

УДК 616.13-004.6-616-092

DOI: 10.21802/2304-7437-2019-6(58)-31-37

АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА ЗАПАЛЕННЯ: ЗАГАЛЬНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ

С. Г. Котюжинська, Д. О. Уманський

Одеський національний медичний університет;

e-mail: svetlana.kotiuzynskaya@gmail.com

За сучасними уявленнями, атеросклероз є складним багатофакторним процесом, у механізмах розвитку якого беруть участь дисфункція ендотелію, процеси запалення, дисліпідемія, порушення коагуляційної системи крові тощо. Поліненасичені жирні кислоти є джерелом утворення біологічно активних речовин, які регулюють метаболічних процесів в організмі. Відомо, що в процесі розвитку запалення синтезуються та накопичуються біологічно активні агенти, які як забезпечують захисну функцію, так і відіграють роль тригерів або призводять до розвитку додаткової альтерації та формуванню патологічних систем.

Мета роботи – вивчення функціонального стану ліпідтранспортної системи та з'ясування ролі поліненасичених жирних кислот у механізмах атеросклерозу.

Аналіз функціонального стану ліпідтранспортної системи 221 хворого на дифузний кардіосклероз із різними нозологічними формами виявив порушення прямого та зворотного транспорту холестерину, але з різним ступенем спрямованості. Відзначали достовірне збільшення вмісту насичених жирних кислот на 7,51 % і зменшення ненасичених. Зниження рівня поліненасичених жирних кислот є наслідком посиленого утворення простагландинів і лейкотрієнів при запальних процесах судинної стінки, і свідчить про розбалансування системи регуляції ліпідного гомеостазу. Дефіцит у клітинах полієнових жирних кислот впродовж багатьох років моделює високий потенціал ендотеліальної дисфункції, що може бути патогенетичним механізмом не тільки атеросклеротичного ураження, але й запального процесу судин.

Висновок. *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.*

Ключові слова: *атеросклероз, запалення, атерогенез, ліпіди, жирні кислоти.*

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень. *За сучасними уявленнями, атеросклероз є складним багатофакторним процесом, у механізмах розвитку якого беруть участь дисфункція ендотелію, про-*

цеси запалення, дисліпідемія, окислювальний стрес, порушення коагуляційної системи крові, порушення вуглеводного обміну тощо [5, 7, 10]. Однак багато патогенетичних ланок атерогенезу до теперішнього часу залишаються дискутабельними й до кінця не вивченими.

Деякі дослідники схиляються до розгляду атеросклерозу не як нозологічної форми захворювання, а як синдрому [3, 15]. Вони вважають, що спільність запалення і атеросклерозу цілком природна.

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 [2, 7]. Гепатотоксична дія мікроорганізмів здатна інгібувати в гепатоцитах синтез лецитин-холестерин-ацилтрансферази і блокувати транспорт у клітини поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) на етапі формування естерифікованого холестерину. Мікробні цитотоксини здатні пригнічувати синтез гепатоцитами апоА-1 і формування саме ліпропротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), які здійснюють відтік від клітин вільного холестерину [1, 11].

Так, острофазні білки – СРБ, САА, апоА – при атеросклерозі блокують фізіологічні ліганди в ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, стають їх патофізіологічними лігандами і переадресують потік насичених і ПНЖК від високодиференційних клітин до клітин у вогнищі запалення [1, 11]. У такій ситуації інфекція є етіологічним чинником атеросклерозу, оскільки патогенетичний механізм один – дефіцит у клітинах і порушення метаболізму есенціальних ПНЖК [8]. Разом з цим, системна інфекція знижує концентрацію холестерину ЛПВЩ [2].

Мета дослідження – вивчення функціонального стану ліпідтранспортної системи та з'ясування ролі поліненасичених жирних кислот у механізмах атеросклерозу.

