

Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов.

Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Бутхашвили М.И., Васина Л.В.

Научно-клинический и образовательный Центр «Кардиология» Медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

Центр Атеросклероза и нарушений липидного обмена

Клиническая больница им. А.Г.Соколова ФМБА РФ

Абстракт

Обзор посвящен результатам клинических и экспериментальных исследований характеристик липопротеинов. Обсуждаются широко известные и новые доказательства связи между содержанием липопротеинов в плазме крови и частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Вместе с тем, анализируются данные исследований последних десятилетий, которые показали, что атерогенные и антиатерогенные свойства различных липопротеинов связаны не только с их содержанием в плазме крови, но и с их функциональной активностью и физико-химическими характеристиками. Описываемые в статье результаты многолетнего научного поиска по данной проблеме свидетельствуют о непреходящей актуальности холестериновой модели атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, атерогенные липопротеины, анти-атерогенные липопротеины.

Evolution of the knowledge about pro-and antiatherogenic properties of lipoproteins

Gurevich V.S., Urazgildeeva S.A., Buthashvili M.I., Vasina L.V.

Research and Clinical and Educational Center "Cardiology" of the Medical Faculty of St. Petersburg State University

Almazov Federal Blood Heart and Endocrinology Center

Center of atherosclerosis and lipid disorders

Sokolov Clinical Hospital, St. Petersburg

Abstract

The review describes results of clinical and experimental studies concern lipoprotein characteristics and shows relationship between lipoprotein's plasma concentration and the rate of cardiovascular morbidity and mortality. However, new studies data analysis demonstrated that not only concentration but functional activity and chemical characteristics of lipoproteins influence on atherosclerosis. In general, the results of many scientific studies show the relevance of cholesterol model of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, atherogenic lipoproteins, anti-atherogenic lipoproteins.

Введение.

Современные методы и подходы в области профилактики и лечения клинических осложнений атеросклероза опираются в основном на концепцию факторов риска, из которых ведущая роль отводится атерогенным нарушениям метаболизма липидов. Во главу угла, в течение многих лет ставилась, сохраняющая свое значение и сегодня, очевидная взаимосвязь между уровнем так называемых атерогенных липопротеинов (в первую очередь липопротеинов низкой плотности) и вероятностью сердечно-сосудистых событий, вызванных атеросклерозом. Вместе с тем, в течение последних нескольких десятилетий в результате многочисленных эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований были получены новые данные об этапах атерогенеза, не обязательно ассоциированных с количественными характери-

ками липидов плазмы крови. Существенный вклад в расширение знаний об атерогенных и антиатерогенных свойствах липопротеинов внесли клинико-фармакологические исследования гиполипидемических лекарственных препаратов. Кроме того, многолетние экспериментальные исследования выявили значительную гетерогенность липопротеинов. в частности, оказалось, что субфракции основных липопротеинов обладают разной функциональной активностью, не всегда связанной с тотальным уровнем липидов в плазме. Все это значительно изменило сегодняшние представления о роли липопротеинов в развитии атеросклероза и привело к попыткам обновления подходов к коррекции липидных показателей у пациентов с разным уровнем сердечно-сосудистого риска. в настоящем обзоре обсуждаются данные литературы по этой проблеме, в том числе и полученные его авторами.

Уровень липидов плазмы крови и сердечно-сосудистая заболеваемость.

Впервые эпидемиологическую значимость дислипидемии удалось выявить в результате Фремингемского исследования, которое послужило толчком к созданию общей теории факторов риска атеросклероза. Была обнаружена важная закономерность: уровень общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) имеют прямую, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) – обратную корреляционную связь с частотой ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

В «Исследовании 7 стран», проведенном в Японии, Италии, Греции, Голландии, Югославии, Финляндии и США эти данные были убедительно подтверждены. Выбор именно этих стран был не случайным – они существенно отличались друг от друга по частоте ИБС и по потреблению продуктов с высоким содержанием ХС. Оказалось, что средний уровень ХС в популяции прямо связан со смертностью от ИБС. Наиболее высокий средний популяционный уровень ХС крови был в то время у жителей Финляндии – 6,6 ммоль/л. Смертность при ИБС в этой стране в несколько раз превышала этот показатель в Японии, где средняя концентрация ХС составляла около 4,0 ммоль/л [2].

В программе MONICA показано, что средние уровни ХС в разных странах тесно связаны с распространенностью ИБС. Оказалось, что в странах, где средний уровень холестерина не превышает 4,5-5,0 ммоль/л, частота ИБС относительно невелика [3].

В исследование MRFIT, задачей которого было продемонстрировать значение модификации факторов риска для профилактики ИБС на популяционном уровне, период проспективного наблюдения составил более 10 лет. на основании результатов этого исследования, продемонстрировавшего на популяционной выборке, в 70 раз превышавшей Фремингемскую, прямую зависимость частоты ИБС от уровня общего ХС и ХС-ЛНП, были сформулированы положения о «целевых» уровнях липидов для эффективной профилактики ИБС. Расчетный коэффициент «атерогенности» А.Н.Климова, основанный на взаимоотношении липопротеинов плазмы до настоящего времени сохраняет свою диагностическую ценность [4]. на позициях достижения «целевых значений ХС-ЛНП» были основаны все, разработанные в дальнейшем рекомендации по терапии атерогенных дислипидемий, включая и Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [5].

Значение модифицированных липопротеинов в патогенезе атеросклероза.

В клинических, экспериментальных и морфологических исследованиях было неоднократно показано, что некоторые проатерогенные характеристики ЛНП присущи в большей степени их химиче-

ски модифицированным, в частности, окисленным формам.

Окислительная модификация ЛНП включает перекисное окисление липидов, образование конъюгированных диенов, модификацию АпоВ-100 и энзиматическое превращение фосфолипидной фосфатидилхолина в лизофосфатидилхолин [6].

