 2008. – Т. 1. – 2008. – 672 с.
93. Рыжов В. Е. Методические указания по изучению гиполлипидемического и антиатеросклеротического действия фармакологических веществ / В. Е. Рыжов, В. Г. Макаров // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ: под ред. Р. У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – С. 455-456.

94. Связь полиморфизма генов липопротеинлипазы и белка-переносчика эфиров холестерина с продолжительностью жизни больных хронической ишемией мозга / Н. А. Малыгина, И. В. Костомарова, Н. Н. Водолагина [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 4. – С. 22-26.
95. Связь уровня липемии после жировой нагрузки с выраженностью атеросклероза коронарных артерий / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, Н. В. Перова [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 62-67.
96. Системний характер порушень метаболізму, активності запалення, оксидантного стресу та атерогенності плазми у хворих на ішемічну хворобу серця / Т. В. Талаєва, В. В. Братусь, В. В. Амброскіна [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 8-19.
97. Судаков К. В. Эволюция концепции стресса / К. В. Судаков // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2008. – № 11. – С. 59-67.
98. Сыркин А. Л. Особенности атерогенной модификации липидов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом / А. Л. Сыркин, О. А. Азизова, С. В. Дриницина // Клиническая медицина. – 2004. – № 4. – С. 25-29.
99. Талаева Т. В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 101-111.
100. Талаева Т. В. Роль системного воспаления в развитии острого коронарного синдрома / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Український кардіологічний журн. – 2009. – Додаток 1. – С. 218-224.
101. Титов В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза. Диагностики, профилактики и лечения атеросклероза / В. Н. Титов. – М. : Фонд «Клиника XXI века», 2002. – 730 с.
102. Титов В. Н. Функциональная роль интимы артерий. Эндогенные, экзогенные патогенны и специфичность атероматоза как воспаления /

- В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 23-37.
103. Титов В. Н. Диагностическое значение определения постгепариновой липопротеинлипазы / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 4. – С. 3-10.
104. Титов В. Н. Пассивное поглощение клетками насыщенных жирных кислот. Белки, переносящие жирные кислоты в цитозоле клеток / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 8. – С. 3-10.
105. Титов В. Н. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинетике (3-окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза) / В. Н. Титов, Д. М. Лисицын // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 3-9
106. Титов В. Н. Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлипидэмии (биологические основы) / В. Н. Титов. – М. : ИД Медпрактика, 2006. – 328 с.
107. Титов В. Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В. Н. Титов, Д. М. Лисицын. – Тверь : Триада, 2006. – 672 с.
108. Титов В. Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жидкости / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 4. – С. 6-15.
109. Титов В. Н. Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 23-42.
110. Титов В. Н. Жирные кислоты, липиды (транспортные формы жирных кислот) и аполипопротеины (липидпереносящие макромолекулы) единая функциональная система / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 3-10.

111. Титов В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелий / В. Н. Титов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 71-85.
112. Титов В. Н. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека / В. Н. Титов // Успехи современной биологии. – 2008. – Т. 128, № 5. – С. 435-452.
113. Титов В. Н. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндозекологии / В. Н. Титов // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129, № 2. – С. 124-143.
114. Тучные клетки молочной железы и регионарного лимфатического узла у крыс при раке молочной железы, индуцированном М-метил-М-нитрозомочевинной / М. Э. Дзодзикова, В. А. Шахламов, Т. Т. Березов [и др.] // Морфология. – 2005. – № 5. – С. 60-64.
115. Тучные клетки при фотоповреждении кожи и ассоциированном с ним базально-клеточном раке / И. О. Смирнова, И. М. Кветной, Н. М. Аничков [и др.] // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 5. – С. 26-29.
116. Ульянов А. М. Инсулярная система животных при хроническом дефиците гепарина / А. М. Ульянов, Ю. А. Тарасов // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 149-154.
117. Умарова Б. А. Гепарин тучных клеток в адаптивных реакциях организма : автореф. дисс. на соискание учен. степени док. биол. наук : спец. 03.00.25 «Гистология, цитология и клеточная биология» / Б. А. Умарова. М., 2000. – 32 с.
118. Уханова О. П. Современные представления о программированной гибели тучных клеток и базофилов при аллергическом воспалении / О. П. Уханова // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 463-468.

119. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза / [Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, А. М. Волков и др.] – Новосибирск : Наука, 2011. – 168 с.
120. Федченко Н. П. Теоретические и морфологические закономерности патогенеза атеросклероза и основных его осложнений. Новые подходы к их профилактике и лечению / Н. П. Федченко, Н. Н. Федченко // Морфология. – 2009. – Т. III, № 1. – С. 14-21.
121. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзозенную дислипидемию [Электронный ресурс] / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, Н. В. Перова [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 3. – С. 43-49. – Режим доступа к журн.: <http://cyberleninka.ru>
122. Характеристика клинико-лабораторных показателей и оценка психологического статуса у детей с хроническими аллергическими заболеваниями / Л. М. Беляева, Н. И. Панулина, Н. В. Микульчик [и др.] // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – № 4. – С. 94-105.
123. Чазов Е. И. Взгляд из прошлого в будущее / Е. И. Чазов // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 8-15.
124. Чернышова А. П. Основные ферментативные процессы в патологии и клинике ревматизма / А. П. Чернышева // Труды НГМИ. – Новосибирск, 1960. – С. 430-437.
125. Шамов И. А. Состояние микроциркуляции при железодефицитной анемии / И. А. Шамов, Н. Р. Моллаева // Гематология и трансфузиология. – 2005. – Т. 50, № 2. – С. 33-36.
126. Швалев В. Н. Развитие морфоклинических представлений о нейротканевых связях: роль тучных клеток в нервной трофике / В. Н. Швалев // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 5. – С. 687-689.

