

На правах рукописи

Караман Юлия Константиновна

**МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА  
К АЛИМЕНТАРНОЙ ВЫСОКОЖИРОВОЙ НАГРУЗКЕ**

03.03.01 – физиология  
03.01.04 – биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Владивосток – 2011

Работа выполнена в лаборатории биомедицинских исследований во Владивостокском филиале Учреждения Российской академии медицинских наук Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского Отделения Российской академии медицинских наук – Научно-исследовательском институте медицинской климатологии и восстановительного лечения

**Научный консультант:**

доктор биологических наук, профессор  
**Новгородцева Татьяна Павловна**

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук,  
старший научный сотрудник  
**Ковалев Николай Николаевич**

доктор биологических наук, профессор  
**Максименко Александр Васильевич**

доктор биологических наук  
**Светашев Василий Иванович**

Ведущая организация: Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт физиологии Сибирского отделения РАН.

Защита состоится «23» декабря 2011 г. в 10 часов на заседании объединенного диссертационного совета ДМ 005.008.03 при Учреждении Российской академии наук Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН по адресу: 690059, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17. Факс: (423) 2310900, электронный адрес: inmarbio@mail.primorye.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской академии наук Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН.

Автореферат разослан « » октября 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.



А.Ю. Горькавая

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Изучение адаптационных структурно-функциональных перестроек в организме, установление закономерностей и особенностей функционирования систем, реализующих и регулирующих адаптацию, является актуальной проблемой и одним из приоритетных направлений современной физиологии. Одной из причин, обеспечивающих формирование адаптационных реакций, является нерациональное питание, в частности, избыточное потребление животного жира, холестерина (Доценко, 2004; Лакшин, Кожевникова, 2008; Susan et al., 2004; Ko et al., 2009; Heber, 2010). В большинстве исследований гиперкалорийное питание рассматривается как фактор риска ожирения, развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (Погожева, 2004; Savage et al., 2007). Вопрос о формировании адаптационных реакций организма на действие высокожировой нагрузки, соотношении специфических и неспецифических проявлений этих реакций активно дискутируется. Например, на фоне повышенного потребления холестерина изменяется функционирование гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) – от гиперфункции ГГАС на начальных этапах холестериневой нагрузки до постепенной нормализации ее функционирования (Луценко и др., 1973). Это дает основание говорить о способности гипержирового рациона влиять на центральное нейроэндокринное звено регуляции адаптационных процессов.

Адаптация осуществляется разнообразными механизмами на различных структурно-функциональных уровнях организма. В реализации базисных механизмов адаптации на клеточно-молекулярном уровне активное участие принимают гепатобилиарная, иммунная, прооксидантная–антиоксидантная, липидтранспортная системы (Ли, 1998; Nguyen et al., 2003; Бойко, 2005; Власова и др., 2006; Bauer, 2008; Powell, 2009). Реакция иммунной системы в ответ на повреждающий фактор сопровождается генерацией активных форм кислорода, экспрессией сигнальных молекул, цитокинов. Подобная иммунореактивность способствует интенсификации процессов липопероксидации, быстрой элиминации флогогенов, запуску процессов пролиферации и регенерации (Симбирцев, 2004; Жаворонок и др., 2006). При функционировании живых систем в условиях физиологического оптимума существует про- и антиоксидантное равновесие, которое является важнейшим механизмом окислительного гомеостаза (Сазонтова, Архипенко, 2007). Повреждения структур живой системы, вызванные экзо- и эндогенными агентами, сопровождается активацией свободнорадикальных реакций. Нарушение про- и антиоксидантного баланса оказывает влияние на состояние липидного каркаса клеточной мембраны. Даже незначительное изменение состава фосфолипидов, жирных кислот способно менять физико-химические свойства и функциональные характеристики цитомембраны. Модификация мембранных липидов может обуславливать как биохимическую адаптацию клетки, так и срыв процессов приспособления (Курашвили, Васильков, 2003; Ипатова, 2005; Escriba et al., 2008). Сегодня уже совершенно ясно, что иммунобиохимическая адаптация, включающая перестройки в иммунной системе, окислительно-восстановительных процессах, липидном метаболизме на уровне клеточных мембран является последней линией защиты, вслед за ко-

торой наступают поведенческие и физиологические реакции. Однако физиологические механизмы способны эффективно выполнять задачи приспособления организма только при тесном комплексировании гомеостатических систем. Подобная взаиморегуляция определяет надежность их совместного функционирования, но она же создает риск развития функциональных расстройств общей регуляции при нарушении функций какой-либо из систем. Исследований, в которых бы учитывалось интегральное взаимодействие систем, участвующих в поддержании гомеостаза и обеспечении адаптационных процессов, крайне мало (Виткина и др., 2008; Мадаева, 2009; Соловьева, 2010). Системные представления о гомеостазе и адаптации все еще не сформировались, они развиваются и уточняются, являются предметом активных дискуссий.

Согласно теории функциональных систем П.К. Анохина целостный организм объединяет множество слаженно взаимодействующих систем, обеспечивающих гомеостаз и адаптацию (Анохин, 1994; Судаков, 2000). Функциональные системы по Анохину обладают свойством абсолютной лабильности. Однако некоторые авторы придерживаются мнения, что функциональные системы предельно специфичны и в рамках этой специфичности относительно лабильны лишь на этапе своего формирования (Павлов, 2000; 2001). Существующие противоречия не позволяют составить единого мнения о свойствах функциональных систем, характере их интеграции.

С учетом многообразия физиологических реакций, развивающихся в ответ на действие алиментарного фактора, адекватная оценка такого взаимодействия возможна только на основе комплексного изучения состояния иммунной, прооксидантной, антиоксидантной, липидтранспортной систем и при использовании системного подхода к исследованию механизмов их интеграции. Оценка этих взаимоотношений является наиболее сложной научной проблемой, поскольку изменение даже одного, на первый взгляд незначительного элемента, может вызвать совершенно иные последствия. При многоплановых исследованиях в области физиологии функциональных систем до сих пор не выяснены физиологические механизмы взаимовлияний высокожировой нагрузки и параметров резистентности организма. Спорными остаются вопросы о стадийности и стереотипности реакций организма на действие высокожирового рациона, способности к самовосстановлению систем гомеостаза.

Таким образом, возникает необходимость комплексного изучения состояния иммунометаболического статуса организма в условиях высокожировой нагрузки, в оценке кооперации систем иммунитета, прооксиданты–антиоксиданты, параметров липидного обмена. Необходимость поиска ответов на обозначенные выше вопросы ставит перед фундаментальной наукой важные задачи по установлению механизмов иммунометаболической регуляции компенсаторно-приспособительных реакций организма к алиментарному фактору, разработке дифференцированных подходов оптимизации адаптационных процессов.

**Цель работы:** установить особенности иммунометаболического статуса и морфофункционального состояния печени крыс в динамике воздействия высокожировым рационом; выявить физиологические механизмы адаптации организма к алиментарной высокожировой нагрузке.

### **Задачи исследования:**

1. Установить особенности функционирования систем иммунитета, прооксиданты–антиоксиданты у крыс в условиях краткосрочной и долгосрочной высокожировой нагрузки.

2. Изучить морфологическое строение ткани печени и плоидометрический профиль гепатоцитов крыс в условиях краткосрочной и долгосрочной высокожировой нагрузки.

3. Выявить особенности состава жирных кислот полярных и нейтральных липидов плазмы крови, эритроцитов и печени крыс в условиях краткосрочной и долгосрочной высокожировой нагрузки.

4. Изучить характер интеграции гомеостатических систем у крыс в различные периоды воздействия высокожировой нагрузкой; установить физиологические клеточно-молекулярные механизмы адаптации организма крыс к алиментарному высокожировому рациону.

5. Установить характер функционирования систем гомеостаза и печени крыс в периоды реадaptации после отмены высокожировой нагрузки; оценить эффективность применения липидов 1-О-алкил-диацилглицериновой (АДГ) структуры из морских гидробионтов для оптимизации процессов реадaptации.

6. Разработать концепцию адаптации и иммунометаболической регуляции компенсаторно-приспособительных реакций организма в условиях высокожировой нагрузки.

**Научная новизна исследования.** Разработана концепция адаптации организма к высокожировой нагрузке, основанная на комплексной характеристике состояния иммунной, прооксидантной–антиоксидантной, липидтранспортной, гепатобилиарной систем с учетом интегративных взаимоотношений между их элементами. Установлена динамика развития адаптационных реакций в ответ на высокожировую нагрузку с последующим их срывом и развитием дизадаптации.

Краткосрочная адаптация крыс к высокожировой нагрузке характеризуется гиперактивацией иммунной, прооксидантной систем, повышенным синтезом сигнальных молекул гемоксигеназной и нитроксидергической систем, n-9 и n-7 моноеновых жирных кислот, увеличением жесткости липидного матрикса цитомембран, гипертрофией гепатоцитов. Период долгосрочной адаптации к высокожировой нагрузке сопровождается формированием компенсаторного ответа со стороны иммунной, антиоксидантной систем, нормализацией внутриклеточного тиол-дисульфидного баланса, повышением устойчивости клеток к мембранодеструкции за счет увеличения содержания фосфатидилинозитола, n-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), активацией процессов клеточной регенерации. Срыв адаптации обусловлен развитием системного хронического воспаления, нарушением цитокиноопосредованных механизмов регуляции иммунного ответа, фосфолипидного и жирнокислотного состава липидного матрикса клеточной мембраны, истощением буферной емкости антиоксидантной системы, угнетением нитроксидергической системы, развитием фиброза печени.

Адаптационные перестройки организма крыс в ответ на высокожировой рацион сопровождаются увеличением внутри- и межсистемной кооперации

иммунной, прооксидантной–антиоксидантной, гепатобилиарной, липидтранспортной систем. Адаптация организма к высокожировой нагрузке обеспечивается совокупностью иммунометаболических изменений элементов систем гомеостаза и динамичной трансформацией взаимосвязей между ними, что свидетельствует о функциональной лабильности происходящих процессов.

Имунометаболические флуктуации в системах иммунитета, прооксиданты–антиоксиданты и структурно-функциональные перестройки в печени, развивающиеся в условиях краткосрочной и долгосрочной высокожировой нагрузки, сохраняются в течение 30 суток периода реадаптации. Оптимизация процессов реадаптации липидами из морских гидробионтов, содержащими n-3 ПНЖК и АДГ, способствует нормализации липидного обмена, восстановлению функций систем иммунитета, прооксиданты–антиоксиданты, структуры печени.

**Теоретическая значимость исследования.** Полученные результаты расширяют представления о физиологических клеточно-молекулярных механизмах адаптации организма в условиях высокожировой нагрузки. Приводятся новые доказательства роли иммунной, прооксидантной–антиоксидантной систем в регуляции процессов адаптации. Выполненные исследования отвечают приоритетному направлению программы фундаментальных научных исследований РАМН на 2008–2012 гг. по направлению 1.5. «Разработка технологий оптимизации механизмов адаптивного управления организма в условиях патологии и в экстремальных условиях».

**Практическая значимость исследования.** Результаты могут быть применены в различных областях прикладной физиологии для оценки влияния стресс-факторов на организм. Установленные механизмы развития адаптационных процессов служат научным фундаментом для совершенствования принципов наблюдения за состоянием систем иммунитета, прооксиданты–антиоксиданты, печени в условиях нерационального питания. Доказана возможность использования жирных кислот плазмы крови в качестве маркера липидного метаболизма в печени. Полученные новые знания о закономерностях структурно-функциональной реорганизации печени и иммунометаболической флуктуации в периоды адаптации могут быть использованы для разработки морфофункциональных диагностических и прогностических критериев оценки состояния печени и гомеостатических систем, степени адаптированности организма.

По материалам диссертации получено 2 патента на изобретение (Патент РФ № 2309763, Патент РФ № 2394281) и 1 положительное решение на выдачу патента (Заявка № 2011100502). Получены 5 свидетельств об официальной регистрации баз данных (№ 2007620192, № 2007620254, № 2009620340, № 2010620589, № 2011620301).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Обязательным атрибутом краткосрочной адаптации к высокожировой нагрузке являются гиперреактивность иммунной системы, усиление прооксидантных процессов, повышенная экспрессия ферментов и продукция сигнальных молекул гемоксигеназной и нитроксидергической систем, активация синтеза в печени n-9 и n-7 моноеновых жирных кислот, гипертрофия гепатоцитов.

2. Ведущими механизмами, обеспечивающими долгосрочную адаптацию

систем гомеостаза и печени в условиях пролонгированной высокожировой нагрузки, являются мобилизация фагоцитарной, метаболической активности нейтрофилов и ферментативной антиоксидантной защиты; компенсаторная активация синтеза моноеновых и полиненасыщенных жирных кислот в печени; поддержание липидного гомеостаза цитомембран; усиление интеграции гомеостатических систем, процессов полиплоидизации гепатоцитов и регенерации печени.

3. Истощение компенсаторных процессов организма при срыве адаптации к высокожировой нагрузке детерминировано нарушением фагоцитарных, цитокиноопосредованных механизмов реагирования иммунокомпетентных клеток, угнетением их резервных возможностей, дизрегуляцией про- и антиоксидантных процессов, патологической реорганизацией липидного матрикса клеточных мембран, мембранодеструкцией, развитием фиброза печени.

4. Адаптация организма к высокожировой нагрузке поддерживается за счет увеличения внутри- и межсистемной интеграции иммунной, прооксидантной–антиоксидантной, гепатобилиарной, липидтранспортной систем и их способности оперативно изменять характер кооперации на разных этапах адаптационного процесса.

5. Изменения функций иммунной, антиоксидантной систем, характера липидного обмена и структуры печени, вызванные высокожировой нагрузкой, сохраняются в течение 30 суток периода реадаптации, что обосновывает необходимость биокоррекции иммунометаболического статуса.

**Личный вклад автора** заключается в теоретическом обосновании проблемы, выборе направления исследований и непосредственном участии в выполнении экспериментов и методик исследований, а также статистической обработке материала. Анализ результатов, их теоретическое обоснование, разработка концептуальных представлений о клеточно-молекулярных закономерностях адаптации организма осуществлены непосредственно автором.

**Апробация работы.** Материалы диссертации были представлены на Одиннадцатой, Четырнадцатой, Пятнадцатой Российских конференциях «Гепатология сегодня» (Москва, 2006, 2009, 2010); 7-й, 9-й, 10-й, 11-й Тихоокеанских международных научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины» (Владивосток, 2006, 2008, 2009, 2010); Третьем международном Тихоокеанском Конгрессе по традиционной медицине (Владивосток, 2006); III, VI, VII Дальневосточных региональных Конгрессах «Человек и лекарство» с международным участием (Владивосток, 2006, 2009, 2010); V Международном конгрессе «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения» (Хабаровск, 2006); XII Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Таиланд, 2007); Конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине» (Китай, Пекин, 2007); Международной конференции «Физиология и патология иммунной системы», IV международной конференции по иммунотерапии (Москва, 2008); Юбилейной (пятой) международной крымской конференции «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии» (Крым, Украина, 2009); Четвертой и Пятой Всероссийских научно-практических конференциях

«Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2009; 2011); Конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине» (Франция, Париж, 2009); XIV Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век» (Римини, Италия, 2010); I Италороссийской конференции по онкологии и эндокринной хирургии и V Международной научной конференции по онкологии, XIV Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век» (Сполето, Италия, 2010); XVIII Международной конференции и дискуссионном научном клубе «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Украина, Ялта–Гурзуф, 2010); Международной конференции «Фундаментальные исследования», «Современные наукоемкие технологии» (Израиль, 2010); Всероссийской научной конференции «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии» (Новосибирск, 2010).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 63 научные работы, среди которых 25 статей (в том числе 14 в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», утвержденных ВАК), 1 монография, 2 патента, 1 положительное решение на выдачу патента, 5 свидетельств об официальной регистрации баз данных.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 267 листах машинописного текста, состоит из 10 глав, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы. Список литературы содержит 363 источника (145 отечественных и 218 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 36 таблицами и 39 рисунками.

Диссертационная работа выполнялась в рамках плановой научно-исследовательской работы Владивостокского филиала Учреждения РАМН Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения (№ госрегистрации 0120.0408169).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Объектом исследований явились 350 крыс-самцов линии Вистар, выведенные в питомнике лабораторных животных РАМН «Столбовая» (г. Чехов, Московская обл.). Животных содержали в условиях вивария при естественном освещении и постоянной температуре 20–22°C согласно нормам содержания лабораторных животных. Эвтаназию животных осуществляли путем декапитации под эфирным наркозом в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609 ЕЕС. Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН (протокол № 2 от 14 сентября 2009 г.). Высокожировую нагрузку осуществляли кормлением крыс гипержировой диетой, состоящей из 2 % холестерина и 19 % говяжьего сала от общего состава рациона (Fan et al., 2003). Длительность алиментарной высокожировой нагрузки



составила 180 суток. Период реадaptации длился 30 суток. Характер иммунометаболических изменений под влиянием высокожировой нагрузки оценивали по 3-м периодам: 30, 90 и 180 суток. Обоснованием выбора данных периодов наблюдения явились ранние исследования М.Т. Луценко, где было показано, что в период 14-30 суток воздействия на экспериментальных животных высокохолестериновой нагрузкой формируется стрессовая реакция организма, характеризующаяся экстренной гиперфункцией ГГАС. Нормализацию функционирования нейроэндокринной системы наблюдали на 60-120-е сутки эксперимента. В табл. 1 показана общая характеристика экспериментальных групп крыс.

Таблица 1

## Общая характеристика экспериментальных групп крыс

Группы	n
Общее количество крыс	350
Контрольная группа (стандартный рацион вивария)	100
Опытная группа 1 (30 суток высокожировой нагрузки)	80
Опытная группа 2 (90 суток высокожировой нагрузки)	80
Опытная группа 3 (180 суток высокожировой нагрузки)	90
Группа реадaptации 1 (30 суток стандартного рациона после 30 суток высокожировой нагрузки)	20
Группа реадaptации 2 (30 суток стандартного рациона после 90 суток высокожировой нагрузки)	20
Группа реадaptации 3 (30 суток стандартного рациона после 180 суток высокожировой нагрузки)	20
Группа реадaptации 3 + липиды из гепатопанкреаса камчатского краба	10

Материалом для исследований явились кровь и ее фракции (сыворотка, плазма, эритроциты), печень крыс. Для оптимизации реадaptационных процессов применяли липиды из гепатопанкреаса камчатского краба *Paralithodes camtschatica*. Введение крысам липидов осуществляли ежедневно интрагастрально в течение 30 суток в дозе 1 г/кг. Доза липидного препарата была эквивалентна суточным нормам n-3 ПНЖК и АДГ, разработанным для человека.

