

Биологическая активность фракций липопротеидов высокой плотности и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Я.Д. БАБИНЦЕВА¹, Л. КАМОН², Д. ЧЕПМЕН², М. ЛОММ², В.П. КАРАГОДИН³, А. КОНТУШ², А.Н. ОРЕХОВ¹

¹ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия; ²Национальный институт здоровья и медицинских исследований, подразделение 1166, Госпиталь Питье-Сальпетриер, Университет Пьера и Марии Кюри, Париж, Франция; ³ФГБОУ ВПО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова» Минобрнауки России, Москва, Россия

Аннотация

Увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови человека может являться частью стратегии борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Частицы ЛПВП неоднородны по структуре, метаболизму и биологической активности. В обзоре описаны основные фракции (субпопуляции) ЛПВП и обсуждаются новые данные об антиатерогенных свойствах частиц ЛПВП. Весь спектр фракций ЛПВП, маленьких плотных богатых белком липопротеидов, обладает атеропротективными свойствами, которые определяются наличием специализированных групп белков и липидов, однако такая активность может быть понижена в условиях атерогенного поражения. Всесторонний структурный и композиционный анализ ЛПВП позволяет обеспечить ключевую информацию для выявления фракций, обладающих характерными биологическими свойствами и теряющих функциональность при ССЗ. Эти фракции также могут являться биомаркерами риска развития ССЗ и как следствие фармакологическими мишенями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, обратный транспорт холестерина, фракции ЛПВП.

The biological activity of high-density lipoprotein fractions and their role in the development of cardiovascular diseases

Ya.D. BABINTSEVA¹, L. CAMONT², J. CHAPMAN², M. LHOMME², V.P. KARAGODIN³, A. KONTUSH², A.N. OREKHOV¹

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia; ²French National Institute of Health and Medical Research, 1166 ICAN, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Pierre and Marie Curie University, Paris, France; ³G.V. Plekhanov Russian University of Economics, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

Increasing the human plasma concentration of high-density lipoproteins (HDL) may be part of strategy for control of cardiovascular diseases (CVD). HDL particles vary in their structure, metabolism, and biological activity. The review describes major HDL fractions (subpopulations) and discusses new findings on the antiatherogenic properties of HDL particles. The whole spectrum of HDL fractions, small, dense, protein-rich lipoproteins, has atheroprotective properties that are determined by the presence of specialized groups of proteins and lipids; however, this activity may be decreased in atherogenic lesion. Comprehensive structural and compositional analysis of HDL may provide key information to identify the fractions that have characteristic biological properties and lose their functionality in CVD. These fractions may be also biomarkers for the risk of CVD and hence represent pharmacological targets.

Keywords: cardiovascular diseases, atherosclerosis, reverse cholesterol transport, high-density lipoprotein fractions.

апо — аполипопротеид

апоА1 — аполипопротеид А1

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

ЛПС — липополисахариды

ЛХАТ — лецитинхолестеринацилтрансфераза

ОТХС — обратный транспорт холестерина

рЛПВП — реконструированные частицы ЛПВП

С1Ф — сфингозин-1-фосфат

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

СФ — сфингомиелин

ТГ — триглицериды

ФХ — фосфатидилхолин

ХС — холестерин

ЭК — эндотелиальные клетки

eNOS — эндотелиальная NO-синтаза

PLTP — белок — переносчик фосфолипидов

Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) играют важную роль в обратном транспорте холестерина — ХС (ОТХС) — процессе, при котором осуществляется перенос ХС от периферических тканей, в том числе артериальных стенок, в печень для дальнейшей элиминации с желчью. Данный механизм считается основным, обеспечивающим опосредованную ЛПВП защиту [1, 2]. Более того, частицы ЛПВП обладают целым рядом других биологически активных свойств, в том числе антиоксидантными, противовоспалительными, противоинфекционными и сосудорасширяющими. Такое разнообразие биологических функций, которое не может быть отражено только измерениями концентрации ЛПВП

в плазме, привело к более детальному анализу функций ЛПВП и уточнению критериев оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанного с уровнем ЛПВП. Последние данные показывают, что отток ХС из макрофагов, являющийся показателем функционирования ЛПВП, может быть клинически значимым, демонстрируя сильную отрицательную корреляцию как с толщиной комплекса интима—медиа сонных артерий, так и с наличием ангиографически подтвержденной ишемической болезни сердца (ИБС) независимо от уровня ХС в ЛПВП [3, 4].