127. Шевченко О. П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза (лекция) / О. П. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 10. – С. 25-31.
128. Шерашов В. С. Современные научные представления о факторах риска развития сердечнососудистых заболеваний (по материалам Всемирного Конгресса Кардиологии, г. Дубай, ОАЭ) / В. С. Шерашов, Н. В. Шерашова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 2. – С. 96-100.
129. Шляхто Е. В. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции / Е. В. Шляхто, О. А. Беркович, О. М. Моисеева // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2004. – № 10. – С. 50-52.
130. Шостак Н. А. К вопросу об атеросклерозе как о системном мультифокальном процессе / Н. А. Шостак // Клиницист. – 2008. – № 4. – С. 3-7.
131. Шуклин А. В. Распределение NO-синтетазы во внутриклеточных нервных ганглиях человека / А. В. Шуклин, В. Н. Швалев // Кардиология. – 2006. – № 8. – С. 26-28.
132. Экспериментальная модель атеросклероза у крыс, вызванного иммунизацией нативными липопротеинами человека [Электронный ресурс] / И. В. Меньшиков, К. В. Фомина, Л. В. Бедулев [и др.] // Вестник Удмуртского университета. – 2012. – Вып. 1. – С. 80-86. – Режим доступа к журн. : <http://www.vestuduner.ru/php/content.php>.
133. Экспрессия липопротеинлипазы – эффективный показатель прогноза В-клеточного хронического лимфолейкоза / И. А. Воробьев, Е. А. Никитин, А. Б. Судариков [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2008. – № 5. – С. 67-71.
134. Эффект экзогенного гепарина in vivo – чувствительный тест для выявления нарушений углеводного и липидного обмена и диагностики инсулинрезистентности / В. В. Соколик, В. С. Чурсина, Г. Х. Божко [и др.]

- др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – № 1. – С. 36-40.
135. Яглова Н. В. Тучные клетки и врожденный иммунитет / Н. В. Яглова // Иммунология. – 2009. – Т. 30, № 2. – С. 139-143.
136. A cell-free assay for detecting HDL that is dysfunctional in preventing the formation of or inactivating oxidized phospholipids / M. Navab, S. Y. Hama, G. P. Hough [et al.] // J. Lipid Res. – 2011. – Vol. 42. – P. 1308-1317.
137. A diet-induced hypercholesterolemic murine model to study atherogenesis without obesity and metabolic syndrome / K. Hartvigsen, C. J. Binder, L. F. Hansen [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 878-885.
138. A high fat/high carbohydrate diet induces aortic valve disease in C57BL/6J mice / M.-C. Drolet, E. Roussel, Y. Deshaies [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 850-855.
139. A review of CETP and its relation to atherosclerosis / G. J. de Grooth, A. H. Klerkx, E. S. Stroes [et al.] // J. Lipid Res. – 2004. – Vol. 45. – P. 1967-1974.
140. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma, C.H. Wang, S.H. Li [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 106. – P. 913-919.
141. Acute inflammatory state during influenza infection and endothelial function / S. Marchesi, G. Lupattelli, R. Lombardini [et al.] // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 178. – P. 345-350.
142. Adiels M. Diabetic dyslipidaemia / [M. Adiels, S. O. Olofsson, M.-R. Taskinen, J. Boren] // Curr. Opin. Lipidol. – 2006. – Vol. 17. – P. 238-246.
143. Adiels M. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome / [M. Adiels, S.-O. Olofsson, M.-R. Taskinen, J. Boren] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28. – P. 1225-1232.

144. Adipocyte modulation of high-density lipoprotein cholesterol / Y. Zhang, F. C. McGillicuddy, C. C. Hinkle [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, N 11. – P. 1347-1355.
145. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism / B. Verges, J. M. Petit, L. Duvillard [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1364-1369.
146. Adult Treatment Panel III Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // *JAMA*. – 2004. – Vol. 285. – P. 2486-2497.
147. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury / M.E. Swift, A.L. Burns, K.L. Gray [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 117. – P. 1027-1035.
148. Akdis C. A. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation / C.A. Akdis, K. B laser // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 15-22.
149. Al-Shayji I. A. Effects of moderate exercise on VLDL and Intralipid kinetics in overweight/obese middle-aged men / I. A. Al-Shayji, M. J. Caslake, J. M. Gill // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 302, № 3. – P. E349-E355.
150. Altered distribution of platelet-activating factor-acetylhydrolase activity between LDL and HDL as a function of the severity of hypercholesterolemia / V. Tsimihodimos, S. A. Karabina, A. P. Tambaki [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2012. – Vol. 53. – P. 256-263.
151. Altered storage of proteases in mast cells from mice lacking heparin: a possible role for heparin in carboxypeptidase A processing / F. Henningsson, J. Ledin, C. Lunderius [et al.] // *Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 383. – P. 793-801.
152. Animal models for the atherosclerosis research: a review / L. Xiangdong, L. Yuanwu, Z. Hua [et al.] // *Protein Cell.* – 2011. – Vol. 2. – P. 189-201.

153. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis / K. J. Rayner, F. J. Sheedy, C. C. Esau [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 3. – P. 123-129. – Режим доступа к журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>.
154. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the Thirty-Person/Ten-Country Panel / P. J. Barter, C. M. Ballantyne, R. Carmena [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 259. – P. 247-258.
155. Armstrong, E. J. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part I: introduction and cytokines. / E. J. Armstrong, D. A. Morrow, M. S. Sabatine // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 72-75.
156. Arterial hypertension, chronic renal insufficiency and dialysis / G. London, S. Marchais, A. Guerin [et al.] // *Nephrol. Ther.* – 2007. – Vol. 3. – Suppl. 3. – P. 156-161.
157. Assmann G. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study / G. Assmann, H. Schulte, P. Cullen, U. Seedorf // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 37. – P. 925-932.
158. Assmann G. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome. Results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study / G. Assmann, H. Schulte, U. Seedorf // *Int. J. Obes.* – 2008. – Vol. 32. – P. 11-16.
159. Assmann G. Pro and con: high-density lipoprotein, triglycerides, and other lipid subfractions are the future of lipid management / G. Assmann // *Amer. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 87. – P. 2-7.
160. Association of inflammatory markers and carotid intima-media thickness with the risk of cardiovascular events in high-risk patients / S. Okazaki, S. Furukado, Y. Abe [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 30. – P. 180-187.

