

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ НА МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ У ЗОЛОТИСТИХ СИРІЙСЬКИХ ХОМ'ЯЧКІВА. Л. ЗАГАЙКО¹, Л. М. ВОРОНІНА¹, П. А. КАЛІМАН², К. В. СТРЕЛЬЧЕНКО¹¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна;
e-mail: azagaiko@mail.ru²Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, Україна;
e-mail: Pavel.A.Kaliman@univer.kharkov.ua

У золотистих сирійських хом'ячків вивчали вплив хронічного соціального стресу на вміст загальних ліпідів, ліпопротеїнів та їхніх фракцій, вільних жирних кислот, триацилгліцеролів, вільного та естерифікованого холестеролу і показників його метаболізму (сироватка крові та печінка); активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; лізосомної ліпази (печінка) та постгепаринових ліпаз (кров). Показано, що у тварин у ранній період хронічного стресу ліполіз переважає над ліпогенезом. У пізніші періоди його дії спостерігається активація ліпогенезу, яка, ймовірно і спричинює гіперліпідемію у крові. При цьому такі процеси притаманніші самцям, ніж самицям, у яких, головним джерелом вільних жирних кислот у крові є ліполіз ліпідів у печінці. Проатерогенний перерозподіл фракцій ліпопротеїнів, що відбувається у стресових умовах, ускладнюється змінами їхнього перетворення ліпазами крові, зокрема через дисбаланс функціонування ензимів – підвищення активності печінкової ліпази на тлі стабільної активності ліпопротеїніпази. Більша ефективність перенесення етерів холестеролу між класами ліпопротеїнів під час стресу супроводжується накопиченням у плазмі крові атерогенних ліпопротеїнів. В низькій щільності Хронічний соціальний стрес у хом'ячків є проатерогенним чинником унаслідок змін метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів, що зумовлює зміщення рівноваги у транспортуванні їх та використанні у тканинах.

Ключові слова: хронічний соціальний стрес, ліпіди, етерифікація холестеролу, ліпопротеїни, ліполіз, золотисті сирійські хом'ячки.

Тривалі та періодичні стреси, що виникають унаслідок дії на організм несприятливих чинників довкілля або психоемоційних перевантажень, можуть спричинити розвиток патологічних процесів, серед яких особливу увагу привертає атеросклеротичне ураження судин. Істотна роль стресу як фактора етіології та патогенезу атеросклерозу, виразкових уражень слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, порушень функцій серця, печінки, виникнення імунодефіцитних станів та онкологічних захворювань не викликає сумніву і підтверджується численними дослідженнями [1].

Крім того, відомо, що тривалі стреси часто супроводжуються змінами маси тіла (її збільшенням або зменшенням), що також у значній мірі пов'язано з порушенням метаболізму ліпідів [2]. Проатерогенний характер стресу пов'язують, насамперед, з активацією вільнорадикального окислення ліпідів та розвитком гіперліпідемії [3]. Водночас, експериментальні роботи, присвячені дослідженню змін метаболізму ліпідів при соціальному (емоційному

або нейрогенному) стресі, досить обмежені, а одержані авторами результати суперечливі.

З огляду на це, метою дослідження було вивчити зміни метаболізму ліпідів у золотистих сирійських хом'ячків, які схильні до ожиріння в разі дії на них тривалого соціального стресу.

Матеріали і методи

В експериментах використовували 28 сирійських хом'ячків різної статі і віку – чотиритижневих (маса тіла 30–50 г) та однорічних (маса тіла 100–160 г). Тварин розділили на 2 групи: інтактні (контрольні) та хом'ячки, у яких щоденно спричинювали соціальний стрес скупчення, для чого більшість часу їх утримували поодиноці без обмеження в їжі та воді, але щоденно на 3 год пересажували до спільних кліток [4]. Зразки для досліджень брали через 3 тижні після початку експерименту. Для взяття проб усіх тварин декапітували під хлоралозоуретановим наркозом [5]. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на твари-

нах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Для отримання сироватки у декапітованих хом'ячків брали кров, а з перфузованої печінки одержували 25%-й гомогенат та цитозоль шляхом диференціального центрифугування. Ліпопротеїни сироватки крові та цитозолу печінки фракціонували методом диск-електрофорезу у вертикальних пластинках ПААГ (розмір 160×140×2 мм) [6]. Камеру для формування гелю заповнювали розчином мономера протягом 10 хв. Тривалість полімеризації розділювального гелю становила 30 хв. Зверху на нього нашаровували розчин концентрувального ПААГ (тривалість полімеризації – 15 хв). Електродним буфером слугував 0,01 М тригліциновий (рН 8,3). Електрофорез здійснювали при постійному струмі (60 мА на гель) протягом 1,5 год. На електрофореграмі ідентифікували α_1 -, α_2 -ліпопротеїни, пре- β - і β -ліпопротеїни, суму яких названо апо-В-вмісних ліпопротеїнами).

Забарвлені суданом чорним 10 ліпопротеїни В елюювали сумішшю оцтової кислоти та етанолу (1 : 3, v/v), що містила додецилсульфат натрію, протягом однієї години при періодичному струшуванні [7]. Поглинання світла елюатом визначали на спектрофотометрі СФ-26 при 595 нм. За співвідношенням величини абсорбції елюатів, розраховували співвідношення фракцій ліпопротеїнів.

Сумарну концентрацію β - та пре- β -ліпопротеїнів (апо-В-ЛП) у сироватці крові та цитозолі печінки визначали турбідиметричним методом [8], осаджуючи гепаринові комплекси розчином $MnCl_2$. Використовуючи дані щодо концентрації апо-В-ЛП та значення відсоткового співвідношення між окремими фракціями (визначені методом електрофорезу в ПААГ) обчислювали вміст кожної з них. Фракціоновані ліпіди екстрагували методом Bligh та Dyer [9].

