

УДК 616.126.42-089.28-003.54

*С.Г. Котюжинская,**А.И. Гоженко*,**А.А. Свирский*

Одесский национальный медицинский университет

*ГП Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Ключевые слова: липопротеины, липопротеинлипаза, физическая нагрузка, атеросклероз.

Резюме. Изучение состояния липидтранспортной системы и её функциональной активности у пациентов с атеросклерозом проводили в условиях однократной дозированной физической нагрузки. Выявлено выраженное снижение толерантности липидтранспортной системы к дозированной физической нагрузке, проявлявшееся в нарушении как прямого, так и обратного транспорта холестерина и обмена липопротеинов в целом, на фоне неадекватной активности липопротеинлипазы (ЛПЛ), за счет снижения эффективности липолиза у больных атеросклерозом. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) без клинических признаков атеросклероза дисбаланс липопротеинов с уменьшением содержания ХС ЛПВП и увеличение уровня ХС ЛПНП при сниженной активности ЛПЛ в ответ на физическую нагрузку можно расценивать как ранние признаки формирования атеросклеротического процесса у этой категории больных.

Введение

Известно, что физическая нагрузка является одним из компонентов профилактики и комплексной терапии атеросклероза (АТ) и сокращает время достижения целевых значений уровней липидов в сыворотке крови у пациентов с дислипидемиями [2,3,4]. Результаты многочисленных исследований показали, что физическая нагрузка обладает выраженным гипохолестеринемическим действием за счет повышенного расхода липидов в виде энергетического субстрата, другими словами, инициирует липолиз.

Имеются сведения о том, что тренировка, направленная на развитие выносливости, способствует повышению скорости окисления, содержащихся в крови ЛПОНП [1,6,9]. Проявление этого эффекта опосредовано увеличением в мышцах липопротеинлипазной активности, сопровождающейся возрастанием площади поверхности эндотелия капилляров под влиянием тренировки [7,8]. Тем не менее, ЛПОНП являются относительно незначительным источником энергии при мышечной деятельности даже у тренированных лиц и обеспечивают менее 10 % общих энергозатрат [5,10].

Однако до сих пор остается неясным, какие именно изменения в системе транспорта холестерина и липидтранспортной системы в целом

может вызывать дозированная физическая нагрузка, и как это отражается на патогенезе атеросклероза.

Цель исследования

Изучение состояния липидтранспортной системы и её функциональной активности у больных атеросклерозом в ответ на однократную дозированную физическую нагрузку (ДФН).

Материалы и методы

В исследование были включены 59 человек, из них 32 мужчины и 27 женщин в возрасте от 45 до 62 лет (средний возраст $54,99 \pm 1,4$ лет). Группу больных АТ составили 15 человек (9 мужчин и 6 женщин, средний возраст $56,61 \pm 1,28$ лет), группу больных АТ с сочетанием гипертонической болезни (ГБ) - 16 человек (9 мужчин и 7 женщин, средний возраст $55,25 \pm 1,90$ лет). Группу сравнения составили больные со стабильной ИБС без коронарного АТ - 14 человек (6 мужчин и 8 женщин, средний возраст $57,34 \pm 1,26$ лет). В качестве контроля обследованы практически здоровые люди - 14 человек (8 мужчин и 6 женщин, средний возраст $52,96 \pm 1,18$ лет). Выделенные группы сопоставимы по возрасту и полу.

Однократную дозированную физическую нагрузку (ДФН) проводили на велоэргометре

фирмы "Shiller" (Швейцария) в режиме педалирования 60-65 об./мин в течение 20 мин в положении сидя до достижения ЧСС 95 % и выше от максимальной для возраста пациентов частоты.

Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), уровень холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли ферментативным методом с использованием тест-наборов фирмы Cormay Diana (Польша). Концентрацию ХС-ЛПВП устанавливали после осаждения фракций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) под действием гепарина и ионов марганца. Содержание ХС в ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП рассчитывали математически по формуле Фридвальта.