**Физиолого-биометрические исследования.** У крыс оценивали массу тела, рост, массу печени, почек, сердца, поджелудочной железы, висцерального жира.

**Лабораторные методы исследования.** Физиологические параметры периферической крови оценивали по количеству эритроцитов, тромбоцитов, уровню гемоглобина в крови, среднего содержания гемоглобина в одном эритроците, цветного показателя на гематологическом анализаторе Abacus (США), времени свертывания крови по методу Балуда (1980).

**Иммунологические исследования.** Подсчет лейкоцитов, лимфоцитов периферической крови осуществляли в камере Горяева. В сыворотке, цельной крови и гомогенате печени определяли базальный и стимулированный липополисахаридом (ЛПС) *Escherichia coli* уровень фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) иммуноферментным методом (реактивы фирмы Genzyme diagnostics, США), рассчитывали индекс активности цитокиновой регуляции (ИАЦР) (Исаченко и др., 1999). Исследовали фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный резерв (ФР), поглотительную активность (ФЧ) и ее резерв (ФЧР), динамику и завершен-

ность фагоцитарного процесса (суммарный процент завершающих стадий фагоцитоза – СПЗС) (Маянский, 1989). Для анализа кислородзависимых механизмов бактерицидности нейтрофилов использовался тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), определялись НСТ резерв (НСТР), индекс активации нейтрофилов (ИАН) и его резерв (ИАНР) по методу Park в модификации Шмелева (1988). Исследования проводились на световом микроскопе «Микромед–2». Определяли уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) малых (С3) и больших (С4) размеров, их соотношение (К) по методу Digeon в модификации Стручкова (1985), содержание белков острой фазы (гаптоглобин, кислый-1- $\alpha$ -гликопротеин) в сыворотке крови (наборы фирмы Labssystem).

**Биохимические исследования.** Состояние *системы прооксиданты–антиоксиданты* исследовали по интегральному показателю антиоксидантной активности (АОА) в плазме крови (Клебанов и др., 1988), активности каталазы в крови (Карпищенко, 1999), устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу (УЭПГ) (Новгородцева и др., 2003), содержанию восстановленного глутатиона – ГЛ (Ellman, 1959), активности ферментов глутатионового звена (глутатионредуктаза – ГР, глутатионпероксидаза – ГП) (Mills, 1959; Ramos-Martines, Torres, 1985), количеству образовавшихся продуктов липопероксидации (малоновый диальдегид – МДА, гидроперекиси липидов – ГПЛ, диеновые конъюгаты – ДК) в крови и печени (Гончаренко, Латина, 1985; Галактионова и др., 1998; Романова, Стальная, 1997; Стальная, 1997), уровню стабильных метаболитов оксида азота – NO (Stainton, 1974) и монооксида углерода – CO (Chalmers, 1991), количеству прямого и общего билирубина в сыворотке крови (наборы фирмы Labssystem) с помощью кюветно-планшетного спектрофотометра PowerWave (Bio-Tek, США).

*Исследование липидного обмена.* В сыворотке крови определяли уровень общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на биохимическом анализаторе FP-901 фирмы Labsystems (Финляндия). Рассчитывали концентрацию ХС липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), индекс атерогенности (ИА) (Климов, Никульчева, 1999). Выделение липидов из плазмы и эритроцитов крови осуществляли модифицированным методом Блайя и Дайера (Bligh, Dyer, 1959). Экстракцию липидов из тканей печени проводили по методу Кейтса (1975). Разделение нейтральных липидов в экстрактах осуществляли методом одномерной микротонкослойной хроматографии (микро-ТСХ). Для разделения полярных липидов использовали двумерную микро-ТСХ (Svetashev, Vaskovsky, 1972). Количественный анализ отдельных классов фосфолипидов (ФЛ) после ТСХ проводили по методу Васковского с соавт. (Vaskovsky et al., 1975). Результаты выражали в относительных процентах от общего содержания ФЛ. Состав жирных кислот (ЖК) полярных и нейтральных липидов анализировали методом газожидкостной хроматографии их метиловых эфиров. Метиловые эфиры ЖК получали по методу Карро и Дюбак (Carreau, Duback, 1978), очищали с помощью ТСХ, анализировали на газожидкостном хроматографе Shimadzu GC-2010 (Япония). Идентификацию пиков проводили по значениям эквивалентной длины цепи (Stransky et al., 1992). Результаты выражали в относительных процентах от суммы ЖК.

**Гистологические исследования.** Морфологическую характеристику образцов ткани печени, площадь клеток и ядер, процентное содержание двуядерных гепатоцитов оценивали на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону (Пирс, 1962; Токмакова, 2001). Пloidность гепатоцитов изучали на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином (Кудрявцева и др., 1983). Иммуногистохимическое исследование активности гемоксигеназы-1 и индуцибельной NO-синтазы в печени выполняли на парафиновых срезах с применением стрептавидин-биотинового метода (наборы фирмы Millipore, Франция). Активность ферментов оценивали в процентах суммарной площади иммуноокрашенных структур. Препараты снимали на микроскопе Axio1 mager A (Carl Zeiss, Германия). Морфотометрию гепатоцитов осуществляли с помощью программы «VideoTest Морфология 5.2.».

**Статистические методы.** Банк данных формировался в операционной оболочке Windows на базе электронных таблиц Microsoft Excel 5.0. Для анализа полученных данных использовалась программа Statistica 6.1 (номер 1203С). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка (Гланц, 1999; Боровиков, 2003). Статистическую значимость различий средних величин определяли по t-критерию Стьюдента. Для избежания проблемы множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Для корреляционного анализа был применен критерий Спирмена. Для анализа межсистемных взаимодействий применялся метод корреляционных плеяд Терентьева (1975). Определяли: G – мощность плеяды (число признаков, членов плеяды), G/k – относительная мощность (k – общее число исследуемых признаков), D – крепость плеяды (средняя арифметическая абсолютных величин внутрплеядных коэффициентов корреляции).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **Характеристика физиолого-биометрических и гематологических параметров крыс в условиях высокожировой нагрузки**

Оценка *биометрических параметров* выявила увеличение массы крыс всех опытных групп ( $p < 0,001$ ). На фоне экспериментального рациона депонирование жира осуществлялось в висцеральной жировой ткани и печени. По сравнению с контрольной группой масса названных выше органов возрастала более чем в 2 раза во всех опытных группах крыс ( $p < 0,001$ ). Масса поджелудочной железы у крыс увеличивалась в 2 раза на 90 сутки эксперимента ( $p < 0,001$ ), в 3 раза – на 180 сутки ( $p < 0,001$ ). Высокожировая нагрузка в течение 180 суток приводила к возрастанию массы почек и сердца в 1,4 и 1,2 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Увеличение массы почек и сердца является важным критерием компенсаторной гипертрофии данных органов в условиях повышения метаболической нагрузки (Медведев, 2003).

*Характеристика гематологических показателей.* Высокожировая нагрузка в течение 30 и 180 суток провоцировала угнетение гемоглобинсинтетической способности клеток, способствовала гиперкоагуляции (табл. 2). Специфичность ответной реакции клеток крови на 90-е сутки высокожировой нагрузки характеризовалась нормализацией метаболической функции эритроцита, что подтверди-

лось увеличением количества эритроцитов и уровня гемоглобина до значений группы контроля, повышением времени свертываемости крови. Стабилизацию гематологических показателей периферической крови при жировой нагрузке можно расценивать как следствие взаимообусловленных саморегуляторных перестроек физиолого-биохимических реакций в процессе приспособления.

Таблица 2

Гематологические показатели крыс в условиях высокожировой нагрузки,  $M \pm m$

Показатель	Сроки высокожировой нагрузки		
	30 суток, n = 70	90 суток, n = 80	180 суток, n = 65
Эритроциты, $10^{12}/л$	*26,7±0,4/1,07↓	30,6±0,8	30,5±1,0
Гемоглобин, г/л	***110,7±3,2/1,4↓	153,3±2,9	***115,7±5,7/1,2↓
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	***4,1±0,1/1,3↓	*5,0±0,1/1,07↓	***3,8±0,2/1,2↓
Цветной показатель, у.е.	***1,24±0,04/1,3↓	*1,51±0,03/1,06↓	***1,15±0,06/1,3↓
Тромбоциты, $10^9/л$	**359,5±8,9/1,1↑	***458,7±11,5/1,1↑	***1144±107/2,5↑
Время свертывания крови, сек	***10,5±0,6/2,3↓	23,8±0,4	14,4±1,0

Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Значения после косой черты – изменение показателя относительно контрольной группы в число раз.

### Состояние иммунной системы у крыс в условиях высокожировой нагрузки

Высокожировая нагрузка в течение 30 суток способствовала увеличению общего количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови, содержания фагоцитирующих нейтрофилов (ФАН), суммарного процента завершающих стадий фагоцитоза и диформазаположительных клеток (НСТ), ИАН, ЦИК больших (С3) и малых (С4) размеров, белков острой фазы – гаптоглобин, кислый  $\alpha$ -1-гликопротеин (табл. 3). С физиологической точки зрения повышение гаптоглобина в крови, обладающего способностью связывать свободный гемоглобин, освобождающийся из эритроцитов, предотвращает выведение гемоглобина из организма. Гаптоглобин и его комплексы с гемоглобином играют важную роль в регуляции воспаления, модуляции активности и пролиферации лейкоцитов, реакций свободно-радикального окисления (Гусев, 2007). Было выявлено повышение уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови в 27 раз, в печени – в 33 раза. Биологический смысл гиперпродукции TNF- $\alpha$  заключается не только в инициации процессов острого воспаления, но и также в стимуляции повышенного расходования жировых запасов и приостановке липогенеза за счет угнетения синтеза и активности липопротеинлипазы (Ешану, 2004). Полученные данные свидетельствуют об активации клеточного, гуморального и неспецифического звеньев иммунной системы в условиях краткосрочной высокожировой нагрузки.

Нормализация некоторых параметров неспецифической резистентности (ФР, ФЧ), гуморального звена иммунитета (С3, С4, К), общего количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови крыс была выявлена на 90-е сутки высокожировой нагрузки, что указывает на мобилизацию системы иммунитета и формирование адекватного адаптационного ответа. По-прежнему сохранялся высокий уровень TNF- $\alpha$  в крови и печени, белков острой фазы в сыворотке крови по сравнению с крысами контрольной группы, но не такой выраженный как на 30 сутки высокожировой на-

грузки. Выявлено снижение параметров кислородной бактерицидности (НСТ), функционального потенциала фагоцитов (НСТР, ИАНР), ИАЦР.

Таблица 3

Показатели системы иммунитета у крыс  
в условиях высокожировой нагрузки,  $M \pm m$

Показатели	Сроки высокожировой нагрузки		
	30 суток, n = 50	90 суток, n = 80	180 суток, n = 90
Лейкоциты, Г/л	***8,52±0,12/1,1↑	6,81±0,46	*4,94±0,17/1,4↓
Лимфоциты, %	***26,70±0,40/1,2↑	23,00±1,54	22,60±1,30
ФАН, %	***66,6±1,5/1,3↑	***64,0±2,5/1,3↓	***29,2±2,9/1,7↓
ФР, у.е	***1,49±0,11/1,5↑	0,96±0,03	**0,81±0,01/1,08↓
ФЧ, у.е	5,5±0,3	4,8±0,2	***4,2±0,2/1,5↓
ФЧР, у.е	1,40±0,04	***0,73±0,09/2↓	***0,64±0,05/2↓
СПЗС, %	**71,7±2,5/1,1↑	***45,25±1,9/1,3↓	***23,7±2,1/3↓
НСТ, %	***18,8±0,8/2,2↑	***5,4±0,6/1,4↓	***17,4±0,8/2,2↑
НСТР, у.е.	1,16±0,04	***0,90±0,03/1,7↓	***0,88±0,04/1,5↓
ИАН, у.е.	***0,17±0,01/1,4↑	***0,19±0,006/1,3↑	***0,25±0,01/1,9↑
ИАНР, у.е.	***1,07±0,03/1,4↓	***0,91±0,07/1,7↓	***0,69±0,06/2↓
ЦИК С3, у.е.	***0,63±0,02/1,5↑	0,34±0,03	***0,72±0,02/1,4↑
ЦИК С4, у.е.	***0,72±0,03/1,7↑	0,36±0,04	***0,82±0,02/1,6↑
К (С4/С3), у.е.	1,14±0,10	0,97±0,1	*1,18±0,04/1,1↑
Гаптоглобин, г/л	***2,28±0,14/2↑	*1,42±0,05/1,4↑	*1,54±0,03/1,1↑
Кислый α-1-гликопротеин, г/л	***1,82±0,02/2,2↑	*1,23±0,04/1,5↑	*1,21±0,02/1,4↑
TNF-α в крови, пг/мл	***849,9±53,1/27↑	***567±101/20↑	***193±18/6,4↑
TNF-α (-) ЛПС, пг/мл	***1584±147/32↑	***1137±239/22↑	***253±16/6↑
TNF-α (+) ЛПС, пг/мл	***2923±176/15↑	***1587±260/8↑	***264±16/1,5↑
ИАЦР, у.е.	***1,9±0,1/2↓	***1,5±0,2/2,8↓	***1,04±0,01/4↓
TNF-α в печени, пг/мл	***8379±450/33↑	***3863±472/19↑	***429±31/1,4↑

Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Значения после косой черты – изменение показателя относительно контрольной группы в число раз. ИАН – индекс активации нейтрофилов, ИАНР – резерв индекса активации нейтрофилов, ИАЦР – индекс активности цитокиновой регуляции, ЛПС – липополисахарид, НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия, НСТР – резерв теста восстановления нитросинего тетразолия, СПЗС – суммарный процент завершающих стадий фагоцитоза, ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов, ФР – фагоцитарный резерв, ФЧ – фагоцитарное число, ФЧР – фагоцитарного числа резерв, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, TNF-α – фактор некроза опухолей α.

У крыс, получавших 180 суток экспериментальный рацион, сохранялся повышенный синтез TNF-α, белков острой фазы на фоне сниженного количества лейкоцитов, активных фагоцитирующих клеток (ФАН) и уменьшения их поглотительной активности (ФЧ), падения резерва иммунной реактивности нейтрофилов (ФР, ФЧР), ИАЦР относительно крыс контрольной группы. Установленная системная и органная гиперцитокинемия в условиях низкого иммунного ответа является показателем нарушения физиологических процессов иммунорегуляции, развития иммунодефицита. Количественный и качественный дефицит параметров фагоцитоза сопровождался активацией окислительного метаболизма нейтрофилов (НСТ и ИАН), что указывает на неспособность мононуклеаров завершить процесс фагоцитоза. Снижение элиминации чужеродных ан-

тигенов проявилось в повышении ЦИК С4 и ЦИК С3, увеличении коэффициента С4/С3. Выявленные изменения в системе иммунитета в результате длительного воздействия высокожирового рациона указывают на угнетение супрессорной активности и дисрегуляцию цитокиноопосредованных механизмов кооперации иммунокомпетентных клеток (ИКК), нарушение адекватного ответа моноцитарно-макрофагальной системы.

Таким образом, состояние системы иммунитета в условиях высокожировой нагрузки характеризуется гиперреактивностью на начальных этапах с последующим торможением иммунного ответа к 90-м суткам эксперимента и истощением адекватного реагирования ИКК на флогген через 180 суток.

### Состояние системы прооксиданты–антиоксиданты у крыс в условиях высокожировой нагрузки

У животных на 30-е сутки воздействия высокожировой нагрузкой было выявлено увеличение продуктов липопероксидации в крови (ГПЛ, МДА) и печени (ДК, МДА) относительно контрольной группы (рис. 1, 2). Снижалась устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу, активность каталазы.

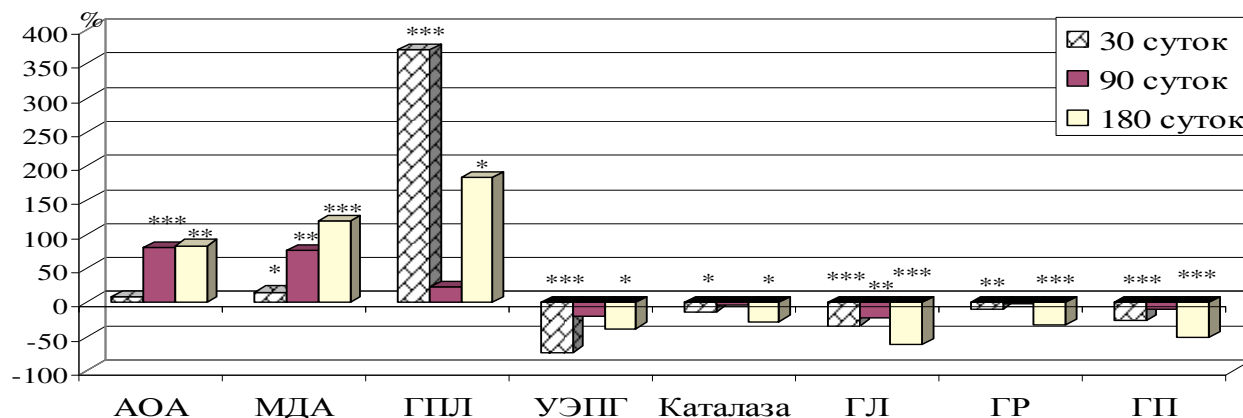


Рис. 1. Динамика параметров системы прооксиданты–антиоксиданты крови крыс в условиях высокожировой нагрузки (в % относительно группы контроля).

Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . АОА – антиоксидантная активность, ГЛ – глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, ГПЛ – гидроперекись липидов, ГР – глутатионредуктаза, МДА – малоновый диальдегид, УЭПГ – устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу.

У крыс опытной группы 1 наблюдалось угнетение активности ферментов глутатионового звена АОЗ (ГР, ГП), снижение уровня восстановленного ГЛ в эритроцитах крови и печени. Полученные данные свидетельствуют о формировании окислительного стресса на 30-е сутки высокожировой нагрузки.

