

УДК 616-008.9-092.19:612.123:612.116.3:612.35:616.39

© Коллектив авторов

## **МОДИФИКАЦИЯ СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПОЛЯРНЫХ И НЕЙТРАЛЬНЫХ ЛИПИДОВ КРОВИ И ТКАНИ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ**

***Т.П. Новгородцева<sup>1</sup>, Ю.К. Караман<sup>1\*</sup>, Н.В. Жукова<sup>2,3</sup>***

<sup>1</sup>Владивостокский филиал ФГБУ “Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания” Сибирского отделения Российской академии медицинских наук – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Владивосток, ул. Русская, 73-г; тел./факс: (4232) 34-55-02; эл. почта: karaman@inbox.ru

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток

<sup>3</sup>Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Изучен состав жирных кислот полярных и нейтральных липидов плазмы, эритроцитов и печени крыс линии Вистар в условиях пролонгированной высокожировой диеты. Установлено, что в период длительной (90-180 суток) высокожировой нагрузки на крыс происходит блокирование активного лигандрецепторного захвата клетками полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Это подтверждается накоплением в крови холестерина ЛПНП и липидных фракций, этерифицированных n-3 и n-6 ПНЖК (триацилглицериды, эфиры стерина, фосфолипиды) при одновременном дефиците этих же ПНЖК в липидах эритроцитов. В печени под действием пролонгированной высокожировой нагрузки происходит увеличение пула моноеновых (18:1n-9) и полиненасыщенных (20:5n-3, 20:3n-6, 22:5n-3) жирных кислот. Полученные данные свидетельствуют, что пролонгированное воздействие на крыс высокожировым рационом способствует компенсаторному синтезу *de novo* ПНЖК в печени. Однако по причине нарушения активного рецепторного транспорта жирных кислот, синтезированные в печени ПНЖК не захватываются клетками периферических органов. Выявленные данные позволяют расширить представление о роли алиментарных факторов в физиологии и патофизиологии клетки, модуляции метаболизма липидов.

**Ключевые слова:** метаболизм липидов, жирные кислоты, клетки крови, печень, высокожировая нагрузка.

---

\* - адресат для переписки

**ВВЕДЕНИЕ.** Алиментарные факторы, в частности насыщенные жиры и холестерин, способны существенно изменять метаболические процессы в печени, влиять на обмен липидов, синтез, ресинтез жирных кислот и образование липопротеинов [1, 2]. Результаты экспериментальных и клинических наблюдений способствовали уточнению роли жирных кислот разной степени насыщенности в развитии многих заболеваний (атеросклероз, сахарный диабет, стеатогепатит) [3, 4]. Однако, положение о наличии связи между увеличенным потреблением насыщенных жирных кислот (НЖК) и развитием гиперлипидемии с последующим атеросклерозом, стеатогепатитом в настоящее время подвергается критическому анализу. В некоторых работах показано, что потребление триацилглицеринов (ТГ), богатых пальмитиновой кислотой, не влияет на уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и общего холестерина в крови [5]. Имеются данные о том, что стеариновая кислота снижает уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП [6]. Однако при депрессии апоВ, Е-рецепторов ЛПНП увеличение потребления насыщенных жиров способствует накоплению ЛПНП и развитию гиперхолестеринемии. В экспериментальных исследованиях на крысах с моделью жирового стеатогепатита установлено, что введение в диету животных НЖК предотвращает некроз тканей печени и развитие воспалительного процесса [7].

Регулирующее действие алиментарных жиров на метаболизм липидов реализуется на уровне модуляции экспрессии особых факторов транскрипции, участвующих в метаболизме жирных кислот – PGC-1 $\beta$  (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma co activator 1 beta), HNF4 (hepatocyte nuclear factor 4), PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), SREBP1 (sterol regulatory element-binding protein) [7-9]. Этот механизм опосредуется через активацию ферментов элонгаз, осуществляющих удлинение цепи насыщенных жирных кислот, а также  $\Delta 9$  десатуразы, превращающей насыщенные жирные кислоты в моноеновые. Следствием этого становится активация компенсаторного синтеза *de novo* моноеновых и полиненасыщенных жирных кислот гепатоцитами. Модификация состава жирных кислот в печени представляет собой компенсаторный ответ, предотвращающий дефицит физиологически важных жирных кислот в организме.