Ліпіди фракціонували методом тонкошарової хроматографії [9] на силікагелевих платівках Silufol U.V.254 (Sklarny Kavalier, Чехія). Загальні ліпіди фракціонували в системі розчинників гексан – діетиловий ефір – метанол – оцтова кислота (45 : 10 : 1 : 1,5, об'єм/об'єм), для розділення фосfolіпідів використовували іншу систему розчинників – хлороформ : метанол : оцтова кислота : вода (25 : 15 : 4 : 2, об'єм/об'єм). Вміст фосfolіпідів визначали за кількістю в них фосфату методом

Фіске і Суббароу в модифікації Бартлета [10]; рівень моно-, ді- та триацилгліцеролів – з використанням ензиматичного гліцеролоксидазного набору фірми KONE (Фінляндія); кількість вільного та естерифікованого холестеролу тестували з допомогою стандартних ензиматичних холестеролоксидазних наборів фірми Boehringer Mannheim GmbH diagnostica (Німеччина), концентрацію загальних ліпідів – за реакцією з ваніліновим реактивом, застосовуючи стандартний набір Eagle Diagnostics (США).

Активність ліпопротеїніліпази (КФ 3.1.1.34) та печінкової тригліцеролліпази (КФ 3.1.1.3) визначали методом Н. Lithell та J. Voberg [11]. Гомогенат печінки і сироватку крові тварин інкубували 30 хв у гліциновому буфері (рН 8,3) на льоду і 50 хв при 37 °С на водяній бані. До реакційного середовища вносили тонку емульсію соєвої олії, яка містила [9, 10-³H]триолеїн та альбумін у кінцевій концентрації 1,20 та 0,11 ммоль/л відповідно. Активність ензимів визначали за кількістю вивільненої [³H]олеїнової кислоти до інкубаційного середовища. Реакцію зупиняли на холододу. Для розділення ліпідів застосовували тонкошарову хроматографію, а виявлені фракції їх ідентифікували, порівнюючи зі стандартами. Радиоактивність вимірювали у сцинтиляційній рідині ЖС-8 лічильником радиоактивності БЕТА (Україна).

Швидкість естерифікації холестеролу та перенесення його ефірів між класами ліпопротеїнів оцінювали у виділених центрифугуванням фракціях ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Для тестування її до середовища вносили 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойну кислоту. В розчині визначали вміст вільного холестеролу та його ефірів до і після інкубації [10] за допомогою стандартних ензиматичних (холестеролоксидазних) наборів фірми Boehringer Mannheim GmbH diagnostica (Німеччина).

Активність глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г-6-Ф-дегідрогенази, КФ 1.1.1.49) та 6-фосфоглюконат-дегідрогенази (6-ФГ-дегідрогенази, КФ 1.1.1.44) визначали спектрофотометричним методом за швидкістю відновлення $NADP^+$ [12], активність кислої лізосомної ліпази (КФ 3.1.1.3) – за розщепленням субстрату 4-метилумбелліферрилолеату в лізосомно-мітохондріальній фракції печінки, вміст продукту гідролізу реєстрували на флуориметрі ($\lambda = 449$ та 410 нм) [13]. Кількість білка визначали методом Лоурі в модифікації Міллера, рівень кортизолу – імуноензиматичним методом, застосовуючи стандартні імунофер-

ментні набори реактивів виробництва науково-виробничої лабораторії «Гранум» (Україна).

Статистичне оброблення одержаних результатів здійснювали з використанням критерію Манна-Уїтні, коефіцієнт кореляції r обчислювали за Спірменом, ефективність впливу стресора на метаболізм ліпідів – методом дисперсійного аналізу (Снедекора).

Результати та обговорення

Тривалі і невластиві природному способу життя золотистих хом'ячків умови утримання призводять до вірогідного зростання в їхній крові вмісту кортикостероїдів у контролі: з $87,83 \pm 5,33$ (самці) та $75,83 \pm 5,33$ (самиці) до $181,33 \pm 4,88$ і $115,33 \pm 4,34$ ммоль/л після дії на них стресора відповідно, що свідчить про активацію систем адаптації в організмі. Проте тривала гіперкортизолемія спричинює дезадаптацію, одним із проявів якої є стабільна активація ліполізу в печінці. Внаслідок цього в сироватці крові накопичуються вільні жирні кислоти і порушується обмін речовин, зокрема ліпідів (табл. 1).

Як впливає з одержаних нами даних, хронічний стрес призводить до істотних змін у ліпідному спектрі сироватки крові хом'ячків (табл. 1). Так, вже на третю добу експерименту рівень вільних жирних кислот у ній зростає, а вміст триацилгліцеролів – знижується. Такі зміни свідчать про притаманне стресові переключення метаболізму в організмі з вуглеводного типу на жировий, що спрямовано на ефективніше постачання до тканин джерел енергії [14].

Привертає увагу також те, що зміни вмісту вільних жирних кислот у хом'ячків різної статі були однаково спрямованими, хоча і менш ви-

раженими в самиць (на 50 і 24% відповідно), що на фоні високої кореляції цього показника зі статтю (коефіцієнт бісеріальної кореляції r становив 0,67) свідчить про більшу чутливість самців до стресу. Зміни рівня триацилгліцеролів у самиць і самців також були спрямовані аналогічно (знижувались відповідно на 35 і 29%). Однак зазначені зміни не корелювали зі статтю ($r = 0,07$). Ці дані свідчать, що в енергетичному обміні адаптаційні механізми переважають над вихідними розбіжностями.