Усиление процессов липопероксидации при краткосрочной высокожировой нагрузке сопровождалось увеличением образования оксида азота (NO) и монооксида углерода (CO), активацией индуцибельной NO-синтазы и гемоксигеназы-1 в печени (табл. 4). Активация гемоксигеназных и нитроксидергических механизмов АОЗ способствует нивелированию прооксидантных процессов в условиях снижения активности ферментов глутатионового звена (Меньщикова, 2006). Для подтверждения роли сигнальных молекул гемоксигеназной и нитроксидергической систем в регуляции окислительного стресса был проведен корреляционный

анализ изучаемых показателей системы прооксиданты–антиоксиданты. Установлены отрицательные связи между содержанием МДА ( $r = -0,57$ ), ГПЛ ( $r = -0,54$ ), активностью ГП ( $r = -0,79$ ) и СО. Обнаружена прямая положительная связь между количеством NO и СО. Следовательно, развитие окислительного стресса сопровождается усилением взаимосвязи между СО и NO, параметрами редокс-системы глутатиона и продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ), что подтверждает значимую роль сигнальных молекул в процессах регуляции про- и антиоксидантных реакций.

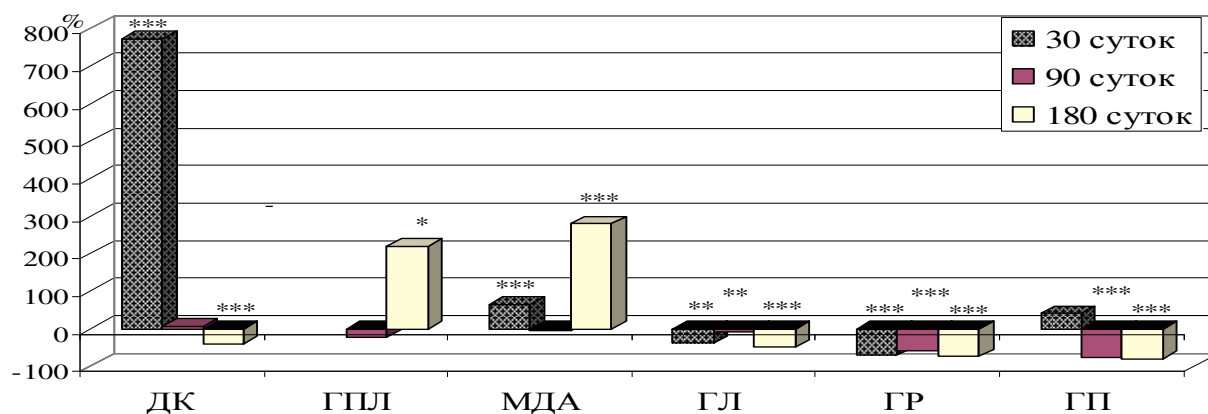


Рис. 2. Динамика параметров системы прооксиданты–антиоксиданты печени крыс в условиях высокожировой нагрузки (в % относительно группы контроля). Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . ГЛ – глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, ГПЛ – гидроперекись липидов, ГР – глутатионредуктаза, ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид.

Таблица 4

Параметры нитроксидергической и гемоксигеназной систем крыс в условиях высокожировой нагрузки,  $M \pm m$

Показатели	Сроки высокожировой нагрузки		
	30 суток, n = 80	90 суток, n = 80	180 суток, n = 90
NO, мкмоль/л	*42,0±1,2/1,2↑	**38,5±0,3/1,2↑	***23,1±0,7/1,2↓
СО, мг/л	*0,70±0,04/1,1↑	***1,13±0,06/3,7↑	***2,5±0,1/8↑
NO-синтаза, %	**15,9±0,1/1,4↑	*13,4±0,3/1,1↑	***3,1±0,1/3,6↓
Гемоксигеназа-1, %	*2,31±0,32/1,08↑	***5,25±0,19/2,4↑	***17,23±0,19/8,5↑

Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Значения после косой черты – изменение показателя относительно контрольной группы в число раз. NO – оксид азота, СО – монооксид углерода.

Отличительной особенностью состояния системы прооксиданты–антиоксиданты у крыс через 90 суток высокожировой нагрузки стала нормализация уровня ГПЛ в крови и печени, МДА и ДК в печени, УЭПГ, активности каталазы. Наблюдалось повышение общей АОА. Состояние редокс-системы глутатиона характеризовалось увеличением активности ГР и ГП в клетках крови до значений контрольной группы крыс. Полученные данные свидетельствуют о формировании компенсаторного ответа антиоксидантной системы на 90-е сутки алиментарной нагрузки. Однако в печени крыс на фоне по-

вышения количества восстановленного ГЛ активность ГП и ГР оставалась пониженной относительно контрольной группы.

Исследование динамики уровня NO на 90-е сутки эксперимента выявило тенденцию к снижению количества его метаболитов в крови. Активность индуцибельной NO-синтазы в печени оставалась повышенной. При этом установлена гиперпродукция CO и активация гемоксигеназы-1 в печени крыс. По-видимому, в условиях угнетения синтеза NO происходит взаимозамещение регуляторных функций сигнальных молекул гемоксигеназной и нитроксидергической систем. Корреляционный анализ между показателями процессов ПОЛ и АОЗ выявил положительную взаимосвязь CO с активностью ГП ( $r = 0,53$ ), отрицательную – с уровнем МДА ( $r = -0,74$ ) в крови. NO образовывал сильную прямую связь с ГР ( $r = 0,79$ ). Известно, что CO и NO активирует факторы транскрипции (AP-1 – activator protein 1, ARE – antioxidant responsive element), участвующие в синтезе антиоксидантных ферментов (Ryter, 2006). Обнаруженная корреляционная связь между ферментами глутатионового звена и уровнем CO и NO в крови доказывает участие этих сигнальных молекул в индукции образования ферментов АОЗ. Данный механизм обеспечивает физиологическую регуляцию интенсивности окислительного стресса при адаптации к неблагоприятным факторам.

На 180-е сутки алиментарной нагрузки наблюдался срыв компенсаторных процессов и развитие дисбаланса в системе прооксиданты–антиоксиданты. Подтверждением чего явилось накопление у крыс опытной группы 3 липопероксидов в крови и печени (рис. 1, 2). Установлено снижение активности каталазы и показателя УЭПГ. Состояние системы глутатиона характеризовалось угнетением активности ГП и ГР, снижением уровня восстановленного ГЛ в крови и печени. Анализ уровня метаболитов CO и NO в крови подтвердил наличие дисбаланса между про- и антиоксидантными процессами у крыс через 180 суток эксперимента. Показано снижение уровня метаболитов NO на фоне восьмикратного повышения концентрации стабильных метаболитов CO в крови (табл. 4). Выявленная при этом сильная отрицательная корреляционная связь между NO и CO ( $r = -0,81$ ) свидетельствует о нарушении физиологического взаимодействия между сигнальными молекулами нитроксидергической и гемоксигеназной систем. Гиперактивация гемоксигеназы-1 обуславливает повышенное образование CO, который в условиях низкой АОЗ может выступать как сильный прооксидант. Способность CO подавлять синтез NO является решающим этапом в прогрессировании окислительного стресса (Shi, 2000). Следовательно, нарушение динамического равновесия в продукции этих компонентов сигнальной системы в сторону повышенного образования CO обуславливает ингибирование нитроксидпродуцирующей функции клеток, прогрессирование процессов липопероксидации.

Проведенное исследование показало тесную взаимосвязь между продолжительностью алиментарной нагрузки и состоянием системы прооксиданты–антиоксиданты: краткосрочная высокожировая нагрузка (30 суток) провоцирует развитие окислительного стресса; длительное поддержание эффекторного состояния при долгосрочной высокожировой нагрузке (90 суток) характеризуется появлением компенсаторно-приспособительного ответа со стороны всех исследуемых звеньев антиоксидантной системы с привлечением гемокси-



геназных путей интоксикации активных форм кислорода (АФК); на 180-е *сутки* алиментарной нагрузки происходит срыв компенсаторных процессов в системе прооксиданты–антиоксиданты, истощение ее адаптационных резервов. Доказано, что в развитии и регуляции окислительного стресса важное место занимают NO и CO, баланс между которыми определяет либо их физиологическую антиоксидантную активность, либо патологические прооксидантные свойства.

### **Морфофункциональное состояние печени крыс в условиях высокожировой нагрузки**

По данным морфологического исследования установлено, что на ранних сроках высокожировой нагрузки (30 суток) развивается стеатоз печени, характеризующийся жировой гепатомегалией, гипертрофией гепатоцитов за счет накопления в них избыточного количества жира. На 90-е сутки эксперимента на гистологических срезах ткани печени обнаруживался некроз с сопутствующей лимфомакрофагальной инфильтрацией. Через 180 суток эксперимента в ткани печени увеличивалась площадь участков некроза, выявлялась деструкция сосудов и желчных протоков, гепатоциты не образовывали трабекул. На препаратах обнаруживалась картина портального и незначительной степени септального фиброза печени. Наблюдалось прорастание новых мелких триад в паренхиме печеночных долек.

Плоидометрический анализ паренхиматозной ткани печени крыс при долгосрочной (90 суток) высокожировой нагрузке показал увеличение уровня тетраплоидных ( $76,1 \pm 1,1 \%$ ;  $p < 0,001$ ) и октаплоидных ( $11,6 \pm 0,8 \%$ ;  $p < 0,001$ ) ядер в гепатоцитах на 15 % и в 2 раза соответственно относительно группы контроля. Выявлялся класс гепатоцитов 16с-плоидности ( $3,0 \pm 0,4 \%$ ;  $p < 0,001$ ). Количество двуядерных гепатоцитов снижалось до  $9,1 \pm 0,9 \%$ , что в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) меньше относительно контрольной группы. Повышение количества полиплоидных гепатоцитов свидетельствует о включении механизмов регенерации печени. На 180-е *сутки* высокожировой нагрузки на фоне развития фиброза печени наблюдалось уменьшение пула тетраплоидных на 6 % ( $p < 0,05$ ) и октаплоидных на 80 % ( $p < 0,01$ ) гепатоцитов по сравнению с группой контроля.

Результаты морфо-фотометрического исследования печени крыс показали, что перестройка биохимических и иммунных реакций в условиях высокожировой нагрузки совпадает со структурной реорганизацией и запуском регенерационных процессов в печени.

### **Состояние липидного обмена у крыс в условиях высокожировой нагрузки**

**Липиды сыворотки крови.** Воздействие на крыс высокожировой нагрузкой в течение 30 суток способствовало повышению уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП (рис. 3). Через 90 суток эксперимента выявлено снижение концентрации ТГ и ХС ЛПОНП, увеличение уровня ХС ЛПНП в крови и ИА. На 180-е сутки высокожирового рациона в сыворотке крови крыс повышалось содержание ОХС, ХС ЛПНП, уровень ХС ЛПОНП оставался пониженным. Причиной снижения концентрации ХС ЛПОНП в сыворотке крови, наблюдаемого на 90-е и 180-е сутки эксперимента, может являться ингибирование синтеза апопротеинов и сборки ЛПОНП в печени (Oostervee, 2009; Glatz, 2010). Механизмом, способствующим

накоплению ХС ЛПНП в крови, может быть нарушение рецепторного эндоцитоза ЛПНП (Титов, 2002; Glatz, 2010). Поскольку основная роль ЛПНП состоит в переносе к клеткам ПНЖК, то эндогенная блокада их поглощения приведет к клеточному дефициту ПНЖК.

**Фосфолипиды эритроцитов.** Исследование состава ФЛ мембран эритроцитов через 30 суток эксперимента выявило накопление фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилэтаноламина (ФЭ) и снижение доли фосфатидилинозитола (ФИ), фосфатидилхолина (ФХ) (рис. 3). Перераспределение основных классов ФЛ в мембране в сторону увеличения доли ФС можно рассматривать как компенсаторную реакцию клетки, направленную на увеличение жесткости липидного бислоя и снижение ее проницаемости. Ценой этой компенсации является нарушение экспрессии и функционирования рецепторов клетки, блокада рецепторопосредованного трансфера ЖК в составе ЛПНП.

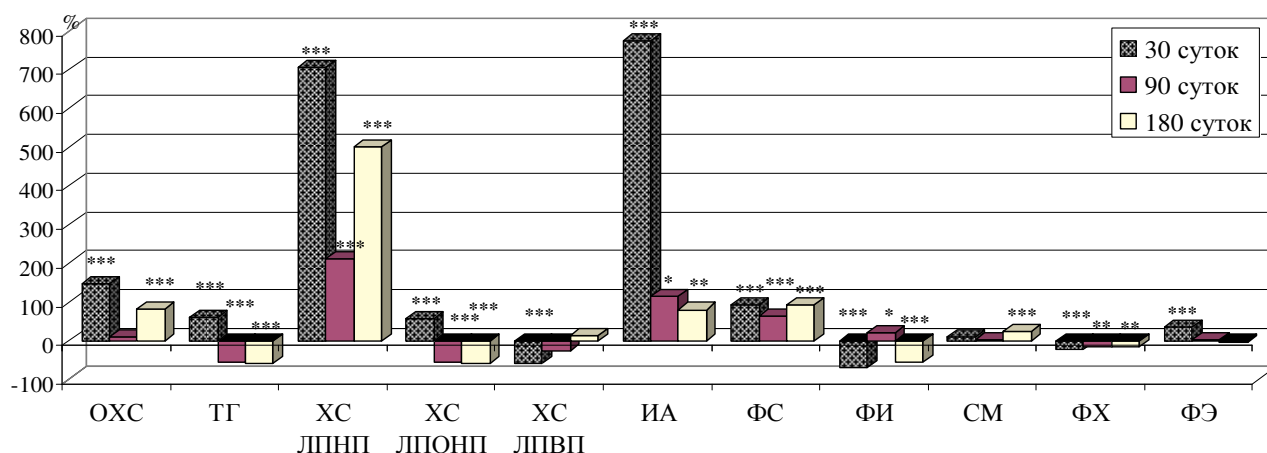


Рис. 3. Динамика содержания липидов сыворотки и фосфолипидов эритроцитов крови крыс в условиях высокожировой нагрузки (в % относительно группы контроля).

Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . ИА – индекс атерогенности, ОХС – общий холестерин, СМ – сфингомиелин, ТГ – триацилглицерины, ФИ – фосфатидилинозитол, ФС – фосфатидилсерин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

Флуктуация состава ФЛ эритроцитов крыс, находящихся 90 суток на высокожировой нагрузке, имела ту же направленность, что и у крыс опытной группы 1. Исключение выявлено для ФИ, уровень которого повышался. Последнее возможно только при достаточной активности ферментативных систем антиоксидантной защиты, которые предотвращают окисление высоконенасыщенных жирных кислот, этерифицированных в ФИ (Эндакова и др., 2002). На 180-е сутки эксперимента в составе фосфолипидов эритроцитов идентифицировано увеличение доли ФС и сфингомиелина (СМ), снижение уровня ФИ по сравнению с контрольной группой.

**Жирные кислоты липидов плазмы и эритроцитов крови.** Показано, что на 30-е сутки высокожировой нагрузки в крови крыс увеличивались уровни 14:0, 15:0 в пуле ФЛ, ТГ и эфиров стероидов (ЭС) (табл. 5).

Жирные кислоты липидов эритроцитов и плазмы крови крыс  
в условиях высокожировой нагрузки,  $M \pm m$

ЖК, %	Субстрат	Сроки высокожировой нагрузки		
		30 суток, n = 50	90 суток, n = 60	180 суток, n = 65
14:0	эритроциты	*0,83±0,08/1,6↑	0,5±0,06	***1,01±0,12/2↑
	ФЛ плазмы	***1,22±0,20/2,2↑	0,57±0,05	**0,37±0,04/1,6↓
	ТГ плазмы	*1,71±0,10/1,2↑	1,53±0,15	*0,87±0,11/1,7↓
	ЭС плазмы	1,23±0,01	0,84±0,06	***0,42±0,05/2,5↓
15:0	эритроциты	0,58±0,07	**0,43±0,02/1,7↓	*0,56±0,04/1,4↓
	ФЛ плазмы	***1,33±0,07/1,7↑	***0,45±0,02/1,6↓	***0,40±0,01/1,7↓
	ТГ плазмы	***1,55±0,07/1,6↑	0,86±0,05	**0,52±0,08/1,8↓
	ЭС плазмы	***1,36±0,09/1,7↑	***0,41±0,03/2↓	***0,35±0,01/2,6↓
16:0	эритроциты	24,38±0,57	***28,6±0,5/1,2↑	**27,6±1,4/1,1↑
	ФЛ плазмы	27,68±0,56	25,64±0,83	27,02±0,36
	ТГ плазмы	26,42±0,68	24,23±1,66	**22,2±0,52/1,3↓
	ЭС плазмы	15,67±1,66	***11,47±0,43/1,5↓	***11,32±0,12/1,5↓
18:0	эритроциты	**14,68±0,48/1,4↑	***17,3±0,57/1,7↑	***13,9±1,77/1,4↑
	ФЛ плазмы	*21,67±0,94/1,1↑	***23,23±0,14/1,2↑	18,97±0,72
	ТГ плазмы	*3,00±0,16/1,6↓	***8,72±0,91/1,8↑	4,92±0,34
	ЭС плазмы	3,72±0,46	3,35±0,22	3,15±0,56
16:1n-7	эритроциты	1,83±0,12	***0,83±0,05/2,3↓	2,04±0,21
	ФЛ плазмы	***3,31±0,40/2,7↑	0,91±0,07	1,17±0,14
	ТГ плазмы	*8,67±0,14/1,3↑	***2,53±0,27/3↓	*2,72±0,39/3↓
	ЭС плазмы	***8,14±0,77/1,6↑	*3,28±57,14/1,6↓	4,75±0,19
18:1n-7	эритроциты	2,95±0,38	3,00±0,08	**2,59±0,13/1,5↓
	ФЛ плазмы	***4,28±0,26/2↑	2,01±0,84	2,05±0,18
	ТГ плазмы	*5,68±0,18/1,4↑	**2,51±0,10/2↓	**2,75±0,08/2↓
	ЭС плазмы	2,6±0,2	2,07±0,10	2,5±0,1
18:1n-9	эритроциты	**11,45±1,22/1,5↑	**10,5±0,31/1,4↑	**11,2±1,38/1,4↑
	ФЛ плазмы	7,67±0,28	6,91±2,09	*9,52±0,34/1,5↑
	ТГ плазмы	26,5±2,36	30,66±1,87	***36,55±1,14/1,4↑
	ЭС плазмы	***11,5±0,9/2↓	***36,8±2,7/1,7↑	***46,5±0,8/2,2↑
18:2n-6	эритроциты	***9,78±0,23/1,4↓	12,6±0,4	**11,3±0,97/1,3↓
	ФЛ плазмы	18,85±1,05	18,12±1,21	18,3±0,2
	ТГ плазмы	***15,3±1,1/1,2↓	20,23±1,40	*17,12±0,16/1,1↓
	ЭС плазмы	19,17±1,35	21,08±0,96	***13,12±0,2/1,4↓
20:3n-9	эритроциты		0,17±0,03	***0,95±0,09/3↑
	ФЛ плазмы	***0,27±0,02/2↓	***0,25±0,09/2↓	0,65±0,02
	ТГ плазмы	***0,30±0,01/2,4↓	0,73±0,12	***1,45±0,34
	ЭС плазмы	0,83±0,31	***0,45±0,05/2,1↓	0,75±0,17
20:3n-6	эритроциты	0,88±0,09	**1,23±0,06/2↑	0,9±0,08
	ФЛ плазмы	1,38±0,12	2,05±0,14	3,05±0,29
	ТГ плазмы	***0,27±0,20/2,8↓	0,51±0,06	0,72±0,19
	ЭС плазмы	*0,66±0,08/1,5↑	0,55±0,06	0,47±0,02
20:4n-6	эритроциты	***21,2±1,9/3,1↑	***16,3±0,5/2,6↑	15,9±0,94/2,2↑
	ФЛ плазмы	***7,56±0,62/1,7↓	13,66±0,72	9,8±0,6
	ТГ плазмы	***0,87±0,16/2,7↓	2,38±0,25	2,11±0,32
	ЭС плазмы	**18,84±2,73/1,5↓	***10,96±0,86/2,8↓	***10,55±0,90/2,7↓
20:5n-3	эритроциты	0,73±0,29	*0,58±0,05/1,5↓	0,68±0,05/1,3↓
	ФЛ плазмы	***1,55±0,18/3,7↑	0,62±0,11	0,50±0,01
	ТГ плазмы	***1,17±0,11/1,6↑	*0,92±0,13/1,3↑	**0,95±0,05/1,3↑
	ЭС плазмы		***1,24±0,12/1,7↑	0,95±0,11