ХС ЛПВП и ССЗ. Клинико-эпидемиологические исследования показали, что низкий уровень ХС в ЛПВП в плазме крови

существенным и независимым образом связан с повышенным риском развития ИБС [5, 6]. Отрицательная корреляция концентрации ХС ЛПВП с показателями риска развития ССЗ привела к созданию методов лечения ССЗ при помощи повышения уровня ХС ЛПВП. Тем не менее клинические испытания торсетрапиба — ингибитора белка — переносчика эфиров ХС, который повышает концентрацию ХС ЛПВП на 50%, прекращены в связи с ростом частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности [7]. Как следствие, были подняты вопросы, касающиеся эффективности и безопасности повышения уровня ЛПВП как стратегии профилактики ИБС. Кроме того, активно обсуждался вопрос качества ЛПВП (а именно, биологической функции), а не количества (концентрации в циркулирующей крови) как ключевого фактора, определяющего защиту от атеросклероза, опосредованную ЛПВП.

Гетерогенность ЛПВП. ЛПВП плазмы (гидратированная плотность 1,063—1,21 г/мл) — гетерогенная группа небольших дисковидных и сферических частиц (диаметром 7—12 нм), которые различаются по плотности, размеру и электрофоретической подвижности [8]. Такие различия обусловлены разным относительным содержанием аполипопротеидов (апо) и липидов в ЛПВП. Основным белковым компонентом ЛПВП является аполипопротеид А1 (апоА1) — белок с молекулярной массой 28 кДа, который содержит 8 амфипатических α -спиралей, каждая из которых состоит из 22 аминокислот. Благодаря своей амфипатической структуре апоА1 активно связывает липиды. АпоА1 составляет 70% от общего содержания белков в ЛПВП и играет ключевую роль в биогенезе и осуществлении функций ЛПВП [9]. Гетерогенность размеров и структуры ЛПВП тесно связана с амфипатическими свойствами и высокой динамичностью спиральной структуры апоА1: эти спирали имеют вид петли, что позволяет апоА1 легко изменять конфигурацию в зависимости от количества связанных липидов [10].

Частицы ЛПВП постоянно модифицируются, поскольку осуществляют транспорт ХС и других липидов между клетками и липопротеидами. Недавно образовавшиеся ЛПВП — это небольшие (диаметром 8 нм), бедные липидами (содержание липидов 30%), дисковидные частицы, состоящие преимущественно из апо (в основном апоА1), которые переносят небольшое количество липидов (в основном фосфолипиды и свободный ХС) [11, 12]. Эти частицы представляют собой отличный субстрат для лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) — фермента, присутствующего в плазме, под действием которого образуется большинство эфиров ХС. Эфиры ХС чрезвычайно гидрофобны, и накопление их в ядрах частиц приводит к преобразованию дисковидных форм ЛПВП в сферические частицы, которые преобладают в нормальной плазме человека. Сферические частицы ЛПВП крупнее (диаметром 8 нм и более) и дополнительно содержат гидрофобные ядра эфиров ХС и триглицеридов (ТГ).

Методы фракционирования ЛПВП разработаны на основании гипотезы, что анализ фракций ЛПВП может оказаться более показательным, чем уровень ХС ЛПВП, при прогнозировании риска развития ИБС. ЛПВП могут быть фракционированы различными методами на отдельные подклассы в зависимости от их физико-химических свойств и химического состава. Так, частицы ЛПВП могут быть разделены по плотности посредством зонального ультрацентрифугирования на две основные субфракции: большие, легкие, богатые липидами ЛПВП2 (плотность 1,063—1,125 г/мл) и маленькие, плотные, богатые белком ЛПВП3 (плотность 1,125—1,21 г/мл). Далее ЛПВП2 и ЛПВП3 методом

денатурирующего градиентного гель-электрофореза могут быть разделены на 5 отдельных фракций по уменьшению размера: ЛПВП2b, ЛПВП2a, ЛПВП3a, ЛПВП3b и ЛПВП3c; эквивалентные фракции могут быть количественно выделены с помощью изопикнического центрифугирования в градиенте плотности [8].

