

16. Ikeda J., Yao K., Matsubara M. Effects of benidipine, a long-lasting dihydropyridine-Ca<sup>2+</sup> channel blocker, on cerebral blood flow autoregulation in spontaneously hypertensive rats. //Biol. Pharm. Bull. – 2006. Vol.29(11). P.2222-5.
17. Izzo J. L., Black H. R., Goodfriend T. L. et al. Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure, 3rd Edition. – Philadelphia: W.B. Saunders. – 2003. – P.435-56.
18. Joyner M.J., Halliwill J.R. Sympathetic vasodilation in human limbs. //J. Physiol. – 2000. Vol.526. – P.471-480.
19. Just A. Mechanisms of renal blood flow autoregulation: dynamics and contributions. //Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2007. – Vol.292(1). P.1-17.
20. O'Leary D.S., Sala-Mercado J.A., Hammond R.L., Ansoorge E.J et al. Muscle metaboreflex-induced increases in cardiac sympathetic activity vasoconstrict the coronary vasculature. //J Appl Physiol. – 2007. Vol.103(1). – P.190-4.
21. Panerai R. B. Cerebral Autoregulation: From Models to Clinical Applications. Cardiovasc. Eng. (2008) 8:42-59.
22. Payne S.J. A model of the interaction between autoregulation and neural activation in the brain. Math. Biosci. - 2006. – Vol.204(2). – P.260-81.
23. Pedersen M., Brandt C.T., Knudsen G.M et al. Cerebral blood flow autoregulation in early experimental S. pneumoniae meningitis. //J. Appl. Physiol. – 2007. – Vol.102(1). – P.72-8.
24. Pieniazek W., Dimitrow P.P. Autoregulation of cerebral circulation: adaptation to hypertension and re-adaptation in response to antihypertensive treatment. //Przegl. Lek. – 2006. – Vol.63(8). – P.688-90.
25. Rasulo F.A., Balestreri M., Matta B. Assessment of cerebral pressure autoregulation. //Curr Opin Anaesthesiol. – 2002. – Vol.15(5). – P.483-8.
26. Rose P.A., Hudson C. Comparison of retinal arteriolar and venular variability in healthy subjects. //Microvasc. Res. – 2007. – Vol.73(1). P.35-8.
27. Rosengarten B., Hecht M., Kaps M. Brain activity affects dynamic but not static autoregulation. //Exp. Neurol. 2007 May;205(1):201-6.
28. Smeda J.S., McGuire J.J. Effects of poststroke losartan versus captopril treatment on myogenic and endothelial function in the cerebrovasculature of SHRsp. //Stroke. – 2007. – Vol.38(5). – P.1590-6.
29. Spier S.A., Delp M.D., Stallone J.N. et al. Exercise training enhances flow-induced vasodilation in skeletal muscle resistance arteries of aged rats: role of PGI<sub>2</sub> and nitric oxide. //Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol.292(6). – P.3119-27.
30. Stainsby W. N. Autoregulation of blood flow in skeletal muscle during increased metabolic activity. //Am. J. Physiol. – 1962. – Vol.202. – P.273-276.
31. Sullivan S. M., Johnson P. C. Effect of oxygen on blood flow autoregulation in cat sartorius muscle. //Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 1981. Vol.241. – P.807-815.
32. Takada J., Ibayashi S., Ooboshi H. et al. Valsartan improves the lower limit of cerebral autoregulation in rats. //Hypertens Res. – 2006. – Vol.29(8). – P.621-6.
33. Tang S.C., Huang S.J., Chiu M.J., Yip P.K. Impaired cerebral autoregulation in a case of severe acute encephalitis. //J. Formos. Med. Assoc. – 2007. – Vol.24. – P.7-12.
34. Van den Meiracker A.H., Dees A. Hypertensive crisis: definition, pathophysiology and treatment. //Ned. Tijdschr. Geneesk. – 1999. – Vol.30(44). – P.2185-90.
35. Zhang R., Witkowski S., Fu Q. et al. Cerebral hemodynamics after short- and long-term reduction in blood pressure in mild and moderate hypertension. //Hypertension. – 2007. – Vol.49(5). – P.1149-55.