Анализируя данные литературы, можно предположить, что в ответ на высокожировую нагрузку в печени реализуются два противоположных по своей физиологической роли процесса: накопление поступивших с пищей экзогенных насыщенных липидов и эндогенный синтез моноеновых и полиненасыщенных жирных кислот. Изменение липидного обмена в печени под влиянием алиментарных факторов могут быть отражены и в трансформации состава жирных кислот липидов плазмы крови, мембран клеток периферических органов, в частности эритроцитов [9, 10].

Целью работы явилось изучение состава жирных кислот полярных и нейтральных липидов плазмы, эритроцитов и ткани печени крыс линии Вистар в условиях пролонгированной высокожировой диеты.

**МЕТОДИКА.** Исследование проводили на 40 половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар с начальной массой 173 $\pm$ 5,6 г. Сформировано 4 группы животных по 10 особей в каждой: контрольная группа – интактные крысы, находившиеся на стандартном рационе; опытные группы – животные, содержащиеся на экспериментальном рационе (30 суток – опытная группа 1; 90 суток – опытная группа 2; 180 суток – опытная группа 3). Экспериментальный высокожировой рацион включал говяжье сало (19 % от общей массы рациона)

и холестерин (ХС, 2% от общей массы рациона) [4]. В состав говяжьего сала входило 66 % насыщенных ЖК (12:0, 14:0, 16:0, 18:0), 35 % моноеновых ЖК, 2 % эссенциальных ПНЖК. Эвтаназию животных проводили через 30, 90 и 180 суток эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609 ЕЕС [12]. Кровь для исследования у крыс брали утром натощак из шейной вены после декапитации.

Липидный спектр сыворотки крови исследовали на биохимическом анализаторе FR-901 фирмы “Labsystems” (Финляндия) с помощью диагностических наборов фирмы “Ольвекс” (Россия). Определяли уровень общего ХС (ОХС), триацилглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Концентрацию ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле Фридвальда:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПОНП} - \text{ХС ЛПВП}$ ,  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2$ . Результаты выражали в ммоль/л. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:  $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$ .

Выделение липидов из плазмы и эритроцитов крови, ткани печени осуществляли, используя систему растворителей хлороформ – метанол в соотношении 1:2, затем добавляли по 1 объёму хлороформа, метанола и 0,9% раствора хлористого натрия до полного расслоения фаз. Разделение нейтральных липидов в экстрактах осуществляли методом одномерной микротонкослойной хроматографии (микро-ТСХ) на пластинках с закреплённым слоем силикагеля. Для разделения полярных липидов использовали двумерную микро-ТСХ [13]. Зоны силикагеля, содержащие фосфолипиды, триацилглицерины и эфиры стерина (ЭС), собирали шпателем, ТГ и ЭС элюировали хлороформом, ФЛ – метанолом.

Анализ состава жирных кислот проводили методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) после их метилирования. Метилловые эфиры ЖК получали с помощью транс-метилирования липидов 1% раствором натрия в метаноле и затем 5% HCl в метаноле. Метилловые эфиры экстрагировали гексаном. Гексановый раствор метилловых эфиров ЖК очищали с помощью микротонкослойной хроматографии в бензоле. Зону метилловых эфиров на силикагеле определяли по стандарту или с помощью паров йода. Эфиры элюировали хлороформом, раствор упаривали в вакууме на роторном испарителе IKA Werke RV 05-ST (Германия). Перерастворённые в гексане метилловые эфиры анализировали на газожидкостном хроматографе Shimadzu GC-2010 (Япония), снабженном пламенно-ионизационным детектором, капиллярной колонкой (0,25 мм × 30 м) с привитой фазой Supelcowax 10. Температура колонки и детектора 210°C, температура испарителя 240°C. Газ-носитель – гелий. Расчёт площади хроматографических пиков и обработку результатов проводили на станции Z-Chrom. Идентифицировали метилловые эфиры ЖК по времени удерживания с использованием стандартов и по значениям “углеродных чисел” [12]. Результаты выражали в относительных % от общей суммы ЖК [14].