Другой подход к изучению неоднородности ЛПВП связан с использованием двумерного электрофореза, который позволяет разделить ЛПВП по заряду и размеру более чем на 10 подвидов. Эти подвиды включают дисковидные предшественники пре- β (очень маленькие пре- β_1 , содержащие апоА1 и фосфолипиды, и крупные пре- β_2 и пре- β_3), очень маленькие дисковидные α_4 , содержащие апоА1, фосфолипиды и свободный ХС; небольшие сферические α_3 , которые содержат апоА1, апоА2, фосфолипиды, свободный ХС, эфиры ХС и ТГ; средние сферические α_2 , которые содержат те же компоненты, что и α_3 ЛПВП; а также крупные, но находящиеся в меньших количествах и не содержащие апоА2. Кроме того, метод, основанный на дифференциальной электрофоретической макромолекулярной подвижности и именуемый ионной подвижностью, обеспечивает прямую количественную оценку концентрации крупных, средних и малых ЛПВП [9].

Метод ядерно-магнитно-резонансной спектроскопии основан на том, что протонный сигнал терминальных метильных групп липидов, испускаемый частицами липопротеидов плазмы, модулируется размером липопротеидов в результате различий в локальных магнитных полях. Вследствие этого можно оценить концентрацию в плазме 3 фракций ЛПВП — крупных, средних и малых ЛПВП. Наконец, возможно разделение ЛПВП по содержанию в них апо с помощью иммуносепарации на частицы, содержащие только апоА1 (ЛпА1), как апоА1, так и апоА2 (ЛпА1, ЛпА2), или только апоЕ [9].

Помимо апоА1, апоА2 и апоЕ, подклассы ЛПВП могут различаться по содержанию в них других белков. Недавние протеомные исследования выявили до 50 отдельных белков, связанных с ЛПВП, изолированных с помощью ультрацентрифугирования [12, 13]. Следует отметить, что одного только наличия большинства из этих белков недостаточно для того, чтобы идентифицировать тип частиц ЛПВП, поскольку конкретные белки могут быть связаны с различными видами частиц, равномерно распределенных по спектру плотности ЛПВП. Наибольший интерес представляет состав небольших, плотных, богатых белком ЛПВП3с, среди которых встречаются следующие 7 белков: апоJ, апоL1 и апоF; параоксоназы (PON) 1/3; белок — переносчик фосфолипидов (PLTP); ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов (РАФ-АН) [13]. Активность ферментов, связанных с ЛПВП (ЛХАТ, PON1, РАФ-АН), в равной степени повышена в мелких и плотных ЛПВП3с [14, 15]. В то же время апоЕ, апоС1, апоС2 и апоС3 преимущественно содержится в больших и легких ЛПВП2. Важно отметить, что такие кластеры белков ЛПВП могут быть также выделены посредством фракционирования ЛПВП по размеру с помощью FPLC [16]. Различия по концентрации связанных белков могут являться дополнительным критерием неоднородности частиц ЛПВП.

Фракции ЛПВП могут также различаться по содержанию липидов. Так, отношения свободного ХС к эфирам ХС и сфингомиелина (СФ) к фосфатидилхолину (ФХ) уменьшаются с увеличением гидратированной плотности от ЛПВП2b к ЛПВП3с [17, 18]. Кроме того, биологически активные миноритарные компоненты липидов, такие как сфингозин-1-фосфат (С1Ф), преимущественно находятся в плотных частицах ЛПВП3 [18—20].

Каждый подход к оценке неоднородности частиц ЛПВП отражает специфику физико-химических свойств липопротеидов. Таким образом, различные методы оценки соотношений между

Сведения об авторах:

Камон Лоран — Ph.D, research scientist

Чепмен Джон — Ph.D, D.Sc, research scientist

Ломм Мари — research engineer

Карагодин Василий Петрович — д.б.н., проф.