Що стосується ліпопротеїнів, то на початку дії хронічного стресу їхній рівень у сироватці крові тварин зростає (рис. 1). Це обумовлено адаптивними реакціями, які спрямовані на забезпечення тканин енергією [15]. Останнє підтверджується також наявністю кореляції між змінами рівня ліпопротеїнів та кортизолу, вираженішою у самиць для апо-В-ЛП (r становив 0,8, для ЛПВЩ – 0,7). Крім того, як показав дисперсійний аналіз, особливо істотно впливає стрес на вміст ЛПВЩ: ефективність його дії на цей показник у самців та самиць відповідно дорівнювала 79 і 94% порівняно з 77 та 71% для апо-В-ЛП. За тривалого стресу вміст ліпопротеїнів у сироватці крові знижується, імовірно, через вичерпання джерел для їхнього синтезу або внаслідок все ще активного ліполізу, який зберігається при гіперкортизолемії.

Варто також відзначити, що посилення секреції ліпопротеїнів – характерна ознака як для стресу, так і метаболічного синдрому, хоча причина її неоднакова: під час останнього ліполіз у жировій тканині активується через збільшення її маси, тоді як за стресу – внаслідок зростання енергетичних потреб у периферичних тканинах. Проте наслідки гіперсекреції ліпопротеїнів за стресових умов подібні – гі-

Таблиця 1. Зміни вмісту ліпідів у сироватці крові однорічних хом'ячків під час хронічного соціального стресу ($M \pm m$, $n = 6$)

Стать	Показники	Контроль	Тривалість стресу			
			3 дні	1 тиждень	2 тижні	3 тижні
Самці	Вільні жирні кислоти, ммоль/л	$1,15 \pm 0,04$	$1,73 \pm 0,10^*$	$1,59 \pm 0,04^*$	$1,39 \pm 0,07^*$	$1,91 \pm 0,04^*$
	Триацилгліцероли, г/л	$1,56 \pm 0,06$	$1,11 \pm 0,05^*$	$1,076 \pm 0,05^*$	$1,54 \pm 0,03$	$2,13 \pm 0,07^*$
Самиці	Вільні жирні кислоти, ммоль/л	$1,00 \pm 0,03$	$1,24 \pm 0,03^*$	$1,38 \pm 0,01^*$	$1,44 \pm 0,01^*$	$1,42 \pm 0,04^*$
	Триацилгліцероли, г/л	$1,55 \pm 0,09$	$1,01 \pm 0,06^*$	$1,03 \pm 0,03^*$	$1,17 \pm 0,04^*$	$1,59 \pm 0,04$

Тут і в табл. 2 та на рис. 1–4: * дані порівняно з контролем вірогідні, $P \leq 0,05$

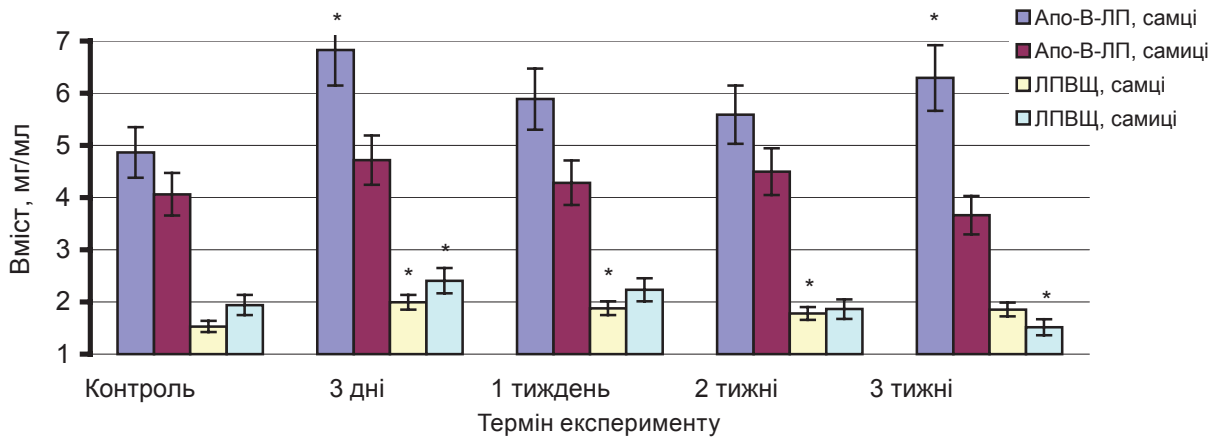


Рис. 1. Зміни вмісту ліпопротеїнів у сироватці крові однорічних сирійських хом'ячків під час хронічного соціального стресу, г/л ($M \pm m$, $n = 6$)

перліпідемія та дисліпідемія, що ймовірно, є одним із механізмів проатерогенезу.

Привертає також увагу зниження на пізніх етапах експерименту концентрації ЛПВЩ у сироватці крові самиць на тлі стабільного вмісту апо-В-ЛП, в той час як рівень останнього у самців вже на третій день зростає, а через 3 тижні експерименту перевищує контрольні показники. Очевидно, що такі зміни призводять до атерогенного перерозподілу фракцій між ліпопротеїнами у бік збільшення апо-В-ЛП, оскільки у самців підвищення вмісту ЛПВЩ, хоча і відбувається, але менше, ніж апо-В-ЛП. Водночас зміни між окремими фракціями ліпопротеїнів взаємозалежні (значення r між змінами апо-В-ЛП та ЛПВЩ у самців та самиць становлять 0,9 і 0,7 відповідно), що, ймовірно, обумовлюється спільним пулом ліпідів печінки – джерелом для формування ліпопротеїнових частинок.

Отже, механізми розвитку атерогенної дисліпідемії, що розвивається під час стресу в усіх тварин, дещо відмінні залежно від статі: у самців вона виникає, переважно, як наслідок зростання вмісту апо-В-ЛП, а у самиць – зниження рівня ЛПВЩ. При цьому перерозподіл між фракціями ліпопротеїнів супроводжується варіабельністю процесів їхнього метаболізму за участю відповідних ліпаз крові. Так, активність ліпопротеїніліпази у самців знижується вже на 3-й день експерименту, а у самиць – лише через 2 тижні (рис. 2). У самців зменшення ліпопротеїніліпазної активності порівняно з контролем спостерігається упродовж усього експерименту, тоді, як у самиць – упродовж 2–3-х тижнів стресорної дії.