161. Atherosclerosis, inflammation and Chlamydia pneumoniae. / G. Fazio, M. Giovino, A. Gullotti [et al.] // World J. Cardiol. – 2009. – Vol. 1. – P. 31 -40.
162. Attenuation of inflammation with short-term dietary intervention is associated with reduction of arterial stiffness in subjects with hypercholesterolaemia / M. Pirro, G. Schillaci, G. Savarese [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2004. – Vol. 11. – P. 497-502.
163. Autoimmunity, infectious immunity, and atherosclerosis / E. Matsuura, K. Kobayashi, Y. Matsunami [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 29. – P. 714-721.
164. Badellino K. O. Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis / K. O. Badellino, M. L. Wolfe, M. P. Reilly, D. J. Rader // PLoS. Med. – 2006. – Vol. 3. – P. 22.
165. Baranowski M. Biological role of liver X receptors / M. Baranowski // J. Phys. Pharm. – 2008. – Vol. 59, suppl. 7. – P. 31-55.
166. Berbee J. F. Apolipoproteins modulate the inflammatory response to lipopolysaccharide / J. F. Berbee, L. M. Havekes, P. C. Rensen // J. Endotoxin Res. – 2005. – Vol. 11. – P. 97-103.
167. Bergt C. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport / C. Bergt, S. Pennathur, X. Fu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101. – P. 13032-13037.
168. Berk B. C. Atheroprotective signaling mechanisms activated by steady laminar flow in endothelial cells / B. C. Berk // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1082-1089.
169. Beyond low-density lipoprotein cholesterol – defining the role of low-density lipoprotein heterogeneity in coronary artery disease / J. O. Mudd, B. A. Borlaug, P. V. Johnston [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50, № 18. – P. 1735-1741.

170. Biswas T. K. Endothelium, atherosclerosis and calcium channel blockers / T. K. Biswas // *J. Indian. Med. Assoc.* – 2003. – Vol. 101. – P. 428-431.
171. Blake G. J. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by NMR spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women / [G. J. Blake, J. D. Otvos, N. Rifai, P. J. Ridker] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 106. – P. 1930-1937.
172. Blatter Garin M. C. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome / M. C. Blatter Garin, B. Kalix, A. Morabia, R. W. James // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 2264-2269.
173. Bock J. S. Cardiorenal syndrome: new perspectives. / J. S. Bock, S. S. Gottlieb // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 2592-2600.
174. Bogdan C. Regulation of lymphocytes by nitric oxide / C. Bogdan // *Methods Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 677. – P. 375-393.
175. Borggreve S. E. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin: cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins / S. E. Borggreve, R. De Vries, R. Dullaart // *Eur. J. Clin. Investig.* – 2003. – Vol. 33. – P. 1051-1069.
176. Boyle J. J. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture / J. J. Boyle // *Curr. Vase. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 63-68.
177. Brancato S. K. Wound macrophages as key regulators' of repair origin, phenotype, and function / S. K. Brancato, J. E. Albina // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 178. – P. 19-25.
178. Brewer H. B. Jr. Clinical significance of high-density lipoproteins and the development of atherosclerosis: focus on the role of the adenosine triphosphate-binding cassette protein A1 transporter / H. B. Jr. Brewer, S. Santamarina-Fojo // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92, № 4B. – P. 10K-16K.

179. Brewer H. B. Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels / H. B. Jr. Brewer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 15. – P. 1491-1494.
180. Brown R. J. When HDL gets fat / R. J. Brown, D. J. Rader // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 103, № 2. – P. 131-132
181. Burton F. L. Energy replacement attenuates the effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism in overweight/obese men / [F. L. Burton, D. Malkova, M. J. Caslake, J. M. Gill] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 481-489.
182. Butler S. O. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients / S. O. Butler, I. F. Btaiche, C. Alaniz // *Pharmacotherapy.* – 2005. – Vol. 25. – P. 963–976.
183. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1527-1539.
184. Chan D. C. Plasma apolipoprotein C-III transport in centrally obese men: associations with very low-density lipoprotein apolipoprotein B and high-density lipoprotein apolipoprotein A-I metabolism / [D. C. Chan, M. N. Nguyen, G. F. Watts, P. H. Barrett] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 2. – P. 557-564.
185. Changes of blood biochemistry in the rabbit animal model in atherosclerosis research; a time or stress-effect / I. A. Dontas, K. A. Marinou, D. Iliopoulos [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2011. – Vol. 10. – P. 139-144.
186. Cholesterol and inhibitory potential of omega-3 fatty and fenugreek essential oil on key enzymes of carbohydrate-digestion and hypertension in diabetes rats / K. Hamden, T. Kurth, G. C. Curhan [et al.] // *Lipids in Health and Disease.* – 2011. – Vol. 10. – P. 226-236.
187. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis / A. V. Khera, M. Cuchel, M. de la Llera-Moya [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, N 2. – P. 127-135.

188. Chou P. H. Serum cholesterol concentration and all-cause mortality in older people / P. H. Chou, E. D. Eaker // *Age Ageing*. – 2009. – Vol. 29. – P. 69-74.
189. Chronic kidney disease-related atherosclerosis – proteomic studies of blood plasma / M. Luczak, D. Formanowicz, E. Pawliczak [et al.] // *Proteome Science*. – 2011. – Vol. 9. – P. 25.
190. Circulating very-low-density lipoprotein characteristics resulting from fatty liver in an insulin resistance rat model / V. Zago, D. Lucaro, E. V. Maori [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2010. – Vol. 56. – P. 198-206.
191. Clofibric acid increases the formation of oleic acid in endoplasmic reticulum of the liver of rats / A. Hirose P. F. Cohn, K. M. Fox [et al.] // *Journal of Pharmacological Sciences*. – 2011. – Vol. 116, № 4. – P. 362-372.
192. Cole J. E. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis / J. E. Cole, E. Georgiou, C. Monaco // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1-18.
193. Combined deletion of macrophage ABCA1 and ABCG1 leads to massive lipid accumulation in tissue macrophages and distinct atherosclerosis at relatively low plasma cholesterol levels / R. Out, M. Hoekstra, K. Habets [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 258-264.
194. Complement regulation in murine and human hypercholesterolemia and role in the control of macrophage and smooth muscle cell proliferation / F. Verdeguer, C. Castro, M. Kubicek [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 76. – P. 340-350.
195. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk / A. D. Sniderman, A. C. St-Pierre, B. Cantin [et al.] // *Amer. J. Cardiology*. – 2008. – Vol. 96. – P. 1173-1177.
196. Conde-Aguilera J. A. Metabolic regulation of fatty acid esterification and effects of conjugated linoleic acid on glucose homeostasis in pig hepatocytes /