Контусь Анатолий — Ph.D, research director

Орехов Александр Николаевич — д.б.н., проф., зав. лаб. ангиопатологии

Контактная информация:

Бабинцева Янина Денисовна — аспирант, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1; тел.: +7(967)24406461; e-mail: babinzevajana@mail.ru

фракциями ЛПВП являются комплексными. Например, изолированные ЛпА1 и ЛпА2 преимущественно обнаружены в диапазоне плотностей ЛПВП3, в то время как ЛпА1 является важным компонентом и ЛПВП2, и ЛПВП3 [21]. Более того, α -мигрирующие ЛПВП преобладают в обеих фракциях ЛПВП2 и ЛПВП3, тогда как пре- β -ЛПВП выделены вместе с маленькими плотными частицами ЛПВП3 [21, 22]. Другим важным примером является то, что изолированные при ультрацентрифугировании маленькие плотные ЛПВП3с неточно соответствуют малым фракциям ЛПВП, полученным с помощью других подходов. ЛПВП3с человека представляют незначительную по концентрации субфракцию, насчитывающую около 6% от общей концентрации ЛПВП и 10% от апоА1. Двумерный электрофорез ЛПВП3с свидетельствует об их дальнейшей неоднородности и формирует несколько полос, соответствующих малым α 3, пре- β 3- и пре- β 1-ЛПВП [23]. Для сравнения, малые субфракции α 3, пре- β 3- и пре- β 1-ЛПВП, измеренные двумерным электрофорезом в объеме всей плазмы, насчитывают примерно 37, 4 и 12% соответственно от общего апоА1. Примечательно, что и ЛПВП3с, и пре- β 1-ЛПВП обеднены СФ и свободным ХС по сравнению с другими фракциями ЛПВП; это дает основание предполагать наличие гомологии данных подклассов ЛПВП [23]. Кроме того, α 2 и α 3 вместе представляют собой две основных субфракции таких липидных фракций, как ЛПВП2 и ЛПВП3. Эти различия по профилям частиц ЛПВП, полученные различными методами, очевидно, связаны с противоречивыми данными о связи фракций ЛПВП с прогнозированием ИБС. Таким образом, уровень ХС, связанный с большим количеством как ЛПВП2, так и ЛПВП3, может рассматриваться как негативный прогностический фактор риска развития ССЗ [24]. Для согласования данных по профилям частиц ЛПВП, полученных с использованием различных методологий, недавно предложена новая номенклатура ЛПВП. Она выделяет 5 подклассов ЛПВП на основе их физических и химических свойств и причисляет очень большие частицы ЛПВП к подклассу очень больших, за которым следуют большие ЛПВП, средние ЛПВП, небольшие ЛПВП и очень маленькие как подкласс очень мелких и плотных частиц ЛПВП, включающий дисковидные пре- β -ЛПВП [8].

Биологическая активность фракций ЛПВП. ЛПВП обладают антиатерогенной активностью, направленной на осуществление оттока ХС из клеток, а также антиоксидантной, противовоспалительной, цитопротекторной, сосудорасширяющей, антитромботической и антиинфекционной активностью [25].

Способность к элиминации ХС. Ключевые пути, по которым ЛПВП могут благотворно влиять на атеросклеротические бляшки, индуцируя ОТХС, представляют собой процесс передачи избытка ХС из периферических клеток, включая макрофаги в артериальной стенке, в печень для удаления из организма. Отток ХС возможен по нескольким механизмам, которые включают однонаправленный путь, зависящий от АТФ и опосредованный переносчиком АВСА1; однонаправленный путь, зависящий от АТФ и опосредованный связывающим АТФ кассетным переносчиком G1; независимый от АТФ двунаправленный путь с участием скэвенджер-рецепторов класса В 1-го типа (SR-B1) и независимую от рецепторов пассивную диффузию по градиенту концентрации ХС [26, 27]. Относительная эффективность различных фракций ЛПВП в оттоке ХС через путь, опосредованный рецепторами, напрямую зависит от степени вовлечения их в процесс. Так, бедные липидами и/или богатые апо, в первую очередь апоА1, ЛПВП мощно и в зависимости от дозы вызывают сильный отток ХС посредством АВСА1 [28]. Опосредованным АВСА1 клеточным оттоком ХС можно эффективно управлять не только с помощью богатых апоА1/бедных липидами ЛПВП, но и маленькими дисковидными реконструированными частицами ЛПВП (рЛПВП) диаметром 7,8 нм, напоминающими плазматные пре- β 1-ЛПВП [29]. Действительно, уровень в плазме малых частиц пре- β 1-ЛПВП коррелирует со способностью сыворотки индуцировать опосредованное АВСА1 извлечение ХС из макрофагов J774 [30]. Кроме того, отток ХС из макрофагов к обедненной апоВ сыворотке крови человека с уровнем ХС ЛПВП от 25-го до 75-го перцентиля коррелирует с уровнем в сыворотке малых пре- β -ЛПВП, отражая увеличение оттока через путь АВСА1 [31]. Маленькие