Оскільки відомо, що зниження активності ліпопротеїніліпази призводить до збільшення рівня триацилгліцеролу і ЛПНЩ та тлі зменшення вмісту ЛПВЩ у тканинах [16], то ризик розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця підвищується. Крім того, зменшення рівня ЛПВЩ порушує зворотне транспортування холестеролу до печінки.

Швидкість ліполізу триацилгліцеролів регулюється багатьма факторами, зокрема активується такими гормонами, як адреналін, норадреналін, глюкагон [17]. Тому зміни в інтенсивності ліполізу можуть бути наслідком стрес-реакції та одним із механізмів проатерогенезу. Водночас активність печінкової триацилгліцеролліпази, яка бере участь на завершальному етапі утворення ЛПНЩ, у самців зростає вже на 3-й день після початку експерименту, а у самиць – тільки через 1 тиждень.

У процесі перетворення ліпопротеїнів кров'яного русла дуже низької щільності (ЛПДНЩ) на ЛПНЩ та формуванні структури останніх до важливих чинників належать швидкість перенесення ефірів холестеролу від ліпопротеїнів високої щільності до апо-В-ЛП за участю білка-переносника етерифікованого холестеролу і швидкість гідролізу триацилгліцеролів у складі апо-В-ЛП ліпопротеїніліпазою і протеїніліпазою [18].

Тому дисбаланс активності ліпаз, який виявлено в наших експериментах, може призвести до накопичення найатерогеннішої фракції ЛПНЩ – ЛПНЩ В. Оскільки ліпопротеїніліпази, окрім печінки, секретуються, іншими тканинами, зокрема жировою, зниження її активності може бути наслідком активного лі-

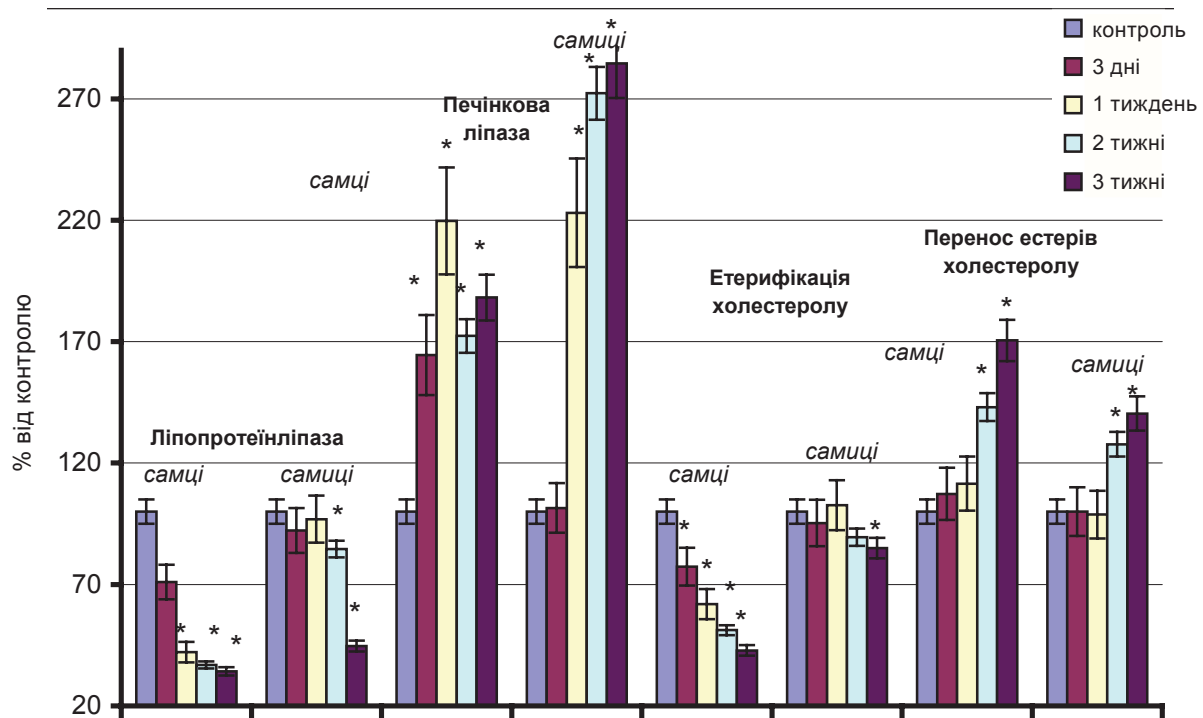


Рис. 2. Зміни активності деяких систем метаболізму ліпопротеїнів у сироватці крові одnorічних золотистих сирійських хом'ячків під час хронічного стресу, % контролю ($M \pm t$, $n = 6$)

полізу. Зважаючи на те, що печінкова ліпаза визначає атерогенний ліпідний профіль сироватки крові [18], зростання її активності особливо небезпечно на тлі зниження активності ліпопротеїнліпази.

Очевидно, що зміни рівня ЛПВЩ, а, отже і їхнього збирання, безперечно, віддзеркалюються на активності асоційованих з ними ензиматичних систем, зокрема на інтенсивності етерифікації холестеролу та перенесення його ефірів на інші фракції ліпопротеїнів. Перенесення ефірів холестеролу від ЛПВЩ до апо-В-ЛП в обмін на триацилгліцероли за участю білка-переносника холестеролу — це один із ключових етапів складного процесу оборотного транспортування холестеролу [19], який обумовлює його надходження з периферичних органів до печінки, звідки він екскретується у складі жовчі. На рис. 3 та 4 наведено дані, що свідчать про порушення нормального метаболізму холестеролу ліпопротеїнів крові під час хронічного стресу.