- J. A. Conde-Aguilera, M. Lachica, R. Nieto, I. Fernández-Fígares // *Animal*. – 2012. – Vol. 6. – P. 254-261.
197. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers on inflammation and endothelial dysfunction / E. Lopez-Garcia, M. P. Schulze, J. P. Meigs [et al.] // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135. – P. 562-566.
198. Costa L. G. Modulation of paraoxonase (PON1) activity / [L. G. Costa, A. Vitalone, T. B. Cole, C. E. Furlong] // *Biochem. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 69. – P. 541-550.
199. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh, J. G. Wheeler, G. M. Hirschfield [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 355. – P. 1387-1397.
200. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / J. Damas, L. Gullestad, P. Aukrust // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 132-140.
201. C-reactive protein inhibits cholesterol efflux from human macrophage-derived foam cells / X. Wang, D. Liao, U. Bharadwaj [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 455-462.
202. Cromwell W. C. Low-density lipoprotein particle number and risk for cardiovascular disease / W. C. Cromwell, J. D. Otvos // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2004. – Vol. 6. – P. 381-387.
203. Cullen P. The pathogenesis of atherosclerosis / P. Cullen, J. Rauterberg, S. Lorkowski // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 170. – P. 63-70.
204. Davidson M. H. Is LDL-C passed its prime? The emerging role of Non-HDL, LDL-P, and apoB in CHD risk assessment / M. H. Davidson // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1582-1586.
205. De Goma E. M. Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels / E. M. de Goma, R. L. de Goma, D. J. Rader // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 23. – P. 2199-2211.
206. De novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect against palmitate-induced cell injury /

- [J. M. Collins, M. J. Neville, M. D. Hoppa, K. N. Frayn] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285(9). – P. 6044-6052.
207. Deletion of the Fc receptors – chain preserves endothelial function affected by hypercholesterolemia in mice fed on a high-fat diet / K. Sumiyoshi, H. Mokumo, T. Lesaki [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 80. – P. 463-470.
208. Depletion of pre-beta-high density lipoprotein by human chymase impairs ATP-binding cassette transporter A1 – but not scavenger receptor class B type I-mediated lipid efflux to high density lipoprotein / E. Favari, M. Lee, L. Calabresi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 9930-9936.
209. Diabetic dyslipidaemia / M. Adiels, S. O. Olofsson, M. R. Taskinen [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 238-246.
210. Dietary cholesterol worsens adipose tissue macrophage accumulation and atherosclerosis in obese LDL receptor-deficient mice / S. Subramanian, C. Y. Han, T. Chiba [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 685-691.
211. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling / S. J. Nicholls, E. M. Tuzcu, S. Kalidindi [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2008. – Vol. 52, № 4. – P. 255-262.
212. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation / CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study / M. A. Albert, E. Danielson, N. Rifai [et al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 286. – P. 64-70.
213. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial / S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1556-1565.
214. Effects of a moderate exercise session on postprandial lipoproteins, apolipoproteins and lipoprotein remnants in middle-aged men / J. M. Gill, Al-A. Mamari, W. R. Ferrell [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 185, № 1. – P. 87-96.

215. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol / J.G. Robinson, E. J. Schaefer, M. L. Wolfe [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2011. – Vol. 5, № 6. – P. 474-482.
216. Effects of stilbene components of the roots of *Polygonum cuspidatum* on lipid metabolism / H. Arichi, H. O. Kumura, K. Baba [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1982. – V. 30, № 5. – P. 1766-1767.
217. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events / P. J. Barter, M. Caulfield, M. Eriksson [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2109-2122.
218. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy / S. A. Sorrentino, C. Besler, L. Rohrer [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 1. – P. 110-122.
219. Endothelin-1 accentuates the proatherosclerotic effects associated with C-reactive protein / D. Ramzy, V. Rao, L.C. Tumiati [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 133. – P. 1137-1146.
220. Energy deficit after exercise augments lipid mobilization but does not contribute to the exercise-induced increase in insulin sensitivity / S. A. Newsom, Schenk, K. M. Thomas [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 108, № 3. – P. 554-560.
221. Enhanced cellular uptake of remnant high-density lipoprotein particles: a mechanism for high-density lipoprotein lowering in insulin resistance and hypertriglyceridemia / C. Xiao, T. Watanabe, Y. Zhang // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 103, № 2. – P. 159-166.
222. Esposito K. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases / K. Esposito, D. Giugliano // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 15-20.
223. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study / [W. Bao,

- S. A. Threefoot, S. R. Srinivasan, G. S. Berenson] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – № 18. – P. 657-665.
224. Esteve E. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism / E. Esteve, W. Ricart, J. M. Fernandez-Real // *Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 24-31.
225. Fan J. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis / J. Fan, T. Watanabe // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2008. – Vol. 10. – P. 63-71.
226. Farah N. M. Effects of exercise on postprandial responses to ad libitum feeding in overweight men / N. M. Farah, D. Malkova, J. M. Gill // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2010. – Vol. 42, № 11. – P. 2015-2022.
227. Farmer J. A. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials / J. A. Farmer // *Curr. Diab. Rep.* – 2008. – Vol. 8. – P. 71-77.
228. Fazio S. Unique pathway for cholesterol uptake in fat cells / S. Fazio, M. F. Linton // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29, № 9. – P. 1538-1539.
229. Fernandez-Hernando C. MicroRNAs in lipid metabolism / C. Fernandez-Hernando, Y. Suarez, K. J. Rayner, K. J. Moore // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 86-92.
230. Galkina E. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis / E. Galkina, K. Ley // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 165-197.
231. Gender differences in lipoprotein lipase activity after acute exercise / [L. Perreault, J. M. Lavelly, J. M. Kittelson, T. J. Horton] // *Obes. Res.* – 2012. – Vol. 20, № 2. – P. 241-249.
232. Ginsberg H. N. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia / H. N. Ginsberg, Y. L. Zhang, A. Hernandez-Ono // *Obesity (Silver Spring)*. – 2006. – Vol. 14. – P. 41-49.
233. Gleissner C. A. Effects of native and modified low-density lipoproteins on monocyte recruitment in atherosclerosis / C. A. Gleissner, N. Leitinger, K. Ley // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50. – P. 276-275.