частицы ЛПВП играют ключевую роль в клеточном оттоке ХС совместно с действием АВСА1, который ответственен за извлечение гораздо большей, чем у других рецепторов ЛПВП, части ХС из макрофагов [27, 31]. В соответствии с этими данными маленькие рЛПВП вызывают мобилизацию внутриклеточного ХС к мембране клетки, тогда как большие рЛПВП остаются неактивными [32, 33]. Мощный потенциал малых ЛПВП в осуществлении клеточного оттока ХС может быть обусловлен низким содержанием липидов и большей текучестью поверхностного липидного слоя, которые могут вызывать конформационные изменения в апоА1 по сравнению с большими, легкими ЛПВП; это приводит к повышению способности приобретать большие количества фосфолипидов и увеличению активности ЛХАТ [18, 34].

Несмотря на ведущую роль АВСА1 и малых ЛПВП в оттоке ХС из переполненных липидами клеток, путь с участием крупных ЛПВП через SR-B1 и АВСГ1 также может внести значительный вклад в отток ХС. Таким образом, АВСГ1 эффективно транспортирует стерины, включая ХС и 7-кетостерины к созревающим α -ЛПВП [35]. Аналогичным образом крупные и богатые липидами ЛПВП диаметром 9,6 нм и более участвуют в оттоке ХС через АВСГ1 [29]. Кроме того, крупные и богатые липидами частицы ЛПВП представляют собой более эффективные лиганды для клеточного поглощения эфиров ХС при посредничестве SR-B1 по сравнению с маленькими бедными липидами ЛПВП в соответствии с ролью этих частиц в ОТХС [35]. Аналогично опосредованный SR-B1 отток ХС к крупным ЛПВП2 больше, чем к малым ЛПВП3, что, вероятно, обусловлено более высоким содержанием фосфолипидов в крупных ЛПВП и как следствие большей текучестью поверхностного липидного слоя. Тем не менее различные подклассы ЛПВП являются не менее эффективными акцепторами в независимом от рецепторов пути пассивной диффузии [35].

Сравнивая способности фракций ЛПВП к оттоку ХС, важно иметь в виду их концентрации в эксперименте. Маленькие плотные ЛПВП могли бы играть более важную роль в оттоке ХС за счет своего фосфолипидного состава, однако крупные ЛПВП более эффективны в этом отношении ввиду их большего количества [36–38].

Антиоксидантная активность. Частицы ЛПВП также неоднородны по способности предотвращать окислительное повреждение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), индуцированное одноэлектронными окислителями, в частности свободными радикалами. Неравномерное распределение апо, ферментов и липидов по всему спектру частиц ЛПВП может лежать в основе этого наблюдения. Так, маленькие, плотные, богатые белком ЛПВП действуют как мощные протекторы ЛПНП от окисления, инактивируя гидроперекиси липидов, которые являются первичным продуктом перекисного окисления ЛПНП. В результате накопление вторичных продуктов перекисного окисления липидов, таких, как альдегиды и короткоцепочечные окисленные фосфолипиды, ингибируется маленькими плотными ЛПВП3. Кроме того что альдегиды, взаимодействуя с аминокислотными остатками апоВ, формируют белковые аддукты, ковалентное окисление белковых фрагментов ЛПНП значительно затрудняет ЛПВП3 [15]. В соответствии с этими данными маленькие плотные ЛПВП3 более устойчивы к окислительным модификациям по сравнению с крупными легкими ЛПВП2 [39, 40]. ЛПВП защищают ЛПНП от окислительного повреждения одноэлектронными окислителями через двухступенчатый механизм, включающий передачу фосфолипидных гидроперекисей от ЛПНП к ЛПВП, которая регулируется жесткостью поверхностного монослоя ЛПВП, а также последующим восстановлением фосфолипидной гидроперекиси путем окисления метиониновых остатков апоА1 с образованием неактивных фосфолипидных гидроксидов [41, 42].