Доля 18:0 снизилась в ТГ и повысилась в ФЛ по сравнению с контрольной группой. Было выявлено увеличение n-7 ЖК (16:1n-7, 18:1n-7) в липидах плазмы, n-9 ЖК (18:1n-9) в эритроцитах. Достоверное уменьшение содержания 18:2n-6 показано в ТГ. В ТГ и ФЛ наблюдался низкий уровень 20:3n-9 на фоне повышенного содержания 20:5n-3 и 22:5n-3 (табл. 6). Уменьшение доли 20:4n-6 обнаруживалось во всех исследуемых липидных фракциях плазмы крови. Динамика состава аналогичных кислот в эритроцитах на 30-е сутки алиментарной нагрузки характеризовалась увеличением доли 14:0, 18:0, 20:4n-6 и 22:4n-6, снижением – 18:2n-6, 22:6n-3.

Таблица 6

Содержание полиненасыщенных жирных кислот в липидах эритроцитов и плазмы крови крыс в условиях высокожировой нагрузки,  $M \pm m$

ЖК, %	Субстрат	Сроки высокожировой нагрузки		
		30 суток, n = 50	90 суток, n = 60	180 суток, n = 65
22:4n-6	эритроциты	**1,58±0,09/3↑	**0,85±0,05/1,6↑	0,66±0,08
	ФЛ плазмы	*0,33±0,08/2↑	***0,48±0,06/3,2↑	0,15±0,04
	ТГ плазмы	0,27±0,01		***0,61±0,02/2↑
	ЭС плазмы			
22:5n-6	эритроциты	*0,55±0,05/2,5↑	***0,17±0,03/1,3↓	***0,53±0,13/2,5↑
	ФЛ плазмы		***0,55±0,01/2,5↑	
	ТГ плазмы		0,20±0,01	
	ЭС плазмы			0,20±0,01
22:5n-3	эритроциты	1,62±0,27	1,38±0,09	1,15±0,27
	ФЛ плазмы	***0,92±0,10/1,5↑	0,61±0,08	0,65±0,06
	ТГ плазмы	***1,05±0,13/2↑	0,74±0,11	***0,25±0,07/2↓
	ЭС плазмы		0,36±0,09	0,17±0,02
22:6n-3	эритроциты	*3,93±0,11/1,4↓	**2,22±0,08/2↓	***2,85±0,53/1,9↓
	ФЛ плазмы	4,45±0,50	3,27±0,24	4,27±0,35
	ТГ плазмы	*2,93±0,09/2↑	2,46±0,33	***3,25±0,32/3↑
	ЭС плазмы	1,95±0,11	1,14±0,12	***0,87±0,14/2↓

Примечание: здесь и в табл. 5 статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Значения после косой черты – изменение показателя относительно контрольной группы в число раз. ТГ – триацилглицерины, ФЛ – фосфолипиды, ЭС – эфиры стериннов.

На 90-е сутки эксперимента в пуле жирных кислот ФЛ и ЭС плазмы крови снижалось содержание 15:0 и 20:3n-9. Уровень 18:0 увеличивался в ФЛ, ТГ плазмы и эритроцитах крови. Доля 18:1n-9 повысилась в эритроцитах и ЭС плазмы крови. Уменьшение содержания 20:4n-6 идентифицировалось в ЭС плазмы, тогда как в клетках крови наблюдалось увеличение уровня 20:4n-6, в том числе и ее предшественника 20:3n-6. В эритроцитах выявлено падение 20:5n-3 на фоне повышения ее в ЭС и ТГ плазмы крови. Наблюдалась стабилизация относительного содержания 22:5n-3 и 22:6n-3 в липидах плазмы крови на уровне группы контроля. В клетках крови выявлено падение уровня 22:5n-6 и 22:6n-3, повышение 22:4n-6. Следовательно, вектор изменений состава ПНЖК липидов плазмы и эритроцитов крови на 90-е сутки эксперимента имел реципрокную направленность. Выявлено увеличение 20:5n-3, 22:6n-3, 22:5n-6 в плазме крови с одновременным дефицитом этих ЖК в клеточных мембранах.

Профиль ЖК липидов плазмы крови через 180 суток высокожировой диет-

ты у крыс характеризовался уменьшением доли 14:0, 15:0. Пул ПНЖК был обеднен 18:2n-6 (кроме ФЛ). Уровень 18:1n-9 оставался повышенным. Дефицит 20:4n-6 обнаруживался в ЭС. Содержание 20:5n-3 и 22:4n-6 повышалось в ТГ. Уровень 22:6n-3 оставался неизменным в ФЛ, повышался в ТГ и снижался в ЭС плазмы. Парадоксальное на первый взгляд явление, заключающееся в повышении 20-22 ПНЖК в липидах плазмы крови, четко вписывается в концепцию патологии транспорта ЖК (Титов, 2006; Faroqui, 2009). Нарушение рецепторного захвата клетками липопротеинов приводит к дефициту ПНЖК в цитомембранах и компенсаторной активации пассивного транспорта насыщенных ЖК. Действительно, модификация состава ЖК эритроцитов на 180-е сутки жировой нагрузки характеризовалась повышением уровней насыщенных кислот (14:0, 16:0, 18:0), снижением содержания 18:2n-6, 20:5n-3, 22:6n-3. Маркером клеточного дефицита кислот семейства n-6 и n-3 стало увеличение в мембранах эритроцитов кислоты Мида (20:3n-9).

**Липиды печени.** В печени крыс, получавших высокожировую диету в течение 30 суток, увеличивалось содержание ОХС, ТГ, этерифицированных жирных кислот (ЭЖК), этерифицированного холестерина (ЭХС) относительно контрольной группы (рис. 4). Динамика состава полярных липидов сопровождалась увеличением доли ФС. Высокожировая нагрузка в течение 90 суток способствовала еще большему накоплению нейтральных липидов в печени. Выявлено увеличение ХС – в 1,7 раза, ТГ – в 1,6 раза, неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) – в 1,4 раза, ЭХС – в 1,2 раза. Идентичные нарушения в составе нейтральных липидов обнаружены и в печени крыс через 180 суток жировой нагрузки.

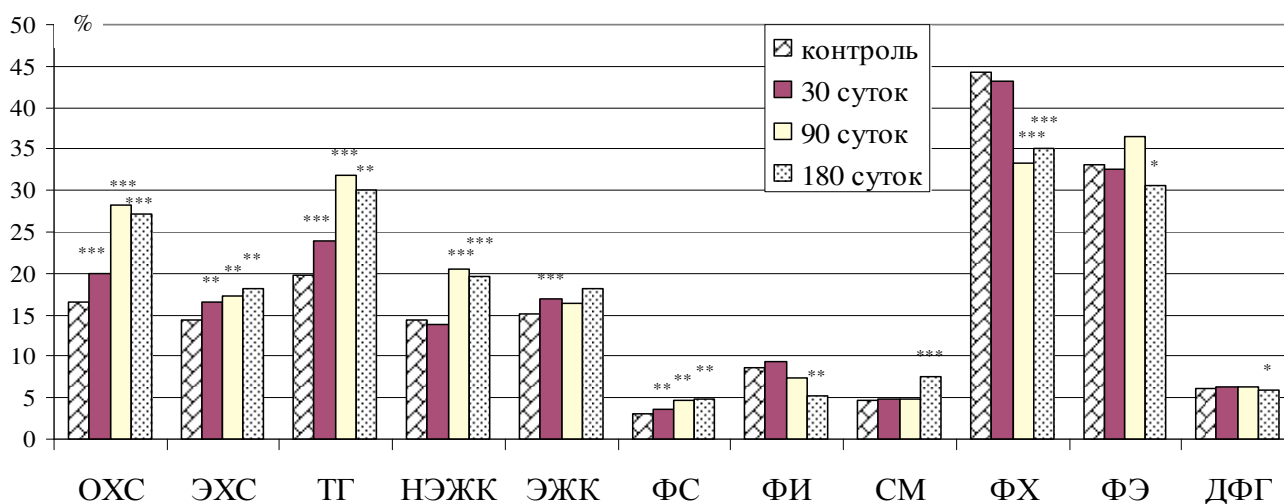


Рис. 4. Динамика состава липидов в печени крыс в условиях высокожировой нагрузки (в % от общего состава липидов).

Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . ДФГ – дифосфатидилглицерин, НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты, ОХС – общий холестерин, СМ – сфингомиелин, ТГ – триацилглицерины, ФИ – фосфатидилинозитол, ФС – фосфатидилсерин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ЭЖК – этерифицированные жирные кислоты, ЭХС – этерифицированный холестерин.

Фосфолипидный профиль печени крыс, находящихся на жировой диете в течение 90 и 180 суток, характеризовался увеличением доли ФС при одновременном уменьшении содержания ФХ по сравнению с контрольной группой. Особенностью состава полярных липидов печени крыс опытной группы 3 стало снижение уровня ФИ и ФЭ, накопление СМ. Подобная направленность изменений состава ФЛ обнаружена и в эритроцитах.

В составе ЖК липидов печени крыс через 30 суток жировой нагрузки было выявлено увеличение содержания 16:0 и снижение – 18:0 (рис. 5). Повышение содержания 16:0 в печени обусловлено особенностью экспериментального рациона, обогащенного этой ЖК. В то же время насыщенные ЖК и ХС, являясь эффекторами экспрессии транскрипционных факторов (sterol regulatory element-binding protein – SREBP), индуцируют синтез пальмитата и ТГ, подавляя при этом сборку ЛПОП. В результате чего развивается стеатоз печени (Gibbons, 2003). Обращает на себя внимание увеличение относительного содержания 18:1n-9, 18:3n-6, 18:4n-3. Выявленный факт на фоне истощения пула 18:0 свидетельствует об активации  $\Delta 9$ -десатуразы, осуществляющей метаболическое превращение в реакции  $18:0 \rightarrow 18:1n-9$ , а также увеличении активности элонгаз, катализирующих образование длинноцепочечных жирных кислот из С16 и С18 предшественников. Установлено уменьшение уровней 20:4n-6, 20:5n-3, 22:5n-3, 22:6n-3.

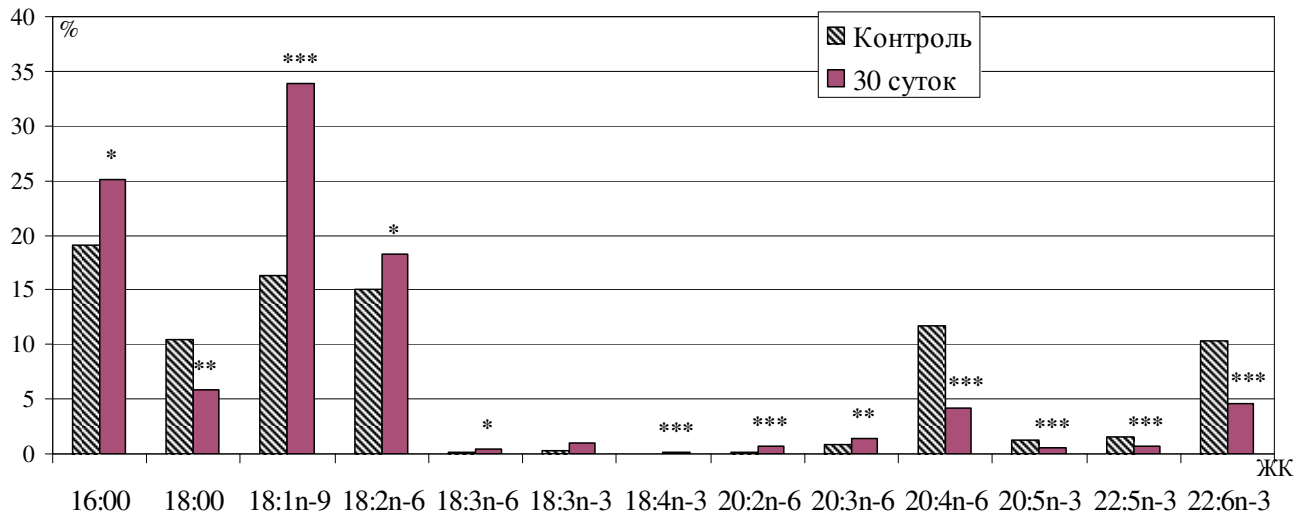


Рис. 5. Состав жирных кислот липидов печени крыс, получавших 30 суток высокожировую нагрузку (в % от общего состава ЖК).

Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Через 90 суток от начала эксперимента в печени крыс в пуле жирных кислот ЭС повышалось содержание 14:0. Уровень 16:0 снижался во всех исследуемых фракциях липидов (табл. 7). Доля 18:0 повышалась в ФЛ и снижалась в ЭС. Метаболические превращения ПНЖК через 90 суток эксперимента были направлены на увеличение содержания 18:1n-9 в ФЛ, ТГ, ЭС; 18:3n-3 в ТГ и ЭС; 18:2n-6 в ТГ, ЭС, ФЛ; 20:5n-3 в ЭС и 20:3n-6 в ФЛ, ТГ. Отмечено уменьшение во всех исследуемых фракциях липидов печени доли 20:4n-6 и 20:3n-9. До-

ля 22:5n-3 увеличивалась в ТГ. Поддержание физиологического уровня 20-22 n-3 и n-6 ПНЖК играет важную роль в адаптации организма к временному алиментарному их ограничению. На 180-е сутки высокожировой нагрузки в составе ЖК печени было выявлено понижение уровней 14:0, 16:0 и 18:0 в ЭС. В ТГ уменьшалась концентрация 14:0 и 16:0. ФЛ печени крыс имели низкую концентрацию 22:4n-6, ТГ – 18:2n-6, 20:5n-3. Дефицит 20:4n-6 обнаруживался во всех исследуемых фракциях липидов. Содержание 18:1n-9 повышалось в ЭС, ФЛ и ТГ. Адаптационные изменения в структуре ФЛ, ТГ, ЭС печени в условиях высокожировой нагрузки, сопровождающиеся увеличением в их составе 18:1n-9, усиливают механизмы АОЗ, предотвращают мембранодеструкцию и некроз клеток (Титов, 2006). Сохранялся высокий уровень 18:2n-6 в ЭС и ФЛ, но не такой выраженный, как на 90-е сутки эксперимента. Доля 18:3n-3 оставалась высокой только в ЭС. Результаты эксперимента, полученные при исследовании состава ЖК печени крыс, сопоставимы с теми, что были выявлены при анализе ЖК липидов плазмы крови. Исключение показано только для 20:5n-3 и 20:3n-6. Так, в липидах плазмы крови 20:5n-3 располагается преимущественно в ТГ и ЭС, 20:3n-6 – в ФЛ. Подобное перераспределение ЖК между полярными и нейтральными липидами необходимо для сохранения гомеостаза 20:5n-3 – предшественника оксипинонов, обладающих вазоактивными и противовоспалительными свойствами. Следует отметить, что состав ЖК липидов плазмы крови может являться индикатором метаболических превращений жирных кислот в печени.

Метаболические превращения ЖК, пищевых или синтезированных *de novo*, зависят от баланса серии ферментных реакций: элонгации цепи, десатурации, этерификации в сложный липид (Эндакова, 2002; Schwarz, 2003). Показано увеличение соотношения 18:2n-6/20:4n-6 во всех исследуемых фракциях липидов печени, что косвенно свидетельствует об активации элонгаз (табл. 8).

Известно, что при алиментарном дефиците ПНЖК включается компенсаторный механизм их эндогенного синтеза (Nakamura, 2000; Leonard, 2004; Oostervee, 2009). Одной из причин истощения количества n-6 ПНЖК является недостаток реакционной активности  $\Delta^5$ -десатуразы и ферментов последнего этапа биосинтеза ЖК, что видно из низких значений соотношений 20:4n-6/22:6n-3 (в ТГ и ЭС), 20:4n-6/20:3n-6, 20:4n-6/20:5n-3 во всех исследуемых фракциях липидов. Только соотношение 22:6n-3/22:5n-3, характеризующее активность ферментов последнего этапа биосинтеза ЖК, увеличивалось в ЭС на 90-е и 180-е сутки эксперимента.