234. Glycation of LDL in non-diabetic people: Small dense LDL is preferentially glycated both in vivo and in vitro / N. Younis, V. Charlton-Menys, R. Sharma [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 202. – P. 162-168.
235. Goossens G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance / // *Physiol. Behav.* – 2008. – Vol. 94, № 2. – P. 206-218.
236. Gurish M. F. Mast cells: ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell / M. F. Gurish, J. A. Boyce // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 1285-1291.
237. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685-1695.
238. Haslam D. W. Obesity / D. W. Haslam, W. P. James // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1197-1209.
239. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis / A. R. Tall, L. Yvan-Charvet, N. Terasaka [et al.] // *Cell Metab.* – 2008. – Vol. 7, № 5. – P. 365-375.
240. He S. H. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease / S. H. He // *Wld J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 309-318.
241. Hepatic lipid composition and stearoyl-coenzyme A desaturase 1 mRNA expression can be estimated from plasma VLDL fatty acid ratios / A. Peter, A. Cegan, S. Wagner [et al.] // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55(12). – P. 2113-2120.
242. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Rotterdam Study / M. J. Bos, C. M. Schipper, P. J. Koudstaal [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1591-1598.
243. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk / K. Harchaoui, B. J. Arsenault, R. Franssen [et al.] // *Am. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, № 2. – P. 84-93.

244. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity / C. Wadham, N. Albanese, J. Roberts [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 114. – P. 2116-2122.
245. Hoerger T. J. The impact of diabetes and associated cardiometabolic risk factors on members: strategies for optimizing outcomes / T. J. Hoerger // *Rev. Med. Liege*. – 2008. – Vol. 63. – P. 7-8.
246. Huang C. Roles of lipid metabolism in keloid development / C. Huang, R. Ogawal // *Lipids in Health and Disease*. – 2013. – Vol. 12. – P. 60-67. – Режим доступа к журн. : <http://www.lipidworld.com/content/12/1/60>.
247. Identification and localization of adrenomedullin-storing cardiac mast cells / A. S. Belloni, L. Petrelli, D. Guidolin [et al.] // *Int. J. Mol. Med*. – 2006. – Vol. 17. – P. 705-713.
248. Imaging leukocyte adhesion to the vascular endothelium at high intraluminal pressure / D. L. Michel, K. L. Andrews, K. J. Woollard [et al.] // *J. Vis. Exp*. – 2011. – Vol. 54. – P. 3221.
249. Imaizumi K. Diet and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / K. Imaizumi // *Biosci. Biotechnol. Biochem*. – 2011. – Vol. 75. – P. 1023-1035.
250. Immunomodulation of atherosclerosis with a vaccine / P. K. Shah, K. Y. Chyu, G. N. Fredrikson [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*. – 2009. – Vol. 6. – P. 639-646.
251. Impact of short-term administration of high-density lipoproteins and atorvastatin on atherosclerosis in rabbits / S. J. Nicholls, B. Cutri, S. G. Worthley [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2005. – Vol. 25. – P. 2416-2421.
252. Impaired vascular function in small resistance arteries of LOX-1 overexpressing mice on high-fat diet / B. Eichhorn, G. Muller, A. Leuner [et al.] // *Cardiovasc. Res*. – 2009. – Vol. 82. – P. 493-502.

253. In vivo visualization and attenuation of oxidized lipid accumulation in hypercholesterolemic Zebrafish / L. Fang, S. R. Green, J. S. Baek [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121. – P. 4861-4869.
254. Increase in serum amyloid A evoked by dietary cholesterol is associated with increased atherosclerosis in mice / K. E. Lewis, E. A. Kirk, T. O. McDonald [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 115. – P. 540–545.
255. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesions: Correlation with serum C-reactive protein, angiographic findings, and modification by statins / R. P. Andriea, G. Bauriedelad, P. Braunb [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 202. – P. 135-143.
256. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study / S. Kathiresan, J. D. Otvos, M. L. Sullivan [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 20-29.
257. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo / R. A. Memon, I. Staprans, M. Noor [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 20. – P. 1536-1542.
258. Inflammation and Carotid Artery-Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS) / M. Schillinger, M. Exner, W. Mlekusch [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 116. – P. 2203-2209.
259. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo / F. C. McGillicuddy, M. de la Llera Moya, C. C. Hinkle [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, N 8. – P. 1135-1145.
260. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension / F. Montecucco, A. Pende, A. Quercioli [et al.] // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 1. – P. 23-34.
261. Inflammatory / antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment / B. J.

- Ansell, M. Navab, S. Hama [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 118. – P. 2751-2756.
262. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein / W. Maier, L. A. Altwegg, R. Corti [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 1355-1361.
263. Influence of acute exercise with and without carbohydrate replacement on postprandial lipid metabolism / M. Harrison, D. J. O’Gorman, N. McCaffrey [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 106. – P. 943-949.
264. Inhibitory potential of omega-3 fatty and fenugreek essential oil on key enzymes of carbohydrate-digestion and hypertension in diabetes rats / K. Hamden, M. G. Netea, T. Radstake [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2011. – Vol.10. – P. 226-236.
265. Influence of apoA-I and apoE on the formation of serum amyloid A - containing lipoproteins in vivo and in vitro / V. G. Cabana, N. Feng, C. A. Reardon [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2010. – Vol. 51. – P. 317-325.
266. Innate immunity and monocyte-macrophage activation in atherosclerosis / J. Shalhoub, M. A. Falck-Hansen, A. H. Davies [et al.] // *J. Inflamm.* – 2011. – Vol. 8. – P. 9.
267. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary artery disease / J. C. LaRosa, S. M. Grundy, D. D. Waters [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 360. – P. 1425-1435.
268. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. P. Cannon, E. Braunwald, C. H. McCabe [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 359. – P. 1495-1504.
269. Interactive effects of APOE haplotype, sex, and exercise on postheparin plasma lipase activities / R. L. Seip, R. F. Zoeller, T. J. Angelopoulos [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2011. – Vol. 110, № 4. – P. 1021-1028.