Маленькие плотные частицы ЛПВП3 могут быть эффективнее крупных легких ЛПВП2 с точки зрения их способности выводить окисленные липиды из других липопротеидов и клеточных мембран. Уменьшение содержания СФ и свободного ХС в малых плотных ЛПВП может привести к увеличению текучести поверхностного липидного монослоя, тем самым способствуя включению туда окисленных липидов экзогенного происхождения, полученных, например, из окисленных ЛПНП [41]. Инактив-

вазия окисленных липидов после их передачи в ЛПВП происходит быстрее в маленьких плотных частицах. Во-первых, восстановление гидроперекисей липидов в гидроокиси более эффективно в ЛПВП3 по сравнению с ЛПВП2 [28], что объясняется повышенным содержанием апоА1 в маленьких плотных ЛПВП [42]. Более того, специфическая конформация апоА1 в ЛПВП3 может способствовать проведению окислительно-восстановительных реакций между метиониновыми остатками апоА1 и гидроперекисью липидов. Во-вторых, гидролиз короткоцепочечных окисленных фосфолипидов в ЛПВП под действием гидролитических ферментов также усиливается в маленьких плотных ЛПВП3 [42, 43]. Этот эффект мог бы объясняться активной ферментативной деятельностью PON1, ЛХАТ и ФАТ-ацетилгидролазы в ЛПВП3. Кроме того, на ферментативную активность может благотворно влиять липидом маленьких плотных ЛПВП3, что хорошо демонстрирует низкое отношение СМ/ФХ [18]. Действительно, СФ принадлежит к структурным липидам, положительно влияющим на жесткость поверхности и негативно — на деятельность ЛХАТ [41]. Наконец, уникальный протеом ЛПВП3с может сказаться на его антиоксидантной активности, это во многом зависит от наличия апоJ, апоM, сывороточного амилоида A4 (SAA4), апоD, апоL1, PON1/3 и PLTP [13].

Противовоспалительная активность. ЛПВП обладают несколькими видами противовоспалительной активности, включая ингибирование индуцированной цитокинами экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках (ЭК), ингибирование адгезии моноцитов к эндотелию, подавление активации моноцитов путем ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, снижение активации нейтрофилов и торможение инфильтрации нейтрофилов в стенке артерии [44–46]. Противовоспалительная активность ЛПВП по отношению к ЭК и моноцитам может быть связана с извлечением липидов из этих клеток посредством ABCA1 и ABCG1 [46]. Противовоспалительное действие ЛПВП может также включать гидролиз провоспалительных окисленных липидов ФАТ-АГ и PON1, находящихся в ЛПВП, который по механизму действия похож на механизм этих ферментов в условиях антиоксидантной активности ЛПВП. Противовоспалительная активность ЛПВП, по-видимому, в первую очередь опосредована апоА1, а также связана с участием фосфолипидов, в том числе С1Ф и сфингозилфосфатидилхолина [47, 48].

Потенциал противовоспалительной активности ЛПВП остается слабо изученным. Маленькие плотные богатые белком ЛПВП3, как предполагается, основываясь на содержании апоА1 и общего ХС, продуктивнее крупных, легких, богатых липидами ЛПВП2 с точки зрения способности ингибировать экспрессию молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа (VCAM-1) в ЭК [49]; к тому же ЛПВП3 обладают мощной антиоксидантной активностью. Это наблюдение отражает различие протеома и/или липидома ЛПВП3. Белковый состав, однако, существенно не влияет на опосредованное ЛПВП снижение экспрессии молекул адгезии [50]. В то же время ЛПВП с фосфолипидами с разной длиной sn-2-ацильной цепи и степенью насыщенности заметно различаются по своей способности подавлять экспрессию молекул адгезии в ЭК, что свидетельствует о разных противовоспалительных свойствах ЛПВП2 и ЛПВП3. Это может быть связано с различиями в их фосфолипидном составе [51]. Более того, сферические ЛПВП эффективнее, чем дисковидные, что подчеркивает важность формы частиц в противовоспалительной активности [51, 52]. Следует отметить, что отдельные фракции частиц, находящиеся среди маленьких плотных ЛПВП, обладают иммуномодулирующей способностью по отношению к нейтрофилам; в этих частицах количественно преобладает фактор N-родственных белков [53].

