

О патоаутокинезе гиперлипопротеинемии и его клиническом значении

М.Н.Калинкин, В.С.Волков

Кафедра патологической физиологии ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме. Цель – в опытах на интактных кроликах и животных после длительного внутривенного введения липопротеидов (ЛП) выявить наличие признаков патоаутокинеза в развитии и поддержании гиперлипопротеинемии (ГЛП).

Материал и методы. Проведено 3 серии экспериментов на кроликах, получавших в течение 60 дней внутривенно гомологичные ЛП, содержащие аполипопротеин В – апо-В (25–30 мг ЛП на 1 кг массы тела). Изучали соответствие расчетных и истинных величин введенных ЛП, длительность сохранения ГЛП после завершения введения ЛП и реакцию организма на однократное введение интралипида, а также характер элиминации из крови меченных J^{131} апо-В-содержащих ЛП, изменение гомогенатов печени.

Результаты. Показано, что у 50% кроликов экспериментальной ГЛП фактические величины введенных внутривенно ЛП выше расчетных. У кроликов после окончания введения ЛП возникшая ГЛП длится 30–40 дней, а введение интралипида индуцирует длительную ГЛП. Показатели радиоактивности плазменных ЛП при ГЛП свидетельствуют о затруднении элиминации их из крови и накоплении их в печени.

Заключение. В развитии и поддержании ГЛП присутствуют механизмы патоаутокинеза.

Ключевые слова: патоаутокинез, гиперлипопротеинемия.

On pathoautokinesis of hyperlipoproteidemia and its clinical significance

M.N.Kalinkin, V.S.Volkov

Tver State Medical Academy

Summary. The aim: to detect the presence of pathoautokinesis signs in development and maintenance of hyperlipoproteidemia (HLP) in experiments on intact rabbits and the rabbits after long-term intravenous injection of lipoproteids (LP).

Material and methods. 3 series of experiments on rabbits which received for 60 days intravenous homologous apo-B containing LP (25–30 mg LP per 1 kg of the body mass) were carried out. Correspondence of calculated and true values of injected LP, duration of HLP maintenance after LP injection termination and the body response to single injection of interlipin as well as character of elimination with J^{131} apo-B-LP from blood alteration of the liver homogenates have been studied.

Results. It has been shown that in 50% of rabbits with experimental HLP, the true values of intravenously injected LP were higher than calculated ones. In rabbits after LP injection termination HLP arisen lasts for 30–40 days and intralipid injection induces prolonged HLP. The values of radioactivity of plasma LP in HLP testify to their difficult elimination from blood and their accumulation in the liver.

Conclusion. Mechanisms of pathoautokinesis are present in HLP development and maintenance.

Key words: pathoautokinesis, hyperlipoproteidemia.

Сведения об авторах

Калинкин Михаил Николаевич – д-р мед. наук, проф., ректор ГБОУ ВПО ТГМА

Волков Виолет Степанович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ГБОУ ВПО ТГМА, засл. деят. науки Российской Федерации. Тел.: 8 (4822) 77-54-22; 8 (4822) 53-85-65

Согласно классическим теоретическим представлениям важнейшей и самой общей закономерностью патогенеза болезни, любого патологического процесса является принцип саморазвития или самоподдержания (патоаутокинеза). По мнению выдающегося патолога XX в. И.В.Давыдовского [1], это значит, что процесс, однажды возникнув, в дальнейшем развивается по принципу «цепности», а патогенетические механизмы, участвующие в прогрессировании болезни, реализуются благодаря определенным генетически детерминированным программам, лежащим в основе саморегуляции. Согласно Г.Н.Крыжановскому [2] повреждение играет лишь роль причины и является обязательным условием развития болезни, тогда как сам патологический процесс в дальнейшем осуществляется собственными, эндогенными механизмами поврежденных структур. Это фактически означает, что болезнь (патологический процесс) прекращается только тогда, когда в организме самостоятельно возникают достаточно мощные саногенные силы или в дело вмешивается врач, устраняющий причину страдания.

Следует отметить, что вопрос о существовании патоаутокинеза в атеросклеротическом процессе остается пока открытым, и в этом плане имеются лишь единичные высказывания [3]. В частности, все еще неясно, имеется ли в организме механизм поддержания экзогенно возникшей гиперлипидемии как пускового фактора развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), который будет функционировать и после окончания кормления кролика холестеринем (ХС) или отказа человека от атерогенной диеты.

Поставлена цель: в серии опытов на интактных кроликах и животных после длительного внутривенного введения липопротеидов (ЛП) выявить наличие признаков патоаутокинеза в развитии и поддержании гиперлипидемии (ГЛП).