Следовательно, высокожировой рацион способствует компенсаторному синтезу моноеновых и полиненасыщенных жирных кислот в печени. Выявленный факт на фоне приоритетной этерификации n-3 ПНЖК в нейтральные липиды является важным адаптационным механизмом липидного метаболизма. Данный механизм направлен на поддержание гомеостаза физиологически важных ЖК в условиях дефицита их алиментарного поступления. Однако синтезированные в печени ЖК не достигают клеток периферических органов, что подтверждается недостатком некоторых ПНЖК в мембране эритроцитов при достаточном их количестве в печени и плазме крови.

Состав жирных кислот липидов в печени крыс  
в условиях высокожировой нагрузки,  $M \pm m$

ЖК, %	Фракция липидов	Сроки высокожировой нагрузки	
		90 суток, n = 60	180 суток, n = 65
14:0	ФЛ	0,26±0,03	0,20±0,04
	ТГ	*0,63±0,03/1,3↓	*0,65±0,05/1,3↓
	ЭС	***1,2±0,4/2↑	***0,27±0,03/2,1↓
15:0	ФЛ	**0,200±0,009/1,8↓	**0,24±0,04/1,5↓
	ТГ	***0,26±0,03/2,7↓	***0,35±0,03/2↓
	ЭС	***0,5±0,01/1,4↓	***0,24±0,08/3,5↓
16:0	ФЛ	***17,56±1,09/1,2↓	19,50±0,27
	ТГ	***16,63±0,43/1,6↓	***19,14±0,47/1,3↓
	ЭС	***14,1±4,1/3,5↓	***11,2±0,61/4↓
18:0	ФЛ	***23,73±0,81/1,2↑	19,8±0,56
	ТГ	3,3±0,2	2,4±0,17
	ЭС	*4,7±1,2/1,5↓	***3,68±0,43/2↓
18:1n-9	ФЛ	***6,0±0,2/1,2↑	***8,64±0,33/2↑
	ТГ	**34,56±1,09/1,2↑	***46,06±1,28/2↑
	ЭС	***54,03±4,66/3,6↑	***57,7±3,49/3,8↑
18:3n-3	ФЛ	0,20±0,05	0,15±0,05
	ТГ	***1,04±0,18/1,6↑	0,71±0,15
	ЭС	***1,1±0,10/2,3↑	*0,85±0,19/2↑
18:2n-6	ФЛ	***18,2±0,2/1,4↑	**14,9±0,4/1,1↑
	ТГ	***27,86±0,61/1,5↑	*16,5±0,22/1,1↓
	ЭС	***15,16±1,5/2↑	**8,94±0,19/1,3↑
20:3n-9	ФЛ	0,25±0,05	0,27±0,08
	ТГ		0,32±0,06
	ЭС		0,28±0,02
20:3n-6	ФЛ	***2,96±0,23/2,2↑	***2,88±0,23/2,2↑
	ТГ	*1,03±0,2/2↑	0,5±0,06
	ЭС		***0,3±0,05/2,6↓
20:4n-6	ФЛ	*17,23±1,46/1,2↓	*17,5±1,56/1,2↓
	ТГ	***1,1±0,05/3↓	***0,78±0,07/3,8↓
	ЭС	***1,15±0,28/4↓	***1,2±0,15/4↓
20:5n-3	ФЛ	0,6±0,05	0,69±0,11
	ТГ	0,7±0,05	***0,40±0,07/2,3↓
	ЭС	***0,3±0,03/1,6↑	0,31±0,1
22:4n-6	ФЛ	***0,10±0,01/3↓	*0,23±0,02/1,5↓
	ТГ	0,33±0,03	0,48±0,26
	ЭС		
22:5n-3	ФЛ	1,13±0,08	0,83±0,08
	ТГ	***2,13±0,08/2↑	0,85±0,16
	ЭС	0,63±0,18	0,61±0,07
22:6n-3	ФЛ	8,50±0,45	8,6±0,97
	ТГ	4,0±0,3	**2,8±0,12/1,1↓

Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Значения после косой черты – изменение показателя относительно контрольной группы в число раз. ТГ – триацилглицерины, ФЛ – фосфолипиды, ЭС – эфиры стеринов.



Показатели метаболических превращений жирных кислот в печени крыс  
в условиях высокожировой нагрузки,  $M \pm m$

Показатели	Сроки высокожировой нагрузки	
	90 суток, n = 30	180 суток, n = 20
Фракция фосфолипидов		
18:2n-6/20:4n-6	**1,05±0,04/ <b>1,6</b> ↑	**0,85±0,02/ <b>1,3</b> ↑
22:6n-3/22:5n-3	7,33±0,37	*10,1±0,74/ <b>1,2</b> ↑
20:4n-6/22:6n-3	2,06±0,27	2,84±1,13
20:4n-6/20:3n-6	***5,93±0,95/ <b>3,2</b> ↓	***6,33±1,84/ <b>2,6</b> ↓
20:4n-6/20:5n-3	***29,6±1,34/ <b>1,5</b> ↓	***23,0±1,7/ <b>2</b> ↓
Фракция триацилглицеринов		
18:2n-6/20:4n-6	***25,3±1,9/ <b>4</b> ↑	***21,1±2,3/ <b>3,6</b> ↑
22:6n-3/22:5n-3	***1,86±0,17/ <b>1,6</b> ↓	2,82±0,11
20:4n-6/22:6n-3	***0,26±0,03/ <b>4,8</b> ↓	***0,28±0,03/ <b>4,4</b> ↓
20:4n-6/20:3n-6	***1,06±0,14/ <b>9</b> ↓	***1,61±0,07/ <b>5,6</b> ↓
20:4n-6/20:5n-3	***1,56±0,18/ <b>3,3</b> ↓	***1,93±0,25/ <b>2,7</b> ↓
Фракция эфиров стерина		
18:2n-6/20:4n-6	***13,18±1,21/ <b>10</b> ↑	***7,45±0,37/ <b>5,6</b> ↑
22:6n-3/22:5n-3	***3,8±0,2/ <b>1,9</b> ↑	***3,83±0,68/ <b>1,9</b> ↑
20:4n-6/22:6n-3	***1,4±0,4/ <b>6,2</b> ↓	***2,56±0,78/ <b>3,5</b> ↓
20:4n-6/20:3n-6	***1,4±0,4/ <b>4,8</b> ↓	4,62±0,57
20:4n-6/20:5n-3	***3,84±0,01/ <b>10</b> ↓	***2,82±0,18/ <b>13,8</b> ↓

Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Значения после косой черты – изменение показателя относительно контрольной группы в число раз.

Итак, полученные результаты исследования позволили установить особенности состояния гомеостатических систем и печени крыс в условиях алиментарной нагрузки. Высокожировая нагрузка в течение 30 суток способствовала экстренной гиперфункции гомеостатических систем организма, что в физиологическом отношении является важным атрибутом краткосрочной адаптации. Через 90 суток эксперимента развивается резистентность гомеостатических систем к высокожировой нагрузке, сопровождающаяся формированием компенсаторно-приспособительных процессов, что свидетельствует о запуске механизмов долгосрочной адаптации. Хроническое перенапряжение биосистемы, вызываемое высокожировой нагрузкой в течение 180 суток, детерминировало истощение адаптационных резервов организма, что обусловило срыв компенсаторных процессов. Таким образом, выявленное динамичное изменение функционирования систем гомеостаза в условиях краткосрочной и долгосрочной высокожировой нагрузки является доказательством формирования адаптационных и дизадаптационных реакций организма.

#### **Характер интеграции гомеостатических систем крыс при адаптации к высокожировой нагрузке**

Поддержание жизненных функций организма в неадекватных условиях требует дополнительного включения физиологических механизмов, их более интенсивного функционирования и комплексирования между собой (Павлов,

2003; Калинина и др., 2007; Виткина, 2008). Использование метода математических плеяд Терентьева позволило установить внутри- и межсистемную связь каскада взаимообусловленных физиологических и патологических реакций, протекающих в организме при адаптации к алиментарному фактору.

У контрольных животных при сечении корреляционного цилиндра на уровне сильной связи ( $r \geq 0,7$ ) были установлены три системы (рис. 6). Центром первой плеяды являлся ФИ мембран эритроцитов, предиктором второй плеяды – ХС ЛПВП, третью по значимости плеяду образовывал гаптоглобин.

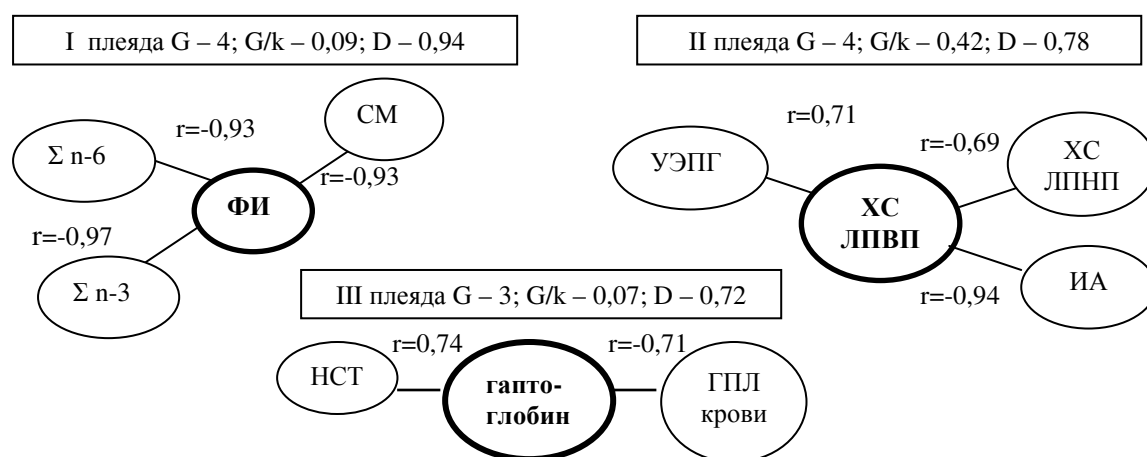


Рис. 6. Корреляционные плеяды иммунометаболических параметров у крыс контрольной группы.

Примечание: здесь и на рис. 7–9 кружки с границей, выделенной жирным, соответствуют предикторам плеяд,  $r$  – коэффициенты корреляции. ГПЛ – гидроперекись липидов, ИА – индекс атерогенности, НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия, СМ – сфингомиелин, ФИ – фосфатидилинозитол, УЭПГ – устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Следовательно, в норме ведущую роль в физиологических процессах играют ХС ЛПВП, обладающий высоким антиатерогенным потенциалом, ФИ, принимающий внешние стимулы, и гаптоглобин, проявляющий антиоксидантную активность. Выявленные связи между компонентами систем гомеостаза свидетельствуют о физиологическом протекании окислительно-восстановительных и иммунных реакций, необходимые для сохранения постоянства внутренней среды организма.

*Краткосрочная адаптация.* Влияние высокожировой нагрузки на крыс в течение 30 суток способствовало формированию четырех корреляционных групп (рис. 7). Признаком-индикатором первой плеяды являлся TNF- $\alpha$ , положительно коррелирующий с уровнем ТГ, МДА крови, ЦИК С4 и ИАЦР, отрицательно – с ИАН. Сильная прямая связь выявлялась между уровнем МДА в эритроцитах и метаболитами NO, отрицательная – с СО. Следовательно, стимуляция иммунного ответа на начальных этапах воспалительного процесса обеспечивается цитокиновой секрецией, регулирующей метаболическую активность ИКК, интенсивность процессов липопероксидации и биосинтез сигнальных молекул нитроксидергической и гемоксигеназной систем. Предиктором второй по

значимости плеяды выступал ТГ сыворотки, образующий положительные связи с уровнем МДА в печени, СО, TNF- $\alpha$ , ХС ЛПНП крови. Отрицательные связи выявлены с содержанием белков острой фазы и числом лейкоцитов. Центром третьей плеяды стал показатель НСТ, обнаруживающий обратную связь с ИА, ОХС, ХС ЛПНП и прямую – с каталазой, ГР крови. В свою очередь ГР положительно связывалась с ИАНР, что отражает важное значение ферментов редокс-системы глутатиона в нейтрализации липоперекисей, накапливающихся в фагосомах. В четвертой группе признаков предиктором являлась каталаза, с которой устанавливались прямые связи с показателем активности ГР печени, параметрами фагоцитарной (НСТ) и бактерицидной (ИАНР) способности гранулоцитов, обратные – с содержанием TNF- $\alpha$  в печени.

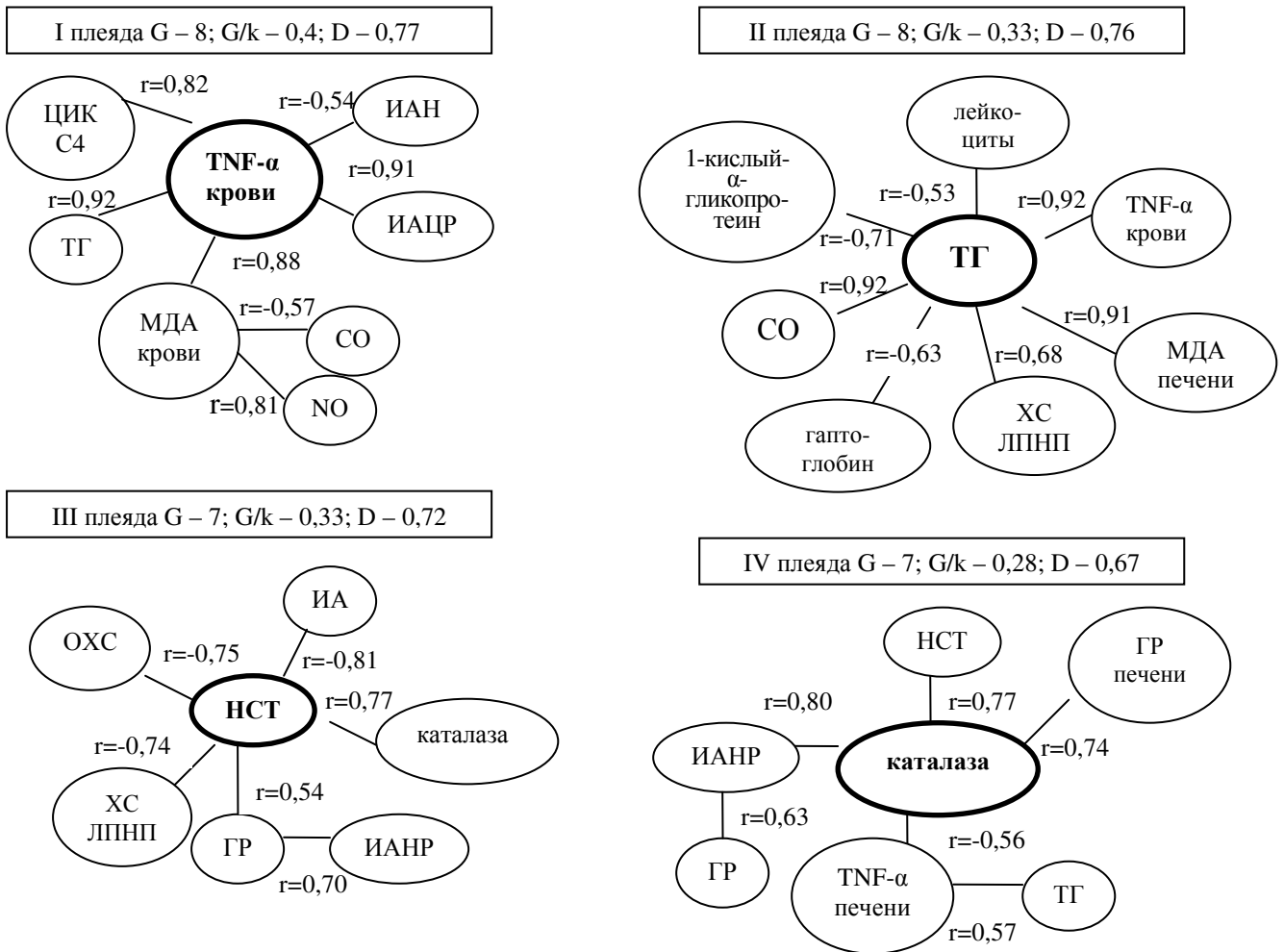


Рис. 7. Корреляционные плеяды иммунометаболических параметров у крыс при краткосрочной адаптации к высокожировому нагрузке (30 суток).

Примечание: ГР – глутатионредуктаза, ИА – индекс атерогенности, ИАН – индекс активации нейтрофилов, ИАНР – резерв индекса активации нейтрофилов, ИАЦР – индекс активности цитокиновой регуляции, МДА – малоновый диальдегид, НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия, ОХС – общий холестерин, ТГ – триацилглицерины, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, СО – монооксид углерода, NO – оксид азота, TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей  $\alpha$ .

Следовательно, обязательным атрибутом краткосрочной адаптации к высокожировому рациону являются увеличение количества иммунометаболиче-

ских компонентов, задействованных в реализации механизмов адаптации, усиление мощности и крепости межсистемной интеграции, что свидетельствует о функционировании организма с максимальной степенью напряжения и вовлечении в реализацию адаптационных реакций всех гомеостатических систем.

*Долгосрочная адаптация.* Изучение межсистемной кооперации через 90 суток высокожировой нагрузки выявило 4 плеяды (рис. 8).