Для анализа полученных данных использовалась прикладная программа “Statistika”, версия 6,1 (серия 1203C для Windows). Статистическую значимость различий средних величин определяли по непараметрическим критериям Вилкоксона, Уайта.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

*Липиды сыворотки крови.* Воздействие на крыс высокожировым рационом в течение 30 суток способствовало повышению уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП (табл. 1). Через 90 суток эксперимента выявлено снижение

## ЛИПИДЫ КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ

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. Полученные данные свидетельствуют, что алиментарные жиры проявляют ярко выраженный гиперлипидемический эффект только на 30-е сутки эксперимента. Пролонгирование высокожировой диеты до 90 и 180 суток не приводит к накоплению ТГ и ХС ЛПОНП в крови, не влияет на уровень ХС ЛПВП. Причина снижения концентрации ХС ЛПОНП в сыворотке крови, наблюдаемого на 90-е и 180-е сутки эксперимента, повидимому, заключается в ингибировании синтеза апопротеинов и сборки ЛПОНП в печени [15]. Механизмом, способствующим накоплению ХС ЛПНП в крови, может быть нарушение рецепторного эндоцитоза ЛПНП [16]. Поскольку основная роль ЛПНП состоит в переносе к клеткам ПНЖК, то эндогенная блокада их поглощения приведет к клеточному дефициту ПНЖК. Для подтверждения сформулированной выше гипотезы и установления особенностей липидного обмена при длительной алиментарной нагрузке был изучен состав жирных кислот полярных и нейтральных липидов плазмы, эритроцитов крови и печени крыс в динамике воздействия высокожировым рационом.

Таблица 1. Липиды сыворотки крови крыс в условии высокожировой нагрузки, М±m.

Показатель	Группа контроля, n=10	Опытная группа 1, n=10 (30 суток высокожировой нагрузки)	Опытная группа 2, n=10 (90 суток высокожировой нагрузки)	Опытная группа 3, n=10 (180 суток высокожировой нагрузки)
ОХС	1,49±0,04	***3,68±0,04	1,64±0,08	***2,72±0,17
ТГ	1,19±0,04	***1,90±0,06	***0,51±0,05	***0,48±0,08
ХС ЛПНП	0,29±0,02	***2,34±0,11	***0,90±0,12	***1,74±0,17
ХС ЛПОНП	0,54±0,02	***0,85±0,03	***0,23±0,01	***0,22±0,02
ХС ЛПВП	0,67±0,04	***0,28±0,02	0,50±0,08	0,75±0,15
ИА, у.е.	1,36±0,15	***11,87±1,55	*2,9±0,35	***2,44±0,8

Примечание: в таблицах 1-4 \* – статистическая значимость различий относительно контрольной группы. \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

*Жирные кислоты липидов плазмы и эритроцитов крови.* На 30-е сутки высокожировой нагрузки в крови крыс увеличивались уровни 14:0, 15:0 в пуле ФЛ, ТГ и эфиров стерина (ЭС) (табл. 2). Доля 18:0 снизилась в ТГ и повысилась в ФЛ по сравнению с контрольной группой. Выявлено увеличение 18:1n-9 в эритроцитах. Достоверное уменьшение относительного содержания 18:2n-6 установлено в ТГ. В ТГ и ФЛ наблюдался низкий уровень 20:3n-9 на фоне повышенного содержания 20:5n-3 и 22:5n-3 (табл. 2, 3). Уменьшение доли 20:4n-6 обнаруживалось во всех исследуемых липидных фракциях плазмы крови. Динамика состава жирных 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 2. Состав основных жирных кислот липидов эритроцитов и плазмы крови крыс в условии высокожировой нагрузки,  $M \pm m$ .