### Відомості про авторів:

Доценко Сергій Якович – завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3 ЗДМУ, доцент.  
 Доценко Яків Миколайович – професор-консультант кафедри внутрішніх хвороб-3 ЗДМУ.  
 Дейнега Володимир Григорович – професор кафедра терапії, фізіотерапії і курортології ЗМАПО.  
**Адреса для листування:** Доценко Сергій Якович - м. Запоріжжя, вул.Сталеварів 25-А, 36, тел.роб. (0612) 995-428;33-76-59;моб. 8-050-322-31-17 e-mail : serg@dotsenko.info

УДК 577.125.8

А.Л. Загайко, В.О. Андреева, О.А. Букатина, Н.Д. Тимушева, Ю.И. Кочубей

## ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ В СТЕНКЕ АОРТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ СТРЕССЕ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

**Ключевые слова:** атерогенез, стенка аорты, стресс, метаболический синдром, липиды.

Изучено содержание общих липидов, свободного и этерифицированного холестерина в стенке аорты крыс при остром оксидативном и нейрогенном стрессе, и хомячков при хроническом социальном стрессе и экспериментальном метаболическом синдроме. Как видно из полученных данных, как химический, так и эмоциональный стресс, а также метаболический синдром вызывали возрастание в стенке аорты содержания общих липидов, а также свободного и этерифицированного холестерина. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о проатерогенности исследуемых состояний.

## ЗМІНИ ВМІСТУ ЛІПІДІВ У СТІНЦІ АОРТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ПРИ СТРЕСІ РІЗНОЇ ЕТИОЛОГІЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМУ

А.Л. Загайко, В.О. Андреева, О.А. Букатина, Н.Д. Тимушева, Ю.И. Кочубей

Вивчено вміст загальних ліпідів, вільного і етерифікованого холестеролу в стінці аорти щурів при гострому оксидативному і нейрогенному стресі, і хомячків при хронічному соціальному стресі та експериментальному метаболическому синдромі. Як видно з отриманих даних, як хімічний, так і емоційний стрес, а також метаболический синдром викликали зростання в стінці аорти вмісту загальних ліпідів, а також вільного і етерифікованого холестеролу. Проведені дослідження дозволяють зробити висновок про проатерогенність досліджуваних станів.

**Ключові слова:** атерогенез, стінка аорти, стрес, метаболический синдром, ліпіді.

**Патологія.** – 2008. – Т5., №4. – С. 35-37

## LIPIDS CONTENT CHANGES IN AORTA WALL OF LABORATORY ANIMALS UNDER STRESS OF A DIFFERENT ETIOLOGY AND EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

A.L. Zagayko, V.O. Andreeva, O.A. Bukatina, N.D. Timusheva, Ju.I. Kochubey

The total lipids, free and etherified cholesterol contents in rat aorta wall of under acute oxid-ative and neurogenic stress, and in hamster aorta wall under chronic social stress and experimental metabolic syndrome. As it is visible from the obtained data, both chemical, and emotional stress, and also metabolic syndrome leads to increasing in aorta wall contents of total lipids, and also free and etherified cholesterol. The conducted researches allow to draw a conclusion about proathero-genity of studied conditions.

**Key words:** atherogenesis, aorta wall, stress, metabolic syndrome, lipids.

**Pathologia.** 2008; 5(4): 35-37

**А**теросклероз – хроническое заболевание, при котором происходит системное поражение артерий, выражающееся в отложении липидов и солей кальция во внутренней стенке и в развитии соединительной ткани со следующим уплотнением и сужением просвета сосудов. Вследствие нарушения кровообращения в органах развиваются дистрофические, некробиотические и склеротические процессы [1]. Хотя проблеме изучения механизмов развития и поиска путей коррекции атеросклероза отводится в последние времена большое внимание, на сегодня не существует единого мнения относительно первопричин патологических изменений, которые ведут к возникновению атеросклероза, а механизмы развития этой патологии остаются недостаточно исследованными.

В соответствии с данными разных эпидемических исследований, наличие метаболического синдрома (МС) повышает риск возникновения атеросклероза в 2-4 раза [2]. Также известно, что риск возникновения атеросклероза существенно увеличивается при наличии у больных сахарного диабета [3]. Вместе с тем, литературные данные относительно патогенетических механизмов развития метаболического синдрома немногочисленны.

Проатерогенность стресса, в особенности хронического, также хорошо известна [4], тем не менее насколько механизмы, которые лежат в основе проатерогенеза, является специфическими для стресса, остается невыясненным.

Хорошо известно, что активации свободнорадикального окисления принадлежит ведущая роль в повреждении тканей, органов, клеток и молекул, потенцировании повреждающего действия ксенобиотиков, повреждениях, которые вызваны ишемией и реперфузией [5]; они играют значительную роль в онтогенезе и клеточной пролиферации, реализации функций фагоцитов и лимфоцитов, регуляции тонуса сосудов, принимают участие в развитии воспалений, бактериальных и вирусных инфекций, канцерогенеза, атеросклероза и процессов старения [6]. Тем не менее, является ли это универсальное патогенетическое звено важным и в развитии метаболического синдрома, также остается невыясненным.