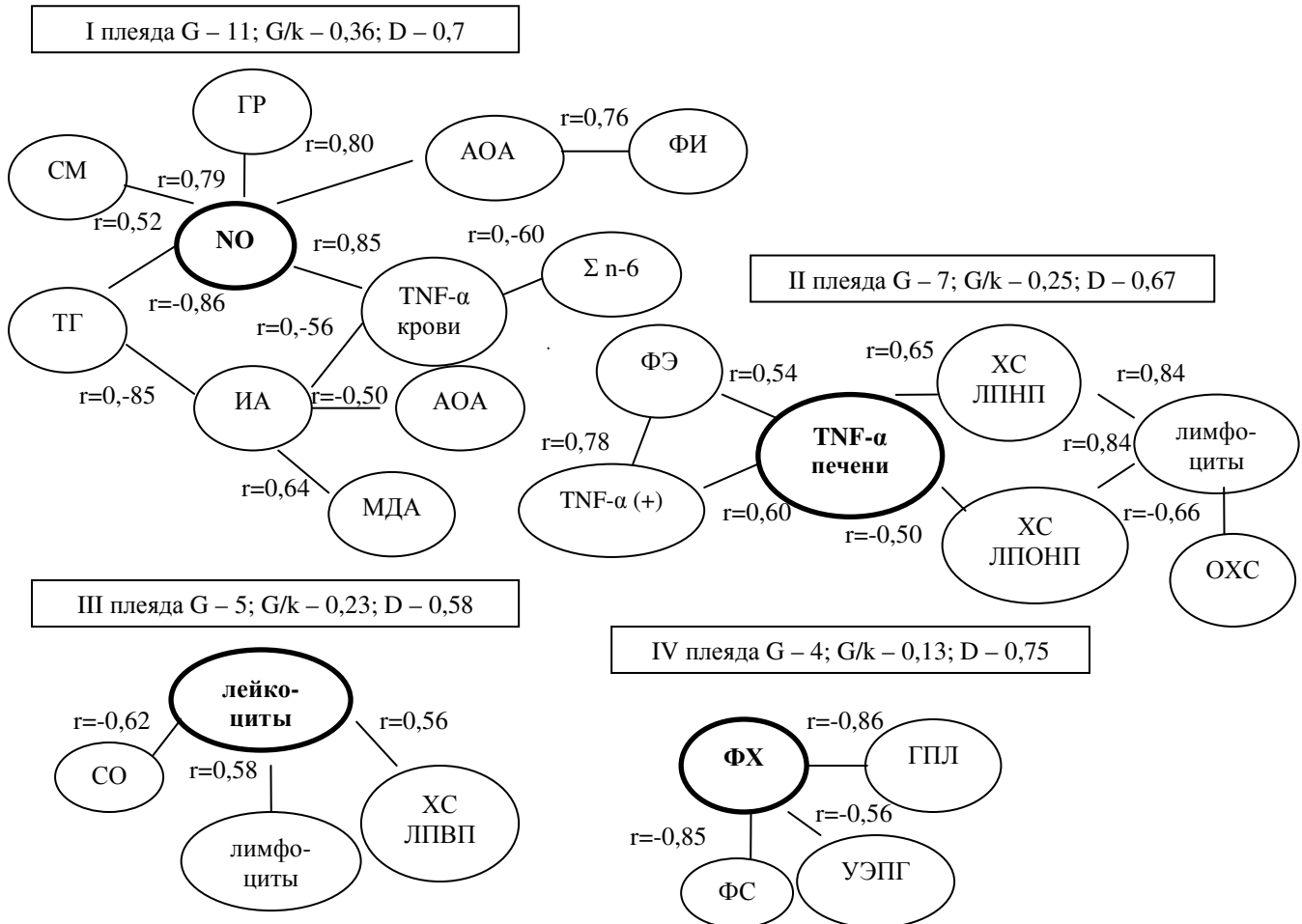


Рис. 8. Корреляционные плеяды иммунометаболических параметров крыс при долгосрочной адаптации к высокожировой нагрузке (90 суток).

Примечание: АОА – антиоксидантная активность, ГПЛ – гидроперекись липидов, ГР – глутатионредуктаза, ИА – индекс атерогенности, МДА – малоновый диальдегид, ОХС – общий холестерин, СМ – сфингомиелин, ТГ – триацилглицерины, УЭПГ – устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу, ФИ – фосфатидилинозитол, ФС – фосфатидилсерин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности, СО – монооксид углерода, NO – оксид азота, TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

Предиктором первой плеяды выступал NO, образывавший прямые связи с уровнем TNF- $\alpha$ , активностью ГР и отрицательную – с содержанием ТГ в крови. Становление NO центральным звеном межсистемного взаимодействия при формировании адаптационного ответа на высокожировую нагрузку свидетельствует о его главной регуляторной роли в работе иммунной, липидтранспортной, антиоксидантной систем. Во второй плеяде с признаком-индикатором TNF- $\alpha$  печени обнаруживались положительные связи с сывороточным TNF- $\alpha$ , индуцированно-

го ЛПС, ХС ЛПНП, ФЭ эритроцитов. Обратная зависимость была выявлена с ХС ЛПОНП. Центром третьей плеяды стали лейкоциты, образующие прямую зависимость с содержанием ХС ЛПВП, лимфоцитов, обратную – с уровнем СО. Подобная зависимость характеризует лейкоциты как участника не только иммунной системы, но и регулятора функциональной активности сигнальной системы, медиатором которой является СО. В четвертой плеяде, предиктором которой явился ФХ эритроцитов, обнаруживались отрицательные взаимосвязи между ФС эритроцитов и ГПЛ крови, УЭПГ. Физиологический смысл обратной зависимости между ФХ и параметрами, характеризующими способность мембраны к окислению и деструкции, состоит в том, что высокий уровень фосфатидилхолина в наружном монослое липидного каркаса мембраны делает клетку более устойчивой к разрушению свободными радикалами (Ипатова, 2005; Fadeel, 2009).

Можно заключить, что на 90-е сутки жировой нагрузки иммунометаболические процессы в организме протекали с установлением новых интеграционных взаимоотношений между системой иммунитета, окислительно-восстановительными реакциями, компонентами липидного обмена. Это свидетельствует о перестройке организма на особый уровень функционирования с привлечением ранее неиспользуемых механизмов, мобилизирующих все возможные компенсаторные процессы.

*Срыв адаптации.* При пролонгированной до 180 суток высокожировой нагрузке были выявлены три корреляционные плеяды (рис. 9). Отмечалось нарастание силы связи, рост числа участников, увеличение количества взаимосвязей между изучаемыми показателями, увеличение мощности и крепости плеяд. Первая плеяда в своем составе имела предиктор ХС ЛПНП, положительно связанный с ИА, ОХС, НЭЖК печени, ФХ, гаптоглобином. Обнаружены отрицательные взаимосвязи с ХС ЛПНП и ФЭ, ФС мембран эритроцитов, с показателем активности ГП. НЭЖК печени образовывал прямые связи с ФС эритроцитов и печени, с содержанием TNF- $\alpha$  в крови. Включение в состав исследуемой системы значительного числа биохимических показателей печени указывает на усиление ее роли в метаболической реорганизации организма. Детоксикационная способность печени постепенно теряет свой потенциал, тем самым способствуя повышению цитотоксичности организма, повреждению мембран клеток. Последнее нашло свое подтверждение в увеличении количества образующих плеяду параметров, характеризующих структурно-функциональные свойства клеток (ФС, ФХ, ФЭ).

Признаком-индикатором самой многочисленной второй плеяды являлся сфингомиелин клеточных мембран. СМ положительно коррелировал с показателями неспецифической резистентности, липидного спектра сыворотки крови, с уровнем TNF- $\alpha$  в крови и печени. ГП имел прямую связь с СМ, СО – отрицательную с NO. Функция сфингомиелина, являющегося компонентом наружного слоя плазматической мембраны, заключается в межклеточных взаимодействиях и контактах. Метаболиты СМ – церамид и сфингозин в роли вторичных мессенджеров обладают митогенными, проапоптотическими и провоспалительными свойствами, участвуют в процессах клеточной пролиферации, апоптоза клеток (Ruvolo, 2003; Clement et. al, 2009).

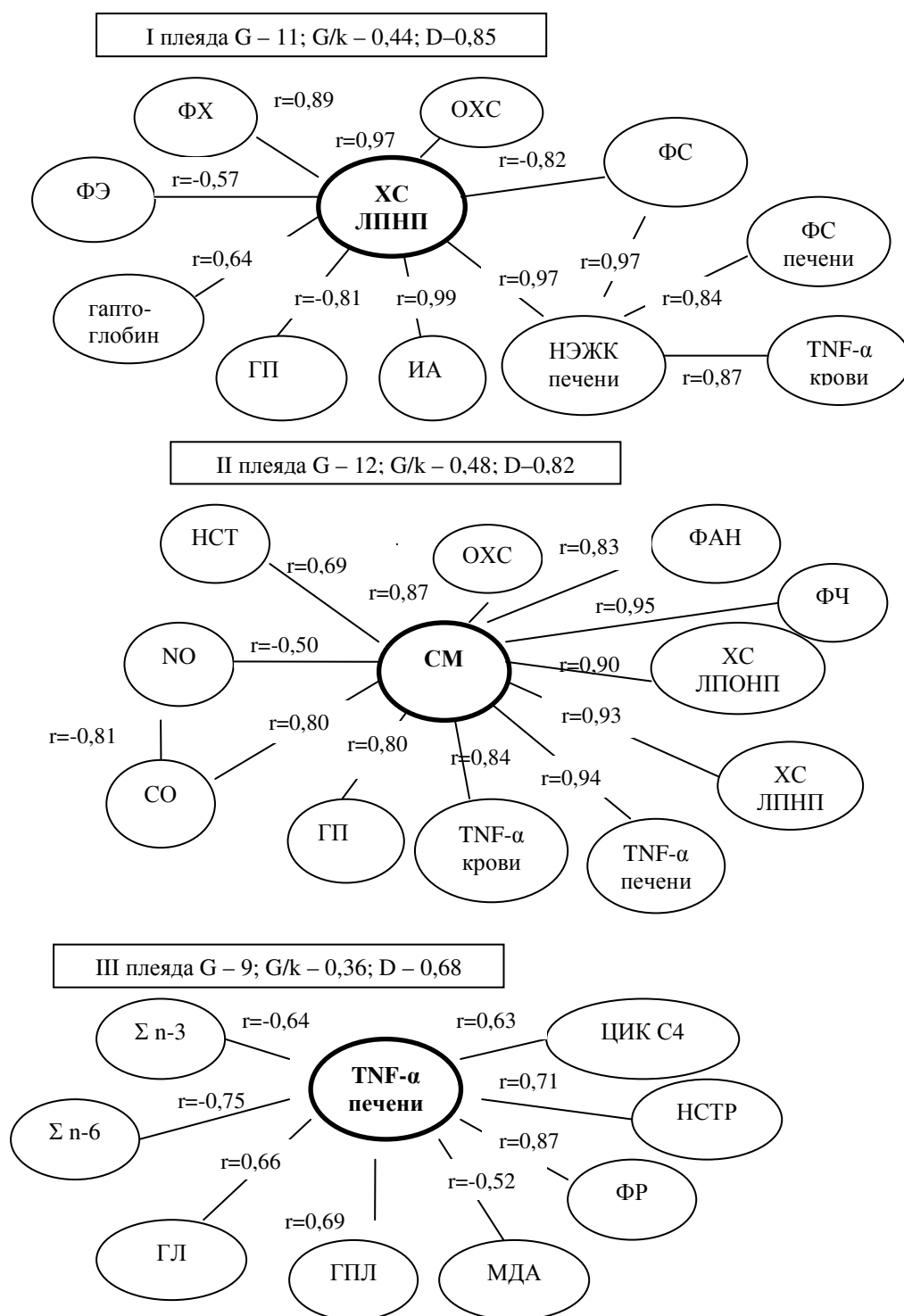


Рис. 9. Корреляционные плеяды иммунометаболических параметров у крыс при срыве адаптации (180 суток высокожировой нагрузки).

Примечание: ГЛ – глутатион, ГПЛ – гидроперекись липидов, ГП – глутатионпероксидаза, ИА – индекс атерогенности, МДА – малоновый диальдегид, НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия, НСТР – резерв теста восстановления нитросинего тетразолия, НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты, ОХС – общий холестерин, СМ – сфингомиелин, ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов, ФР – фагоцитарный резерв, ФС – фосфатидилсерин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЧ – фагоцитарное число, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, XС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, XС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, СО – монооксид углерода, NO – оксид азота, TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей  $\alpha$ .

В условиях пролонгированной высокожировой нагрузки при истощении физиологических механизмов адаптации активируются новые пути управления гомеостатических систем через усиление биосинтеза СМ, поддерживающего системное воспаление, окислительный стресс и детерминирующего подавление образования оксида азота.

В третьей по уровню значимости плеяде с предиктором TNF- $\alpha$  печени образовывались положительные связи с содержанием глутатиона и ГПЛ в крови, факторами фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета. Обратные связи обнаруживались с уровнем МДА в крови, суммарными показателями n-6 и n-3 ПНЖК. В отличие от плеяды, которая образовывалась на 90-е сутки высокожировой нагрузки, где также признаком-индикатором являлся TNF- $\alpha$  печени, особенностью данной группы стало образование новых связей с показателями редокс-системы глутатиона, гуморального и неспецифического звеньев иммунитета, параметрами липидного обмена. Выявленные прямые взаимосвязи между провоспалительным цитокином в печени и уровнем глутатиона, а также обратные связи между суммарными значениями n-3 и n-6 ПНЖК эритроцитов свидетельствуют о том, что TNF- $\alpha$  становится главным регулятором синтеза *de novo* глутатиона и метаболизма ЖК. Ценой перехода клеток на такой путь регуляции становится постоянное поддержание очага воспаления в печени, что приводит к усилению некроза гепатоцитов, накоплению жира. Следовательно, детерминирующим механизмом срыва адаптации при пролонгированной высокожировой нагрузке явилась дизрегуляция взаимодействия гомеостатических систем, потеря их автономности, нарушение в координации иммунометаболических процессов.

На основании полученных данных установлено, что оптимальное структурно-функциональное состояние и максимальные адаптационные возможности организма в условиях высокожировой нагрузки поддерживаются за счет увеличения внутри- и межсистемной интеграции иммунной, прооксидантной–антиоксидантной, гепатобилиарной, липидтранспортной систем и их способности оперативно изменять характер взаимосвязи на разных этапах адаптации. Увеличение количества и мощности взаимосвязей между элементами, характеризующими иммунометаболический статус, в динамике развития адаптационного процесса, сопровождается сменой доминирующих связующих компонентов, что отражает функциональную лабильность происходящих процессов. Именно такая лабильность и трансформация взаимосвязей систем гомеостаза обеспечивает адекватную окружающей среде адаптацию организма. Пролонгирование времени воздействия алиментарным фактором изменяет характер межсистемных взаимодействий в сторону увеличения количества сильных и средних корреляционных связей. Более активное вовлечение в процесс адаптации к высокожировой нагрузке сигнальных молекул нитроксидергической и иммунной систем свидетельствует об их важной физиологической роли в сохранении гомеостаза и поддержании оптимальных условий существования.

Таким образом, характер внутри- и межсистемной интеграции гомеостатических систем влияет на реализацию механизмов адаптации, от адекватности и эффективности которых зависит устойчивость организма к алиментарным факторам, срыв компенсаторных процессов.

### **Иммунометаболический статус и морфофункциональное состояние печени крыс в период реадaptации**

Для изучения процессов самовосстановления гомеостатических систем из каждой группы крыс, получавших высокожировую нагрузку, выделяли по 20 животных, которых переводили на стандартный рацион в течение 30 суток. Показано, что за 30 суток реадaptационного периода самовосстановление функционирования систем гомеостаза и структуры печени не происходит. Выявлено угнетение метаболической активности эритроцитов, характеризующееся снижением содержания гемоглобина на 21,5 % ( $p < 0,01$ ) и 34 % ( $p < 0,001$ ) у крыс после 30 и 180 суток высокожировой нагрузки соответственно по сравнению с группой контроля. Наблюдалось сохранение повышенного количества тромбоцитов ( $p < 0,001$  у крыс группы реадaptация 3), неадекватная бактерицидная и окислительно-метаболическая активность нейтрофилов, истощение резервного потенциала фагоцитов (ФЧР и НСТР,  $p < 0,001$ ) и ферментов АОЗ (ГП и ГР,  $p < 0,001$  у крыс группы реадaptации 1 и 3), нарушение цитокиноопосредованных механизмов сигнальной регуляции иммунной реактивности клеток (высокое содержание TNF- $\alpha$  в крови и печени при низком ИАЦР,  $p < 0,001$ ). В печени крыс после краткосрочной адаптации жировая инфильтрация уменьшалась. Тогда как у крыс, находившихся 90–180 суток на высокожировой нагрузке, увеличивался некроз паренхимы и сохранялась жировая дистрофия, высокое содержание ОХС ( $p < 0,01$  у крыс группы реадaptации 2;  $p < 0,001$  у крыс группы реадaptации 3), ТГ ( $p < 0,05$  у крыс группы реадaptации 1;  $p < 0,001$  у крыс группы реадaptации 2 и 3), ФС ( $p < 0,001$  у крыс группы реадaptации 2 и 3). Состояние липидного обмена в реадaptационный период у крыс характеризовалось нормализацией спектра сывороточных липидов после 30 и 90 суток высокожировой нагрузки. У животных, получавших 180 суток высокожировой рацион, в период реадaptации сохранялись высокие уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПНП ( $p < 0,001$  для всех параметров), низкие ХС ЛПВП ( $p < 0,05$ ) в крови. Компенсаторная активация синтеза ПНЖК в печени, обнаруженная на 90-е сутки высокожировой нагрузки, в период реадaptации подвергалась редукции, что инициировало появление дефицита 20-22 n-3 и n-6 ПНЖК в клеточных и тканевых субстратах. В эритроцитах поддерживался повышенный уровень ФС и 16:0 ( $p < 0,001$  у всех групп реадaptации), 18:0 ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  у крыс группы реадaptации 2 и 3 соответственно).

Выявленная низкая способность систем гомеостаза к самовосстановлению предопределяет необходимость биокоррекции иммунометаболического статуса.