ЖК, %	Субстрат	Группа контроля, n=10	Опытная группа 1, n=10 (30 суток высокожировой нагрузки)	Опытная группа 2, n=10 (90 суток высокожировой нагрузки)	Опытная группа 3, n=10 (180 суток высокожировой нагрузки)
14:0	эритроциты	0,52±0,04	*0,83±0,08	0,5±0,06	***1,01±0,12
	ФЛ плазмы	0,50±0,04	***1,22±0,20	0,57±0,05	***0,37±0,04
	ТГ плазмы	1,43±0,01	*1,71±0,10	1,53±0,15	***0,87±0,11
	ЭС плазмы	1,05±0,20	1,23±0,01	0,84±0,06	***0,42±0,05
15:0	эритроциты	0,74±0,11	0,58±0,07	**0,43±0,02	*0,56±0,04
	ФЛ плазмы	0,75±0,06	***1,33±0,07	***0,45±0,02	***0,40±0,01
	ТГ плазмы	0,92±0,08	***1,55±0,07	0,86±0,05	**0,52±0,08
	ЭС плазмы	0,80±0,02	***1,36±0,09	***0,41±0,03	***0,35±0,01
16:0	эритроциты	23,72±0,84	24,38±0,57	***28,6±0,5	**27,6±1,4
	ФЛ плазмы	28,50±0,33	27,68±0,56	25,64±0,83	27,02±0,36
	ТГ плазмы	28,16±2,24	26,42±0,68	24,23±1,66	**22,2±0,52
	ЭС плазмы	17,32±3,49	15,67±1,66	***11,47±0,43	***11,32±0,12
18:0	эритроциты	10,1±0,5	**14,68±0,48	***17,3±0,57	***13,9±1,77
	ФЛ плазмы	19,00±0,37	*21,67±0,94	***23,23±0,14	18,97±0,72
	ТГ плазмы	5,01±0,03	*3,00±0,16	***8,72±0,91	4,92±0,34
	ЭС плазмы	3,75±0,54	3,72±0,46	3,35±0,22	3,15±0,56
18:1n9	эритроциты	7,66±0,57	**11,45±1,22	**10,5±0,31	**11,2±1,38
	ФЛ плазмы	6,77±0,41	7,67±0,28	6,91±2,09	*9,52±0,34
	ТГ плазмы	25,27±2,26	26,5±2,36	30,66±1,87	***36,55±1,14
	ЭС плазмы	22,30±3,70	***11,5±0,9	***36,8±2,7	***46,5±0,8
18:2n6	эритроциты	14,02±0,64	***9,78±0,23	12,60±0,40	**11,30±0,97
	ФЛ плазмы	18,50±0,60	18,85±1,05	18,12±1,21	18,30±0,20
	ТГ плазмы	19,62±2,86	***15,30±1,10	20,23±1,40	*17,12±0,16
	ЭС плазмы	19,25±1,19	19,17±1,35	21,08±0,96	***13,12±0,20

Примечание: tr - менее 0,1%.



# ЛИПИДЫ КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ

Таблица 3. Состав полиненасыщенных жирных кислот в липидах эритроцитов и плазмы крови крыс в условии высокожировой нагрузки,  $M \pm m$ .

ЖК, %	Субстрат	Группа контроля, n=10	Опытная группа 1, n=10 (30 суток высокожировой нагрузки)	Опытная группа 2, n=10 (90 суток высокожировой нагрузки)	Опытная группа 3, n=10 (180 суток высокожировой нагрузки)
20:3n9	эритроциты	0,35±0,12	tr	0,17±0,03	***0,95±0,09
	ФЛ плазмы	0,55±0,02	***0,27±0,02	***0,25±0,09	0,65±0,020
	ТГ плазмы	0,72±0,05	***0,30±0,01	0,73±0,12	***1,45±0,34
	ЭС плазмы	0,96±0,17	0,83±0,31	***0,45±0,05	0,75±0,17
20:3n6	эритроциты	0,60±0,13	0,88±0,09	**1,23±0,06	**0,9±0,08
	ФЛ плазмы	1,77±0,39	1,38±0,12	2,05±0,14	***3,05±0,29
	ТГ плазмы	0,77±0,38	***0,27±0,20	0,55±0,06	0,72±0,19
	ЭС плазмы	0,42±0,06	*0,66±0,08	0,55±0,06	0,47±0,02
20:4n6	эритроциты	6,78±1,72	***21,20±1,90	***16,30±0,50	***16,30±0,94
	ФЛ плазмы	12,20±0,72	***7,56±0,62	***13,66±0,72	9,80±0,60
	ТГ плазмы	2,45±0,65	***0,87±0,16	2,38±0,25	2,11±0,32
	ЭС плазмы	28,73±3,34	**18,84±2,73	***10,96±0,86	***10,55±0,90
20:5n3	эритроциты	0,90±0,23	0,73±0,29	*0,58±0,05	**0,68±0,05
	ФЛ плазмы	0,42±0,13	***1,55±0,18	0,62±0,11	0,50±0,01
	ТГ плазмы	0,70±0,03	***1,17±0,11	*0,92±0,13	**0,95±0,05
	ЭС плазмы	0,70±0,20	tr	***1,24±0,12	0,95±0,11
22:4n-6	эритроциты	0,58±0,07	**1,58±0,09	**0,85±0,05	0,66±0,08
	ФЛ плазмы	0,15±0,05	*0,33±0,08	***0,48±0,06	0,15±0,04
	ТГ плазмы	0,30±0,01	0,27±0,01	tr	***0,61±0,02
	ЭС плазмы	0,54±0,04	tr	tr	tr
22:5n-6	эритроциты	0,23±0,15	*0,55±0,05	***0,17±0,03	***0,53±0,13
	ФЛ плазмы	0,20±0,01	tr	***0,55±0,01	tr
	ТГ плазмы	tr	tr	0,20±0,01	tr
	ЭС плазмы	0,30±0,07	tr	tr	0,20±0,01
22:5n-3	эритроциты	1,32±0,16	1,62±0,27	1,38±0,09	1,15±0,27
	ФЛ плазмы	0,62±0,13	***0,92±0,10	0,61±0,08	0,65±0,06
	ТГ плазмы	0,50±0,02	***1,05±0,13	0,74±0,11	***0,25±0,07
	ЭС плазмы	0,25±0,05	tr	0,36±0,09	0,17±0,02
22:6n-3	эритроциты	5,53±0,12	*3,93±0,11	**2,22±0,08	***2,85±0,53
	ФЛ плазмы	3,22±0,47	4,45±0,50	3,27±0,24	4,27±0,35
	ТГ плазмы	1,45±0,13	*2,93±0,09	2,46±0,33	***3,25±0,32
	ЭС плазмы	1,65±0,38	1,95±0,11	1,14±0,12	***0,87±0,14

