

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. Kouglialis 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 РКНИК 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-

дятся как в плазме крови, так и будучи локализованной на протеогликанах [4-8]. в результате такого гидролиза образуются меньшие по размеру и более плотные частицы ЛНП, которые, в отличие от нативных ЛНП, могут образовывать агрегаты или сливаться друг с другом [9-11]. Агрегированные или слившиеся частицы ЛНП взаимодействуют с молекулой протеогликана более плотно, чем единичные частицы ЛНП [11,12]. в результате такие частицы ЛНП удерживаются во внеклеточном матриксе более длительное время, что способствует развитию липидных пятен. Кроме того, модифицированные ЛНП могут захватываться макрофагами посредством связывания со скэвенджер-рецептором. Такой путь захвата ЛНП макрофагами приводит к аккумуляции содержащихся в них липидов в меди артерий, формированию пенистых клеток и началу атерогенеза [9, 13,14].

В отличие от ЛНП, антиатерогенные липопротеиды высокой плотности (ЛВП) в норме не расщепляются секФЛА2-IIA, однако при определенных условиях ЛВП, подобно ЛНП, также могут подвергаться модификации. Показано, что ЛВП, полученные из плазмы крови пациентов во время острой фазы воспаления, намного лучше подвергаются гидролизу секФЛА2-IIA, чем ЛНП [7]. Модификация ЛВП приводит к нарушению их функции и метаболизма [15]. Во время острой фазы воспаления уровень ЛВП в плазме крови может понизиться, что, отчасти, может быть вызвано увеличением уровня циркулирующей секФЛА2-IIA. в пользу этого предположения свидетельствуют данные экспериментального исследования, в котором повышенная экспрессия секФЛА2-IIA у трансгенных мышей даже в отсутствие системного воспаления приводила к уменьшению количества циркулирующих ЛВП за счет увеличения скорости катаболизма аполипопротеина А-1 и эфиров холестерина [16, 17]. Нативные ЛВП способны предохранять ЛНП от окисления [18], в то время как модифицированные ЛВП утрачивают эту способность под влиянием секФЛА2-IIA [19]. Исходя из этого, секФЛА2-IIA может претендовать на роль одного из ведущих ферментов в модификации липопротеидов, накопление которых в стенке сосуда ведет к развитию атеросклеротических поражений [15, 20, 21].

СекФЛА2-IIA находится в основном в гладкомышечных клетках нативных человеческих артерий [22,23], в то же время, в атеросклеротических бляшках фермент обнаруживается в липидном ядре, в богатых макрофагами участках и во внеклеточном матриксе поврежденной интимы и, кроме того, секФЛА2-IIA имеет тесную пространственную связь с коллагеновыми волокнами [22]. Экспрессия секФЛА2-IIA в этих клетках регулируется *in vitro* несколькими цитокинами, присутствующими в атеросклеротических бляшках больных атеросклерозом, в том числе интерлейкином-1 β , фактором некроза опухоли- α и интерфероном [24-27].

Результаты, полученные на моделях живот-

ных, свидетельствуют, что провоспалительная секФЛА2-IIA участвует в развитии атеросклеротической бляшки. Для этого были использованы трансгенные мыши с повышенной экспрессией секФЛА2-IIA макрофагами, являющимися основными поставщиками секФЛА2-IIA в атеросклеротической бляшке [29]. у этих экспериментальных животных наблюдалось интенсивное развитие атеросклеротических поражений сосудов вне зависимости, содержались ли они на атерогенной диете, или принимали обычную пищу [28]. Более того, на модели этих животных было показано увеличение в 2,3 раза размера атеросклеротического поражения и количества коллагена в бляшке по сравнению с контрольными животными, не экспрессирующими секФЛА2-IIA [30]. Патоморфологический анализ атеросклеротической бляшки в данном исследовании выявил увеличение инфильтрата макрофагами в поражениях у мышей с повышенной секФЛА2-IIA активностью. в то же время, другие изменения, такие как апоптоз, некроз, увеличение количество Т-лимфоцитов, не были выявлены. Исходя из этих данных, авторы сделали заключение, что секФЛА2-IIA является одним из регуляторов развития атеросклеротического поражения и влияет на увеличение количества коллагена. Аналогичным свойством аккумуляции коллагена и образования фиброзной ткани бляшки обладает лизофосфатидилхолин, продукт секФЛА2-IIA. Отсутствие рецептора для лизофосфатидилхолина у трансгенных мышей приводило к значительному снижению количества депонированного коллагена в бляшке при развитии атеросклероза [31]. Лизофосфатидилхолин, связываясь со своим рецептором, запускает различные сигнальные механизмы в клетках проатерогенной интимы, что вызывает такие клеточные ответы, как хемотаксис, пролиферацию, провоспалительную активность и образование пенистых клеток. Таким образом, секФЛА2-IIA вовлечена в развитие атеросклеротической бляшки, как прямо, так и опосредованно при помощи продукта ее реакции лизофосфатидилхолина.