Окисленные ЛНП (ок-ЛНП) стимулируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК), пролиферацию и инфильтрацию моноцитов в субэндотелий с последующим превращением их в макрофаги; увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул, стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, повышают коагуляционную активность эндотелия, индуцируя выделение им тканевого фактора и подавляя фибринолиз [7]. Исследования показали, что ок-ЛНП подавляют синтез NO в тромбоцитах, стимулируют их агрегацию, образование тромбосана А₂ и серотонина [8]. Выявлена зависимость экспрессии NO-синтетазы от степени окисления ЛНП [9]. Экспериментальные данные позволили предположить, что механизм ингибирования образования NO окисленными ЛНП основан на транслокации эндотелиальной NO-синтетазы из плазматической мембраны в другие субклеточные фракции. Существуют свидетельства того, что проатерогенные эффекты ок-ЛНП проявляются после проникновения нативных ЛНП в стенку сосудов, где они подвергаются перекислению [10, 11]. в литературе имеются данные о том, что ок-ЛНП играют существенную роль в активации системного воспаления, приводящей к дестабилизации атеросклеротической бляшки [12].

Проатерогенное действие ок-ЛНП неоднократно подтверждено в клинических исследованиях. Показано, что уровень ок-ЛНП в крови является независимым предиктором развития инфаркта миокарда (ИМ). Так, в исследовании с участием более трех тысяч пациентов риск ИМ у лиц с повышенным уровнем ок-ЛНП в крови был увеличен в среднем в 2 раза, а в верхнем квантиле их содержания риск развития ИМ был повышен почти в 6 раз [13]. Опубликованы данные о наличии высоко достоверной положительной корреляции между способностью к окислительной модификации ЛНП больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, и выраженностью коронарного атеросклероза [14]. в более поздних работах японских авторов продемонстрирована положительная корреляция уровня ок-ЛНП с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных сосудов при остром коронарном синдроме (ОКС) [15].

Считается, что резкий подъем содержания ок-ЛНП в крови при ОКС отражает нестабильность атеросклеротической бляшки и ее деструкцию [16]. Тем не менее, в крови постоянно присутствуют минимально модифицированные ЛНП (мм-ЛНП). Их концентрация в норме составляет около 0,02 % от общего количества ЛНП, но в условиях оксидатив-

ного стресса может возрастать до 5% [17,18]. Повреждающее действие мм-ЛНП предупреждается за счет быстрого захвата макрофагами и продукцией специфических антител (АТ). Однако в результате этого в стенке сосуда может развиваться локальная воспалительная реакция, способствующая дестабилизации атеросклеротической бляшки [18,19].

Денисенко А.Д. [20] выделил наиболее значимые проатерогенные свойства ок-ЛНП:

- 1) повышенный захват макрофагами, приводящий к их трансформации в пенистые клетки,
- 2) хемотаксичность в отношении моноцитов, что способствует привлечению новых клеток моноцитарно-макрофагального ряда в зону атеросклеротического поражения,
- 3) прямая цитотоксичность в отношении клеток эндотелия, ингибирование эндотелий-зависимой релаксации артерий,
- 4) увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, активация тромбообразования и подавление фибринолиза,
- 5) индукция аутоиммунного ответа с образованием АТ к ок-ЛНП.

Модифицированные липопroteины и аутоиммунные механизмы атерогенеза.

Впервые предположение о возможности модификации ЛНП в организме и приобретении ими в результате этого аутоантигенных свойств было высказано в начале 70-х годов А.Н.Климовым [21].

Единства в вопросе о патогенетическом значении выработки АТ против ок-ЛНП в настоящее время нет. Ок-ЛНП являются, безусловно, атерогенными, и при повышении их уровня можно закономерно ожидать повышения риска развития и прогрессирования атеросклероза. в этом случае формирование АТ против ок-ЛНП должно рассматриваться как механизм, направленный на элиминацию ок-ЛНП и предупреждение их негативных эффектов. Например, не было выявлено существенной разницы в титрах АТ к малондиальдегид-модифицированным ЛНП между пациентами с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом и здоровыми лицами [22]. у больных, перенесших процедуру баллонной коронаропластики, также не обнаружено достоверной разницы в содержании АТ к ок-ЛНП между пациентами с рестенозами и с проходимыми артериями [23]. Однако, по данным других литературных источников, повышенный титр АТ к ок-ЛНП, ассоциируется скорее с прогрессированием атеросклероза и даже рассматривается в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний [24-27]. Интересные результаты были опубликованы группой исследователей из Финляндии, определявших уровень АТ к ок-ЛНП у мужчин, принимавших участие в Helsinki Heart Study – 5-летнем исследовании по первичной профилактике ИБС с использо-

ванием гемфиброзила. Оказалось, что повышенный уровень АТ к ок-ЛНП является независимым фактором риска развития острого ИМ у мужчин среднего возраста с гиперлипидемией [28]. Аналогичные данные были получены R.Wu и соавт., наблюдавших 50-летних мужчин в течение 20 лет и отметивших повышенный риск развития ИМ и связанной с ним риск смерти у лиц с повышенным уровнем АТ к ок-ЛНП [29]. Наши собственные исследования выявили высокую корреляционную связь между ангиографически верифицированной степенью поражения коронарных артерий и титром АТ к ок-ЛНП [30]. Объяснение этому предложил Y.Shoenfeld, предположив, что при нормальном функционировании аутоиммунитета выработка АТ против некоторого количества ок-ЛНП с образованием иммунных комплексов приводит к их элиминации из кровотока. в том же случае, когда в силу чрезмерной активации перекисного окисления липидов или недостаточной степени антиоксидантной защиты окислительной модификации подвергается значительное количество ЛНП, выработка АТ носит неконтролируемый характер. в этих случаях происходит гиперпродукция АТ ок-ЛНП с повышенным аффинитетом, которые ускоряют развитие атеросклероза [31, 32]. Именно поэтому повышенный титр АТ к ок-ЛНП ассоциируется с ускоренным атеросклерозом и более тяжелым течением заболевания. Развивающаяся аутоиммунная реакция первоначально направлена на удаление из крови мм-ЛНП и, поэтому, содержание в плазме антител к ок-ЛНП находится в обратной зависимости от содержания самих модифицированных частиц [33].