Матеріали і методи дослідження. Нами було проаналізовано стан ліпідтранспортної системи у 221 особи, серед них: 86 – пацієнтів із дифузним кардіосклерозом, 81 – особа хвора на дифузний кардіосклероз у поєднанні з гіпертонічною хворобою (АТ+ГХ) та 54 пацієнти із дифузним кардіосклерозом на тлі цукрового діабету 2 типу (АТ+ЦД), (середній вік $57,3 \pm 4,7$ року), з них – 81 (39,5%) жінки і 141 (60,5%) чоловіки.

Стан ліпідтранспортної системи оцінювали за вмістом у плазмі крові загального холестерину та його фракцій, які визначали ферментативним методом за А. М. Климовим (1999), тригліцериди (ТГ) – ензиматичним колориметричним методом М. Флетчера (1968). Вміст ХС ЛПДНЩ обчислювали за формулою W. T. Friedwald et al. (1972). Для оцінки ступеню ризику виникнення атеросклерозу розраховували коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою А. М. Климова (1999).

Для оцінки жирнокислотного статусу визначали концентрацію жирних кислот методом газової хроматографії за методикою F. Marangoni (2004) на хромато-масспектометрі Agilent MS D 1100

("Hewlett Packard", США). У крові ідентифікували 8 жирних кислот, з них 2 – насиченого ряду – пальмітинова і стеаринова, і 6 – ненасиченого ряду: мононенасичена – олеїнова та 5 поліненасичені, з них дві ω -6: лінолева і арахідонова, три – ω -3: α -ліноленова, ейкозапентаєнова і докозагексаєнова кислоти.

Статистичні методи обробки результатів включали параметричні методи варіаційної статистики з визначення середніх арифметичних значень і помилки середніх значень ($M \pm m$) та лінійний кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r) за допомогою пакету програм "Microsoft Excel-2000". 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 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження. Аналіз функціонального стану ліпідтранспортної системи хворих на дифузний кардіосклероз із різними нозологічними формами виявив порушення прямого та зворотного транспорту холестерину, які проявлялися гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією та дисліпідемією, але з різним ступенем спрямованості. Відзначали, що наявність факторів ризику, зокрема гіпертонічна хвороба та цукровий діабет, з одного боку, посилювали порушення ліпідтранспортної системи, приводячи до розвитку дисліпідемії, про що свідчив факт зростання рівня КА в порівнянні з контрольними даними в 1,43 рази у хворих на АТ+ГХ і в 1,99 рази у пацієнтів з АТ+ЦД. З іншого боку, окремі показники ліпідного спектра, зокрема концентрація ТГ ($1,39 \pm 0,38$ ммоль/л) і ХС ЛПНЩ ($3,13 \pm 0,88$ ммоль/л) не виходили за межі верхніх меж норм на тлі розвиненого патологічного стану. Слід зазначити, що поряд з гіперхолестеринемією у хворих на дифузний кардіосклероз у поєднанні з гіпертонічною хворобою відзначали водночас гіпохолестеринемію і нормохолестеринемію. В одних пацієнтів відбувалося переважне підвищення загального холестерину від ($4,78 \pm 0,16$) ммоль/л до ($5,25 \pm 1,07$) ммоль/л зі зниженням показників ХС ЛПВЩ від ($1,62 \pm 0,02$) ммоль/л до ($1,06 \pm 0,10$) ммоль/л, у інших відзначалося виразне підвищення рівня ТГ від ($1,29 \pm 0,11$) ммоль/л до ($1,61 \pm 0,52$) ммоль/л з паралельним зниженням ХС ЛПВЩ від ($1,62 \pm 0,02$) ммоль/л до ($1,11 \pm 0,09$) ммоль/л.

Проведений нами кореляційно-регресійний аналіз показників ліпідного обміну у жінок хворих на дифузний кардіосклероз виявив кореляційний зв'язок концентрації ТГ із вмістом ХС ЛПДНЩ тільки у двох вікових групах, при цьому у віковій групі 40-49 років носив 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 хворих на АТ+ГХ, де взаємозв'язок вмісту загального холестерину 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.

Відповідно, виявлені нами кількісні та якісні відмінності в порушенні з боку ліпідтранспортної системи при атеросклерозі різного генезу призводять до ініціації та прогресування атеросклерозу, але не є незалежними самостійними чинниками атерогенезу [6].