Материал и методы

Первая серия исследований была посвящена изучению соответствия расчетной и фактической величины липидов крови, одномоментно внутривенно введенных интактным животным, и у этих же животных после длительно экспериментально индуцированной ГЛП. Эксперимент был выполнен на 20 беспородных кроликах одной массы тела (2,5–3 кг). ГЛП выполнялась путем длительного (в течение 60 дней) внутривенного введения гомологичных ЛП, содержащих аполипопротеин В (апо-В). Во время каждой инъекции кролик получал в среднем 25–30 мг ЛП на 1 кг массы тела. В конце эксперимента после последнего введения ЛП, как и после первого, были проведены расчеты содержания в крови кроликов-реципиентов суммарной фракции ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП низкой плотности (ЛПНП) и ХС. Расчеты были проведены с учетом знания объема

циркулирующей плазмы крови у подопытных кроликов, исходного содержания в ней ЛП, ХС и количества ЛП и ХС, введенного кроликам. При этом, безусловно, учитывалось, что экзогенно введенные ЛП в организме животных-реципиентов подвергаются распаду в соответствии с периодом их полураспада, который, как известно, для ЛПНП здоровых кроликов равен 66 ч. Кроме того, при проведении расчетов учитывалось, что часть введенных ЛП и ХС отлагается в тканях подопытных животных.

Во второй серии исследований была поставлена задача – проследить, как долго сохраняется ГЛП в крови кроликов после прекращения 2-месячного внутривенного введения гомологичных апо-В-ЛП и как реагирует их организм на повторное введение ЛП. Эта серия исследований была выполнена на 14 кроликах, которым на протяжении 60 дней внутривенно вводились гомологичные апо-В-ЛП. В последующем у них на протяжении 40 дней изучалось в крови содержание ЛП. После нормализации в крови уровня ЛП проводилось однократное внутривенное введение 10% интралипида из расчета 1,5–2 мл на 1 кг массы тела. Далее на протяжении 3 нед изучался уровень липидемии в крови.

В третьей серии опытов была поставлена цель – изучить влияние экспериментальной ГЛП на характер элиминации из крови меченных J^{131} апо-В-ЛП и изменение реактивности гомогенатов печени. Опыты были проведены на 16 кроликах с экспериментально вызванной ГЛП способом, указанным ранее, и на 12 интактных кроликах. Им всем проводилось внутривенное введение гомологичной суммарной фракции апо-В-ЛП (25–30 мг на 1 кг массы тела), меченной J^{131} . В последующем на протяжении 24 ч изучалось индикаторное время сыворотки крови и гомогенатов печени.

Материалы обрабатывались с помощью статистических функций EXCEL-2000.

Результаты и их обсуждение

Общие результаты первой серии исследований представлены на рис. 1. Оказалось, что у 10 (50%) кроликов с экспериментальной гиперлипидемией, вызванной 2-месячным внутривенным введением гомологичных апо-В-ЛП, содержание суммарной фракции ЛПОНП, ЛПНП и ХС (мг) в полном объеме плазмы крови в среднем ниже расчетных величин (см. рис. 1, а). Это представляется вполне ожидаемым, поскольку в организме идет активный метаболизм введенных ЛП. Однако у 10 (50%) кроликов фактические величины изучавшихся липидов оказались статистически значимо выше расчетных (см. рис. 1, б).

Значительное, сверх расчетных величин, нарастание фактического содержания атерогенных ЛП и ХС в сыворотке крови кроликов группы Б дает основание считать, что увеличение липидов у них обусловлено не столько введением их извне, сколько связано

Рис. 1. Содержание суммарной фракции ЛПОНП, ЛПНП и ХС (мг) в полном объеме плазмы крови кроликов групп А и Б до начала и после завершения курса внутривенного введения животным гомологичных ЛП.