Активность липопротеинлипазы плазмы крови определяли титрованием по методу T. Olivecrona

(1992) в модификации В. Н. Титова (2003) полученной из локтевой вены спустя 15 минут после введения гепарина фирмы "Биолек" (Украина) в дозе 50 МЕ/кг. Показателем активности фермента являлось количество освобожденных жирных кислот из триглицеридов в течение 1 часа (ммоль/л/ч).

Обсуждение результатов исследования

Нами отмечено, что в ответ на ДФН со стороны липидного спектра наблюдался гиперхолестеринемический эффект в группах больных ИБС и АТ+ГБ относительно умеренного кратковременного подъема ОХС в контрольной группе и у пациентов с АТ (рис. 1). Обращала на себя внимание степень максимального увеличения ОХС в группе ИБС, где фоновые показатели уровней липидов плазмы не превышали оптимальных уровней.

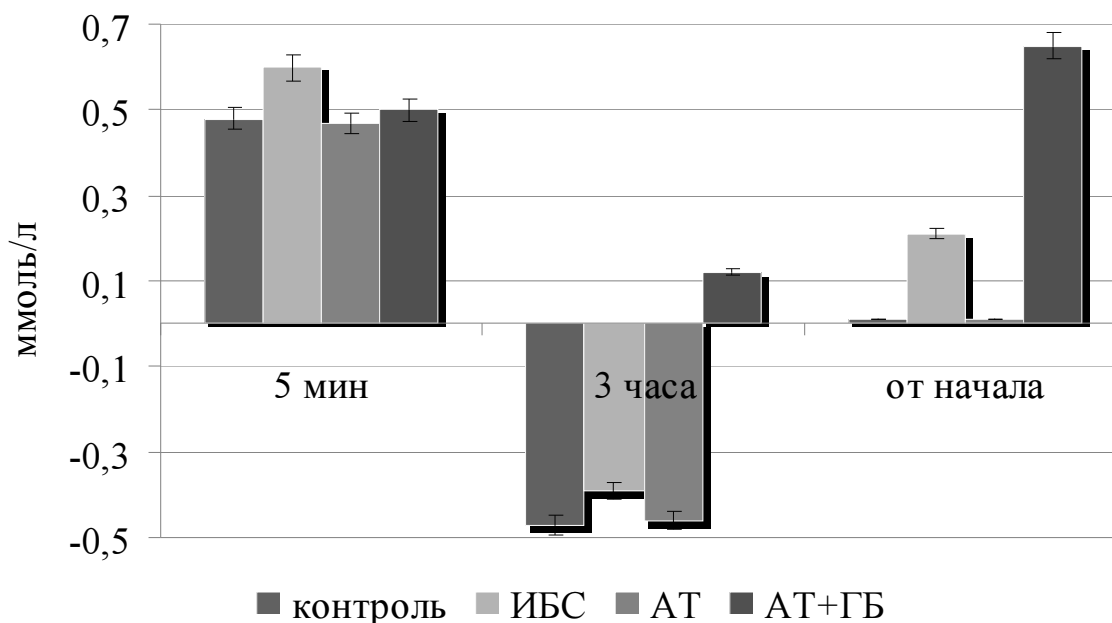


Рис. 1. Динамика изменения ОХС у пациентов исследуемых групп в зависимости от времени после физической нагрузки

В последующие 3 часа после нагрузки динамика изменения была одинаковой во всех группах - отмечалось снижение концентрации ОХС ($p < 0,05$), за исключением в группе больных АТ+ГБ, где наблюдался рост ОХС ($p < 0,05$). Следует отметить, что степень уменьшения количества ОХС была равнозначной у больных АТ и здоровых добровольцев, в то время как в группе сравнения ниже в среднем на 0,08 ммоль/л.

К концу исследования уровень ОХС вернулся к исходным величинам, как в контрольной группе, так и в группе пациентов с АТ ($p < 0,05$), в то время как у больных АТ+ГБ и группы сравнения имел место стойкий гиперхолестеринемический эффект на ДФН ($p < 0,05$), что позволяет нам

думать о нарушении со стороны липидтранспортной системы.