Проатерогенные свойства липопroteина (а)

Липопrotein (а) [ЛП(а)] занимает особое место в семействе липопroteинов. Его функция в метаболизме липидов остается неясной, в то время как проатерогенные эффекты в настоящее время не вызывают сомнений. ЛП(а) можно представить как своеобразную генетическую модификацию ЛНП, так как основным отличием от последнего является присутствие в его надмолекулярной структуре гликопротеина Апо(а), белковая часть которого обладает частичной гомологией с плазминогеном [34]. Третичная структура Апо(а) имеет петлевидные образования, сходные с таковыми у плазминогена. Это позволяет Апо(а) конкурировать с плазминогеном за общие места связывания с фибрином и клеточной поверхностью, что лежит в основе тромбогенного действия ЛП(а) [35]. ЛП(а) обладает и прямым проатерогенным действием, так как, проникая в экстрацеллюлярный матрикс интимы, он участвует в активации моноцитов, опосредованной интегринами Мас-1, инициируя таким образом локальное воспаление сосудистой стенки [36]. Примечательно, что фосфолипиды, входящие в состав ЛП(а), способны подвергаться окислению подобно фосфолипидам ЛНП, что по результатам экспери-

ментальных исследований значительно усиливает проатерогенные эффекты ЛП(а) [37].

В нескольких крупных клинических исследованиях подтверждена связь повышенного содержания в крови ЛП(а) с ангиографически подтвержденным прогрессированием коронарного атеросклероза [38]. С использованием метода электронно-лучевой томографии выявлена зависимость частоты рестенозов при проспективном наблюдении пациентов, подвергшихся операции коронарного шунтирования от уровня Лп(а). После эндоваскулярного лечения риск развития кардиоваскулярных осложнений при повышенном уровне ЛП(а) увеличивается уже в течение первого года [39]. По мнению этих и других исследователей Лп(а) необходимо рассматривать как независимый фактор риска атеросклероза и предиктор сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС. Это мнение нашло свое отражение в последней редакции Европейских рекомендаций по лечению атерогенных дислипидемий, в которых указывается на необходимость тестирования уровня ЛП(а) для оценки степени кардиоваскулярного риска при атерогенных дислипидемиях [40].

Антиатерогенные свойства липопroteинов высокой плотности.

Представления об антиатерогенных свойствах ЛВП, подтвержденных результатами многочисленных исследований [41-44], также претерпевали значительные изменения в процессе их многолетнего изучения. Действительно, давно известно, что уровень ЛВП у больных с ИБС и другими клиническими проявлениями атеросклероза ниже, чем в среднем в популяции. Поэтому наличие гипоальфахолестеринемии относят к одному из наиболее значимых независимых факторов риска атеросклероза [45]. Кроме того, целый ряд других сердечно-сосудистых риск-факторов (ожирение, повышенный уровень триглицеридов, сахарный диабет, курение, малоподвижный образ жизни, высокое потребление простых углеводов) часто ассоциирован со сниженным уровнем ХС-ЛВП.

Эти представления об антиатерогенном действии ЛВП хорошо укладывались в теорию «обратного транспорта ХС». в соответствии с ней, циркулирующие в крови ЛВП захватывают избыток ХС из мембран клеток периферических тканей и транспортируют его в печень для окисления в желчные кислоты [46]. Сейчас известно, что кроме этого, ЛВП обладают антитромбогенными свойствами, активируют фибринолиз, тормозят пролиферацию ГМК, экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиоцитов и миграцию моноцитов из кровотока в интиму, активируют синтез NO эндотелием артерий [47].

Одним из наиболее важных функциональных эффектов ЛВП, оказывающих влияние на патогенез атеросклероза, является их антиоксидантное действие. Как было впервые показано в ра-

ботах А.Н.Климова, а затем подтверждено в многочисленных зарубежных публикациях, ЛВП предупреждают окисление ЛНП *in vivo* и таким образом препятствуют образованию перекисно-модифицированных ЛНП [48, 49].

Однако не всегда нормальный или даже повышенный уровень ХС-ЛВП ассоциируется с безусловной защитой от развития атеросклеротических изменений в артериях. Пул ЛВП в организме неоднороден. Традиционно выделяют более крупные сферические ЛВП, содержащие 3 молекулы АпоА-I и мелкие дисковидные, в составе которых лишь 2 молекулы АпоА-I [50]. В настоящее время получены новые данные о гетерогенности популяции ЛВП. В зависимости от размеров и плотности ЛВП подразделяют на 5 субпопуляций: 2b, 2a, 3a, 3b и 3c, существенно различающиеся по своим антиоксидантным и антиатерогенным свойствам [51]. Результаты исследований последних лет заставили начать пересмотр отношения к высокому содержанию ЛВП как к бесспорному антиатерогенному фактору. Недавно опубликованы данные о том, что уровень ХС-ЛВП не отражает количество циркулирующих частиц ЛВП, которое является более объективным показателем вазопротективного действия этой фракции липопroteинов, чем общее содержание в ней холестерина [52]. В настоящее время наметился возврат интереса к функциональной активности частиц ЛВП, которая может меняться в зависимости от особенностей их состава. Известно, что субпопуляции ЛВП могут существенно различаться по количеству и конформационным свойствам апопротеинов, а также по содержанию других белков и ферментов: лецитин-холестерин ацилтрансферазы, липопroteин-ассоциированной фосфолипазы А2, глутатион-селенопероксидазы и параоксоназы (ПОН) [53].