Известно, что первыми проявлениями атерогенеза является образование так называемых липидных пятен [7]. Их появление связано с местным отложением липидов в интиме, то есть является проявлением общей липидации аорты. Поэтому возрастание содержания липидов в ткани аорты можно рассматривать как признак атерогенеза.

**ЦЕЛЬЮ** настоящей работы было исследование проатерогенности метаболического синдрома и разных видов стресса.

Метаболический синдром моделировали на сирийских хомячках, которых удерживали на обогащенной энергией и фруктозой диете. На хомячках также моделировали хронический социальный стресс скученности и острый химический стресс, вызванный введением сублетальных доз солей тяжелых металлов.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Острый химический оксидативный стресс, моделировали введением сублетальных доз солей тяжелых металлов на крысах (самцах, массой 180-220 г) и сирийских хомячках-самцах, массой 80-120 г.

[8]. Животных декапитировали через 2 часа после однократной внутривенной инъекции соли. Метаболический синдром моделировали на сирийских хомячках, которых на протяжении 5 недель содержали на диете, содержащей 29% жира (преимущественно насыщенные липиды) с добавлением фруктозы [9]. На хомячках также моделировали хронический социальный стресс скученности ежедневно на протяжении 3 недель [10].

Все манипуляции с животными проводили в соответствии с национальными “Общими этическими принципами экспериментов на животных” (Украина, 2001), которые согласовываются с положениями “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей” (Страсбург, 1985).

Стенку аорты измельчали на холоду и растирали с добавлением порошка оксида алюминия. Из полученной массы элюировали липиды методом Bligh and Dyer [11], в элюате определяли содержание общих липидов (ОЛ) с помощью стандартного набора реактивов фирмы Eagle Diagnostics (США) — реакция с ванилиновым реактивом, свободного и эстерифицированного холестерина – с помощью стандартных холестеролоксидазных наборов фирмы “Boehringer Mannheim GmbH diagnostica” (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Манна-Уитни.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Как видно из данных, приведенных в *табл. 1*, как химический, так и эмоциональный стресс, а также метаболический синдром вызывали возрастание в стенке аорты содержания общих липидов, а также свободного и эстерифицированного холестерина.

Привлекает внимание тот факт, что накопление липидов в стенке аорты при химическом стрессе развивалось приблизительно в одинаковой мере независимо от вида животных и стрессирующего агента. Так, уровень СХ возрастает во всех случаях приблизительно в 1,5 раза, а ЭХ — в 1,2-1,5 раза. Используемые в наших исследованиях для моделирования химического стресса агенты имеют разный механизм действия, тем не менее приводят к развитию оксидативного стресса: ионы  $C_o^{2+}$  — металла с переменной валентностью — через прямую индукцию свободнорадикальных процессов, а ионы  $C_d^{2+}$  — через снижение активности антиоксидантной системы и активацию гемолиза [12]. Поэтому оксидативный стресс, который развивается при введении животным этих ионов, может рассматриваться как проатерогенное состояние.

Вместе с тем, острый нейрогенный стресс, вызванный иммобилизацией животных, также сопровождался нарастанием содержания общих липидов и эфиров холестерина в стенке аорты, хотя и в меньшей степени, чем оксидативный стресс (уровень общих липидов возрастает всего на 10%, а эфиров холестерина – на 25%). Очевидно, что это может быть связано с меньшей силой иммобилизации, как стрессора, сравнительно с введением сублетальных доз тяжелых металлов. Кроме того, уровень свободного холестерина в стенке аорты при иммобилизационном стрессе снижается (на 30% по сравнению с интактными животными), что может быть связа-

Таблиця 1

Содержание липидов в стенке аорты лабораторных животных при остром стрессе, мг/г,  $M \pm m$ ,  $n=6$ .

Фракции, мг/г ткани	Группы			
	Интакт	Стресс		Иммобилизация
		Окислительный стресс		
		$Co^{2+}$	$Cd^{2+}$	
Крысы				
ОЛ	52,50±1,34	66,17±0,79*	67,17±1,78*	55,05±0,36*
СХ	2,32±0,06	3,52±0,06*	3,39±0,15*	1,66±0,08*
ЭХ	6,27±0,45	9,64±0,15*	11,18±0,35*	7,79±0,15*
Хомячки				
ОЛ	36,33±1,43	58,17±1,28*	60,83±1,25*	Не изучали
СХ	2,08±0,02	3,13±0,25*	3,20±0,39*	
ЭХ	10,18±3,33	11,96±5,83*	12,05±0,48*	

\*- изменения достоверны ( $p < 0,05$  к интакту)

но с дислипидемией (в частности, с активацией этерификации холестерина в крови и переноса его эфиров), и требует дальнейшего изучения.