Сравнительная характеристика динамики ТГ в течение 5 мин после ДФН в группах больных выявила гипертриглицеридемию, но меньшей степени выраженности, чем в группе контроля (рис. 2).

Так, в группе больных АТ+ГБ она была в 3 раза меньше контрольных величин ($p < 0,05$), в группе ИБС - в 1,9 раза ниже ($p < 0,05$), а в группе пациентов с АТ в среднем отличалась на 0,24 ммоль/л.

Гипертриглицеридемический эффект продолжал наблюдаться по истечении 3 часов после ДФН в группах больных АТ и АТ+ГБ ($p < 0,05$),

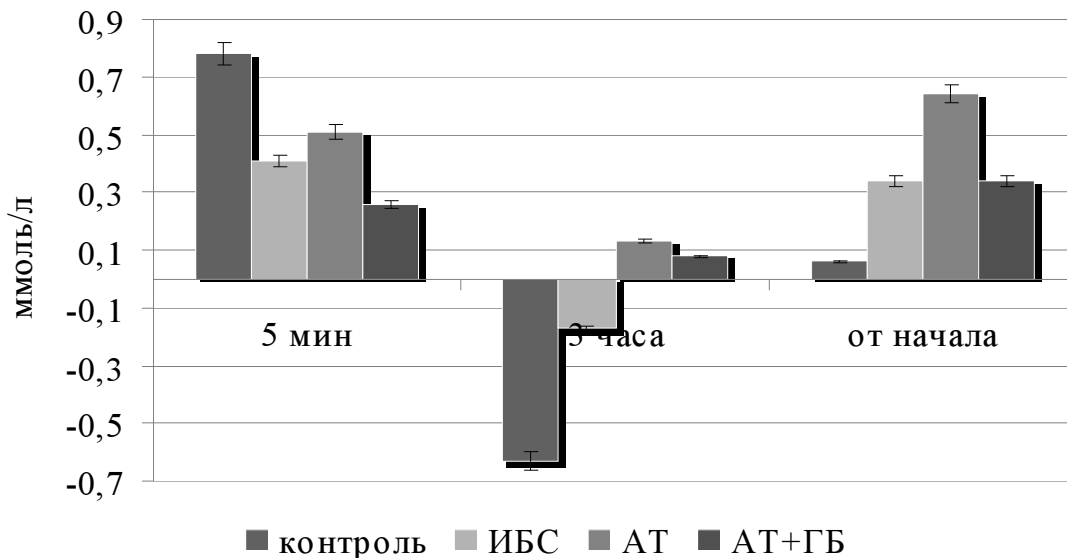


Рис. 2. Динамика изменения ТГ у пациентов исследуемых групп в зависимости от времени после физической нагрузки

так следует отметить, что более выраженные нарушения отмечались у пациентов с АТ. При этом в группе здоровых добровольцев и ИБС ответ липидтранспортной системы на ДФН в данный отрезок времени был противоположным - происходило снижение концентрации ТГ ($p < 0,05$). Однако в группе больных ИБС степень падения ТГ была в 3,7 раза меньше по сравнению с контрольными данными ($p < 0,05$).

Сравнивая степень изменения концентрации ТГ от момента начала исследования, следует отметить, что всем группам было присуще повышение титра ТГ, но с разной силой выраженности. Так, максимальные изменения наблюдались у больных АТ ($p < 0,05$), а равнозначные, но менее выраженные, - у пациентов с ИБС и АТ+ГБ относительно показателей до нагрузки ($p < 0,05$). В контрольной группе отмечалось достоверное увеличение уровня ТГ по сравнению с исходными данными.