Именно ПОН определяет способность ЛВП препятствовать окислению ЛНП [54-56]. в организме человека этот фермент представлен в виде трех изоформ: ПОН1, ПОН2 и ПОН3, при этом доминирует активность ПОН1 [57]. Установлено, что сниженная активность ПОН1 ассоциируется с более высокой частотой ИБС [58], более выраженными изменениями в коронарных артериях [59], повышением риска развития ИМ и сердечно-сосудистой смертности [60, 61], а также связана с атерогенными изменениями комплекса интима-медия в каротидном бассейне [62]. в настоящее время имеется ряд исследований, в которых продемонстрирована зависимость активности ПОН от полиморфизма генов, кодирующих полипептидные последовательности изоформ этого фермента [63,64]. Вместе с тем данные о связи полиморфизма генов PON₁, с заболеваемостью и смертностью достаточно противоречивы. Так, в 2004 г. в Дании было проведено эпидемиологическое исследование 1932 лиц в возрасте от 47 до 93 лет, в результате которого было установлено, что продолжительность жизни гомозигот R192R по гену PON¹ меньше, чем у гомозигот

Q192Q, особенно среди женщин [65]. в то же время, результаты изучения генотипа PON1 1479 жителей Италии и Северной Ирландии показали, что среди лиц старшей возрастной группы преобладали носители аллеля R192, и большая продолжительность жизни была присуща гомозиготам R192R по гену PON₁ [66].

У пациентов с дислипидемиями, ожирением, сахарным диабетом, синтезируются функционально недостаточно активные ЛВП, не соответствующие в должной мере своей антиатерогенной роли [67]. Поскольку АпоА-I является основным белком в составе ЛВП, не исключено, что генетически обусловленные изменения в структуре этого апопротеина могут влиять на синтез тех или иных субпопуляций ЛВП, которые могут сильно различаться по функциональной активности. Попытки найти ассоциации различных полиморфизмов гена APOA1 с распределением липидов в плазме крови или развитием атеросклероза характеризуются выраженной вариабельностью результатов, полученных для различных популяций [68, 69]. В нескольких исследованиях была показана ассоциация вариантов гена APOA1 (-75)G/A и 83C/T с концентрацией АпоА-I и ХС-ЛВП, что свидетельствует в пользу того, что эти варианты могут вносить вклад в риск развития атеросклероза [70, 71]. Также известно, что у лиц с нонсенс-мутациями в гене APOA1 наблюдается пониженный уровень ЛВП и преждевременное развитие атеросклероза [72]. Поэтому изучение ассоциации генетических вариантов APOA1 может быть одним из критериев для формирования групп риска развития атеросклероза в конкретной популяции.

Гиполипидемическая терапия и антиатерогенные свойства липопротеинов.

Влияние гиполипидемической терапии не только на количественное содержание атерогенных липопротеинов в кровотоке, но и на их проатерогенные свойства имеет в настоящее время достаточно доказательств. в значительной степени это касается статинов. Наиболее выраженным эффектом статинов является достоверное снижение при их применении содержания модифицированных, чаще всего ок-ЛНП. Это эффект имеет место при использовании большинства статинов [73, 74]. в частности, показано, что лечение аторвастатином ассоциировано со снижением циркулирующих ок-ЛНП, которое коррелирует со степенью каротидного атероматоза независимо от того, подвергались пациенты или нет инвазивным вмешательствам [75]. Оказалось также, что подобным эффектом обладает и ингибитор абсорбции холестерина в стенке кишечника – эзетимиб. Совместное использование эзетимиба со статином приводило не только к существенному усилению гиполипидемического эффекта, но и к достоверному снижению уровня ок-ЛНП по сравнению с монотерапией стати-

ном. Изменения ок-ЛНП в этом исследовании положительно коррелировали не только с общим количеством циркулирующих ЛНП, но и с содержанием «больших» частиц ЛНПН. Подобной корреляции не обнаружили в отношении малых плотных ЛНП (мп-ЛНП), несмотря на имеющиеся указания на проатерогенные свойства последних [76]. Розувастатин, как оказалось, влияет на липопротеин-ассоциированную фосфолипазу А2, не изменяя, однако, содержания и активности антиатерогенного фермента ПОН1 [77]. на активность ПОН, как видно из исследований других авторов, положительное влияние оказывают представители другого класса гиполипидемических препаратов – фибраты. Так, было показано, что 12 недель лечения дислипидемии фенофибратом приводит не только к существенному снижению уровня триглицеридов, но и заметно увеличивает активность ПОН1, которая позитивно коррелирует с уровнем ЛВП и ассоциирована с полиморфизмом кодирующих ПОН1 генов [78]. Сходные результаты были получены и при использовании других фибратов [79]. По данным экспериментальных исследований можно предположить, что эффект фибратов на активацию синтеза ПОН1 не связан, в отличие от гиполипидемического эффекта, с экспрессией рецепторов PPAR-альфа и, возможно, обладает разнонаправленным действием со статинами [80].

Что касается влияния гиполипидемической терапии на антиатерогенные характеристики ЛВП, результаты последних клинических исследований препаратов, повышающих содержание холестерина в ЛВП, в частности, торсетрапиба и дальсетрапиба, позволили ряду исследователей высказать сомнение в существовании прямой зависимости между уровнем ХС-ЛВП, достигнутым под действием этих лекарственных средств, и снижением сердечно-сосудистого риска. После данных исследований окончательно сформировалось мнение о том, что наиболее важными компонентами, определяющими несомненные антиатерогенные эффекты ЛВП, являются их нелипидные составляющие, а также физико-химические свойства частиц [81].