Несмотря на то, что определенный вклад в атерогенез вносит все семейство фосфолипазы А2, измерение ее концентрации в крови ограничено определением только уровня изофермента секФЛА2-IIA. Высокий уровень секФЛА2-IIA считается предиктором возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильными формами стенокардии [32] и ее нестабильными формами [33]. Помимо концентрации секФЛА2-IIA, немаловажное значение имеет и ее активность, также считающаяся предиктором возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов.

Важное значение уровня секФЛА2-IIA в определении дальнейшего прогноза удалось показано Kugiyama и соавт. у пациентов с острым коронарным синдромом [33]: концентрация секФЛА2-IIA была достоверно выше у пациентов с нестабиль-

ной стенокардией по сравнению с больными со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) и контрольной группой. При помощи многофакторного анализа авторы определили, что концентрация секФЛА2-IIA является независимым предиктором возникновения повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией независимо от других факторов риска, включая уровень С-реактивного белка (СРБ).

В исследовании GRACE из глобального регистра острых коронарных событий, в которое было включено 446 больных с острым коронарным синдромом (ОКС), было выявлено, что активность секФЛА2 была связана с риском смерти и инфаркта миокарда (ИМ) в течение 7-месячного периода наблюдения [34]. Активность секФЛА2 положительно коррелировала с уровнем СРБ и концентрацией секФЛА2, которая в данном исследовании не была независимым предиктором возникновения повторных коронарных событий.

Эти результаты подтвердились в исследовании FAST-MI, в которое было включено около 1029 пациентов [35]. Повышение уровня активности секФЛА2 было связано с риском смерти от всех причин, повторного ИМ, инсульта, и эта связь сохранилась после поправки с учетом известных факторов риска, СРБ, и лечения, включая статины. в совокупности эти результаты подтверждают роль активности секФЛА2 в прогнозировании неблагоприятного исхода у больных с ОКС.

Аналогичные данные, подтверждающие важную роль секФЛА2 в прогнозе заболевания, были получены и в исследованиях со стабильными формами ИБС. Первое небольшое исследование (142 пациента) включало пациентов с ангиографически подтвержденной стабильной ИБС [36]. Концентрация секФЛА2-IIA была выше у больных, чем у лиц контрольной группы (93 человека). Кроме того, повышение уровня секФЛА2 было независимо связано с неблагоприятными событиями (коронарная смерть, ИМ, коронарная реваскуляризация).

В другое исследование включены стабильные коронарные пациенты (247 больных), перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). в течение двухлетнего периода наблюдения, повышенный уровень секФЛА2 после ЧКВ, курение и сахарный диабет, были независимыми факторами риска для последующих коронарных событий у пациентов с ИБС [37].