Так, загалом, у тварин, що зазнали стресу, етерифікація холестеролу знижується порівняно з нормою, а швидкість транспортування його етерів зростає. При цьому рівень останніх має високу негативну кореляцію з інтенсивністю етерифікації холестеролу (r у самців і

самиць становить відповідно 0,9 та 0,7) та перенесенням його від ЛПВЩ до апо-В-ЛП (r дорівнює 0,9 і 0,75). Це підтверджує, що саме зміни в метаболізмі холестеролу є причиною в перерозподілі його між фракціями ліпопротеїнів. Згідно з даними експериментальних та клінічних досліджень, підвищення активності перенесення холестеролу у складі ЛПВЩ здебільшого супроводжується зменшенням його кількості в ліпопротеїнах високої щільності, і, відповідно, накопиченням у плазмі крові ЛПНЩ В [19].

У наших дослідженнях ми спостерігали зниження вмісту неетерифікованого холестеролу та збільшення його етерів через 2 тижні дії стресу у самиць і через 3 тижні — у самців (рис. 3), що, як відомо, на тлі порушення обміну апо-В-ЛП і підвищення у крові рівня триацилгліцеролів (табл. 1) є ключовим чинником накопичення в ній дрібних ЛПНЩ — ЛПНЩ В. Останні повільно видаляються із кров'яного русла через низьку спорідненість до рецепторів ЛПНЩ, що обумовлює збільшення в них холестеролу [19].

Таким чином, хронічний соціальний стрес зумовлює проатерогенні процеси внаслідок змін метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів, що призводить до зміщення рівноваги у транс-

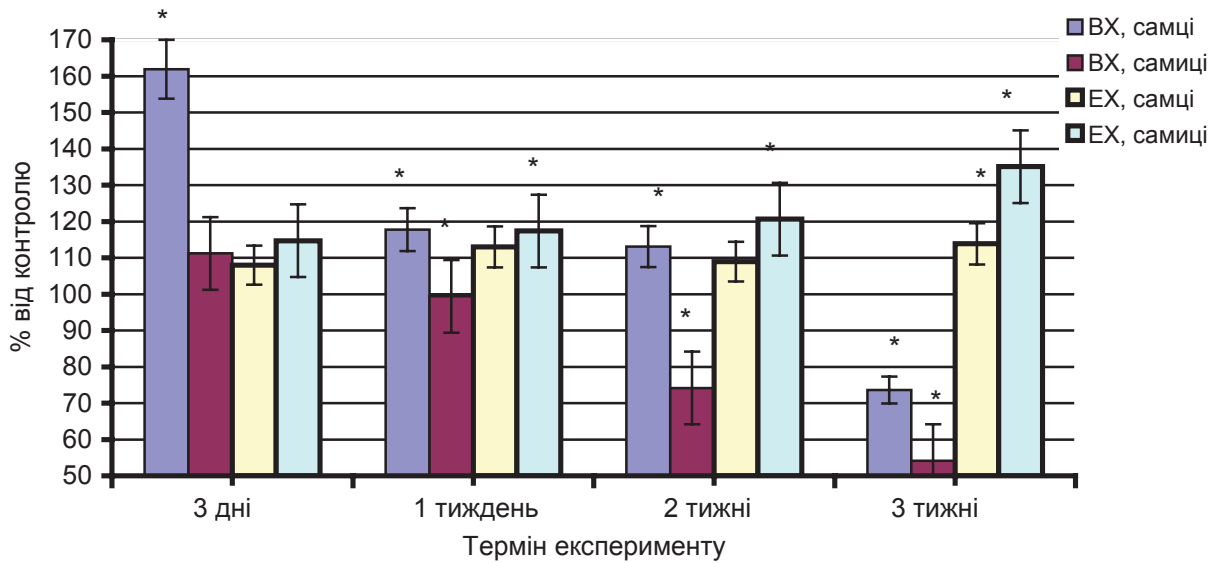


Рис. 3. Зміни вмісту вільного та етерифікованого холестеролу (BX і EX відповідно) в сироватці крові однорічних золотистих сирійських хом'ячків під час хронічного стресу ($M \pm t$, $n = 6$)

портуванні ліпідів та їхнього використання у тканинах, а, отже, до зміни фракційного складу ліпопротеїнів.

У печінці тварин за дії стресу (рис. 4) рівень вільних жирних кислот і триацилгліце-

ролів на початку експерименту знижується, що, разом з істотним підвищенням активності лізосомної ліпази (більше, ніж утричі у самців та в 1,5 раза у самиць) і зниженням – Г-6-Ф-дегідрогенази, свідчить про домінування ліполі-