На 90-е сутки эксперимента в пуле жирных кислот ФЛ и ЭС плазмы крови снижалось относительное содержание 15:0 и 20:3n-9. Доля 18:0 увеличивалась в ФЛ, ТГ плазмы и эритроцитах крови, 18:1n-9 – в эритроцитах и ЭС плазмы крови. Уменьшение содержания 20:4n-6 идентифицировалось в ЭС плазмы, тогда как в клетках крови наблюдалось увеличение относительного содержания 20:4n-6 и её предшественника 20:3n-6. В то же время доля 20:5n-3 в эритроцитах снижалась на фоне повышения её в ЭС и ТГ плазмы крови.

Относительное содержание 22:5n-3 и 22:6n-3 в липидах плазмы крови не отличалось от группы контроля. В клетках крови выявлено падение уровня 22:5n-6 и 22:6n-3. Уровень метаболита арахидоновой кислоты в эритроцитах – 22:4n-6, напротив, повышался. Следовательно, изменения 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 эритроцитах.

Профиль ЖК липидов плазмы крови через 180 суток высокожировой диеты у крыс характеризовался уменьшением доли 14:0, 15:0. Пул ПНЖК был обеднён 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.

Полученные данные свидетельствуют, что долгосрочная алиментарная нагрузка жирами и холестерином изменяет метаболизм липидов и характер перераспределения ЖК липидных фракций плазмы крови. В полярных и нейтральных липидах плазмы крови через 90 суток происходила нормализация состава 20:3n-6, 20:4n-6, повышалось содержание 20:5n-3 и 22:5n-3. Только в ЭС наблюдалось снижение доли 18:3n-6 и 20:4n-6. Высокожировая нагрузка в течение 180 суток способствовала сохранению выявленных изменений в составе ЖК. Повышение 20-22 ПНЖК в липидах плазмы крови может быть обусловлено патологией транспорта ЖК [16]. 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 жирных кислот семейства n-6 и n-3 стало увеличение в мембранах эритроцитов кислоты Мида (20:3n-9).

*Жирные кислоты ткани печени.* В составе ЖК липидов печени крыс через 30 суток жировой нагрузки было выявлено увеличение содержания 16:0 и снижение – 18:0 (рисунок). 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 ЛПОНП. Выявлено увеличение относительного содержания 18:1n-9, 18:3n-6, 18:4n-3. На фоне истощения пула 18:0 данный факт свидетельствует об активации  $\Delta^9$ -десатуразы, осуществляющей метаболическое превращение в реакции 18:0 → 18:1n-9, а также увеличении активности элонгаз, катализирующих образование длинноцепочечных жирных кислот из C16 и C18 предшественников. Установлено уменьшение уровней 20:4n-6, 20:5n-3, 22:5n-3, 22:6n-3.