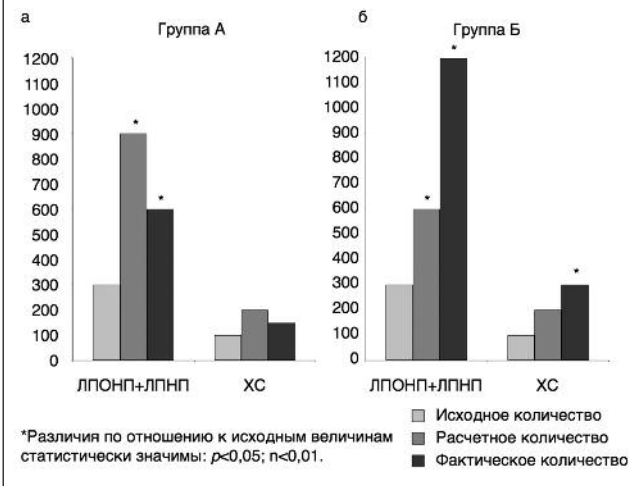
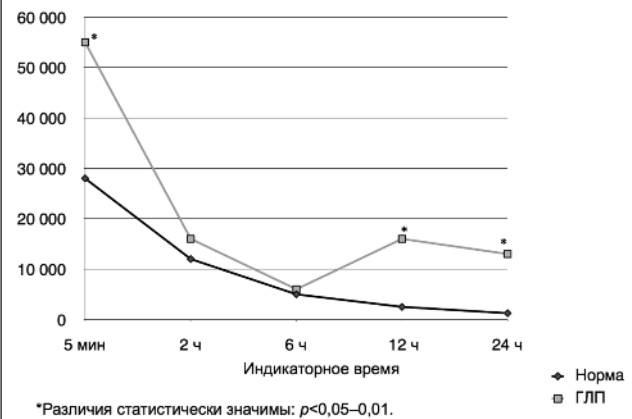


Рис. 2. Динамика изменения показателей абсолютной радиоактивности суммарной фракции сывороточных ЛПОНП и ЛПНП у интактных кроликов (норма) и кроликов с экспериментальной ГЛП после внутривенной инъекции ЛП, меченных J^{131} . По оси ординат – абсолютная радиоактивность фракции ЛПОНП и ЛПНП, имп/мин на всю массу ЛП в крови.



с вторичными изменениями липидного обмена, вызванными длительным внутривенным введением ЛП. Это позволяет заключить, что в патогенезе нарушений липидного обмена действительно присутствуют (по крайней мере в 50% случаев) механизмы патоаутоккинеза.

Результаты второй серии исследований свидетельствуют, что статистически значимое повышение концентрации липидов в крови у кроликов после прекращения введения апо-В-ЛП сохранялось на протяжении 30–40 сут, свидетельствуя о наличии механизма самоподдержания индуцированной ГЛП.

Введение интралипида привело у этих кроликов к повышению концентрации суммарной фракции ЛПОНП и ЛПНП в сыворотке крови в 4,5 раза ($p < 0,01$), а возникшая у них ГЛП сохранялась у всех подопытных животных на протяжении 3 нед.

Эти результаты фактически полностью подтверждают выводы, сделанные из данных первой серии экспериментов. Более того, они позволяют высказать мнение, что когда-либо перенесенная организмом ГЛП оставляет в нем глубокий след. Это, в частности, проявляется резким и длительным всплеском ГЛП после даже кратковременной нагрузки липидами.

Осторожная экстраполяция полученных данных на человека позволяет предположить, что при наличии гиперхолестеринемии в настоящее время и перенесении таковой в прошлом любой эксцесс в диете с потреблением большого количества атерогенных ЛП способен активировать патоаутоккинетические механизмы, лежащие в основе развития атеросклероза.

Динамика изменений показателей радиоактивности суммарной фракции сывороточных ЛПОНП, ЛПНП и гомогенатов печени у интактных кроликов и с экспериментальной ГЛП показана, соответственно, на рис. 2 и 3.

Как свидетельствуют представленные данные (см. рис. 2), при экспериментальной ГЛП у кроликов после введения сывороточных ЛПОНП и ЛПНП, меченных J^{131} , наблюдается качественно иной характер изменений их радиоактивности, чем у интактных кроликов. Следует отметить, что наибольшие различия ($p < 0,05$ – $0,01$) обнаруживаются через 12 и 24 ч после внутривенного введения меченых ЛП. Полученные данные позволяют предположить, что изме-

нение показателей абсолютной радиоактивности плазменных ЛП при ГЛП обусловлено при экспериментальной гиперлипидемии затруднением их элиминации из крови.

Результаты исследования гомогенатов печени через 12 и 24 ч после введения меченых ЛП показали (см. рис. 3), что радиоактивность проб печени при экспериментальной ГЛП выше, чем у интактных животных, причем через 24 ч различия становятся статистически значимыми.

Фактически это означает, что у кроликов с экспериментальной ГЛП наблюдаются замедление скорости элиминации атерогенных ЛП и накопление этих частиц в клетках печени. Более того, складывается впечатление, что печень сама в этих условиях начинает поддерживать атерогенные нарушения липидного состава крови.