При анализе динамики ХС ЛПОНП после ДФН нами отмечены разнонаправленные изменения во всех группах относительно контрольных данных. Так, сразу уровень ХС ЛПОНП имел лишь тенденцию к повышению в группе АТ, где прирост составил в среднем 0,04 ммоль/л в отличие от контроля, где после ДФН отмечалось достоверное снижение концентрации ($p < 0,05$). В группе больных АТ+ГБ степень увеличения ХС ЛПОНП была меньше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (в среднем 0,16 ммоль/л против 0,41 ммоль/л, соответственно).

По истечении 3 часов после ДФН нами констатировалось увеличение концентрации ХС ЛПОНП во всех группах без исключения.

Степень прироста имела равнозначные показатели между собой в группах АТ, АТ+ГБ и контрольной (+0,21 и +0,23 против +0,20 ммоль/л) ($p < 0,05$), в то время как в группе ИБС увеличение было в 2 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и составило в среднем +0,11 ммоль/л.

В ответ на физическую нагрузку со стороны ХС ЛПНП по результатам сравнительного анализа у обследованных групп нами констатировались однонаправленные изменения в разные периоды после нагрузки (рис. 3). Так, в первые пять минут после нагрузки происходило увеличение концентрации ХС ЛПНП, причем следует отметить, что максимальные величины были в контрольной группе. Степень прироста носила равнозначный характер у больных АТ и ИБС, который был в среднем в 3 раза ниже величин в контрольной группе ($p < 0,05$). Показатели увеличения ХС ЛПНП в группе АТ+ГБ были в 2 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с остальными группами больных, но ниже данных контрольной группы.

По истечении 3 часов изменения носили противоположный характер, во всех группах отмечалось стойкое понижение концентрации ХС ЛПНП. И несмотря на то, что степень увеличения была более выражена в группе ИБС, чем в контрольной группе, в группе сравнения показатели ХС ЛПНП оставались выше исходных величин, в то время как в контрольной группе они достигали донагрузочного уровня. Незначительное падение концентрации наблюдалось у больных АТ+ГБ и более выраженное в группе больных АТ. Однако показатели уровня ХС

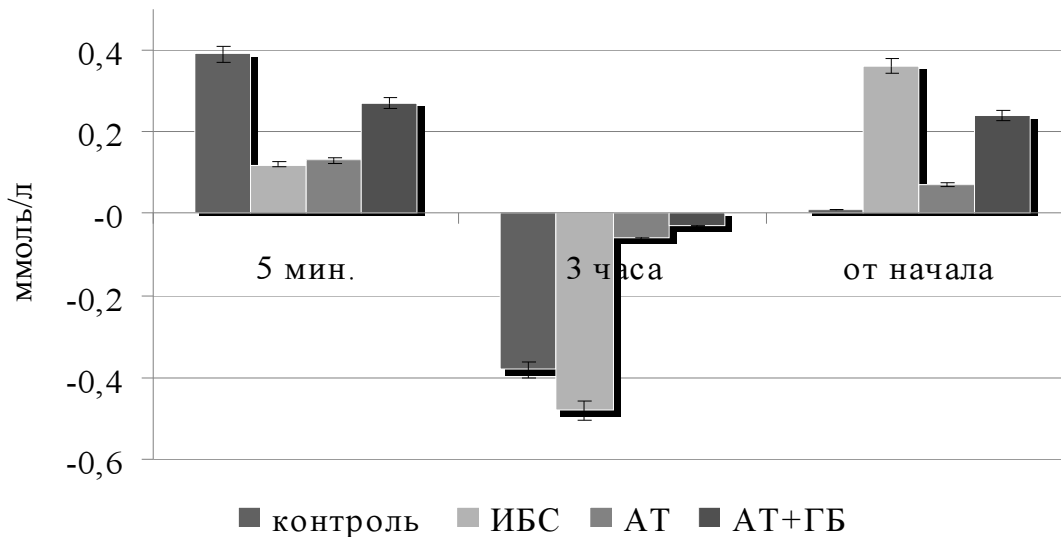


Рис. 3. Динамика изменения ХС ЛПНП у пациентов исследуемых групп в зависимости от времени после физической нагрузки

ЛПНП в данных группах оставались выше исходных величин до нагрузки.