Через 90 суток от начала эксперимента в ткани печени крыс в пуле жирных кислот ЭС повышалось относительное содержание 14:0. Доля 16:0 снижалась во всех исследуемых фракциях липидов, 18:0 повышалась в ФЛ и снижалась в ЭС (табл. 4). Метаболические превращения ПНЖК через 90 суток эксперимента были направлены на увеличение относительного 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. Доля 22:5n-3 увеличивалась в ТГ. Поддержание физиологического уровня 20-22 n-3 и n-6 ПНЖК является адаптационным ответом организма к временному алиментарному их ограничению.

# ЛИПИДЫ КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ

Таблица 4. Состав основных жирных кислот липидов ткани печени крыс в условиях пролонгированной высокожировой нагрузки, М±m.

Доля ЖК, %	Фракция липидов	Группа контроля, n=10	Сроки высокожировой нагрузки	
			Опытная группа 2, n=10 (90 суток высокожировой нагрузки)	Опытная группа 3, n=10 (180 суток высокожировой нагрузки)
14:0	ФЛ	0,28±0,04	0,26±0,03	0,20±0,04
	ТГ	0,86±0,09	*0,63±0,03	*0,65±0,05
	ЭС	0,58±0,12	***1,2±0,4	***0,27±0,03
16:0	ФЛ	20,48±0,47	***17,56±1,09	19,50±0,27
	ТГ	26,47±0,56	***16,63±0,43	***19,14±0,47
	ЭС	49,65±2,51	***14,1±4,1	***11,2±0,61
18:0	ФЛ	18,97±0,67	***23,73±0,81	19,8±0,56
	ТГ	2,45±0,05	3,3±0,2	2,4±0,17
	ЭС	6,18±0,38	*4,7±1,2	***3,68±0,43
18:1n9	ФЛ	4,71±0,19	***6,0±0,2	***8,64±0,33
	ТГ	28,57±3,06	**34,56±1,09	***46,06±1,28
	ЭС	15,57±1,61	***54,03±4,66	***57,7±3,49
18:2n6	ФЛ	13,40±0,44	***18,2±0,2	**14,9±0,4
	ТГ	18,30±0,7	***27,86±0,61	*16,5±0,22
	ЭС	6,85±0,70	***1,16±0,11	**8,94±0,19
18:3n6	ФЛ	0,22±0,02	***0,10±0,01	*0,14±0,02
	ТГ	0,46±0,03	0,43±0,03	*0,34±0,01
	ЭС	0,35±0,15	tr	***0,90±0,01
18:3n3	ФЛ	0,15±0,03	0,10±0,01	0,15±0,05
	ТГ	0,72±0,05	***1,36±0,03	0,71±0,15
	ЭС	0,52±0,12	***0,21±0,08	*0,85±0,19
20:3n9	ФЛ	0,40±0,09	0,25±0,05	0,27±0,08
	ТГ	0,34±0,08	tr	0,32±0,06
	ЭС	tr	tr	0,28±0,02
20:3n6	ФЛ	1,35±0,09	***2,96±0,23	***2,88±0,23
	ТГ	0,46±0,15	*1,03±0,2	0,5±0,06
	ЭС	0,88±0,16	tr	***0,3±0,05
20:4n6	ФЛ	21,86±0,68	*17,23±1,46	*17,5±1,56
	ТГ	3,11±0,36	***1,1±0,05	***0,78±0,07
	ЭС	4,9±0,34	***1,15±0,28	***1,2±0,15
20:5n3	ФЛ	0,57±0,05	0,6±0,05	0,69±0,11
	ТГ	0,97±0,13	0,7±0,05	***0,4±0,07
	ЭС	0,18±0,04	*0,11±0,03	0,31±0,1
22:4n6	ФЛ	0,35±0,05	***0,10±0,01	*0,23±0,02
	ТГ	0,38±0,03	0,33±0,03	0,48±0,26
	ЭС	0,60±0,01	tr	tr
22:5n3	ФЛ	1,03±0,08	1,13±0,08	*0,83±0,08
	ТГ	0,98±0,09	***2,13±0,08	0,85±0,16
	ЭС	0,5±0,03	0,63±0,18	0,61±0,07
22:6n3	ФЛ	8,30±0,46	8,50±0,45	8,6±0,97
	ТГ	3,08±0,37	4,0±0,3	2,8±0,12