Неоднозначными остаются до настоящего времени результаты исследований препаратов никотиновой кислоты, наиболее сильно увеличивающих уровень ХС-ЛВП [82]. Часть этих исследований еще не закончилась, однако предположение о том, что поиск препаратов, влияющих на антиатерогенные свойства ЛВП, следует вести в направлении, связанном с модификацией их функциональной активности, заслуживают внимания.

Заключение

Данные клинических и экспериментальных исследований, посвященных изучению характеристик липопротеинов, которые определяют их значение в атерогенезе, позволяют в настоящий момент сформулировать несколько очевидных поло-

жений, способствующих оптимизации практических подходов к профилактике и лечению атеросклероза.

Основополагающим является положение о высокой степени атерогенности ЛНП, которая напрямую связана с их повышенным содержанием в крови. Поэтому достижение целевых значений ХС-ЛНП у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска можно считать наиболее важным компонентом лечения клинических проявлений атеросклероза. Не следует оставлять без внимания и показатели содержания ХС-ЛНП крови у пациентов умеренного и низкого риска. Поддержание необходимого уровня ХС-ЛНП у таких пациентов достигается в основном за счет немедикаментозных методов, но не исключает и фармакотерапию.

В настоящее время можно считать доказанным, что атерогенность ЛНП в значительной степени связана с их химической модификацией *in vivo*. Перекисленные ЛНП могут формироваться как при избыточном, так и при нормальном содержании их в крови в условиях оксидативного стресса, вызванного сопутствующими заболеваниями или патологическими состояниями. Примечательно, что наиболее широко применяющиеся гиполипидемические препараты вызывают не только снижение общего уровня ЛНП, но и способствуют уменьшению пула их атерогенно модифицированных молекул. в то же время сохраняется необходимость получения дополнительных доказательств эффективности медикаментозной коррекции уровня ЛП(а) и мп-ЛНП для снижения частоты сосудистых событий в крупных многоцентровых исследованиях.

Вторым важным результатом многолетнего изучения связи метаболизма липидов и частоты кардиоваскулярных событий стало, во-первых, под-

твержденное протективное антиатерогенное действие ЛВП, а, во-вторых, понимание того, что оно зависит не только, и не столько от содержания ЛВП в крови, но в значительной степени от функциональной активности белковых компонентов этих надмолекулярных частиц. По этой причине, несмотря на существование популяционных норм содержания ЛВП в крови здоровых людей, достижение целевых значений ХС-ЛВП при антиатерогенной терапии не рекомендуется, так как в настоящее время нет полноценных доказательств корреляции между достигнутым в результате терапии увеличением уровня ЛВП и снижением сердечно-сосудистого риска.

Третьим важным достижением современных знаний о роли липидов в атерогенезе, стали результаты последних исследований, свидетельствующие о гетерогенности семейства атерогенных липопротеинов. Это позволило, в частности, дать оценку значения ЛП(а) как независимого предиктора сердечно-сосудистых событий у пациентов очень высокого риска, а также выдвинуть дискуссионное положение о том, что в ряде случаев в качестве критерия эффективности гиполипидемической терапии можно использовать не целевые уровни ХС-ЛНП, а процент снижения их базальных значений.

В целом современное состояние нашего понимания атерогенных и антиатерогенных характеристик липопротеинов находится на достаточном уровне для формирования адекватных методов профилактики и лечения атеросклероза и, в то же время, предоставляет широкие возможности для дальнейшего развития «холестериновой» и «липопротеиновой» моделей атеросклероза Н.Н. Аничкова и А.Н.Климова.

Список литературы.

1. Kannel W.B., Dawber T.R., Friedman G.D. et al. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study // *Ann. Intern. Med.* – 1964. – Vol. 61. – P. 88 – 899.
2. Keys A., Aravanis C., Blackburn H.W. et al. Epidemiologic studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries // *Acta Med. Scand.* – 1967. – Vol. 460. – Suppl. – P. 1 – 392.
3. Gostynski M., Gutzwiller F., Kuulasmaa K. et al. Analysis of the relationship between total cholesterol, age, body mass index among males and females in the WHO MONICA Project // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28. – № 8. – P. 1082 – 1090.
4. Stamler J., Neaton J.D. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)--importance then and now // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300. – № 11. – P.1343 – 1345.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, Российские рекомендации, V пересмотр, Москва 2012 г.
6. Yang C.Y., Raya J.L., Chen H.H. et al. Isolation, characterization and functional assessment of oxidatively modified subtraction of circulating low-density lipoproteins // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol.23. – № 6. – P.1083 – 1090.
7. Martens A., Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: Antagonists in atherothrombosis // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – № 12. – P. 2073 – 2084.
8. Chen L.G., Mehta P., Mehta I.L. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase, protein expression in human platelets; relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function // *Circulation.* – 1996. – Vol.93. – № 9. – P. 1740 – 1746.
9. Liao J.K., Shih W.S., Lee W.Y., Clark S.L. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – № 1. – P.319 – 324.