При исследовании динамики ХС ЛПВП в зависимости от времени после ДФН нами было отмечено, что первоначальная реакция на физическую нагрузку проявлялась увеличением количества ХС ЛПВП во всех группах, за исключением больных АТ+ГБ (рис. 4). Однако по

сравнению с контрольной группой степень выраженности изменений была совсем незначительной, так у больных ИБС уровень увеличения концентрации был ниже в 7 раз ($p < 0,05$), а у пациентов с АТ - в 9,1 раз ($p < 0,05$).

По истечении 3 часов динамика изменений ХС ЛПВП носила однонаправленный характер во всех группах исследований без исключений.

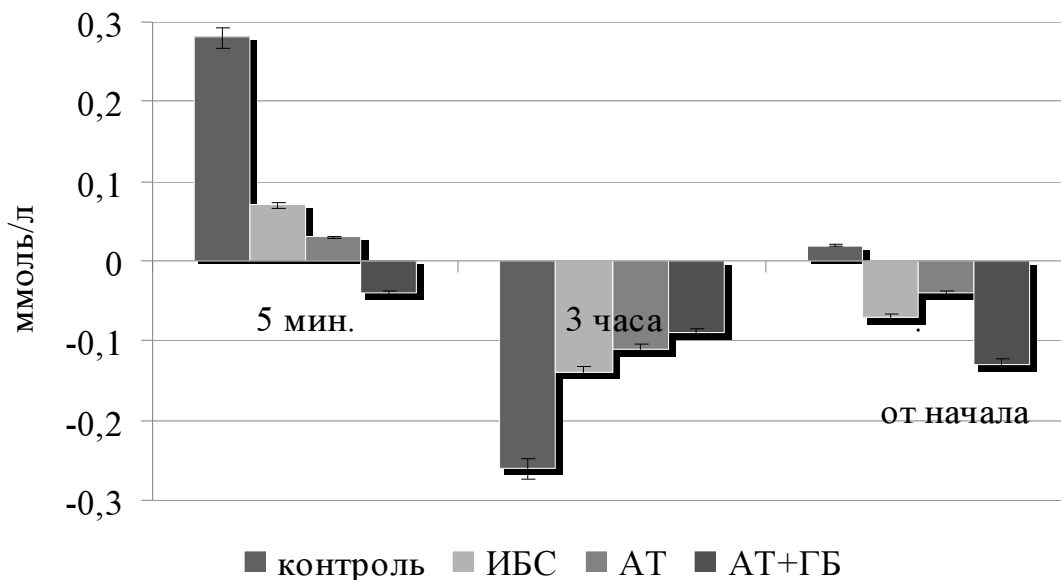


Рис. 4. Динамика изменения ХС ЛПВП у пациентов исследуемых групп в зависимости от времени после физической нагрузки

Наблюдалось падение уровня липопротеидов данного класса с максимально выраженным характером в контрольной группе. Степень уменьшения уровня ХС ЛПВП между группами больных была примерно равнозначной, но вместе с тем, более выраженные изменения наблюдались в группе ИБС. Однако, не смотря на одно-

направленность изменений в динамике, во всех группах исследования по отношению к исходным данным до нагрузки уровень ХС ЛПВП оставался ниже, наблюдался дефицит этих липопротеидов, в то время как в контрольной группе концентрация ХС ЛПВП возвращалась к начальным данным.

Состояние активности фермента ЛПЛ в разных группах и в разные периоды после проведения физической нагрузки характеризовалось падением активности фермента в первые пять минут после проведения теста во всех группах исследования (рис. 5). Следует заметить, что в

группе больных АТ степень падения активности ЛПЛ была минимальной (на 16,33 %), а максимальные изменения наблюдались в группе ИБС по сравнению с контрольными данными.