270. Interleukin-10 over expression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice / X. Han, S. Kitamoto, H. Wang [et al.] // *FASEB J.* – 2010. – Vol. 24. – P. 2869-2880.
271. Interleukin-18 and the risk of future cardiovascular disease among initially healthy women / B. M. Everettabcd, S. Bansale, N. Rifaif [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 204. – P. 282-288.
272. Invasive coronary imaging in animal models of atherosclerosis / N. S. van Ditzhuijzen, M. van den Heuvel, O. Sorop, [et al.] // *Neth. Heart J.* – 2011. – Vol. 19. – P. 442-446.
273. Jialal I. Antioxidants and atherosclerosis. Don't throw out the baby with the bath water / I. Jialal, S. Devaraj // *Circulation.* – 2009. – Vol. 123. – P. 926-928.
274. Kastelein J. J. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment / J. J. Kastelein, W. A. van der Steeg, I. Holme // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 3002–3009.
275. Khan M. Plasmalogen deficiency in cerebral adrenoleukodystrophy and its modulation by lovastatin / M. Khan, J. Singh, I. Singh // *J. Neurochem.* – 2008. – Vol. 106, № 4. – P. 1766-1779. – Режим доступа к журн. : <http://cyberleninka.ru/article/n/#2hdbp>.
276. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zadelaar, T. Kooistra // *Cardiovasc Res.* – 2008. – Vol. 79. – P. 360-376.
277. Kontush A. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dislipidemia, inflammation, and atherosclerosis / A. Kontush, M. J. Chapman // *Pharmacol. Rev.* – 2010. – Vol. 62. – P. 342-374.
278. Kotliar C. Noninvasive diagnosis of subclinical atherosclerosis in cardiometabolic syndrome: a call to action / C. Kotliar, P. Forcada, K. C. Ferdinand // *J. Cardiometab. Syndr.* – 2008. – Vol. 3. – P. 60-62.

279. Kovanen P. T. Mast cells in atherogenesis: actions and reactions / P. T. Kovanen // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 214-219.
280. Le Goff W. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia / W. Le Goff, M. Guerin, M. J. Chapman // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 106. – P. 17-38.
281. Leskinen H. Quantification of triacylglycerol regiosomers in oils and fat using different mass spectrometric and liquid chromatographic methods / H. Leskinen, J. P. Suomela, H. Kallio // *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.* – 2007. – Vol. 21(14). – P. 2361-2373.
282. Lewis G. F. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport / G. F. Lewis, D. J. Rader // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 1221-1232.
283. Ley K. Monocyte and macrophage dynamics during atherosclerosis / K. Ley, Y. I. Miller, C. C. Hedrick // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1506-1516.
284. Libby P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 23. – P. 2129-2138.
285. Libby P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Nature (Lond.)*. – 2012. – Vol. 430. – P. 868-874.
286. Lipid metabolism response to a single, prolonged bout of endurance exercise in healthy young men / F. Magkos, D. C. Wright, B. W. Patterson [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 290, № 2. – P. E355-E362.
287. Lipoprotein inflammatory properties and serum amyloid A levels but not cholesterol levels predict lesion area in cholesterol-fed rabbits / B. J. Van Lenten, A. C. Wagner, M. Navab [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50. – P. 2344-2353.

288. Lipoprotein lipase bound to apolipoprotein B lipoproteins accelerates clearance of postprandial lipoproteins in humans / C. Zheng, S. J. Murdoch, J. D. Brunzell, F. M. Sacks // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – V. 26, № 4. – P. 891-896.
289. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation / J. D. Brunzell, M. Davidson, C. D. Furberg [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 811-822.
290. Lipoprotein particle concentrations may explain the absence of coronary protection in the Women's Health Initiative Hormone Trials / J. Hsia, J. D. Otvos, J. E. Rossouw [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1666–1671.
291. Lipoprotein particle distribution and skeletal muscle lipoprotein lipase activity after acute exercise / M. Harrison, N. M. Moyna, T. W. Zderic [et al.] // *Lipids in Health and Disease.* – 2012. – Vol. 11. – P. 64-72.
292. Lipoprotein particle size and concentration by nuclear magnetic resonance and incident type 2 diabetes in women / S. Mora, J. D. Otvos, R. S. Rosenson [et al.] // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1153-1160.
293. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis / A. K. Chhatrwalla, S. J. Nicholls, T. H. Wang [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 57, № 3. – P. 1110-1115.
294. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study / A. St-Pierre, B. Cantin, G. R. Dagenais [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 553-559.
295. Magkos F. Basal very low-density lipoprotein metabolism in response to exercise: mechanisms of hypotriglycerolemia / F. Magkos // *Prog. Lipid Res.* – 2009. – Vol. 48, № 3–4. – P. 171-190.

296. Magnusson C. D. Ether lipids / C. D. Magnusson, G. G. Haraldsson // *Chem. Phys. Lipids.* – 2011. – Vol. 164, № 5. – P. 315-340.
297. Maki K. C. Non-high-density lipoprotein cholesterol: the forgotten therapeutic target / K. C. Maki, R. Galant, M. H. Davidson // *Amer. J. Cardiology.* – 2005. – Vol. 96 (Suppl. 9A). – P. 59–64.
298. Mandal K. Autoimmune mechanisms of atherosclerosis / K. Mandal, M. Jahangiri, Q. Xu // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 175. – P. 723-743.
299. Mast cells are present in epithelial layers of different tissues of the mollusc *Anomalocardia brasiliana*. In situ characterization of heparin and a correlation of heparin and histamine concentration / E. A. Santos, L. R. Rocha, N. M. Pereira [et al.] // *Histochem. J.* – 2003. – Vol. 34. – P. 553-558.
300. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances / S. J. Galli, J. Kalesnikoff, M. A. Grimbaldston [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 749-786.
301. Mast cells in neoangiogenesis / A. Nienartowicz, M. E. Sobaniec-Kotowska, E. Jarocka-Cyrta [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2006. – Vol. 12. – P. 53-56.
302. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines / J. Sun, G. K. Sukhova, P. J. Wolters [et al.] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 719-724.
303. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity / S. Rashid, T. Watanabe, T. Sakaue, [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 38. – P. 421-429.
304. Mechanisms of urokinase plasminogen activator (uPA)-mediated atherosclerosis: role of the uPA receptor and S100A8/A9 proteins / S. D. Farris, J. H. Hu, R. Krishnan [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P. 22665-22677.

305. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity / B. Hansel, P. Giral, E. Nobecourt [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 4963-4971.
306. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage / P. Ochodnický, R.H. Henning, R.P. van Dokkum et al. // *Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47, Suppl. 2. – P. 151-162.
307. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension: the MAGIC study / F. Viazzi, G. Leoncini, N. Conti [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5(6). – P. 1099-1106.
308. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis / S. H. Najafi-Shoushtari, F. Kristo, Y. Li [et al.] // *Science.* – 2010. – Vol. 328. – P. 1566-1569.
309. Miller M. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial / M. Miller, C. P. Cannon, S. A. Murphy // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 7. – P. 724-730.
310. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis / K. J. Rayner, Y. Suarez, A. Davalos [et al.] // *Science.* – 2010. – Vol. 328. – P. 1570-1573.
311. Models to study atherosclerosis: a mechanistic insight / V. Singh, R. L. Tiwari, M. Dikshit // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 75-109.
312. Mooradian A. D. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism / A. D. Mooradian, M. J. Haas, K. R. Wehmeier, N. C. Wong // *Obesity.* – 2008. – Vol. 16. – P. 1152-1160.