10. Alp NJ, Cannon KM. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular diseases // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – № 3. – P. 413 – 420.
11. Zimmermann K, Opitz N, Dedio J. et al. NOSTRIN: a potent modulating nitric oxide release and subcellular distribution of endothelial nitric oxide synthase // *PNAS.* – 2002. – Vol. 99. – № 26. – P. 17167 – 17172.
12. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells. Relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95. – № 9. – P. 877 – 884.
13. Shimada K, Mokuno II, Matsunaga I. et al. Predictive value of circulating oxidized LDL for cardiac events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease // *Diabetes care.* – 2004. – Vol. 27. – № 3. – P. 843 – 844.
14. Nilsson J, Regnstrom J, Frostegard J, Stico A. Lipid oxidation and atherosclerosis // *Herz.* – 1992. – Vol. 17. – № 5. – P. 263 – 269.
15. Ebara S, Ueda M, Naruko T. et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – № 15. – P. 1955 – 1960.
16. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW. et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2003. – Vol. 41. – № 3. – P. 360-370.
17. Ebara S, Ueda M, Naruko T. et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – № 15. – P. 1955 – 1960.
18. Nishi K, Itabe H, Uno M. et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – № 10. – P. 1649 – 1654.
19. Torzewski M, Shaw PX, Han K.-R. et al. Reduced in vivo aortic uptake of radiolabeled oxidation-specific antibodies reflects changes in plaque composition consistent with plaque stabilization // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – № 12. – P. 2307 – 2713.
20. Денисенко АД. Модифицированные липопротеины и атеросклероз / Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. – н/ред. Климова АН, Шляхто ЕВ. // С.-Петербург. – Мед. литература. – 2006. – С. 13 – 33.
21. Климов АН. Иммунобиохимические механизмы развития атеросклероза // Вестник АМН СССР. – 1974. – Том 29. – № 2. – С. 29 – 36.
22. Boullier A, Hamon M, Walters-Laporte E. et al. Detection of autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins and of IgG-bound low density lipoproteins in patients with coronary artery disease // *Clin. Chim. Acta.* – 1995. – Vol. 238. – № 1. – P. 1 – 10.
23. Eber B, Schumacher M, Tatzber F. et al. Autoantibodies to oxidized low density lipoproteins in restenosis following coronary angioplasty // *Cardiology.* – 1994. – Vol. 84. – № 4-5. – P. 310 – 315.
24. Erkkilä A.T., Nrieh O, Lehto S. et al. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – № 1. – P. 204 – 209.
25. Hultbe J, Bokemark L, Fagerberg B. Antibodies to Oxidized LDL in Relation to Intima-Media Thickness in Carotid and Femoral Arteries in 58-Year-Old Subjectively Clinically Healthy Men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – № 1. – P. 101 – 107.
26. Monaco C, Crea F, Nicoli G. et al. Antibodies against Oxidized Low-Density Lipoproteins in patient with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease; pathological implications // *Europ. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – № 17. – P. 1572 – 1577.
27. Vaarala O. Autoantibodies to modified LDLs and other phospholipid-protein complexes as a marker of cardiovascular disease // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247. – № 3. – P. 381 – 384.
28. Puuronen M, Manittari M, Manninen V. et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein predicting myocardial infarction // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154. – № 22. – P. 2605 – 2609.
29. Wu R, Nityanand S, Berglund L. et al. Autoantibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – № 11. – P. 3159 – 3163.
30. Уразгильдеева СА, Титков АЮ, Васина ЛВ. и др. Степень коронарной обструкции и уровень антител к атерогенным липопротеидам у больных ишемической болезнью сердца. // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83. – № 9. – С. 10 – 13
31. Shoenfeld Y, Shorer Y, Harats D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease // *Trends Immunol.* – 2001. – Vol. 22. – № 6. – P. 293 – 295.
32. Shorer Y, Pauletto P, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and Autoimmunity / *Handbook of Systemic Autoimmune Disease. Volume 1/ The Heart in Systemic Autoimmune Disease.* A Doria and P. Pauletto, editors // 2004. – P. 89 – 95.
33. Климов АН, Денисенко АД. о роли иммунных комплексов липопротеидов – антител в атерогенезе // Успехи совр. биологии. – 1988. – Т. 106. – Вып. 2. – № 5. – С. 279 – 289.
34. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2005. – Vol. 7. – № 5. – P. 389 – 395.
35. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – № 12. – P. 2219 – 2226.
36. Sotiriou SN, Orlova VV, Al-Fakhri N. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20. – № 3. – P. 559 – 561.
37. Tsimikas S, Lau HK, Han KR. et al. Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – № 25. – P. 3164 – 3170.
38. Lima LM, Carvalho MG, Loures-Vale AA. et al. Increased serum levels of lipoprotein(a) correlated with the severity of coronary artery disease in patients submitted to angiography // *Arch. Bras. Cardiol.* – 2006. – Vol. 87. – № 3. – P. 260 – 266.
39. Ежов МВ. Возможности снижения риска коронарных осложнений у больных стабильной стенокардией после чрескожных коронарных вмешательств // Российские медицинские вестн. – 2008. – Том 13. – № 3. – С. 62 – 67.
40. ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemias // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 217S. – P. 1 – 44.
41. Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA. et al. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein A-I // *Nature.* – 1991. – Vol. 353. – № 6341. – P. 265 – 272.
42. Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease // *Lancet.* – 1975. – № 1. – P. 16 – 19.
43. Климов АН, Петрова-Маслакова ЛГ. Взаимодействие липопротеидов высокой плотности и их подфракций с интимой аорты человека, пораженной атеросклерозом // Вopr. мед. химии. – 1982. – Т. 28. – № 2. – С. 122 – 125.
44. Климов АН, под ред. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца // Ленинград. – Медицина. – 1989.
45. Schaefer JR. HDL level or HDL function as the primary target in preventive cardiology // *Herz* – 2012. – Vol. 37. – № 5. – P. 51-55.
46. Roheim PS. Atherosclerosis and lipoprotein metabolism: role of reverse cholesterol transport // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 57. – № 5. – P. 3 – 10.
47. Климов АН. Антиатерогенная функция липопротеинов высокой плотности / Атеросклероз, проблемы патогенеза и терапии. н/ред. Климова АН, Шляхто ЕВ. // С.-Петербург. – Мед. литература. – 2006. – С. 34 – 53.
48. Klimov AN, Gurevich VS, Nikiforova AA. et al. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo // *Atherosclerosis.* – 1993. – Vol. 100. – № 1. – P. 13 – 18.
49. Hayek T, Oiknine J, Danker G. et al. HDL apolipoprotein A-I attenuates oxidative modification of low density lipoprotein: studies in transgenic mice // *Europ. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1995. – Vol. 33. – № 10. – P. 721 – 725.
50. Silva RA, Huang R, Morris J. et al. Structure of apolipoprotein A-I in spherical high density lipoproteins of different sizes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – № 34. – P. 12176 – 12181.
51. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – № 10. – P. 1881 – 1888.
52. Cromwell WC. High density lipoprotein associations with coronary heart disease: Does measurement of cholesterol content give the best result? // *J. Clin. Lipidol.* – 2007. – Vol. 1. – № 1. – P. 57 – 64.
53. Navab M, Ananthramaiab GM, Reddy ST. et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL // *J. Lipid. Res.* – 2004. – Vol. 45. – № 6. – P. 993 – 1007.
54. Cao H, Girard-Globa A, Berthezene F. et al. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q/R genetic polymorphism // *J. lipid. Res.* – 1999. – Vol. 40. – № 1. – P. 133 – 139.
55. Soran H, Younis NN, Barton-Menys V. et al. Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2009. – Vol. 20. – № 4. – P. 265 – 274.
56. Podrez EA. Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2010. – Vol. 37. – № 7. – P. 719 – 725.
57. Seo D, Goldschmidt-Clermont P. The paraoxonase gene family and atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P. 182 – 187.
58. Mobamad RH, Mobamad RH, Karam RA. et al. The relationship between paraoxonase 1-192 polymorphism and activity with coronary artery disease // *Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 43. – № 6. – P. 553 – 558.
59. Graner M, James RM, Kabri J. et al. Association of Paraoxonase-1 activity and concentration with angiographic severity and extent of coronary artery disease // *J. Amer. Coll. Cardiol. Foundation.* – 2006. – Vol. 47. – № 12. – P. 2429 – 2435.
60. van Himbergen TM, van der Schouw YT, Voorbij HA. et al. Paraoxonase (PON1) and the risk for coronary heart disease and myocardial infarction in a general population of Dutch women // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 199. – № 2. – P. 408 – 414.
61. Regieli JJ, Jukema JW, Doevendans PA. et al. Paraoxonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease: impact of a high-density lipoprotein-bound antioxidant in secondary prevention // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – № 14. – P. 1238 – 1245.
62. Chen X, Wu Y, Liu L. et al. Relationship between high density lipoprotein antioxidant activity and carotid arterial intima-media thickness in patients with essential hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2010. – Vol. 32. – № 1. – P. 13 – 20.
63. Humbert R, Adler DA, Distche C.M., The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism // *Nat. Genet.* – 1993. – Vol. 3. – № 1. – P. 73 – 76.
64. Bub A, Barth SW, Watzl B. et al. Paraoxonase 1 Q192R (PON1-192) polymorphism is associated with reduced lipid peroxidation in healthy young men on a low-carotenoid diet supplemented with tomato juice // *Br. J. Nutr.* – 2005. – Vol. 93. – № 3. – P. 291 – 297.
65. Christiansen L, Bathum L, Frederiksen H. et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and survival // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 12. – № 10. – P. 843 – 847.
66. Rea LM, McKeown PP, McMaster D. et al. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis // *Exp. Gerontol.* – 2004. – Vol. 39. – № 4. – P. 629 – 635.
67. Kontush A, Chapman MJ. Functionally Defective High-Density Lipoprotein: A New Therapeutic Target at the Crossroads of Dyslipidemia, Inflammation, and Atherosclerosis // *Pharmacological Reviews.* – 2006. – Vol. 58. – № 3. – P. 342 – 374.