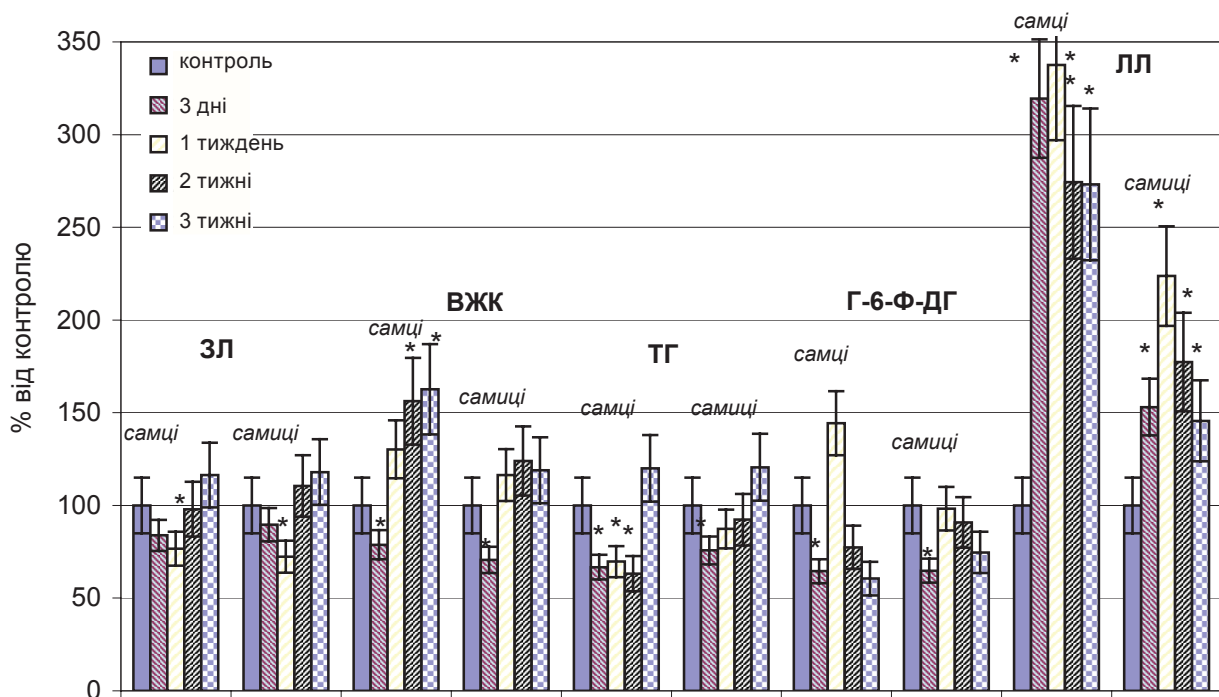


Рис. 4. Зміни показників метаболізму ліпідів у печінці однорічних золотистих сирійських хом'ячків при хронічному стресі ($M \pm t$, $n = 6$): ЗЛ – загальні ліпіди; ВЖК – вільні жирні кислоти; ТГ – триацилгліцероли; Г-6-Ф-ДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа; ЛЛ – лізосомна ліпаза

зу над ліпогенезом, причому утворені жирні кислоти, принаймні частково, поступають до кров'яного руслу.

У пізній період стресорної дії вміст вільних жирних кислот у крові хом'ячків залишається високим на тлі збільшення вмісту триацилгліцеролів: у самців на 3-й тиждень він набуває значень, які перевищують контрольні (табл. 1). Такі самі тенденції спостерігаються і в печінці самців, де активність Г-6-Ф-дегідрогенази на третьому тижні перевищує норму, хоча активність лізосомної ліпази досить висока (рис. 4). Одержані нами дані доцільно розглядати з погляду ефективнішого захисту клітин від активних метаболітів кисню за участю глутатіонредуктази та активації ліпогенезу за тривалої дії на тварин хронічного стресу, що, врешті-решт, і спричинює розвиток гіперліпідемії. Останнє явище більш притаманне самцям, ніж самицям, у яких, вірогідно, головним джерелом вільних жирних кислот у крові є ліполіз, що підтверджується високою кореляцією між вмістом їх у крові та печінці (r у самців становить 0,3, у самиць – 0,9) та триацилгліцеколами (r дорівнює відповідно 0,6 і 0,9). Це припущення підтверджується також ефективністю впливу стресу (дані дисперсійного аналізу) на активність Г-6-Ф-дегідрогенази, яка у самців істотно вища, ніж у самиць (92 та 62% відповідно), та на лізосомну ліпазу, що, навпаки, більша у самиць, ніж у самців (93 та 85% відповідно). Ще одним джерелом енергії під час стресу можуть бути етери холестеролу, у складі яких, поряд з ацилгліцеколами, транспортуються у кров'яному руслі жирні кислоти. Як випливає з рис. 3, в сироватці крові тварин хронічний стрес зумовлює зростання рівня як вільного холестеролу, так і його етерів. Це свідчить, що підвищення вмісту останніх пов'язано, крім етерифікації вже наявного холестеролу ензимами ліпопротеїнів (зокрема лецитинхолестеролацилтрансферазою, ЛХАТ), і печінковою етерифікацією (за дії ацил-КоА: холестеролацилтрансферази, АХАТ).

Таким чином, під час стресу у крові, очевидно, підвищується вміст сполук, які можуть бути використані як джерела енергії після активації ліполізу, синтезу жирних кислот та етерифікації холестеролу. Саме надмірне збільшення їхнього рівня і сприяє накопиченню жиру в жирових депо, що призводить як і за розвитку експериментального метаболічного синдрому до збільшення маси тіла хом'ячків за тривалої дії стресу.

Проте на ранніх стадіях формування відповіді організму на хронічний стрес катаболізм

ліпідів, вірогідно, переважає над їхнім синтезом, що підтверджується активацією ліполізу (рис. 2) та активацією вільнорадикального окислення ліпідів [20].

Отже, стрес, впливаючи на організм, є чинником проатерогенного перерозподілу фракцій ліпопротеїнів, який ускладнюється змінами у процесах перетворення їх ліпазами крові. Підвищення швидкості перенесення холестеролу між фракціями ліпопротеїнів може бути наслідком активації білка-транспортера його етерів (СЕТР) у складі ЛПВЩ, що спостерігається під час стресу і супроводжується накопиченням у плазмі крові атерогенних ЛПНЩ В. Хронічний соціальний стрес зумовлює в організмі проатерогенні процеси унаслідок змін метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів, що призводить до зміщення рівноваги транспортування ліпідів та їхнього використання у тканинах.

Слід відзначити, що в ранній період дії на хом'ячків стресу ліполіз домінує над ліпогенезом. Пізніше активується ліпогенез у печінці, що разом з активним ліполізом у жировій тканині може бути головною причиною гіперліпідемії у крові. Це явище, очевидно, характерніше для самців, у той час як у самиць головне джерело вільних жирних кислот у крові – ліполіз. Принагідно також зауважити, що активація ліполізу в самиць за таких умов менш істотна, ніж у самців, унаслідок спроможності естрогенів блокувати гормончутливу ліпазу. Крім того, серед можливих чинників активації ліполізу може бути посилення інсулінорезистентності, яка вираженіша саме у самиць [20]. Останнє підтверджується також зниженням вмісту лептину, яке відображує реакцію жирової тканини на стрес [20]. При цьому проатерогенний характер тривалого соціального стресу виявляється незалежно від віку, оскільки у молодих тварин (вік 4 тижні) він також спричинює істотні метаболічні зміни (табл. 2).