313. Mueller C. F. H. Angiotensin II. One driving force behind atherogenesis / C. F. H. Mueller, G. Nickenig // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51. – P. 175-181.
314. Neopterin and atherosclerotic plaque instability in coronary and carotid arteries / K. Sugioka, T. Naruko, Y. Matsumura [et al.]. // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1115-1121.
315. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease / J. Liu, C. T. Sempos, R. P. Donahue [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1363-1368.
316. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men / T. Pischon, C. J. Girman, F. M. Sacks [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 116. – P. 3375-3383.
317. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss / P. Poirier, T. D. Giles, G. A. Bray [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 6. – P. 898-918.
318. Ohtsu H. Progress in allergy signal research on mast cells: the role of histamine in immunological and cardiovascular disease and the transporting system of histamine in the cell / H. Ohtsu // *J. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 106. – P. 347-353.
319. On the hepatic mechanism of HDL assembly by the ABCA1/apoA-I pathway / M. Tsujita, C.A. Wu, S. Abe-Dohmae [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2010. – Vol. 51. – P. 154-162.
320. Osterud B. Role of monocytes in atherogenesis / B. Osterud, E. Bjorklid // *Physiol Rev.* – 2008. – Vol. 88. – P. 1069-1112.
321. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome / M. Adiels, S. O. Olofsson, M. R. Taskinen [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1225-1232.

322. Paraoxonase 1 and platelet-activating factor acetylhydrolase activities in patients with low HDL-cholesterol levels with or without primary hypertriglyceridemia / F. D. Brites, J. Verona, L. E. Schreier [et al.] // Arch. Med. Res. – 2011. – Vol. 42. – P. 1235-1240.
323. Patch J. R. Inverse relationship between levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia / J. R. Patch, J. B. Karlin, L. W. Scolt // Proc. Natl. Acad. Sei. USA. – 1983. – Vol. 80. – P. 1449-1453.
324. 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.
325. Pereira-Lancha L.O. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models / L. O. Pereira-Lancha, P. L. Campos-Ferraz, A. H. Lancha // Diabetes Metab. Syndr. Obes. – 2012. – Vol. 5. – P. 75-87.
326. Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes / A. Cabre, I. Lazaro, J. Girona [et al.] // J. Lipid Res. – 2008. – Vol. 49, N 8. – P. 1746-1751.
327. Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition)-Norfolk population study / S. M. Boekholdt, J. A. Kuivenhoven, N. J. Wareham [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 114. – P. 1418-1423.
328. Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut microbiota / A. M. Neyrinck, V. F. Van Hée, L. B. Bindels [et al.] // Brit. J. Nutr. – 2012. – P. 1-8.
329. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress / Y. S. Chatzizisis, M. Jonas, A. U. Coskun [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 119. – P. 993-1002.

330. Rabenstein D. L. Heparin and heparan sulfate: structure and function / D. L. Rabenstein // *Nat. Prod. Rep.* – 2003. – Vol. 20. – P. 312-331.
331. Rapid separation of triacylglycerol positional isomers binding two saturated fatty acids using octanoyl silylation column / T. Nagai, N. Gotoh, H. Mizobe [et al.] // *J. Oleo Sci.* – 2011. – Vol. 60. – P. 345-350.
332. Rashid S. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism / S. Rashid, J. Genest // *Obesity.* – 2007, (Silver Spring). – Vol. 15, № 12. – P. 2875-2888.
333. Rashid S. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity / S. Rashid, T. Watanabe, T. Sakaue, G. F. Lewis // *Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 41. – P. 421-429.
334. Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis / U. Ravnskov // *Q. J. Med.* – 2007. – Vol. 101. – P. 927-934.
335. Ravnskov U. Is atherosclerosis caused by high cholesterol? / U. Ravnskov // *Q. J. Med.* – 2009. – Vol. 95. – P. 397-403.
336. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1175-1182.
337. Rerian M. K. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors / M. K. Rerian, L.O. Lerman, A. Lerman // *Biomark. Med.* – 2010. – Vol. 4(3). – P. 351-360.
338. Ridker P. M. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis / P. M. Ridker, J. D. Silvertown // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79. – Suppl. 8. – P. 1544-1551.
339. Ridker P. M. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? / P. M. Ridker, P. W. F. Wilson, S. M. Grundy // *Circulation.* – 2009. – Vol. 114. – P. 2818-2825.

340. Rigamonti E. Regulation of macrophage functions by PPAR-a, PPAR-g, and LXRs in mice and men / E. Rigamonti, G. Chinetti-Gbaguidi, B. Staels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1050-1058.
341. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial dysfunction in essential hypertension / S. Cottone, L. Vadala, M. Guarneri [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. S58.
342. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115-126.
343. Santos M. J. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis – the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases / M. J. Santos, J. E. Fonseca // *Acta Reumatol. Port.* – 2009. – Vol. 34. – P. 590-598.
344. Scavenger receptor BI facilitates the metabolism of VLDL lipoproteins in vivo / M. Van Eck, M. Hoekstra, R. Out [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2008. – Vol. 49. – P. 136-146.
345. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies / D. Wormser, S. Kaptoge, E. di Angelantonio [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377 (9771). – P. 1085-1095.
346. Serum amyloid A and lipoprotein retention in murine models of atherosclerosis / K. D. O'Brien, T. O. McDonald, V. Kunjathoor [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 785-790.
347. Serum lipidomics profiling using LC-MS and high-energy collisional dissociation fragmentation: focus on triglyceride detection and characterization / S. S. Bird, V. R. Marur, M. J. Shiatynski [et al.] // *Anal. Chem.* – 2011. – Vol. 83, № 17. – P. 6648-6657.
348. Singh I. M. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review / I. M. Singh, M. H. Shishehbor, B. J. Ansell // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298, № 7. – P. 786-798.

349. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome / M. C. Blatter Garin, B. Kalix, A. Morabia [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 2264-2269.
350. Smith J. D. Dysfunctional HDL as a diagnostic and therapeutic target / J. D. Smith // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 151-155.
351. Smith J. D. Myeloperoxidase, inflammation, and dysfunctional high-density lipoprotein / J. D. Smith // *J. Clin. Lipidol.* – 2010. – Vol. 4. – P. 382-388.
352. Smith S. C. Jr. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus / S. C. Jr. Smith // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120 (3 Suppl 1). – P. S3-S11.
353. Spontaneous atherosclerosis in aged lipoprotein lipase-deficient mice with severe hypertriglyceridemia on a normal chow diet / X. Zhang, R. Qi, X. Xian [et al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 250-257.
354. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary heart disease / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 356. – P. 29-38.
355. Steinberg D. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I / D. Steinberg // *J. Lipid Res.* – 2007. – Vol. 48. – P. 1583-1593.
356. Steinberg D. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans / D. Steinberg // *J. Lipid Res.* – 2007. – Vol. 48. – P. 179-190.
357. Steinberg D. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part III: mechanistically defining the role of hyperlipidemia / D. Steinberg // *J. Lipid Res.* – 2007. – Vol. 48. – P. 2037-2051.
358. Steinberg D. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part IV: The 1984

- Coronary Primary Prevention Trial ends it – almost /
D. Steinberg // *J. Lipid Res.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1-14.
359. Steinberg D. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: The discovery of the statins and the end of the controversy / D. Steinberg // *J. Lipid Res.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1339-1351.
360. Superko H. R. Small, dense, low-density lipoprotein and atherosclerosis / H. R. Superko // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2010. – Vol. 2. – P. 226-231.
361. Tarbell J. M. Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis / J. M. Tarbell // *Ann. Rev. Biomed. Eng.* – 2013. – Vol. 15. – P. 79-118.
362. Taskinen M. R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice / M. R. Taskinen // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52. – P. 733-749.
363. Tedgui A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathway / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 515-581.
364. The association of C-reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis / M. Tabuchi, K. Inoue, H. Usui-Kataoka et al. // *J. Lipid Res.* – 2007. – Vol. 48. – P. 768-781.
365. The association of mast cells and atherosclerosis: a morphologic study of early atherosclerotic lesions in young people / J. B. Atkinson, C. W. Harlan, G. C. Harlan [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2010. – Vol. 41. – P. 154-159.
366. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat / D. J. Nieves, M. Cnop, B. Retzlaff [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, № 1. – P. 172-179.
367. The granulocyte colony-stimulating factor promotes atherosclerosis in high-fat diet rabbits / Z. Hu, H. Gong, M. Yang [et al.] // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. A27.
368. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition / Z. Jiang, J. J. Michal, X. L. Wu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2011. – Vol. 7. – P. 659-663.

369. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport / C. Bergt, S. Pennathur, X. Fu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107. – P. 13032-13037.
370. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL / M. Navab, G. M. Ananthramaiah, S. T. Reddy [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50. – P. 993-1007.
371. The pathogenesis of atherosclerosis. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism mechanisms and consequences to the host / W. Khovidhunkit, M.-S. Kim, R. A. Memon [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1169-1196.
372. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients / Z. Plutzky, Z. Reiner, R. S. Rosenson [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2008. – Vol. 5. – P. 319-335.
373. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk / C. Popa, M. G. Netea, P. L. van Riel [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2007. – Vol. 48. – P. 751-762.
374. Toth P. P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it / P. P. Toth // *Intern. J. of Clin. Practice.* – 2008. – Vol. 62. – P. 1246-1254.
375. Triglyceride and coronary heart disease mortality in a 24-year follow-up study in Xi'an, China / Y. He, T. H. Lam, L. S. Li [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 19. – P. 1-7.
376. Tsutsumi K. Lipoprotein lipase and atherosclerosis / K. Tsutsumi // *Current Vascular Pharmacology.* – 2003. – Vol. 1. – P. 11-17.
377. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women. The EPIC-Norfolk prospective population study / K. E. Harchaoui, W. A. van der Steeg, E. S. G. Stroes [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2007. – Vol. 49. – P. 547-553.

378. Van Doornum S. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? / S. Van Doornum, G. McColl, I. P. Wicks // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 56. – P. 862–873.
379. Verghese P. B. Stimulation of lipolysis enhances the rate of cholesterol efflux to HDL in adipocytes / P. B. Verghese, E. L. Arrese, J. L. Soulages // *Mol. Cell Biochem.* – 2007. – Vol. 302, № 1-2. – P. 241-248.
380. Vrans C. L. J. From blood to gut: Direct secretion of cholesterol via transintestinal cholesterol efflux / C. L. J. Vrans // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 5953-5957.
381. Wang H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity / H. Wang, R. H. Eckel // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 297. – P. 271-288.
382. Wang H. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity / H. Wang, D.-Q. Peng // *Lipids in Health and Disease.* – 2011. – Vol. 10. – P. 176-182. – Режим доступа к журн. : <http://www.lipidworld.com/content/11/10/176>.
383. Wang X. Molecular regulation of macrophage reverse cholesterol transport / X. Wang, D. J. Rader // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 368-372.
384. Weber M. Should treatment of hypertension be driven by blood pressure or total cardiovascular risk? / M. Weber // *Renin-Angiotensin System in Cardiovascular Medicine.* – 2006. – Vol. 2, № 3. – P. 16-19.
385. Wedemeyer J. Mast cells and basophiles in acquired immunity / J. Wedemeyer, S. J. Galli // *Br. Med. Bull.* – 2009. – Vol. 65 (4). – P. 936-955.
386. Willerson J. T. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor / J. T. Willerson, R. M. Ridker // *Circulation.* – 2010. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 2-10.
387. Williams K. J. Rapid regression of atherosclerosis: insights from the clinical and experimental literature / K. J. Williams, J. E. Feig, E. A. Fisher // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008. – Vol. 5. – P. 91-102.

388. Xu Y. Alterations of HDL subclasses in hyperlipidemia / Y. Xu, M. Fu // Clin. Chim. Acta. – 2013. – Vol. 342. – P. 95-102.
389. 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.
390. Zderic T. W. Physical inactivity amplifies the sensitivity of skeletal muscle to the lipid-induced downregulation of lipoprotein lipase activity / T. W. Zderic, M. T. Hamilton // J. Appl. Physiol. – 2010. – Vol. 104, № 1. – P. 249-257.