Крупнейшее исследование, в котором обратились к прогностической значимости секФЛА2 в условиях стабильной ИБС, было исследование REACE [38]. Авторы обнаружили, что после многофакторного анализа, которое включало уровни липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) и СРБ, повышение уровня активности секФЛА2 было независимо связано с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта. Активность секФЛА2 умеренно коррелировала с уровнем СРБ ($r=0,26$, $p<0,001$) и отсутство-

вала корреляция с уровнем Лп-ФЛА2. При этом уровень СРБ, также как и уровень Лп-ФЛА2, не был ассоциирован с риском сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта. Ограничением данного исследования, о котором заявили и сами авторы, является отсутствие возможности определения концентрации секФЛА2 в данной работе. Тем не менее, следует отметить, что результаты данного исследования, полученные на большой когорте пациентов (3708 пациентов с периодом наблюдения до 5 лет), так же как и предыдущие исследования, подтверждают роль активности секФЛА2 в прогнозировании риска сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС.

Еще два исследования, выполненные по одному дизайну включали в себя определение массы и активности секФЛА2 у больных в ранние сроки после перенесенного ИМ или реваскуляризации, и поэтому к исследованиям при стабильной ИБС их можно отнести весьма условно.

В одно из них, исследование KAROLA, было включено 1012 больных в течение 3-х месяцев после перенесенного ИМ или реваскуляризации [39]. Период последующего наблюдения составил 8 лет. у всех пациентов определяли массу и активность секреторной ФЛА2-IIA в среднем через 43 дня после перенесенного ИМ или реваскуляризации. Повышенная концентрация секФЛА2 достоверно коррелировала с неблагоприятными исходами, в то время как повышение активности секФЛА2 достоверно не ассоциировалось с увеличением сердечно-сосудистой смертности.

В другом исследовании концентрация и активность секФЛА2 были измерены у 1024 больных ИБС в возрасте 30-70 лет [32]. Концентрация секФЛА2-IIA также, как и в исследовании KAROLA, проявила себя как лучший предиктор, чем активность секФЛА2, однако, и масса и активность секФЛА2 показали статистически значимое повышение риска для вторичных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) независимо от различных факторов риска, включая маркеры воспаления, функцию почек и гемодинамический стресс, даже если их рассматривать одновременно. Также было показано, что уровень и активность секФЛА2 были связаны со степенью выраженности атеросклероза, Эти показатели были выше у пациентов с более тяжелым поражением коронарного русла при разделении пациентов на одно-, двух- и трехсосудистое поражение коронарных артерий.

Следует отметить, что секреторная ФЛА2 может обладать определенной значимостью в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не только у больных ИБС, но и у практически здоровых людей. Так, в двух докладах из исследования населения EPIC-Norfolk было рассмотрено значение массы секФЛА2-IIA или общей активности секФЛА2 в прогнозировании ИБС [40,41]. в данное проспективное исследование включались

практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 45 до 79 лет. Была выделена группа числом 1105 – это пациенты, у которых в течение периода наблюдения (4 года) развилась ИБС. Группа контроля из 2209 человек была сопоставима по возрасту и полу. Активность секреторной ФЛА2 была в значительной степени ассоциирована с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, в том числе с высокочувствительным С-реактивным белком (вч-СРБ), за исключением сахарного диабета. Как масса секреторной ФЛА2-IIA, так и ее активность были в значительной степени связаны с появлением первого коронарного события при дальнейшем наблюдении. Уровни секФЛА2 были значительно выше в группе с развившейся ИБС, чем в контрольной группе. Существовала достоверная,

но слабая корреляция между массой секФЛА2-IIA и активностью секФЛА2, с большим прогностическим значением для последнего.

Заключение

Данные клинических исследований показывают взаимосвязь уровня и активности секФЛА2 с выраженностью коронарного атеросклероза и доказывают возможность секФЛА2 выступать в качестве дополнительного предиктора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как нестабильная стенокардия, ИМ и смерть у больных ИБС, а также является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых лиц.

Список литературы.