Зазначені вище метаболічні зміни у дорослих хом'ячків притаманні також і молодим тваринам. Так, у них спостерігається незалежно від статі майже однаково виражена гіперліпідемія, але через вищий достресовий рівень ліпідів у крові самців, значення його під час стресу також вище. При цьому рівень триацилгліцеролів та загального холестеролу у крові зростає, особливо у самців. Спостерігається також перерозподіл між фракціями ліпопротеїнів: рівень апо-В-вмісних ЛП збільшується у тварин обох статей, а вміст ЛПВЩ лише у самців (у самиць він знижується). У молодих

Таблиця 2. Зміни показників метаболізму ліпідів у чотиритижневих золотистих сирійських хом'ячків під час хронічного стресу ($M \pm m$, $n = 6$)

Тканина	Показники	Самці		Самиці	
		Контроль	Стрес 4 тижні	Контроль	Стрес 4 тижні
Сироватка крові	Загальні ліпіди, г/л	5,77 ± 0,17	6,67 ± 0,12*	4,63 ± 0,14	5,30 ± 0,11*
	Триацилгліцероли, г/л	1,12 ± 0,06	1,50 ± 0,07*	1,06 ± 0,06	1,45 ± 0,06*
	Загальний холестерол, ммоль/л	2,78 ± 0,14	4,08 ± 0,19*	2,27 ± 0,06	2,61 ± 0,06*
	Апо-В-ЛП, г/л	5,02 ± 0,22	6,52 ± 0,14*	4,11 ± 0,16	5,78 ± 0,13*
	ЛПВЩ, г/л	0,99 ± 0,09	1,19 ± 0,05	1,34 ± 0,03	1,06 ± 0,03*
	Ліпопротеїнліпаза, нмоль/хв на 1 мл	6 ± 1	4 ± 1*	9 ± 1	8 ± 1
	Лізосомна ліпаза, нмоль/хв на 1 мл	50 ± 1	63 ± 1*	54 ± 2	61 ± 2
	Етерифікований холестерол, нмоль/год на 1 мл	45,52 ± 0,92	27,92 ± 1,87*	50,42 ± 2,77	41,25 ± 1,41*
Гомогенат печінки	Перенесення етерів холестеролу, нмоль/год на 1 мл	20,00 ± 3,06	35,58 ± 2,00*	14,17 ± 1,90	17,50 ± 3,42
	Загальні ліпіди, мг/г	106,57 ± 3,79	126,10 ± 2,41*	97,73 ± 3,84	158,67 ± 3,84*
	Триацилгліцероли, мг/г	12,32 ± 0,78	10,17 ± 0,30*	9,84 ± 0,30	9,12 ± 0,37
	Вільні жирні кислоти, мг/г	1,36 ± 0,04	2,9 ± 0,2*	1,14 ± 0,05	2,13 ± 0,10*
	Г-6-Ф-дегідрогеназа, нмоль/хв на 1 мг білка	3,78 ± 0,13	4,88 ± 0,24*	4,79 ± 0,14	4,96 ± 0,27
	Лізосомна ліпаза, нмоль/хв на 1 мг білка	0,51 ± 0,04	1,04 ± 0,05*	0,38 ± 0,03	1,00 ± 0,06*

самців під час хронічного стресу порушується обмін ліпопротеїнів: активність ліпопротеїнліпази та етерифікації знижується на тлі активації печінкової ліпази та перенесення етерів холестеролу. У печінці тварин цієї вікової групи також спостерігаються аналогічні зміни: накопичення ліпідів, у т.ч. вільних жирних кислот, та істотна активація ліполізу на тлі незначного ліпогенезу.

Варто відзначити, що хронічний соціальний стрес є проатерогенним у будь-якому віці організму незалежно від статі тварин. При цьому він пов'язаний як зі змінами метаболізму ліпідів, так і ліпопротеїнів, що зміщує рівновагу у процесах транспортування ліпідів та використання їх у тканинах унаслідок зростання

енергетичних потреб організму та зміни його гормонального статусу.

Таким чином, з огляду на одержані нами дані, можна дійти висновку, що при хронічному стресі поряд із досить відомими проатерогенними чинниками — активацією вільнорадикального окислення, перерозподілом фракцій ліпопротеїнів крові у бік збільшення проатерогенних — істотний внесок до патологічних змін вносить також активація катаболізму та підвищення утворення енергетично багатих сполук. Це спричинює гіперліпідемію, а згодом призводить до збільшення маси тіла, що спричинює розвиток метаболічного синдрому та проатерогенних процесів.