При аналізі даних жирнокислотного обміну зміни з боку ліпідтранспортної системи характеризувались вираженими атерогенними зрушеннями ліпідного профілю в групі хворих на АТ+ГХ, де відзначали достовірне збільшення вмісту насичених жирних кислот на 7,51 % і зменшення ненасичених. При цьому в пулі ненасичених жирних кислот 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 $9,03 \pm 4,62$ %.

Обговорення результатів. Відомо, що в процесі розвитку запалення в організмі синтезуються та накопичуються біологічно активні агенти, які, з одного боку, забезпечують захисну функцію, а з іншого, при надлишковому їх вмісті в крові та тканинах, можуть відігравати роль тригерів або безпосередньо призводити до розвитку додаткової альтерації та формуванню патологічних систем.

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 вазодилататорами, 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 запалення.

На нашу думку, зниження рівня ПНЖК може бути наслідком посиленого утворення простагландинів і лейкотриєнів при запальних процесах судинної стінки, і свідчити про розбалансування системи регуляції ліпідного гомеостазу. При цьому страждають клітинні мембрани органів і тканин, у тому числі й 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 [8, 13]. Можливо, недолік цих кислот і є причиною більш важких порушень з боку ліпідтранспортної системи, що визначали.

Дефіцит полієнових жирних кислот, як правило, призводив до порушення структури і функції ліпопротеїнів, причому найбільше значення в цьому сенсі мала арахідонова кислота.

Вважаємо, що поліненасичені жирні кислоти є джерелом утворення біологічно активних речовин, які беруть участь в регуляції метаболі-

чних процесів, порушення їхнього вмісту впливає на функціональний стан ендотелію, що може бути патогенетичним механізмом не тільки атеросклеротичного ураження судин, але й запального процесу судин.

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 ліполітичної активності ендотелію судин у відповідь на гіпоксію і/або наслідок енергетичної недостатності клітини, що приводить, в подальшому, до посилення патогенетичних змін з боку ліпідтранспортної системи, а також до прогресування атерогенезу.

Висновок. 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 протизапальний захист організму, однак при цьому вони модифікуються і набувають проатерогенні властивості. Таким чином, дефіцит у клітинах полієнових жирних кислот впродовж багатьох років моделює високий потенціал запалення і хронічну дисліпідемію.

Ми поділяємо точку зору більшості дослідників, що запалення і гіперхолестеринемія не є альтернативними факторами в патогенезі атеросклерозу та їх швидше слід розглядати як два взаємопов'язаних механізми атерогенезу [4, 6, 9, 12, 14]. Дійсно, запалення ініціює модифікацію ліпопротеїнів крові, в той же час, модифіковані ліпопротеїни сприяють розвитку запалення.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Функціональні порушення ліпідтранспортної системи сполучені з ендотеліальною дисфункцією, що в подальшому призводить до зниження ліполітичної активності плазми крові та обумовлює розвиток атеросклерозу, це і буде наступним етапом нашого дослідження.

Література

1. Абуталіпов Р. Ф. Особливості запальної клітинної інфільтрації інтими коронарних артерій при початкових атеросклеротичних ураженнях / Р.Ф. Абуталіпов, О.М. Ломаковський, М.І. Лутай // Укр. ревматол. журн. – 2017. – № 1. – С. 69–72.
2. Генік С. М. Роль інфекції в розвитку атеросклерозу / С.М. Генік // Прикарпат. вісн. НТШ. Пульс. – 2011. № 4. – С. 42–47.
3. Гоженко А. І. Предиктори атеросклерозу: нові досягнення / А.І. Гоженко, С.Г. Котюжинська, Л.А. Ковалевська // Лікарська справа. – 2014. – № 12. – С. 18–25.