1. Nevalainen T.J., Grabam G.G., Scott K.F. Antibacterial actions of secreted phospholipases A2. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1781:1-9.
2. Gr nroos J.O., Laine V.J.O., Nevalainen T.J. Bactericidal group IIA phospholipase A2 in serum of patients with bacterial infections. *J Infect. Dis*. 2002;185:1767-72.
3. Hurt-Camejo E., Camejo G., Peilot H., et al. Phospholipase A2 in vascular disease. *Circ Res*. 2001;89:298-304.
4. Wooton-Kee C.R., Boyanovsky B.B., Nasser M.S., et al. Group V sPLA2 hydrolysis of low-density lipoprotein results in spontaneous particle aggregation and promotes macrophage foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(4):762-7.
5. Eckey R., Menschikowski M., Lattke P., Jaross W. Minimal oxidation and storage of low density lipoproteins result in an increased susceptibility to phospholipid hydrolysis by phospholipase A2. *Atherosclerosis*. 1997;132(2):165-76.
6. Harduin P., Tailleux A., Lestavel S., et al. Immunological and functional properties of in vitro oxidized low density lipoprotein. *J Lipid Res*. 1995;36(5):919-30.
7. Pruzanski W., Pruzanski W., Stefanski E., et al. Lipoproteins are substrates for human secretory group IIA phospholipase A2: preferential hydrolysis of acute phase HDL. *J Lipid Res*. 1998;39:2150-60.
8. Sartipy P., Bondjers G., Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 type II binds to extracellular matrix biglycan: modulation of its activity on LDL by colocalization in glycosaminoglycan matrixes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(12):1934-41.
9. Wooton-Kee C.R., Boyanovsky B.B., Nasser M.S., et al. Group V sPLA2 hydrolysis of low-density lipoprotein results in spontaneous particle aggregation and promotes macrophage foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(4):762-7.
10. Hakala J.K., O rni K., Ala-Korpela M., Kovanen P.T. Lipolytic modification of LDL by phospholipase A2 induces particle aggregation in the absence and fusion in the presence of heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(5):1276-83.
11. Hakala J.K., O rni K., Pentik inen M.O., et al. Lipolysis of LDL by human secretory phospholipase A(2) induces particle fusion and enhances the retention of LDL to human aortic proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(6):1053-8.
12. O rni K., Hakala J.K., Annala A., et al. Sphingomyelinase induces aggregation and fusion, but phospholipase A2 only aggregation, of low density lipoprotein (LDL) particles. Two distinct mechanisms leading to increased binding strength of LDL to human aortic proteoglycans. *J Biol Chem*. 1998;273(44):29127-34.
13. Hanasaki K., Yamada K., Yamamoto S., et al. Potent modification of low density lipoprotein by group X secretory phospholipase A2 is linked to macrophage foam cell formation. *J Biol Chem*. 2002; 277(32):29116-24.
14. Aviram M., Maor I. Phospholipase A2-modified LDL is taken up at enhanced rate by macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;185(1):465-72.
15. Webb N.R. Secretory phospholipase A2 enzymes in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16(3):341-4.
16. Tietge U.J., Maugeais C., Cain W., et al. Overexpression of secretory phospholipase A(2) causes rapid catabolism and altered tissue uptake of high density lipoprotein cholesteryl ester and apolipoprotein A-I. *J Biol Chem*. 2000 7;275(14):10077-84.
17. de Beer F.C., Connell P.M., Yu J., et al. HDL modification by secretory phospholipase A(2) promotes scavenger receptor class B type I interaction and accelerates HDL catabolism. *J Lipid Res*. 2000;41(11):1849-57.
18. Parthasarathy S., Barnett J., Fong L.G. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 1990;1044(2):275-83.
19. Van Lenten B.J., Hama S.Y., de Beer F.C., et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*. 1995;96(6):2758-67.
20. O rni K., Kovanen P.T. Lipoprotein modification by secretory phospholipase A2 enzymes contributes to the initiation and progression of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(5):421-7.
21. Jaross W., Eckey R., Menschikowski M. Biological effects of secretory phospholipase A(2) group IIA on lipoproteins and in atherogenesis. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(6):383-93.
22. Romano M., Romano E., Bjorkerud S., et al. Ultrastructural localization of secretory type II phospholipase A2 in atherosclerotic and nonatherosclerotic regions of human arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:519-25.