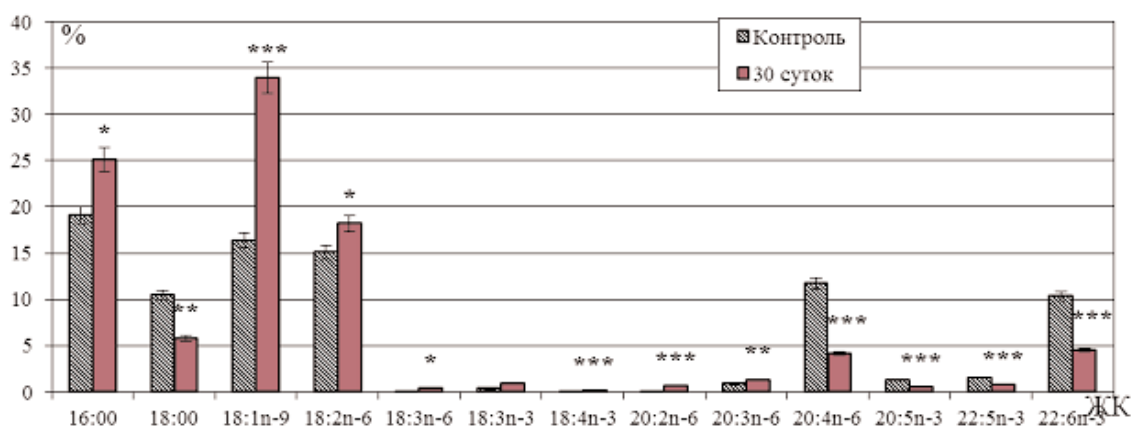


Рисунок.

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

Примечание: статистическая значимость различий относительно контрольной группы:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

На 180-е сутки высокожировой нагрузки в составе ЖК печени было выявлено понижение относительного содержания 14:0, 16:0 и 18:0 в ЭС. В ТГ уменьшалась доля 14:0 и 16:0. ФЛ печени крыс имели низкое содержание 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. Сохранялся высокий уровень 18:2n-6 в ЭС и ФЛ, но менее выраженный, чем на 90-е сутки эксперимента. Доля 18:3n-3 оставалась высокой только в ЭС. В целом перераспределение жирных кислот между липидными фракциями в плазме крови и печени имели идентичный характер. Исключение выявлено 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 оксипинолов, обладающих вазоактивными и противовоспалительными свойствами [11].

Известно, что в организме для синтеза ТГ, ФЛ и ЭС существуют два основных пула ЖК – это пул свободных ЖК плазмы и пул ЖК, синтезирующихся *de novo* в печени [9]. При алиментарном дефиците физиологически важных ПНЖК на фоне высокожировой диеты включается компенсаторный синтез эндогенных ЖК путем активации экспрессии генов синтеза ферментов элонгаз и десатураз, что находит свое подтверждение в публикациях зарубежных авторов [8, 9]. Влияние алиментарных липидов на экспрессию генов представляет собой адаптивный ответ на изменение в количестве и типе поглощаемых жиров. Прямое действие НЖК обусловлено их взаимодействием с факторами транскрипции. Насыщенные жирные кислоты индуцируют экспрессию липогенетических генов (PGC-1 $\beta$ , SREBP 1c и др), ответственных за синтез ЖК *de novo* и их элонгацию. Однако, при этом происходит ингибирование образования ТГ-ЛПОНП через подавление синтеза мРНК апо-белков [6-8].

Таким образом, пролонгированное несбалансированное питание, богатое ХС и НЖК способствует компенсаторному синтезу полиеновых кислот, что нашло своё подтверждение в увеличении пула олеиновой,