В дальнейшем активность фермента возрастала у всех исследуемых лиц, и через 3 часа

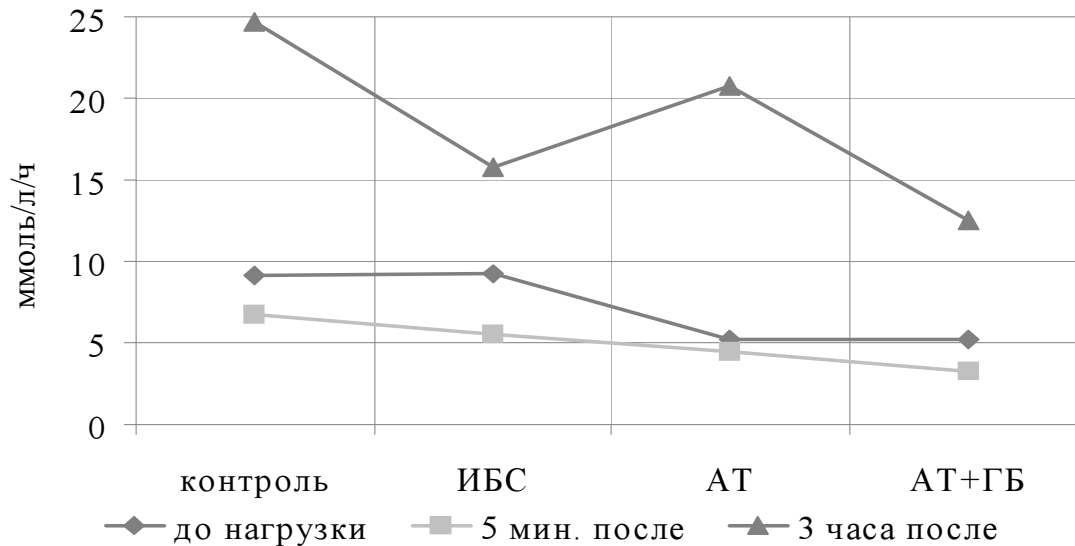


Рис. 5. Динамика активности ЛПЛ в исследуемых группах в зависимости от времени физической нагрузки

после нагрузки максимально высокий уровень наблюдался в контрольной группе, в остальных группах активность распределилась в порядке убывания АТ → ИБС → АТ+ГБ.

Проведенный нами анализ динамики липидного спектра в ответ на однократную ДФН показал повышение уровней ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП на фоне снижения ХС ЛПВП. Динамика изменения активности ЛПЛ отражала уровень гипертриглицеридемии и дислипидемии в целом. Следует заметить, что наиболее выраженными изменениями были при сочетании АТ+ГБ, однако обращала на себя внимание атерогенная динамика изменения липидтранспортной системы в группе ИБС, где не имелось признаков атеросклероза.

Выводы

Таким образом, наши исследования показали, что у больных обследованных групп дозированная физическая нагрузка вызывает развитие эндогенной (постнагрузочной) гиперлипидемии и дислипидемии за счет функциональной несостоятельности системы обратного транспорта холестерина при сниженной активности липопротеинлипазы. Это дает основания предположить, что физическая нагрузка и сопровождающий ее стресс у больных обследованных групп нарушают не только процессы катаболизма и

утилизации атерогенных липопротеинов, но и вызывают их повышенный синтез в постнагрузочный период. Нарушение процессов липолиза, замедление катаболизма и элиминации атерогенных липопротеидов потенцирует их накопление в кровотоке, и может стимулировать атерогенез.

Перспективы дальнейших исследований

Провести исследования состояния липидтранспортной системы при других функциональных нагрузках и оценить корреляционные связи между изменениями липидного профиля, жирных кислот и уровнем гепарина в крови. Это позволит в перспективе получить, возможно, новые данные о патогенезе атеросклероза.