### **Оптимизация процессов реадaptации**

Одним из перспективных методов усиления адаптационного потенциала организма и коррекции функций гомеостатических систем является применение биологически активных веществ из морских гидробионтов. Считается, что фармакологическая ценность морских гидробионтов, главным образом, обусловлена содержанием в них n-3 ПНЖК, известных своими гипополипидемическими, гипотензивными, тромболитическими эффектами (Simopoulos, 2003). В то же время морские гидробионты включают ряд других специфических ли-



пидных компонентов, имеющих высокую биологическую активность. Одно из таких веществ – 1-*O*-алкил-диацилглицерины – соединения, образованные жирными кислотами и спиртами (батыловым, химилловым и селахилловым и др. – 1-*O*-алкил-глицеринами). Данные литературы (Bernhard, 2003; Darmaki, 2003) и результаты собственных исследований (Караман 2006, 2008; Новгородцева, 2007-2010) свидетельствуют, что АДГ влияют на гемопоэз, обладают антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. При этом было установлено, что максимальный биотропный эффект на организм проявляют липидные препараты, содержащие ПНЖК и АДГ в соотношении 1:1. В частности, наиболее перспективным для биокоррекции является липидный комплекс из гепатопанкреаса камчатского краба *Paralithodes camtschatica*, в состав которого входит 10 % n-3 ПНЖК и 10 % АДГ. Учитывая, что адаптация является многоуровневой системной реакцией, ее регуляция с помощью биологически активных соединений должна быть направлена на все звенья иммунометаболических процессов. Можно предположить, что комплексное использование ПНЖК и АДГ, проявляющих множественные биологические эффекты, будет способствовать усилению адаптационного потенциала организма.

В эксперименте исследовали влияние липидов, выделенных из гепатопанкреаса камчатского краба, на иммунометаболический статус организма крыс в условиях реадaptации после 180 суток высокожировой нагрузки, когда наблюдалось максимальное нарушение функционирования гомеостатических систем. Ответная реакция иммунной системы крыс на введение липидов гепатопанкреаса камчатского краба проявилась повышением числа лимфоцитов, активности нейтрофилов и резерва их окислительного метаболизма, снижением выработки TNF- $\alpha$  и белков острой фазы (табл. 9). Состояние системы прооксиданты–антиоксиданты у крыс после введения липидов из гепатопанкреаса краба характеризовалось активацией редокс-системы глутатиона и каталазы, снижением липопероксидов в крови, повышением мембраноустойчивости клетки к действию активных форм кислорода, нормализацией экспрессии сигнальных молекул (NO). Препарат проявил противоанемическое свойство, заключающееся в увеличении количества гемоглобина в эритроцитах. Использование липидной композиции из краба способствовало снижению концентрации ОХС, ТГ в крови и печени, уменьшению жировой инфильтрации и некроза печени крыс.

Проведенное исследование показало, что липиды из гепатопанкреаса краба оказывают системное иммунометаболическое воздействие на организм, проявляющееся в модуляции обменных процессов, препятствии окислительной деструкции клеточных мембран, нормализации активности иммунной системы. По-видимому, введение липидов краба приводит к балансу между проагрегационными медиаторами (тромбоксан  $A_2$ , фактор активации тромбоцитов), усиленный биосинтез которых происходит при действии веществ алкилглицериновой структуры, и антиагрегационными (простагландин  $E_3$ ), образующимися из n-3 ПНЖК, что способствует нормализации иммунометаболических процессов. Таким образом, благодаря способности экзогенных «морских» липидов включаться в биосинтез различных классов медиаторов, оказывающих множественные физиологические эффекты, можно предопределять активное

влияние алиментарных АДГ и n-3 ПНЖК на большинство жизненно-важных процессов. Биокоррекция иммунных и биохимических процессов повышает неспецифическую устойчивость организма к внешним воздействиям, усиливает адаптационные возможности и компенсаторный потенциал организма.

Таблица 9

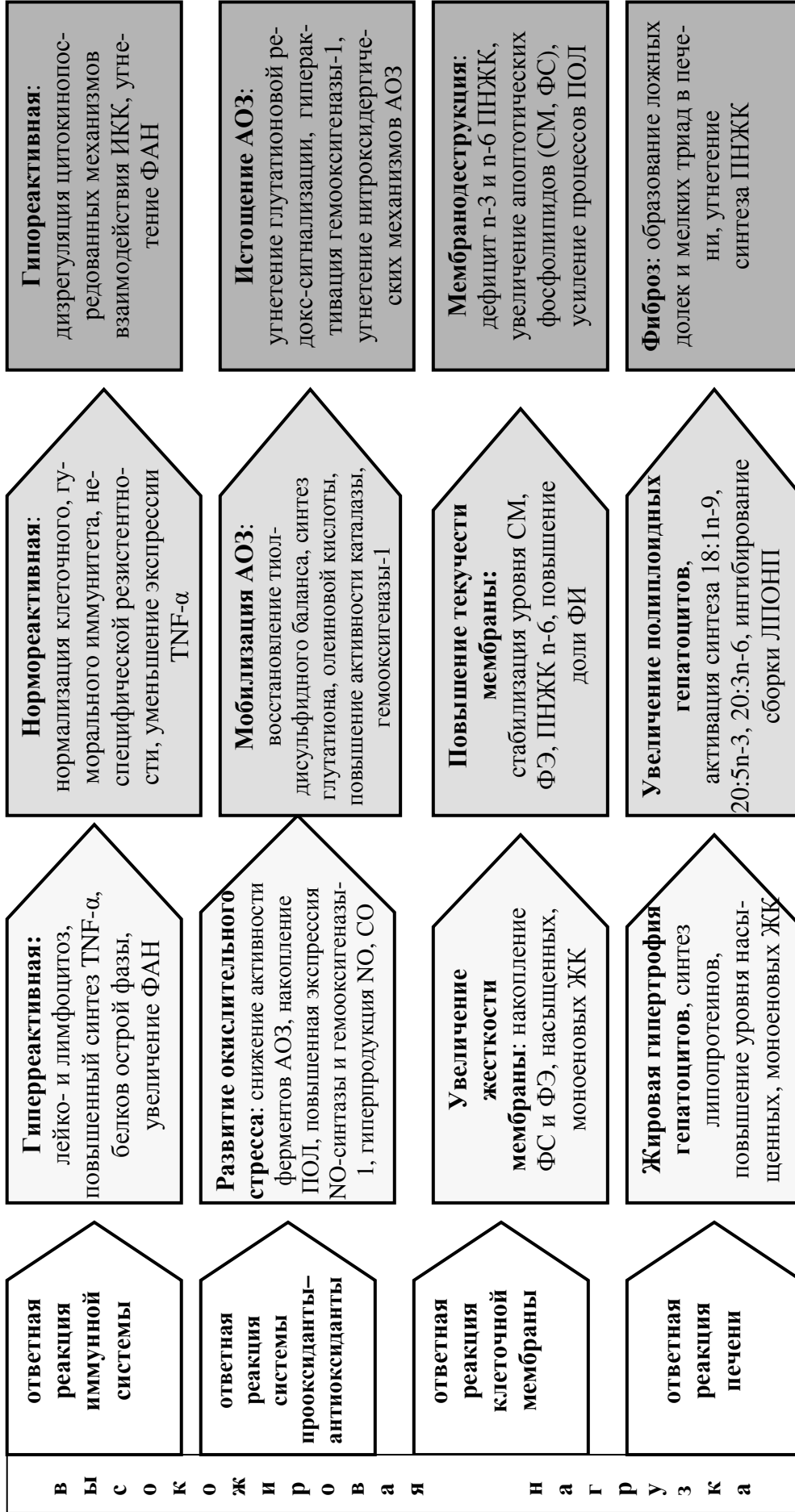
Влияние липидов из гепатопанкреаса краба на иммунометаболический статус организма крыс в условиях реадaptации,  $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа, n=10	Группа реадaptации 3, n=10	Группа реадaptации 3 + липиды из краба, n=10
Гемоглобин, г/л	110,1±2,7	93,9±4,9	***149,4±4,6
Лимфоциты, %	21,4±0,73	22,60±1,30	*24,0±1,5
ФАН, %	51,5±1,5	31,3±2,1	***48,20±3,62
НСТР, у.е	1,42±0,11	0,78±0,04	***1,20±0,27
ИАНР, у.е	1,37±0,06	0,67±0,06	***0,97±0,21
Гаптоглобин, г/л	1,39±0,08	1,54±0,03	**1,24±0,03
Кислый α-1-гликопротеин, г/л	0,86±0,03	1,21±0,02	**0,91±0,02
TNF-α, пг/мл	30,3±2,0	193±18	***93±18
АОА, %	24,1±0,4	41,71±3,09	39,22±2,53
УЭПГ, %	46,5±7,0	30,0±1,7	**54,0±0,9
МДА, нмоль/гНв	5,3±0,3	9,01±0,20	***5,24±0,41
ГПЛ, у.е.	1,06±0,07	3,49±0,11	***1,45±0,15
Каталаза, %	80,1±2,0	73,2±1,0	***83,41±1,43
ГЛ, мкмоль/г Нв	5,4±0,3	3,4±0,9	4,90±0,16
ГП, мкмольГЛ/1мгНв/ч	44,4±1,1	32,5±1,3	***75,5±1,4
ГР, мкмольНАДФН/1гНв/мин	75,1±2,1	68,0±1,5	***77,15±2,01
НО, мкмоль/л	29,0±2,4	23,1±0,7	*27,1±0,7
ОХС, ммоль/л (кровь)	1,34±0,04	2,95±0,11	***1,07±0,03
ТГ, ммоль/л (кровь)	1,05±0,06	2,66±0,07	**1,81±0,17
ОХС, % (печень)	20,04±0,26	28,45±0,27	***15,82±0,44
ТГ, % (печень)	23,91±0,47	30,61±2,46	***16,81±0,23

Примечание: статистическая значимость различий относительно группы реадaptации 3: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . АОА – антиоксидантная активность, ГЛ – глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, ГПЛ – гидроперекись липидов, ГР – глутатионредуктаза, ИАНР – резерв индекса активации нейтрофилов, МДА – малоновый диальдегид, НСТР – резерв теста восстановления нитросинего тетразолия, ОХС – общий холестерин, ТГ – триацилглицерины, УЭПГ – устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу, ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов, NO – оксид азота, TNF-α – фактор некроза опухоли α.

### Заключение

Проведенное комплексное исследование позволило установить особенности функционирования гомеостатических систем организма, специфику иммунных и обменных процессов, структурно-функциональное состояние и регенерационную способность печени в условиях краткосрочной и долгосрочной адаптации к алиментарной высокожировой нагрузке. Разработана концепция адаптации и иммунометаболической регуляции компенсаторно-приспособительных реакций организма в условиях высокожирового рациона (рис. 10).



**краткосрочная адаптация**

**долгосрочная адаптация**

**срыв адаптации**

Рис. 10. Схема ответной реакции гомеостатических систем и печени на воздействие высокожирового рациона. Примечание: АОЗ – антиоксидантная защита, ЖК – жирные кислоты, ИКК – иммунокомпетентные клетки, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, СМ – сфингомиелин, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов, ФИ – фосфатидилинозитол, ФС – фосфатидилсерин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, СО – монооксид углерода, NO – оксид азота, TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

На начальных этапах формирования адаптационного ответа (30 суток) избыточный поток флогенов в виде липопротеинов и их модифицированных форм индуцирует воспалительную реакцию. Гиперреактивность ИКК усиливает генерацию супероксидных радикалов, способствует развитию окислительного стресса. Свободные радикалы и окисленные ЛПНП вызывают дифференцировку моноцитов в макрофаги, секретирующие TNF- $\alpha$ . Синтез TNF- $\alpha$ , в свою очередь, обеспечивает интенсивность процессов липопероксидации и экспрессию сигнальных молекул нитроксида азота и гемоксигеназной систем. Компенсаторная гиперпродукция NO и CO необходима для активации редокс-зависимых транскрипционных факторов и сигнальных систем, отвечающих за синтез ферментов АОЗ. Под действием высокожировой нагрузки клеточные мембраны изменяют свой липидный состав и становятся более склонными к индукции свободных радикалов. Компенсаторным механизмом, обеспечивающим сохранение целостности цитомембраны, является укрепление ее матрикса за счет увеличения ФЭ и повышения доли насыщенных жирных кислот. Такая полисистемная гиперреактивность при краткосрочной адаптации обеспечивает оптимальное поддержание жизненных функций организма.

Длительное поддержание эффекторного состояния при пролонгированной высокожировой нагрузке до 90 суток характеризовалось появлением компенсаторно-приспособительного ответа со стороны всех исследуемых звеньев гомеостатических систем. Приоритетным механизмом в осуществлении программы долговременной адаптации является продукция сигнальных молекул – NO и TNF- $\alpha$ , увеличение синтеза глутатиона и глутатионзависимых ферментов, усиление экспрессии гемоксигеназы-1 и NO-синтазы в печени, активация  $\Delta^9$ -десатуразы, детерминирующая синтез олеиновой кислоты. NO нейтрализует свободные радикалы, активирует глутатионовую редокс-сигнализацию. TNF- $\alpha$  обеспечивает индукцию процессов пролиферации, отвечающих за регенерацию тканей. Повышение полиплоидных гепатоцитов стало одним из важных итогов компенсаторной реакции печени в ответ на повреждение. Активация редокс-системы глутатиона, экспрессии гемоксигеназы-1 и синтеза олеиновой кислоты увеличивает устойчивость мембран клеток к действию АФК, усиливает фагоцитарную и метаболическую активность ИКК. Укрепление липидного матрикса клеточной мембраны при долгосрочной адаптации осуществляется стабилизацией уровней СМ и ФЭ, повышением содержания ФИ, n-6 ПНЖК. Недостаток алиментарного поступления ПНЖК компенсируется активацией синтеза 18:1n-9, 20:5n-3, 20:3n-6 в печени. Адаптивная мобилизация организма способствует поддержанию внутреннего гомеостаза.

На 180-е сутки алиментарной нагрузки зафиксирован срыв процессов адаптации в системе гомеостаза. Срыв адаптационных механизмов на клеточно-молекулярном уровне детерминирован развитием системного хронического воспаления, нарушением цитокиноопосредованных механизмов регуляции иммунного ответа, угнетением активности глутатионовой редокс-сигнализации, экспрессии в печени NO-синтазы и гемоксигеназы-1, дисбалансом между продукцией NO и CO. Дефицит антиоксидантных ферментов, интенсификация процессов липопероксидации способствовали патологическому изменению

фосфолипидного и жирнокислотного состава цитомембраны. Выявлено накопление проапоптотических ФЛ в мембране клетки (ФС и СМ), недостаток физиологически важных n-3 и n-6 ПНЖК. Обуславливающим механизмом срыва адаптации явилось снижение активности регенерационных процессов в печени, развитие фиброза. Совокупность патологических факторов, возникающих в условиях длительной высокожировой нагрузки, приводит к срыву регуляции адаптационных процессов, что и является основополагающим механизмом развития полиорганной патологии.

Применение метода корреляционных плеяд позволило полнее раскрыть механизмы формирования адаптационных процессов в условиях высокожировой нагрузки, выявить наиболее тесно связанные между собой признаки, определяющие запуск и развитие компенсаторно-приспособительных реакций, установить межсистемную связь каскада взаимообусловленных физиологических и патологических реакций. В динамике формирования адаптационных реакций увеличивается количество коррелируемых признаков и сила их взаимосвязи, что свидетельствует о нарастании интегрирования гомеостатических систем между собой, потере их автономности. Изменение характера взаимосвязей между гомеостатическими системами в процессе адаптации свидетельствует о функциональной лабильности происходящих процессов. При этом характер кооперации гомеостатических систем влияет на реализацию и регуляцию компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации, от адекватности и эффективности которых зависит развитие резистентности организма к высокожировой нагрузке. Доказана ведущая роль сигнальных молекул цитокиновой (TNF- $\alpha$ ) и нитроксидергической (NO) систем в регуляции адаптационных процессов, запуске механизмов компенсации и кооперации иммунобиохимических процессов.

Можно заключить, что адаптация организма к высокожировой нагрузке обеспечивается совокупностью иммунометаболических изменений и динамичной трансформацией взаимосвязей элементов систем иммунитета, прооксиданты–антиоксиданты, детерминирующих перестройку липидного обмена в печени, модификацию липидома клеточных мембран, процессов пролиферации гепатоцитов. Характер изменений систем гомеостаза, развивающийся в условиях высокожировой нагрузки, сохраняется и через 30 суток периода реадaptации, что свидетельствует о медленном самовосстановлении организма. Невозможность самовосстановления органов и гомеостатических систем в период реадaptации ввиду дисрегуляции широкого спектра иммунометаболических реакций и молекулярно-клеточных механизмов обосновывает целесообразность биокоррекции. Доказана эффективность использования липидов из морских гидробионтов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты и 1-О-алкилдиацилглицерины в оптимизации процессов реадaptации. Полученные результаты расширяют фундаментальные знания о механизмах иммунометаболической регуляции компенсаторно-приспособительных реакций организма и могут быть использованы для разработки методологических подходов к оценке состояния гомеостатических систем, степени их адаптированности и устойчивости к воздействию стресс-факторов любой природы.

## ВЫВОДЫ

1. Высокожировая нагрузка изменяет характер функционирования систем гомеостаза и структурно-функциональное состояние печени. Высокожировая нагрузка в течение 30 суток приводит к экстренной гиперфункции систем гомеостаза, что в физиологическом отношении является главным атрибутом краткосрочной адаптации; через 90 суток эксперимента развивается резистентность гомеостатических систем к высокожировой нагрузке, сопровождающаяся формированием компенсаторно-приспособительных процессов, что свидетельствует о запуске механизмов долгосрочной адаптации; высокожировая нагрузка в течение 180 суток детерминирует истощение компенсаторных резервов организма, дисфункцию систем гомеостаза, что обуславливает срыв адаптации.

2. Характер ответной реакции системы иммунитета зависит от периода адаптации к высокожировой нагрузке. При краткосрочной адаптации наблюдается гиперреактивность иммунной системы, проявляющаяся лейко- и лимфоцитозом, повышением синтеза TNF- $\alpha$  и белков острой фазы, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов. Долгосрочная адаптация к высокожировой нагрузке характеризуется компенсаторным снижением реактивности иммунной системы, нормализацией количества клеток белой крови, фагоцитарной и антигенпрезентирующей активности нейтрофилов, снижением синтеза TNF- $\alpha$ , белков острой фазы. Срыв адаптации обусловлен развитием иммунодефицита, дисрегуляцией цитокиноопосредованных механизмов иммунного ответа, угнетением функциональной активности и истощением резерва бактерицидной, метаболической способности фагоцитов.

