УДК 616.153.915-008.61

М.Н. Калинкин, В.С. Волков

О ПАТОАУТОКИНЕЗЕ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИИ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ

Кафедра патологической физиологии ГОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздравсоцразвития России

Цель: в опытах на интактных кроликах и кроликах после длительного внутривенного введения липопротеидов (ЛП) выявить наличие признаков патоаутокинеза в развитии и поддержании гиперлипопротеидемии (ГЛП).

Материал и методы. Проведено 3 серии экспериментов на кроликах, получавших в течение 60 дней внутривенно гомологичные апо-В-содержащие ЛП (25–30 мг ЛП на 1 кг массы тела). Изучалось соответствие расчетных и истинных величин введенных ЛП, длительность сохранения ГЛП после завершения введения ЛП и реакция организма на однократное введение интерлипина, а также характер элиминации из крови меченых J 131 апо-В-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, гиперлипопротеидемия.*

ON PATHOAUTOKINESIS OF HYPERLIPOPROTEIDEMIA AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

M.N. Kalinkin, V.S. Volkov

Tver State Medical Academy

The aim: to deted 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 that in 50% of rabbits with experimental HLP, the true values of intravenously injected LP are 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. Mechanisns of pathoautokinesis are present in HLP development and maintenance.

Key words: *pathoautokinesis, hyperlipoproteidemia.*

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 века И.В. Давыдовского [1], «это значит, что процесс, однажды возникнув, в дальнейшем развивается по принципу «цепности», а патогенети-

ческие механизмы, участвующие в прогрессировании болезни, реализуются благодаря определенным генетически детерминированным программам, лежащих в основе саморегуляции. Согласно мнению Г.Н. Крыжановского [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, пока остается неясным, имеются ли в организме механизм поддержания экзогенно возникшей гиперлипидемии как пускового фактора развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, который будет функционировать в организме и после окончания кормления кролика холестерином или отказа человека от атерогенной диеты.

Поставлена цель: в серии опытов на интактных кроликах и животных после длительного внутривенного введения липопротеидов выявить наличие признаков патоаутокинеза в развитии и поддержании гиперлипопротеидемии (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 апо-В-содержащих липопротеидов (ЛП). Во время каждой инъекции кролик получал в среднем 25–30 мг ЛП на 1 кг массы тела. В конце эксперимента после последнего введения, как и после первого введения ЛП, были проведены расчеты содержания в крови кроликов-реципиентов суммарной фракции ЛП очень низкой плотности (ЛПОП), ЛП низкой плотности (ЛПНП) и холестерина (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 часам. 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 длительно 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. В последующем на протяжении 3 недель изучался уровень липидемии в крови.

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

Материалы обрабатывались с помощью статистических функций EXCEL-2000.

Результаты и их обсуждение

Общие результаты 1-й 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 и ЛПНП и ХС (в мг) в полном объеме плазмы крови в среднем оказалось ниже расчетных величин (см. рис. 1, группа 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, группа 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 было обусловлено не столько введением их извне, сколько было связано 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 патоаутокинеза.

Результаты 2-й серии исследований свидетельствуют, что статистически значимое повышение концентрации липидов в крови у кроликов после прекращения введения апо-В-ЛП сохранялось на протяжении 30–40 суток, свидетельствуя о наличии механизма самоподдержания индуцированной ГЛП.

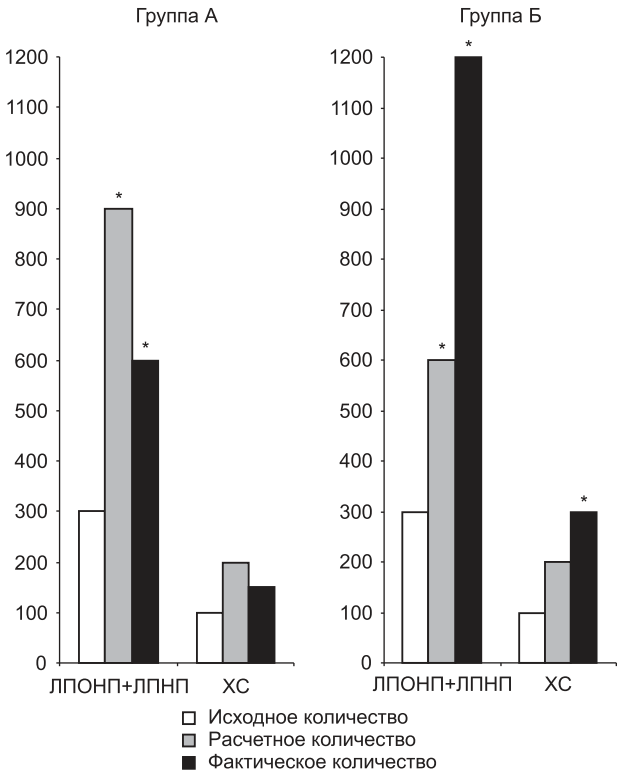

Рис. 1. Содержание суммарной фракции ЛПОНП и ЛПНП и ХС (в мг) в полном объеме плазмы крови кроликов групп А и Б до начала и после завершения курса внутривенного введения животным гомологичных ЛП. * – различия по отношению к исходным величинам статистически значимы ($p < 0,05$; $n < 0,01$)

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 гиперлипопротеидемия сохранялась у всех подопытных животных на протяжении 3 недель.

Эти результаты фактически полностью подтверждают выводы, сделанные из данных 1-й серии экспериментов. Более того, 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 патоаутокинетические механизмы, лежащие в основе развития атеросклероза.