68. Oppert J.M., Fumeron F., Moreel J.F. et al. Association of a DNA polymorphism of the apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster with hypertriglyceridemia in obese people // Intern. J. Obesity. – 1992. – Vol.16. – № 1. – P. 891 – 896.
69. Wang X.L., Badenhop R., Humpbrey K.E. et al. New MspI polymorphism at +83 bp of the human apolipoprotein AI gene: association with increased circulating high density lipoprotein cholesterol levels // Genetic Epidemiology. – 1996. – Vol.13. – № 1. – P. 1 – 10.
70. Padmaja N., Ravindra Kumar M., Adithan K. Association of polymorphisms in apolipoprotein A1 and apolipoprotein B genes with lipid profile in Tamilian population // Indian Heart J. – 2009. – Vol. 61. – № 1. – P. 51 – 54.
71. Мирошникова В.В., Родыгина Т.И., Демина Е.П. и др. Ассоциации генетических вариантов апопротеина А-1 с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга // Экологическая генетика. – 2010. – Том 8. – № 2. – С. 24 – 28.
72. Matsunaga T., Hiasa Y., Yanagi H. et al. Apolipoprotein A-I deficiency due to a codon 84 nonsense mutation of apolipoprotein A-I gene // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1991. – Vol. 88. – № 7. – P. 2793 – 2797.
73. Verreth W., De Keyser D., Davey P.C., Geeraert B., Mertens A., Herregods M.C., Smith G., Desjardins F., Balligand J.L., Holvoet P. Rosuvastatin restores superoxide dismutase expression and inhibits accumulation of oxidized LDL in the aortic arch of obese dyslipidemic mice // Br. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 151. – № 3. – P. 347 – 355.
74. Гуревич В.С., Уразильдева С.А., Шатилина Л.В. и др. Изменение уровней антител к окисленным липопротеидам при применении аторвастатина у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе // Кардиология. – 2004. – Том 44. – № 4. – С. 76 – 77.
75. Kouglis S., Skopelitis E., Gialernios T. et al. Atorvastatin therapy is associated with improvement of oxidized low-density lipoprotein cholesterol levels, which correlates with the degree of stenosis in patients with carotid atheromatosis with and without prior angioplasty // Int. Angiol. – 2010. – Vol. 29. – № 4. – P. 338 – 347.
76. Uemura Y., Watarai M., Isbii H. et al. Atorvastatin 10 mg plus ezetimibe 10mg compared with atorvastatin 20 mg: impact on the lipid profile in Japanese patients with abnormal glucose tolerance and coronary artery disease // Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – № 1. – P. 50 – 56.
77. Agouridis A.P., Tsimibodimos V., Filippatos T.D. et al. The effects of rosuvastatin alone or in combination with fenofibrate or omega 3 fatty acids on inflammation and oxidative stress in patients with mixed dyslipidemia // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – Vol.12. – № 17. – P. 2605 – 2611.
78. Phuntuwate W., Sutbisang C., Koanantakul B. et al. Effect of fenofibrate therapy on paraoxonase status in patients with low HDL-C levels // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 196. – № 1. – P. 122 – 128.
79. Paragh G., Seres I., Harangi M. et al. Ciprofibrate increases paraoxonase activity in patients with metabolic syndrome // British J. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 6. – № 61. – P. 694 – 701.
80. Goudard C., Koum-Besson N., Barouki R., Morel Y. Opposite Regulation of the Human Paraoxonase-1 Gene PON-1 by Fenofibrate and Statins // Mol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 63. – № 4 – P. 945 – 956.
81. Voight B.F., Peloso G.M., Orbo-Melander M. et al. Plasma HDL cholesterol and risk of – myocardial infarction: a mendelian randomisation study // The Lancet Published Online May 17. – 2012. – DOI:10.1016/S0140-6736(12)60312-2.
82. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – № 24 – P. 2255 – 2267.