Литература. 1.Алекперов Э. З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э. З. Алекперов, Р. Н. Наджафов // Кардиология. - 2010. - № 6. - С. 88-91. 2.Волкова Н. И. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения / Н. И. Волкова, И. С. Джериева // Клиническая медицина. - 2010. - № 2. - С. 4-8. 3.Калинкин М. Н. Атеросклероз: патофизиология, лечение, первичная профилактика / М. Н. Калинкин, В. С. Волков, В. В. Заварин. - Тверь: РИЦ ТГМА, 2009. - 215 с. 4.Нестеров Ю. В. Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика: [рук-во для врачей первичного звена здравоохранения] / Ю. В. Нестеров. - М.: Феникс, Торговый дом, 2007. - 254 с. 5.Системный характер нарушений метаболизма, активности воспаления, оксидантного стресса та атерогенності плазми у хворих на ішемічну хворобу серця / Т. В. Талаєва, В. В. Братусь, В. В. Амброскіна [та ін.] // Укр. кардіол. ж. - 2007.

- № 2. - С. 8-19. 6. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, А. М. Волков [и др.] - Новосибирск: Наука, 2011. - 168 с. 7. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную 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> 8. 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. 9. Xu Y. Alterations of HDL subclasses in hyperlipidemia / Y. Xu, M. Fu // Clin. Chim. Acta. - 2013. - Vol. 342. - P. 95-102. 10. 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.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АТЕРОСКЛЕРОЗ ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ

С. Г. Котюжинська, А. І. Гоженко, О. О. Свірський

Резюме. Вивчення стану ліпідтранспортної системи та її функціональної активності в осіб, хворих на атеросклероз проводили в умовах одноразового дозованого фізичного навантаження. Виявлено виражене зниження толерантності ліпідтранспортної системи до дозованого фізичного навантаження, що проявлялося у порушенні як прямого, так і зворотного транспорту холестеролу й обміну ліпопротеїнів у цілому на тлі неадекватної активності ліпопротеїніпази, за рахунок зниження ефективності ліполізу у хворих на атеросклероз. У хворих на ІХС без клінічних ознак атеросклерозу спостерігали дисбаланс ліпопротеїнів зі зменшенням вмісту ХС ЛПВЩ і збільшенням рівня ХС ЛПНЩ при зниженій активності ліпопротеїніпази у відповідь на фізичне навантаження, що можна розцінювати як ранні ознаки формування атеросклеротичного процесу в цієї категорії осіб.

Ключові слова: ліпопротеїни, ліпопротеїніпаза, фізичне навантаження, атеросклероз.

PATHOGENETIC FEATURES STATUS OF LIPID TRANSPORT SYSTEM OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS WITH DOSED PHYSICAL LOAD

S. Kotjuzhinskaya, A. Gozhenko, A. Svirskiy*

Abstract. The study of the state of lipid transport system and its functional activity in 59 patients with atherosclerosis was carried out under a single dosage of exercise. A marked reduction of lipid-transport system tolerance to exercise stress, manifesting itself in violation of both the direct and the reverse transport of cholesterol and lipoprotein metabolism in general, against the background of inadequate LPL activity, by reducing the efficiency of lipolysis in patients with atherosclerosis was revealed. CHD patients without clinical signs of atherosclerosis imbalance lipoproteins with decreasing HDL cholesterol and an increase in LDL-C at reduced LPL activity in response to exercise can be seen as early signs of the formation of the atherosclerotic process in these patients.

Our studies have shown that patients surveyed groups dosed physical load causes the development of endogenous (post-exercise) hyperlipidemia and dyslipidemia due to functional failure of the system of reverse cholesterol transport with decreased activity of lipoprotein lipase. This suggests that physical activity and its accompanying stress in patients examined groups violate not only the processes of catabolism and utilization of atherogenic lipoproteins, but also the cause of their increased synthesis in the Post-exercise period. Disturbance of lipolysis, slowing the catabolism and elimination of atherogenic lipoproteins potentiate their accumulation in the bloodstream, and may stimulate atherogenesis.

Key words: lipoproteins, lipoprotein lipase, exercise, atherosclerosis.

Odessa National Medical University

GP "Ukrainian scientific research Institute of transport medicine", Odessa

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P. 53-58.

Надійшла до редакції 08.10.2014

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

© С.Г. Котюжинская, А.И. Гоженко, А.А. Сvirский, 2014