**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО
СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА
НА МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ
У ЗОЛОТИСТЫХ СИРИЙСКИХ
ХОМЯЧКОВ**

*А. Л. Загайко¹, Л. Н. Воронина¹,
П. А. Калиман², Е. В. Стрельченко¹*

¹Национальный фармацевтический
университет, Харьков, Украина;
e-mail: azagaiko@mail.ru

²Харковский национальный университет
им. В. Н. Каразина, Украина;
e-mail: Pavel.A.Kaliman@univer.kharkov.ua

У золотистых сирийских хомячков изучены изменения содержания общих липидов, липопротеинов и их фракций: свободных жирных кислот и триацилглицеролов; свободного и этерифицированного холестерина и показателей его метаболизма (сыворотка крови и печень); активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и лизосомной липазы (печень), пост-гепариновых липаз (кровь) при действии на животных хронического социального стресса. Показано, что у хомячков в ранний период развития стресса наблюдается преобладание липолиза над липогенезом. В более поздние сроки этого процесса наблюдается активация липогенеза, которая, наряду с активным липолизом, может быть причиной гиперлипидемии в крови. Последнее явление, очевидно, более характерно для самцов, чем для самок, у которых главным источником свободных жирных кислот крови, вероятно, является липолиз в печени. Проатерогенное перераспределение фракций липопротеинов, наблюдаемое при хроническом стрессе, усложняется изменениями процессов их преобразований под действием липаз крови, в частности дисбалансом в функционировании липаз: возрастанием активности печеночной липазы на фоне стабильной активности липопротеинлипазы. Увеличение активности перенесения холестерина в составе липопротеинов высокой плотности при действии стресса сопровождается накоплением в плазме крови атерогенных липопротеинов высокой плотности В. Хронический социальный стресс является проатерогенным вследствие изменений метаболизма липидов и липопротеинов, приводящих к сдвигу равновесия в процессах транспорта липидов и их использование тканями.

Ключевые слова: хронический социальный стресс, липиды, этерификация холестерина, липопротеины, липолиз, липогенез, хомячки.

**INFLUENCE OF PROLONGED SOCIAL
STRESS ON LIPID METABOLISM
IN GOLDEN SYRIAN HAMSTERS**

*A. L. Zagayko¹, L. M. Voronina¹,
P. A. Kaliman², K. V. Strel'chenko¹*

¹National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine;
e-mail: azagaiko@mail.ru

²Karazin Kharkiv National University, Ukraine;
e-mail: Pavel.A.Kaliman@univer.kharkov.ua

S u m m a r y

The changes of total lipids, lipoproteins and their fractions, free fatty acids, triacylglyceroles, free and esterified cholesterol levels and parameters of its metabolism in the blood serum and liver, glucose-6-phosphate dehydrogenase and lysosomal lipase activity in the liver, and also post-heparin lipases activity in blood of hamsters with chronic social stress are investigated. It has been shown, that in stressed animals the prevalence in early terms of chronic stress lipolysis above lipogenesis is observed. In later terms of chronic stress the lipogenesis activation is also observed which, alongside with active lipolysis, can cause hyperlipidemia in blood. The latter phenomenon is obviously more characteristic of males, while in females the main source of fatty acids in blood is probably lipolysis in the liver. Proatherogenic redistribution of lipoprotein fractions, which was observed at chronic stress, becomes complicated by changes of their transformations processes under blood lipases action, in particular, lipases disbalance: by increasing of hepatic lipase activity without lipoprotein lipase activity increase. The increase of CETP activity in HDL, which is observed at stress, can be accompanied by atherogenic LDLB accumulation in the blood plasma. The chronic social stress is proatherogenic owing to lipid and lipoprotein metabolism changes, which lead to the shift of balance during lipids transport and their use by tissues.

Key words: chronic social stress, lipids, cholesterol esterification, lipoprotein, lipolysis, lipogenesis, golden syrian hamsters.

1. Rähä I., Kemppainen H., Kaprio J. et al. // Archiv. Intern. Medicine. — 1998. — **158**. — P. 698–704.
2. Tzirpanlis G. // Kidney Blood Press Res. — 2005. — **28**. — P. 211–217.
3. Тумов В. Н. // Клин. лаб. диагностика. — 1998. — № 1. — С. 3–11.
4. Семагин В. Н., Зухарь А. В., Куликов М. А. Тип нервной системы, стрессустойчивость и репродуктивная функция. — М.: Наука, 1988. — 135 с.

5. Hara K., Harris R. A. // *Anesth. Analg.* – 2002. – **94**. – P. 313–318.
6. Колб В. Г., Камышников В. С. Количественное исследование липопротеидов сыворотки крови здоровых людей диск-электрофорезом в ПАГ// *Лаб. дело.* – 1979. – № 1. – С. 42–48.
7. Калиман П.А., Загайко А.Л., Шаламов Р.В. и др. // *Укр. биохим. журн.* – 1997. – **69**, № 5. – С. 138–148.
8. Кейтс М. Техника липидологии. – М.: Мир, 1975. – 322 с.
9. *Биологические мембраны. Методы* / Под ред. Дж. Б. Финдлея, У. Г. Эванза. – М.: Мир, 1990. – 424 с.
10. Творогова М. Г., Рожкова Т. А., Кухарчук В. В., Титов В. Н. // *Вопр. мед. хим.* – 1999. – № 4. – С. 8–12.
11. Lithell H., Voberg J. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1978. – **528**. – P. 58–68.
12. Путилина Ф. Е., Зойдзе С. Д. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под. ред. М. И. Прохоровой. – Ленинград: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – С. 168–172.
13. Aslanidis C. // *Genomics.* – 1996. – **33**. – P. 85–93.
14. Шаламов Р. В., Загайко А. Л. // *Укр. биохим. журн.* – 1998. – **70**, № 4. – С. 68–79.
15. Загайко А. Л., Воронина Л. М., Стрельченко К. В. // *Мед. хімія.* – 2006. – **8**, № 3. – С. 29–34.
16. Goldberg I. J. // *J. Lipid Res.* – 1996. – **37**. – P. 693–707.
17. Mead J. R., Irvine S. A, Ramji D. P. // *J. Mol. Med.* – 2002. – **80**. – P. 753–769.
18. Deeb S. S., Zambon A., Carr M. C. et al. // *J. Lipid Res.* – 2003. – **44**. – P. 1279–1286.
19. de Grooth G. J., Klerkx A. H. E. M., Stroes E. S. G. et al. // *Ibid.* – 2004. – **45**. – P. 1967–1974.
20. Калиман П. А., Загайко А. Л. Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века / Сб. научн. труд. – Харьков, 2000. – С. 130–136.

Отримано 23.01.2008