Роль секреторной фосфолипазы A2 в развитии атеросклероза.

Каминный А. И., Павлунина Т. О., Шувалова Ю. А., Коротаева А.А.
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Абстракт

В настоящее время активно изучается роль воспаления в этиологии и патогенезе атеросклероза. В ряде работ было показано, что развитие атеросклероза ассоциировано с циркулирующими про-тивовоспалительными маркерами, среди которых наименее изученным является секреторная фосфолипаза A2 (секФЛА2). Имеющиеся в литературе сведения указывают на то, что высокий уровень секФЛА2 является предиктором возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС и стабильными формами ИБС. Помимо концентрации секреторной фосфолипазы A2 группы IIA (секФЛА2-IIA), важное значение имеет и ее активность, также считающаяся предиктором возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов. Тем не менее, данные разных работ часто носят противоречивый характер, поэтому в обзоре описана биологическая роль секФЛА2 и систематизированы результаты имеющихся на данный момент клинических исследований.

Ключевые слова: секреторная фосфолипаза A2 группы IIA, атеросклероз коронарных артерий.

Secretory phospholipase A2 and the development of atherosclerosis.

Kaminnyi A.I., Pavlunina T.O., Shuvalova Y.A., Korotaeva A.A.

Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

It is well known that inflammation plays an important role in the etiology and pathogenesis of atherosclerosis. At the present time one of the inflammatory markers secretory phospholipase A2 (secPLA2) is actively investigated. The published data indicate that a high level of secPLA2 group IIA (secPLA2-IIA) is a predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. In addition to the concentration of secPLA2-IIA the activity of secPLA2 is also a predictor of adverse cardiovascular events. However published studies are contradictory and therefore in this review the clinical trials results systematization has done.

Keywords: secretory phospholipase A2 group IIA, coronary atherosclerosis.

Атеросклероз – это сложный патофизиологический процесс, в основе которого лежит нарушение липидного обмена, сопровождающееся модификацией липопротеидов, и хроническое воспаление, запускающее целый ряд патологических процессов. Важная роль воспаления подтверждается наличием циркулирующих в крови провоспалительных маркеров, повышенный уровень которых ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Одним из таких маркеров является фосфолипаза A2 – фермент, относящийся к классу гидролаз и играющий центральную роль в метаболизме фосфолипидов. Фосфолипаза A2 катализирует sn-2 эфирные связи глицерофосфолипидов. Семейство фосфолипаз A2 состоит из секреторных ферментов, выделяющихся в плазму и во внеклеточное пространство, и цитозольных, локализованных в цитоплазме клеток. Секреторная фосфолипаза A2 группы IIA (секФЛА2-IIA), являющаяся одним из ферментов семейства фосфолипаз A2, секретируется в ответ на провоспалительные стимулы и вовлечена в различные физиологические и патологические процессы. СекФЛА2-IIA играет важную роль

на разных стадиях воспаления. При воспалительных процессах, вызванных бактериями, секФЛА2-IIA участвует в первичной защите организма от этих патогенных микроорганизмов [1]. Показано, что у пациентов с бактериальными инфекциями в сыроворотке крови содержится высокая концентрация секФЛА2-IIA [2]. Наличие активности секФЛА2-IIA в слезах или семенной плазме, которые могут вступить в контакт с бактериальными патогенами, также предполагает первичные антибактериальные свойства этих ферментов. Кроме того, в ряде исследований in vitro и in vivo показано, что ключевая роль секФЛА2-IIA заключается и в развитии атеросклероза, так как она, по-видимому, играет важную роль в качестве неотъемлемого модулятора на нескольких этапах атерогенеза. в артериальной стенке секФЛА2-IIA может оказывать проатерогенные эффекты по нескольким механизмам [3]. СекФЛА2-IIA способствует модификации липопротеидов низкой плотности (ЛНП), так как фосфолипиды, входящие в их структуру могут являться для нее субстратом. Было показано, что секФЛА2-IIA способна гидролизовать фосфолипиды ЛНП, нахо-