Известно, что крысы практически не подвержены атеросклерозу. Это связано с благоприятным соотношением фракций липопротеинов в крови животных данного вида. Поэтому наблюдаемые нами изменения содержания липидов в стенке аорты крыс при разных видах стресса, видимо, способны корректироваться при возвращении животного в исходное состояние.

В связи с этим мы изучили также изменения содержания липидов в стенке аорты у сирийских хомячков – вида грызунов, склонного к развитию сердечно-сосудистых патологий – как при остром, так и при хроническом стрессе.

У сирийских хомячков накопление липидов в стенке аорты также развивается при хроническом социальном стрессе и экспериментальном метаболическом синдроме (табл.2), хотя и в несколько меньшей степени, чем при остром химическом стрессе (общее содержание липидов возрастает приблизительно в 1,5 раза, а содержание холестерина — лишь на 10%).

Таблиця 2

Содержание липидов в стенке аорты сирийских хомячков-самцов при экспериментальном метаболическом синдроме и хроническом эмоциональном (социальном) стрессе, МГ/Г,  $M \pm m$ ,  $n=6$

Фракции, мг/г ткани	Группы		
	Интакт	МС	Хронический социальный стресс
ОЛ	37,2±0,8	55,0±2,1*	51,7±2,0*
СХ	2,03±0,02	2,23±0,04*	2,18±0,04
ЭХ	10,28±0,10	11,10±0,03*	11,08±0,03*

\*- изменения достоверны ( $p < 0,05$  к интакту)

Последнее наблюдение указывает на то, что первичная липидация, которая возникает вследствие активации свободнорадикального окисления и поглощения окисленных

липопротеинов макрофагами сосудистой стенки, способен уменьшаться с течением времени, и лишь при постоянном повторении может рассматриваться как проявление собственно атерогенеза.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать предположение о проатерогенности исследуемых состояний. Поэтому изучение механизмов, которые приводят к откладыванию липидов в артериальной стенке, и со временем — к формированию липидных пятен и бляшек, стало предметом дальнейших исследований.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 575 с.
2. Haffner S., Cassells H.B. Metabolic syndrome - a new risk factor of coronary heart disease?// Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2003. – Vol. 5. – P. 359 – 370.
3. Marwick T. H. Diabetic heart disease// Heart, — 2006. — Vol. 92. — P. 296 - 300.
4. Ceriello A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited.// Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P.816-823.
5. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure./ Bakker S.J., IJzerman R.G., Teerlink T. et.al. // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 148. – P. 17 – 21.
6. Stocker R., Kearney J. F., Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis.//Physiol Rev. – 2004. – Vol. 84. – P. 1381 – 1478.
7. Lyon C. J., Law R. E., Hsueh W. A. Adiposity, inflammation, and atherogenesis.// Endocrinology. – 2003. – Vol. 144. – P. 2195–2200.
8. Калиман П. А., Шаламов Р.В., Загайко А.Л. Влияние хлорида кобальта на содержание липидов и липопротеинов в печени и сыворотке крови крыс// Биохимия. — 1997. — т.62, №7. — С. 850-857.
9. High fat fed hamster, a unique animal model for treatment of diabetic dyslipidemia with peroxisome proliferator activated receptor alpha selective agonists / P. R. Wang, Q. Guo, M. Ippolito et al. // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 427. – P. 285-293.
10. Семагин В.Н., Зухарь А.В., Куликов М.А. Тип нервной системы, стрессустойчивость и репродуктивная функция. — М.: Наука, 1988. — 135 с.
11. Биологические мембраны. Методы/ Под ред. Финдлея Дж.Б., Эванза У.Г. — М.: Мир, 1990. — 424 с.
12. Sunderman F.W., Jr. Metals and lipid peroxidation// Acta Pharmacol. Toxicol. – 1986. – Vol. 59. – P. 248-255.

**Відомості про авторів:**

Загайко Андрій Леонідович, кандидат біологічних наук, доцент кафедри біохімії Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Тел. (057)706-30-99  
 Андреева Вероніка Олегівна, студентка 3 курсу Національного фармацевтичного університету  
 Букагіна Ольга Андріївна, студентка 3 курсу Національного фармацевтичного університету,  
 Тимушева Наталя Дмитрівна, студентка 3 курсу Національного фармацевтичного університету,  
 Кочубей Юрій Ігорович, студент 3 курсу Національного фармацевтичного університету.