Динамика изменений показателей радиоактивности суммарной фракции сывороточных ЛПОНП и ЛПНП и гомогенатов печени у интактных кроликов и с экспериментальной ГЛП представлена 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 часа после внутривенного введения меченых ЛП. Полученные данные позволяют предположить, что изменение показателей абсолютной радиоактивности плазменных ЛП при ГЛП обусловлены при экспериментальной гиперлипидемии затруднением их элиминации из крови.

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

Фактически это означает, что у кроликов с экспериментальной ГЛП наблюдается замедление скоро-

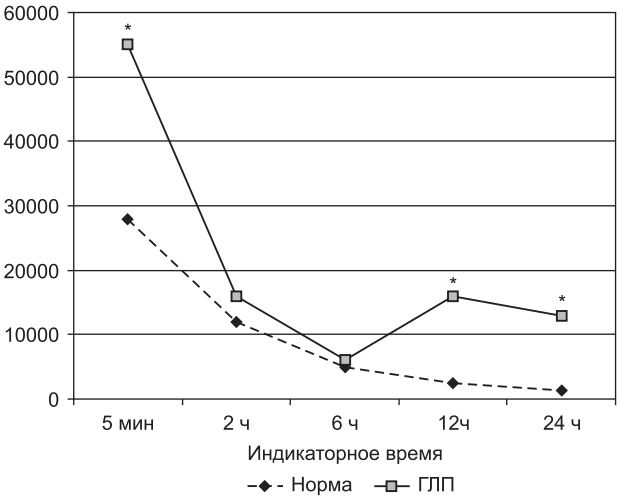

Рис. 2. Динамика изменения показателей абсолютной радиоактивности суммарной фракции сывороточных ЛПОНП и ЛПНП у интактных кроликов (норма) и кроликов с экспериментальной ГЛП после внутривенной инъекции ЛП, меченых J^{131}. По оси ординат – абсолютная радиоактивность фракции ЛПОНП и ЛПНП (в имп/мин на всю массу ЛП в крови). * – различия статистически значимы ($p < 0,05–0,01$)

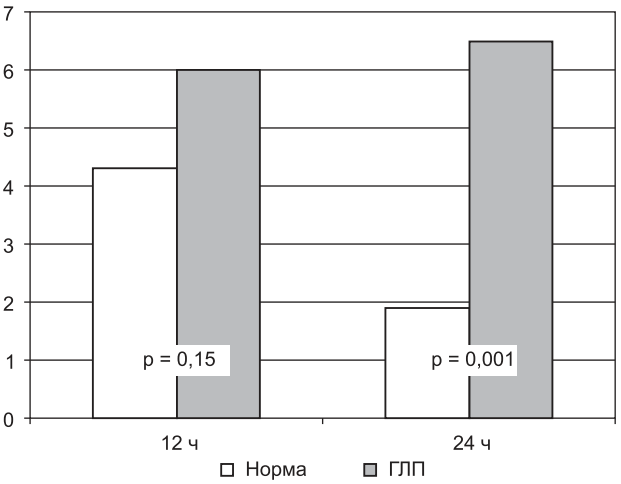

Рис. 3. Радиоактивность гомогената печени интактных кроликов (норма) и кроликов с экспериментальной ГЛП через 12 и 24 часа после внутривенной инъекции ЛП, меченных J^{131}. По оси ординат – радиоактивность гомогената печени (в имп/мин на 1 мг белка)

сти 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 патоаутокинеза. И действительно, экспериментально вызванная ГЛП после окончания введения липидов не заканчивается сразу, она за счет аутопатогкинеза длится достаточно длительное 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 патоаутокинез (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 патоаутокинеза отчетливо просматриваются не только у кроликов с экспериментальной ГЛП, но и у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В частности, хорошо известен факт, что с помощью строгой диеты у больных ИБС или вообще у лиц с ГЛП можно снизить уровень общего холестерина крови в среднем всего лишь на 10%, что явно недостаточно, чтобы радикально повлиять на течение атеросклероза. При этом стоит лишь пациенту даже на короткое время отступить от рекомендованной диеты, как уровень холестерина 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 холестерина в крови на 40% и поддерживать на достигнутом уровне длительно. Это позволяет остановить прогрессирование атеросклероза и даже добиться его «регресса», о чем свидетельствуют многочисленные проспективные плацебоконтролируемые 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 ИБС и пациентами с ГЛП. На основании проведенных экспериментов можно высказать мнение, что статины показаны даже тем больным ИБС, у которых в момент обследования общий уровень холестерина в крови (или холестерина липопротеидов низкой плотности) 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. – 176 с.

2. *Крыжановский Г.Н.* Общая патофизиология нервной системы. – М.: Медицина, 1997. – 353 с.

3. *Калинкин М.Н., Волков В.С., Заварин В.В.* Атеросклероз: патофизиология, лечение, первичная профилактика. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2009. – 215 с.

4. *Аронов Д.М.* Лечение и профилактика атеросклероза. – М., 2000. – 411 с.

5. *Сусеков А.В.* Регрессия атеросклероза при терапии статинами // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9. – С. 112–117.

6. *Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al.* Cholesterol Treatment Frialists (CTT) Collaboration // Lancet. – 2010. – 376. – 1670–1681.

Калинкин Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ректор Тверской ГМА.

Волков Виолен Степанович (контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Тверской ГМА, заслуженный деятель науки РФ. 170036, Тверь, Успенского, 10. Тел.: (8-4822) 77-54-22; (8-4822) 53-85-65.