дигомо-γ-линоленовой, эйкозапентаеновой и арахидоновой кислот в липидах плазмы крови и печени. В то же время, синтезированные в печени *de novo* полиненасыщенные жирные кислоты не захватываются клетками периферических органов, что может быть следствием нарушения активного рецепторного транспорта ЖК в составе ЛПНП. В пользу этого факта свидетельствует выявленный в эксперименте дефицит n-3 и n-6 ПНЖК в эритроцитах при одновременном накоплении их в липидных фракциях плазмы крови. Маркером рецепторного нарушения блокады липопротеинов, транспортирующих полиеновые ЖК от печени к тканям других органов является увеличение ХС ЛПНП в сыворотке. Полученные данные позволяют расширить представление о роли алиментарных факторов в физиологии и патофизиологии клетки, модуляции метаболизма липидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (грант №11.G34.31.0010).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гонсалес Д.Е. (2008) *Вопр. питания*, **77**(3), 15-20.
2. Rise P., Eligini S., Ghezzi S., Colli S., Galli C. (2007) *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **76**, 363-369.
3. Boden G., Shulman G.I. (2002) *Eur. J. Clin. Invest.*, **32**(3), 14-23.
4. Fan J., Zhong L., Xu Z.J., Tia L.Y., Ding X.D., Li M.S., Wang G.L. (2003) *World J. Gastroenterol.*, **9**, 2045-2049.
5. Gibbons G.F., Wiggins D., Brown A.M., Hebbachi A.M. (2004) *Biochem. Soc. Trans.*, **32**, 59-64.
6. Fernandez M.L., West K.L. (2005) *J. Nutr.*, **135**, 2075-2078.
7. Oostervee M.H., van Dijk T.H., Tietge U.J., Boer T., Havinga R., Stellaard F., Groen A.K., Kuipers F., Reijngoud D.J. (2009) *PLoS One*, **4**(6). Published online June 26.2009.
8. Jump D.B. (2008) *Curr. Opin. Lipidol.*, **19**, 242-247.
9. Atshaves B.P., McIntosh A.L., Storey S.M., Landrock K.K., Kier A.B., Schroeder F. (2010) *Lipids*, **45**, 97-110.
10. Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Жукова Н.В. (2011) *Вопр. питания*, **80**(4), 19-24.
11. Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Гвозденко Т.А., Жукова Н.В. (2011) *Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*, **97**, 718-724.
12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe, 1986. 51 p.
13. Svetashev V.I., Vaskovsky V.E. (1972) *J. Chromatogr.*, **67**, 376-378.
14. Stransky K., Jursik T., Vitek A., Skorepa J. (1992) *J. High. Res. Chromatogr.*, **15**, 730-740.
15. Barrows B.R., Parks E.J. (2006) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **91**, 1446-1452.
16. Тумов В.Н. (2002) Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза, Алтус, М.

Поступила: 27. 02. 2012.

**MODIFICATION OF FATTY ACID COMPOSITION OF POLAR AND NEUTRAL LIPIDS OF BLOOD AND LIVER IN RAT IN CONDITIONS OF PROLONGED HIGH-FAT DIET**

*T.P. Novgorodtseva<sup>1</sup>, Yu.K. Karaman<sup>1</sup>, N.V. Zhukova<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration of SB RAMN - Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Russkaya ul., 73-g, Vladivostok, 690105 Russia; tel./fax: (423) 2345-502; e-mail: karaman@inbox.ru

<sup>2</sup>Institute of marine biology of name A.V. Zhirmunskogo of the Far East department of the Russian Academy of sciences, Vladivostok, Russia

<sup>3</sup>Far-East Federal University, Vladivostok, Russia

Studied the composition of fatty acids of polar and neutral lipids of plasma, erythrocytes and liver Wistar rats under prolonged high-fat diet. It was established that during long-term (90-180 days) in rats high-fat load is blocking the cells ligand-receptor active capture polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the low-density lipoprotein (LDL). This is confirmed by the accumulation of blood in LDL cholesterol and lipid fractions, esterified n-3 and n-6 PUFA (triacylglycerides, sterols esters, phospholipids), while the deficit these same fatty acids in the lipids of erythrocytes. In the liver under the influence of prolonged high-fat diet increased pool monoenic (18:1 n-9) and polyunsaturated (20:5 n-3, 20:3 n-6, 22:5 n-3) fatty acids. These data suggest that prolonged exposure of rats high-fat diet contributes to compensatory *de novo* synthesis of fatty acids in the liver. However, due to violations of the receptor active transport of fatty acids synthesized in the liver fatty acids are not captured by cells of the peripheral organs. Identified data allow us to expand the understanding of the role of nutritional factors in the physiology and pathophysiology of the cell, modulation of lipid metabolism.

**Key words:** lipids metabolism, fatty acid, cells of blood, liver, high-fat diet.