3. Периоды краткосрочной адаптации и срыва адаптации к высокожировой нагрузке сопровождаются развитием окислительного стресса, характеризующегося интенсификацией процессов липопероксидации в крови и печени, падением активности ферментов редокс-системы глутатиона и каталазы, изменением внутриклеточного тиол-дисульфидного баланса, снижением мембраноустойчивости клеток к действию активных форм кислорода. При долгосрочной адаптации формируется компенсаторно-приспособительный ответ со стороны системы прооксиданты–антиоксиданты, заключающейся в увеличении активности ферментов глутатионовой, гемоксигеназной, нитроксидергической систем, каталазы, повышении синтеза глутатиона, продукции сигнальных молекул (оксид азота, монооксид углерода).

4. Интенсивность окислительного стресса при адаптации к высокожировой нагрузке зависит от баланса между медиаторами нитроксидергической и гемоксигеназной систем. При долгосрочной адаптации одновременная активация индуцибельной NO-синтазы и гемоксигеназы-1 нивелирует прооксидантные процессы, повышает буферную емкость системы антиоксидантой защиты. Срыв адаптации в системе прооксиданты–антиоксиданты детерминирован дисбалансом в сигнальных молекулах (гиперпродукция CO и повышенная экспрессия гемоксигеназы-1 на фоне угнетения активности индуцибельной NO-синтазы и синтеза NO).

5. Структурно-функциональная реорганизация печени в условиях вы-

сокожировой нагрузки характеризуется жировой гепатомегалией, гипертрофией гепатоцитов, снижением площади их ядер в период краткосрочной адаптации; некрозом ткани и незначительным повышением площади ядер гепатоцитов при долгосрочной адаптации; развитием фиброза органа при срыве адаптации. Регенерационным механизмом, компенсирующим изменение структуры и функции печени, является увеличение количества полиплоидных (8с, 16с) гепатоцитов при долгосрочной адаптации, образование мелких триад и ложных долек при срыве механизмов адаптации к алиментарной нагрузке.

6. Адаптационные перестройки липидного обмена в печени в условиях высокожировой нагрузки направлены на ингибирование образования липопротеинов (ХС ЛПОНП), накопление нейтральных (ОХС, ЭХС, ТГ, НЭЖК, ЭЖК) и полярных (ФС, СМ) липидов, синтез 18:1n-9, 20:5n-3, 20:3n-6 с преимущественной этерификацией n-3 ПНЖК в нейтральные липиды.

7. Механизмом адаптации клетки при высокожировой нагрузке, обеспечивающим сохранение ее структурно-функциональных характеристик, является повышение доли фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола, поддержание гомеостаза линолевой и докозапентаеновой кислот, накопление олеиновой кислоты. Активное формирование и реализация клеткой адаптационного ответа при высокожировой нагрузке происходит в период от 30 до 90 суток. На 180-е сутки происходит утрата асимметрии фосфолипидного матрикса эритроцитарной мембраны, проявляющаяся в снижении ФИ и ФХ, эссенциальных n-3 и n-6 ПНЖК и кислот линоленового ряда, повышении ФС и СМ, насыщенных, n-6 и n-9 жирных кислот.

8. Адаптация организма к высокожировой нагрузке сопровождается усилением кооперации гомеостатических систем, снижением автономности их функционирования, увеличением числа иммунометаболических компонентов, задействованных в реализации процессов адаптации.

9. Ключевым клеточно-молекулярным механизмом адаптации организма к высокожировой нагрузке является динамичная трансформация взаимосвязей между элементами гомеостатических систем в соответствии с меняющимся иммунометаболическим статусом, что указывает на функциональную лабильность происходящих процессов. В регуляции адаптационных процессов, запуске механизмов компенсации и интегрировании гомеостатических систем ведущую роль играют сигнальные молекулы цитокиновой (TNF- $\alpha$ ) и нитрокси-дергической (NO) систем.

10. Механизмы, сопряженные с развитием адаптационных реакций и обеспечивающие активные флуктуации биохимических и иммунных процессов в условиях высокожировой нагрузки, продолжают интенсивно реализовываться в период реадаптации после отмены воздействия алиментарных факторов.

11. Доказана эффективность применения липидов морских гидробионтов, содержащих комплекс n-3 ПНЖК и 1-О-алкил-диацилглицеринов, в оптимизации процессов реадаптации, характеризующихся нормализацией параметров иммунной, антиоксидантной, липидтранспортной, гепатобилиарной систем.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Монография

1. Новгородцева Т.П., Сомова Л.М., Гвозденко Т.А., **Караман Ю.К.**, Бивалькевич Н.В. Алиментарная дислипидемия: экспериментально-морфологические аспекты. Владивосток: Изд-во Дальневост. федер. ун-та, 2011. 168 с.

### Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

2. Виткина Т.И., Исаченко Е.Г., **Караман Ю.К.**, Касьянов С.П. Влияние липидов гепатопанкреаса камчатского краба на межсистемное взаимодействие в условиях экспериментальной гиперлипидемии // Патол. физиология. 2007. 10 с. Рукопись депонирована в ВИНТИ N1001-B2007.

3. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Касьянов С.П., Жукова Н.В., **Караман Ю.К.** Влияние липидов гепатопанкреаса камчатского краба на метаболизм эссенциальных жирных кислот в условиях экспериментальной дислипидемии // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. 2007. № 3. С. 15-19.

4. Новгородцева Т.П., **Караман Ю.К.**, Виткина Т.И., Касьянов С.П. Сравнительная характеристика биологической активности жиров из гепатопанкреаса камчатского краба и печени командорского кальмара // Вестник ДВО РАН. 2007. № 6. С.105-110.

5. Виткина Т.И., **Караман Ю.К.**, Касьянов С.П., Лобанова Е.Г., Новгородцева Т.П. Оценка нарушений межсистемной кооперации при экспериментальной дислипидемии и способы их коррекции // Вест. новых мед. технологий. 2008. Т. XV, № 1. С. 11-13.

6. Бивалькевич Н.В., **Караман Ю.К.**, Новгородцева Т.П. Морфологические изменения ткани печени при экспериментальной дислипидемии // Бюл. СО РАМН. 2010. Т. 30, № 1. С. 48-52.

7. Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А., Касьянов С.П., Кнышова В.В., **Караман Ю.К.** Использование биологически активной добавки к пище на основе липидов морских гидробионтов в эксперименте на крысах // Вопр. питания. 2010. Т. 79, № 2. С.24-27.

8. Новгородцева Т.П., **Караман Ю.К.**, Бивалькевич Н.В., Жукова Н.В. Состав липидов эритроцитов крыс при развитии фиброза печени в условиях алиментарной дислипидемии // Бюл. СО РАМН. 2010. Т. 30, № 1. С. 53-58.

9. **Караман Ю.К.**, Новгородцева Т.П., Лобанова Е.Г. Роль сигнальных молекул в механизмах развития полиорганной патологии при алиментарной дислипидемии // Бюл. СО РАМН. 2010. Т. 30, № 1. С. 59-63.

10. **Караман Ю.К.**, Новгородцева Т.П., Бивалькевич Н.В., Лобанова Е.Г., Янькова В.И. Регуляторная роль оксида азота и монооксида углерода при окислительном стрессе в условиях экспериментальной дислипидемии // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2010. № 5. С. 529-538.

11. **Караман Ю.К.**, Новгородцева Т.П., Жукова Н.В. Особенности состава фосфолипидов эритроцитов и состояние редокс-системы глутатиона у крыс при адаптации к гиперхолестериновой нагрузке // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2010. Т. 150, №. 9. С. 258-261.



12. Лобанова Е.Г., **Караман Ю.К.** Взаимосвязь липидных и иммунных нарушений на различных этапах развития экспериментальной дислипидемии // Мед. иммунология. 2011. Т. 13, № 31. С. 61-66.
13. **Караман Ю.К.**, Новгородцева Т.П., Бивалькевич Н.В., Лобанова Е.Г., Янькова В.И. Нитроксидергические механизмы регуляции окислительного стресса // Бюл. СО РАМН. 2011. Т. 31, № 3. С. 57-62.
14. **Караман Ю.К.**, Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Лобанова Е.Г. Формирование компенсаторного ответа в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита у крыс при алиментарной дислипидемии // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2011. № 2. С. 44-46.
15. Новгородцева Т.П., **Караман Ю.К.**, Гвозденко Т.А., Жукова Н.В. Модификация состава липидов эритроцитов крыс в условии алиментарного стресса // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2011. Т. 97, № 7. С. 718-724.

Патенты и свидетельства на электронные базы данных

16. Средство обладающее липидкорректирующими и антиоксидантными свойствами / Новгородцева Т.П., Аминаева Н.М., Янькова В.И., **Караман Ю.К.**, Галкина А.Н. Патент РФ № 2309763. 2007. Бюл. № 31.
17. Способ моделирования неалкогольного стеатогепатита у крыс / **Караман Ю.К.**, Новгородцева Т.П., Бивалькевич Н.В., Лобанова Е.Г. Патент РФ № 2394281. 2010. Бюл. № 19.
18. Способ моделирования полиорганной патологии у крыс / **Караман Ю.К.**, Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А., Бивалькевич Н.В., Лобанова Е.Г. Положительное решение о выдаче патента от 27.01.2011 по заявке № 2011100502.
19. Состав жирных кислот полярных и нейтральных липидов крови и органов крыс линии Вистар при алиментарной дислипидемии / Новгородцева Т.П., Иванов Е.М., **Караман Ю.К.**, Виткина Т.И. Свидетельство об официальной регистрации базы данных. № 2007620192 от 23.05.2007.
20. Сигнальные молекулы в крови и органах у экспериментальных животных при алиментарной дислипидемии / Новгородцева Т.П., Иванов Е.М., Исаченко Е.Г., Виткина Т.И., **Караман Ю.К.** Свидетельство об официальной регистрации базы данных. № 2007620254 от 20.07.2007.
21. Количественные критерии морфофункционального состояния органов-мишеней крыс линии Вистар при алиментарной дислипидемии / Новгородцева Т.П., Бивалькевич Н.В., **Караман Ю.К.** Свидетельство об официальной регистрации базы данных. № 2009620340 от 18.06.2009.
22. Микрофотографии морфологического, гистохимического и иммуногистохимического анализа ткани печени крыс в норме и при алиментарной дислипидемии / **Караман Ю.К.**, Бивалькевич Н.В., Новгородцева Т.П. Свидетельство об официальной регистрации базы данных. № 2010620589 от 07.10.2010.
23. Иммунометаболический статус крыс в норме и при формировании алиментарного стресса / Гвозденко Т.А., **Караман Ю.К.**, Новгородцева Т.П., Лобанова Е.Г. Свидетельство об официальной регистрации базы данных. № 2011620301 от 22.04.2011.

Статьи, опубликованные в научных журналах и материалах конференций

24. **Караман Ю.К.**, Касьянов С.П. Экспериментальное обоснование применения липидов морских гидробионтов при алиментарной гиперлипидемии // *Здоровье. Мед. экология. Наука*. 2006. № 1(25). С. 84-87.
25. Novgorodtseva T.P., **Karaman Y.K.**, Kasyanov S.P. Influence of natural 1-O-alkylglycerols on antioxidant defence system of rats at alimentary dislipidemy // *European J. of Natural History*. 2008. № 1. P. 92-93.
26. **Караман Ю.К.**, Лобанова Е.Г., Новгородцева Т.П., Бивалькевич Н.В. Дисфункция сигнальной системы в механизмах развития полиорганной патологии при алиментарной дислипидемии // *Здоровье. Мед. экология. Наука*. 2009. № 4-5 (39-40). С. 56-58.
27. Бивалькевич Н.В., **Караман Ю.К.** Механизмы регенерации печени при алиментарной дислипидемии // *Здоровье. Мед. экология. Наука*. 2009. № 4-5 (39-40). С. 26-29.
28. Novgorodtseva T.P., **Karaman Y.K.**, Zhukova N.V. The effect of high fat food on erythrocyte phospholipids, fatty acids composition and glutathione redox-system of rats with alimentary dyslipidemia // *The Health*. 2010. Vol. 2, № 1. P. 45-50.
29. Novgorodtseva T.P., Kantur T.A., **Karaman Y.K.**, Antonyuk M.V., Zhukova N.V. Modification of fatty acids composition in erythrocytes lipids in arterial hypertension associated with dyslipidemia // *Lipids in Health and Disease*. 2011. Vol. 10(18). <http://www.lipidworld.com/content/10/1/18>.
30. **Караман Ю.К.**, Виткина Т.И., Лобанова Е.Г., Касьянов С.П. Нарушение взаимодействий липидтранспортной, иммунной и антиоксидантной систем при алиментарной дислипидемии и возможность их коррекции препаратами природного происхождения // *Матер. конф. «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине»*. 26 ноября – 4 декабря 2007 г., Китай, Пекин. *Успехи современного естествознания*. 2007. № 12. С. 144-145.
31. **Karaman Y.K.**, Novgorodtseva T.P., Zhukova N.V. Blood erythrocyte lipids in conditions of adaptation to alimentary stress-factors of rats // *Матер. конф. «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине»*. 13 – 20 октября 2009 г., Франция, Париж. *International journal of applied and fundamental research*. 2009. № 2. P. 15-16.
32. **Караман Ю.К.** Особенность кооперации систем гомеостаза крыс при адаптации к высокожировой нагрузке // *Матер. Всерос. научно-практич. конф. «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики метаболического синдрома»*. 5 – 6 октября 2011 г., Владивосток. *Здоровье. Мед экология. Наука*. 2011. № 1(44). С. 35-38.
33. Бивалькевич Н.В., **Караман Ю.К.** Пloidность гепатоцитов крыс в условиях пролонгированной высокожировой нагрузки // *Матер. Всерос. научно-практич. конф. «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики метаболического синдрома»*. 5 – 6 октября 2011 г., Владивосток. *Здоровье. Мед экология. Наука*. 2011. № 1(44). С. 15-17.
34. Новгородцева Т.П., **Караман Ю.К.**, Гвозденко Т.А., Жукова Н.В. Состав жирных кислот печени крыс в условиях алиментарного стресса // *Матер. Все-*

рос. научно-практич. конф. «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики метаболического синдрома». 5 – 6 октября 2011 г., Владивосток. Здоровье. Мед экология. Наука. 2011. № 1(44). С. 60-64.

Работы, опубликованные в материалах конференций

35. Лобанова Е.Г, **Караман Ю.К.**, Виткина Т.И. Уровень сигнальных молекул при формировании экспериментальной дислипидемии // Матер. междунар. конф. «Физиология и патология иммунной системы», IV междунар. конф. по иммунотерапии. 15 – 17 сентября 2008 г., Москва. Аллергология и патология. 2008. Т. 9, № 3. С. 265.
36. **Караман Ю.К.**, Бивалькевич Н.В. Морфофункциональное состояние печени крыс с моделью алиментарной дислипидемии // Матер. 14-й Рос. гастроэнтерологической недели. 6 – 8 октября 2008 г., Москва. Приложение № 32. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2008. Т. XVIII, № 5. С. 88.
37. **Караман Ю.К.** Влияние высокожировой диеты на метаболизм жирных кислот в печени крыс // Матер. 15-й Рос. конф. «Гепатология сегодня». 15 – 17 марта 2010 г., Москва. Приложение № 35. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2010. Т. XX, № 1. С. 63.
38. **Караман Ю.К.**, Лобанова Е.Г., Бивалькевич Н.В. Состояние гемоксигеназной системы крыс в условии высокожировой нагрузки // Матер. XV Междунар. конгр. по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. 24 – 27 апреля 2010 г., ОАЭ, Дубай. International Journal on immunorehabilitation. 2010. Т. 12, № 2. С. 232.
39. Бивалькевич Н.В., **Караман Ю.К.** Характеристика плоидности гепатоцитов крыс в условиях высокожирового рациона // Матер. VII Дальневосточ. регионального Конгресса с междунар. участием «Человек и лекарство». 30 сентября – 1 октября 2010 г., Владивосток. Тихоокеанский мед. журнал. 2010. № 3. С. 126-127.
40. Новгородцева Т.П., **Караман Ю.К.** Особенности метаболизма жирных кислот в печени крыс в условии окислительного стресса // Труды XVIII Междунар. конф. и дискуссионного научного клуба «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». 31 мая – 9 июня 2010 г., Украина, Крым. 2010. Т. 2. С. 93-95.
41. **Караман Ю.К.**, Новгородцева Т.П., Жукова Н.В. Состояние липидного обмена крыс в условии высокожировой нагрузки // Матер. междунар. конф. «Фундаментальные исследования», «Современные наукоемкие технологии». 10 – 17 апреля 2010 г., Израиль. International Journal of Applied and Fundamental Research, 2011. № 1. С. 68.

## ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДГ – 1-*O*-алкил-диацилглицерины  
АОА – антиоксидантная активность  
АОЗ – антиоксидантная защита  
АФК – активные формы кислорода  
ГГАС – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система  
ГЛ – глутатион  
ГП – глутатионпероксидаза  
ГПЛ – гидроперекись липидов  
ГР – глутатионредуктаза  
ДК – диеновые конъюгаты  
ДФГ – дифосфатидилглицерин  
ЖК – жирные кислоты  
ИА – индекс атерогенности  
ИАН – индекс активации нейтрофилов  
ИАНР – резерв индекса активации нейтрофилов  
ИАЦР – индекс активности цитокиновой регуляции  
ИКК – иммунокомпетентные клетки  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
ЛПС – липополисахарид  
МДА – малоновый диальдегид  
НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия  
НСТР – резерв теста восстановления нитросинего тетразолия  
НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты  
ОХС – общий холестерин  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
СМ – сфингомиелин  
СПЗС – суммарный процент завершающих стадий фагоцитоза  
ТГ – триацилглицерины  
ТСХ – тонкослойная хроматография  
УЭПГ – устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу  
ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов  
ФИ – фосфатидилинозитол  
ФЛ – фосфолипиды  
ФР – фагоцитарный резерв  
ФС – фосфатидилсерин  
ФХ – фосфатидилхолин  
ФЧ – фагоцитарное число  
ФЧР – фагоцитарного числа резерв  
ФЭ – фосфатидилэтанолламин  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ЭЖК – этерифицированные жирные кислоты  
ЭС – эфиры стероидов  
ЭХС – этерифицированный холестерин  
AP-1 – activator protein 1  
ARE – antioxidant responsive element  
NO – оксид азота  
СО – монооксид углерода  
SREBP – sterol regulatory element-binding protein  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )

Караман Юлия Константиновна

**МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА  
К АЛИМЕНТАРНОЙ ВЫСОКОЖИРОВОЙ НАГРУЗКЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора биологических наук