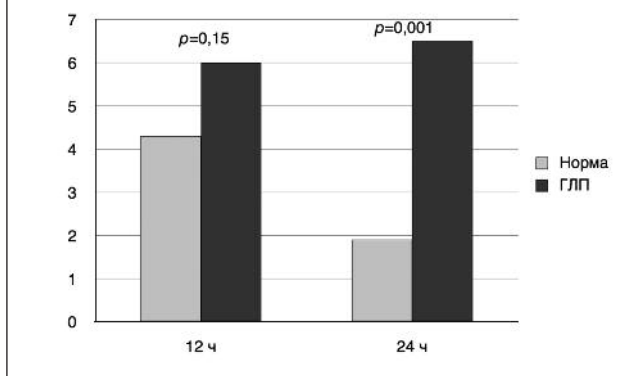
Результаты представленных экспериментов позволяют со всей определенностью считать, что в поддержании ГЛП отчетливо присутствуют механизмы патоаутоккинеза. И действительно, экспериментально вызванная ГЛП после окончания введения липидов не заканчивается сразу, она за счет аутопатокинеза длится достаточно продолжительное время. Более того, новое введение липидов закономерно провоцирует сохранение и, возможно, дальнейшее развитие ГЛП. При этом ГЛП в указанном случае поддерживается самим организмом, и в частности печенью.

Проведенные исследования свидетельствуют, что у части кроликов имеются внутренние, пока не изученные механизмы, которые способны достаточно быстро включаться и самостоятельно прерывать патоаутоккинез (самоподдержание) ГЛП (атеросклероза). Однако надо полагать, что для достаточно быстрой нормализации липидного обмена, экзальтированного экзогенной ГЛП, у значительной части кроликов требуется внешнее, например, медикаментозное воздействие.

Заключение

Принимая во внимание результаты экспериментального исследования и данные литературы, можно сказать, что механизмы патоаутоккинеза отчетливо просматриваются не только у кроликов с экспериментальной ГЛП, но и у больных с ИБС. В частности, хорошо известен факт, что с помощью строгой ди-

Рис. 3. Радиоактивность гомогената печени intactных кроликов (норма) и кроликов с экспериментальной ГЛП через 12 и 24 ч после внутривенной инъекции ЛП, меченных J^{131} . По оси ординат – радиоактивность гомогената печени, имп/мин на 1 мг белка.



ты у больных с ИБС или вообще у лиц с ГЛП можно снизить уровень общего ХС крови в среднем всего лишь на 10%, что явно недостаточно для того, чтобы радикально повлиять на течение атеросклероза. При этом стоит лишь пациенту даже на короткое время прекратить рекомендованную диету, как уровень ХС возвращается к исходным величинам. Иными словами, ГЛП в этом случае поддерживается эндогенными механизмами.

Или другая известная ситуация, связанная с применением липотропных препаратов. Известно, что с помощью статинов можно снизить уровень ХС в крови на 40% и поддерживать на достигнутом уровне длительно. Это позволяет остановить прогрессирование атеросклероза и даже добиться его регресса, о чем свидетельствуют многочисленные проспектив-

ные плацебо-контролируемые исследования [4–6]. Однако даже кратковременное прекращение лекарственного влияния все возвращает на круги своя.

Представление о ГЛП (атеросклерозе) как патологическом процессе, в основе которого лежит механизм патоаутокинеза, имеет принципиальное значение, поскольку обосновывает непрерывное, по существу, пожизненное применение липотропных препаратов, и прежде всего статинов, всеми больными с ИБС и пациентами с ГЛП. На основании проведенных экспериментов можно высказать мнение, что статины показаны даже тем больным с ИБС, у которых в момент обследования общий уровень ХС в крови (или ХС ЛПНП) находится в пределах нормы, поскольку у них, согласно данным эксперимента, надо полагать, всегда имеется готовность организма выдать ГЛП и длительно ее поддерживать под влиянием даже случайного нарушения диеты. Однако следует отметить, что последний аспект требует проведения серьезных клинических исследований.

Литература

1. Давыдовский И.Б. Проблема причинности в медицине: экология. М.: Медгиз, 1962.
2. Крыжановский Г.Н. Общия патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997.
3. Калинин М.Н., Волков В.С., Заварин В.В. Атеросклероз: патофизиология, лечение, первичная профилактика. Тверь: РИЦ ТГМА, 2009.
4. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М., 2000.
5. Сусеков А.В. Регрессия атеросклероза при терапии статинами. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 9: 112–7.
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Frialists (CTT) Collaboration. Lancet 2010; 376: 1670–81.