4. Казимирко В. К. Атеросклероз как липидная дистрофия и воспаление / В.К. Казимирко, Л.Н. Иванническая, В.В. Кутовой, А.Г. Дубкова, Т.С. Силантьева // Укр. ревматол. журн. – 2014. – № 2 (56). – С. 33–39.
5. Казимирко В. К. Актуальные вопросы по проблеме атеросклероза / В.К. Казимирко, Т.С. Силантьева // Укр. ревматол. журн. – 2017. – № 4. – С. 35–41.
6. Котюжинская С. Г. Патогенетические механизмы функционирования липидтранспортной системы при гиперлипидемии / С.Г. Котюжинская, А.И. Гоженко // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20, №2. – С. 441–444.
7. Латфуллин И. А. Атеросклероз / И.А. Латфуллин. – Казань, 2015. – 144 с.
8. Титов В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза / В.Н. Титов. – М: Наука, 2010. – 416 с.
9. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса / В.Н. Титов // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3–10.
10. Di Pietro N. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis / N. di Pietro, G. Formoso, A. Pandolfi. // Vascul Pharmacol. – 2016. – Vol. 84. – P. 1–7.
11. Fava C. Atherosclerosis Is an Inflammatory Disease which Lacks a Common Anti-inflammatory Therapy: How Human Genetics Can Help to This Issue A Narrative Review / C. Fava, M. Montagnana. // Front. Pharmacol. – 2018. – V. 9 (55). – P. doi: 10.3389/fphar.2018.00055.
12. Geovanini G.R. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates / G.R. Geovanini, P. Libby // Clin. Sci. (Lond). – 2018. – V. 132 (12). – P. 1243–1252. doi: 10.1042/CS20180306.
13. Kotiuzhynska S. Functional state of lipid transport system in patients with atherosclerosis with fatty load / S. Kotiuzhynska, D. Umansky // Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald. – 2017. – № 4. – С. 28–31.
14. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – V. 54 (23). – P. 2129–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
15. Xu Y. Alterations of HDL subclasses in hyperlipidemia / Y. Xu, M. Fu // Clin. Chim. Acta. – 2013. – Vol.342. – P. 95–102.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 20.10.2019 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором **Гриб В.А.**,
д.м.н., професором **Білобрівком Р.І.** (м. Київ)*

**ATHEROSCLEROSIS AND INFLAMMATION:
GENERAL PATHOGENETIC MECHANISMS****S. H. Kotiuzhynska, D. O. Umanskyy***Odessa National Medical University;**e-mail: svetlana.kotiuzynskaya@gmail.com*

According to modern notions, atherosclerosis is a complex multifactorial process in which the mechanisms of development involved endothelial dysfunction, inflammation, dyslipidemia, disorders of the blood coagulation system, and the like. Polyunsaturated fatty acids are a source of biologically active substances that regulate metabolic processes in the body. It is known that during the development of inflammation, biologically active agents are synthesized and accumulated, which both provide a protective function, and play the role of triggers or lead to the development of additional alteration and the formation of pathological systems.

Purpose of the study. *The purpose of the work is to study the functional state of the lipid transport system and to ascertain the role of polyunsaturated fatty acids in the mechanisms of atherosclerosis.*

The analysis of the functional state of the lipid-transport system of 221 patients with diffuse cardiosclerosis with different nosological forms revealed a disturbance of direct and reverse transport of cholesterol, but with varying degrees of orientation. Significant increase in the content of saturated fatty acids by 7.51% and reduction of unsaturated.

Reducing the level of polyunsaturated fatty acids is a consequence of increased formation of prostaglandins and leukotrienes in inflammatory processes of the vascular wall, and indicates a disbalance in the regulation of lipid homeostasis. The deficiency in polyunsaturated fatty acid cells for many years models the high potential of endothelial dysfunction, which can be a pathogenetic mechanism not only for atherosclerotic lesions, but also for inflammation of the vessels.

Conclusion. *The recognition of atherogenesis as an active process rather than a cholesterol storage disease has highlighted some key inflammatory mechanisms. In our opinion, the local violation of the transport of lipids in the tissue is at the heart of the atherosclerotic lesion of the vascular wall, which develops irrespective of inflammation in the vessel wall, but substantially potentiates them due to the action of inflammatory mediators.*

Key words: *atherosclerosis, inflammation, atherogenesis, lipids, fatty acids.*