23. Sartipy P., Bondjers G., Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 type II binds to extracellular matrix biglycan: modulation of its activity on LDL by colocalization in glycosaminoglycan matrixes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1934-41.
24. Menschikowski M., Eckey R., Pietzsch J., et al. Expression of human secretory group IIA phospholipase A2 is associated with reduced concentrations of plasma cholesterol in transgenic mice. *Inflammation*. 2000;24:227-37.
25. Menschikowski M., Rosner-Schiering A., Eckey R., et al. Expression of secretory group IIA phospholipase A(2) in relation to the presence of microbial agents, macrophage infiltrates, and transcripts of proinflammatory cytokines in human aortic tissues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:751-62.
26. Peilot H., Rosengren B., Bondjers G., et al. Interferon-g induces secretory group IIA phospholipase A2 in human arterial smooth muscle cells: involvement of cell differentiation, STAT-3 activation, and modulation by other cytokines. *J Biol Chem*. 2000;275:22895-904.
27. Antonio V., Brouillet A., Janvier B., et al. Transcriptional regulation of the rat type IIA phospholipase A2 gene by cAMP and interleukin-1b in vascular smooth muscle cells: interplay of the CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), nuclear factor-kB and Ets transcription factors. *Biochem J*. 2002;368:415-24.
28. Anthonsen M.W., Stengel D., Hourton D., et al. Mildly oxidized LDL induces expression of group IIA secretory phospholipase A(2) in human monocyte-derived macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1276-82.
29. Ivandic B., Castellani L.W., Wang X.P., et al. Role of group II secretory phospholipase A2 in atherosclerosis: 1. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIA phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(5):1284-90.
30. Gbesquiere S.A., Gijbels M.J., Anthonsen M., et al. Macrophage-specific overexpression of group IIA sPLA2 increases atherosclerosis and enhances collagen deposition. *J Lipid Res*. 2005;46(2):201-10.
31. Parks B.W., Gambill G.P., Lusis A.J., Kabarowski J.H. Loss of G2A promotes macrophage accumulation in atherosclerotic lesions of low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Lipid Res*. 2005;46(7):1405-15.
32. Koenig W., Vossen C.Y., Mallat Z., et al. Association between type II secretory phospholipase A2 plasma concentrations and activity and cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2009;30:2742-8.
33. Kugiyama K., Ota Y., Sugiyama S., et al. Prognostic value of plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2000;86:718-22.
34. Mallat Z., Steg P.G., Benessiano J., et al. Circulating secretory phospholipase A2 activity predicts recurrent events in patients with severe acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1249-57.
35. Simon T., Benessiano J., Mary-Krause M., et al. Impact of circulating secretory phospholipase A2 (sPLA2) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) activities on 6 months-survival, recurrent AMI and incident stroke in patients with AMI. *Eur Heart J*. 2008;29(suppl 1):195.
36. Kugiyama K., Ota Y., Takazoe K., et al. Circulating levels of secretory type II phospholipase A(2) predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1999;100:1280-4.
37. Liu P.Y., Li Y.H., Tsai W.C., et al. Prognostic value and the changes of plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2003;24:1824-32.
38. O'Donoghue M.L., Mallat Z., Morrow D.A., et al. The prognostic utility of secretory phospholipase A2 in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2009;120:S452.
39. Breitling Lutz P., Koenig W., Fischer M., et al. Type II Secretory Phospholipase A2 and Prognosis in Patients with Stable Coronary Heart Disease: Mendelian Randomization Study. *PLoS ONE* 2011 6(7): e22318. doi:10.1371/journal.pone.0022318.
40. Boekholdt S.M., Keller T.T., Wareham N.J., et al. Serum levels of type II secretory phospholipase A2 and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:839-46.
41. Mallat Z., Benessiano J., Simon T., et al. Circulating secretory phospholipase A2 activity and risk of incident coronary events in healthy men and women: the EPIC-Norfolk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1177-83.