

GŁOWIAK G., RADYMSKA-WAWRZYNIAK K.

*Wpływ dożylniej infuzji heparyny na metabolizm osoczowych lipidów i lipoprotein u królików*

Effects of intravenous heparin injection on plasma lipids and lipoproteins metabolism in rabbits

Heparyna jest dobrze znanym i powszechnie stosowanym środkiem antykoagulacyjnym, stosowanym klinicznie już od 60 lat. Oprócz swoich właściwości obniżających krzepliwość krwi, heparyna znacząco wpływa na metabolizm lipidów i lipoprotein występujących w osoczu. Jej dożylna infuzja uwalnia do krążącej krwi szereg białek. Dwa z nich to enzymy lipolityczne: lipaza lipoproteinowa (LPL; EC 3.1.1.34) i wątrobowa lipaza trójglicerydowa (HTGL; EC 3.1.1.3), których fizjologicznym miejscem lokalizacji jest śródbłonek naczyń krwionośnych.

Celem badań była analiza i ocena wpływu pojedynczej, dożylniej infuzji heparyny (100  $\mu\text{m}.$ /kg masy ciała; roztwór 100  $\mu\text{m}.$ /ml soli fizjologicznej) na metabolizm osoczowych lipidów i lipoprotein u królików normolipidemicznych oraz z indukowaną dietetycznie hipercholesterolemią (6 tygodni żywienia paszą z 1% dodatkiem cholesterolu). Kontrolne grupy królików otrzymały ekwiwalentną dawkę soli fizjologicznej. Próbkę krwi pobierano przed oraz 15, 30, 60, 120 i 180 minut po iniekcji.

Suplementacja diety dodatkiem cholesterolu wykazuje przeciwstawny wpływ na dwa enzymy lipolityczne, uwalniane do krążącej krwi w wyniku dożylniej infuzji heparyny. Wpływ ten charakteryzuje się depresją lipazy lipoproteinowej i aktywacją wątrobowej lipazy trójglicerydowej. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa wygenerowana w następstwie bogatocholesterolowej diety masywna, silnie miazdżycorodna frakcja  $\beta$ -VLDL. Uwolnienie LPL i HTGL z ich fizjologicznych stref aktywności do krążącej krwi stymuluje interakcje pomiędzy enzymami i ich substratami, skutkiem czego jest natychmiastowa akceleracja wewnątrznaczyniowej lipolizy i wzrost poziomu osoczowych wolnych kwasów tłuszczowych. Wzrost stężenia WKT w osoczu krwi w następstwie indukcji lipolizy bodźcem heparynowym ma bardzo szerokie konsekwencje fizjologiczne i metaboliczne. Jedną z nich jest czasowa inhibicja aktywności acylotransferazy lecytyna:cholesterol i supresja systemu estryfikacji cholesterolu w osoczu. Dożylna administracja heparyny stymuluje hydrolizę osoczowych trójglicerydów. Zjawisko to może odgrywać bardzo istotną rolę w świetle najnowszych badań nad patogenezą miażdżycy i udziale trójglicerydów w tym procesie. Obniżaniu osoczowych trójglicerydów towarzyszy spadek ich poziomu we frakcjach  $\beta$ -lipoprotein ( $\beta$ -VLDL i LDL) oraz ich transfer do frakcji  $\alpha$ -lipoprotein (HDL). Iniekcja heparyny indukuje także proces hydrolizy osoczowych fosfolipidów. Spadek ich poziomu widoczny jest zarówno we frakcjach  $\alpha$ - jak i  $\beta$ -lipoprotein. Enzymem kluczowym dla tego procesu jest wątrobowa lipaza trójglicerydowa. Wpływ dożylniej infuzji heparyny na dystrybucję cholesterolu pomiędzy poszczególne frakcje lipoprotein jest bardzo ograniczony. Wydaje się, że może ona stymulować u normolipidemicznych królików transfer cholesterolu z frakcji HDL do LDL. W podsumowaniu należy podkreślić, że odpowiedź metabolizmu lipoprotein na pojedynczą, farmakologiczną dawkę heparyny ma charakter dwufazowy: bezpośrednio po jej iniekcji następuje akceleracja wewnątrznaczyniowej lipolizy i nasilenie przemian lipoprotein, później następuje osłabienie ich katabolizmu i zarysowują się tendencje powrotu do stanu wyjściowego.