Цитопротекторная активность. ЛПВП демонстрируют цитопротекторную активность, эффект которой обусловлен наличием апоА1, апоЕ и связанных с ЛПВП лизосфинголипидов, и проявляется как способность предотвращения/торможения апоптоза ЭК, вызванного факторами роста и другими агентами [47]. Эта антиатерогенная активность объясняется способностью ЛПВП стимулировать миграцию и выживание ЭК, обусловленную влиянием С1Ф [54, 55]. Функциональная гетерогенность цитопротекторной активности ЛПВП мало изучена. Недавние исследования

показывают, что маленькие плотные богатые белком ЛПВП3 защищают ЭК микрососудов человека от первичного апоптоза, вызванного окисленными ЛПНП [19, 20]. В пересчете на частицу маленькие плотные субфракции ЛПВП3 обладают вдвое большей цитопротекторной активностью, чем крупные легкие ЛПВП2b. Цитопротекторные эффекты ЛПВП3 включают укорочение фрагментов ДНК, связывание аннексина V и активацию каспазы-3, а также уменьшение выхода в цитоплазму цитохрома C и фактора, индуцирующего апоптоз. Кроме того, все субфракции ЛПВП ослабляют внутриклеточное образование активных форм кислорода, такая антиоксидантная активность возрастает с увеличением плотности ЛПВП и в первую очередь включает ингибирование синтеза супероксида в клетках [19, 56].

Маленькие плотные ЛПВП3с обогащены двумя компонентами, обладающими мощными цитопротекторными свойствами: С1Ф и апоА1 [18]. Патолофизиологические исследования показывают, что апоА1 по сравнению с С1Ф имеет решающее значение в антиапоптотическом влиянии ЛПВП3 на ЭК, инкубированные с окисленными ЛПНП [19]. Наконец, ЛПВП3 эффективнее активируют пролиферацию ЭК посредством уменьшения липополисахаридов (ЛПС) и экспрессии ADAMTS-1, индуцированного α -фактором некроза опухоли, уменьшения дизинтегрин и металлопротеиназ, тромбоспондиновых белков, которые подавляют пролиферацию ЭК, а также через увеличение уровня внутриклеточного кальция с помощью G-белка — переносчика, активирующего фосфолипазу C, чувствительную к коклюшному токсину [57].

Сосудорасширяющее действие. ЛПВП могут способствовать поддержанию функций сосудистого эндотелия, стимулируя выброс оксида азота (NO) и синтез простаглиннов (ПГ₂) ЭК [58]. Сведений о связи между таким сосудорасширяющим эффектом и отдельными фракциями ЛПВП в литературе недостаточно. Активация синтеза NO включает связь ЛПВП с SR-B1, который активирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K)/Akt (RAC- α -серин/треонинкиназа) сигнального пути и запускает фосфорилирование эндотелиальной NO-синтазы (eNOS); эта активация также зависит от рецепторов С1Ф [59–61]. Благодаря тому что С1Ф обогащает ЛПВП3, этот подкласс ЛПВП может иметь решающее значение для зависимой от ЛПВП вазодилатации [28, 62].

Другой путь состоит в поддержании активности eNOS и зависимом от эндотелия расширении сосудов, опосредованными ABCG1 в ЭК, и включает извлечение ХС зрелыми α -ЛПВП [63]. Оба ЛПВП2 и ЛПВП3 стимулируют секрецию ПГ₂ ЭК [64, 65]. При этом существует важное различие в способности двух подклассов ЛПВП модулировать эндотелиальный синтез тромбоксана А₂ — сосудосуживающего и протромботического посредника, количество которого повышается за счет ЛПВП3 и снижается под действием ЛПВП2 [56]. С точки зрения синтеза эндотелиальных эйкозаноидов ЛПВП2 оказывает более сильное сосудорасширяющее воздействие, чем ЛПВП3. В соответствии с этим открытием в ходе лечения никотиновой кислотой или с помощью дальцетрапиба как ингибитора СЕТР выявлено увеличение уровня крупных частиц ЛПВП в плазме крови и как следствие увеличение опосредованной NO периферической вазодилатации у пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП [66, 67].

Антитромботическая активность. Такая активность ЛПВП проявляется в ингибировании активации тромбоцитов, а также факторов свертывания крови, в том числе тканевого фактора свертывания, X, Va и VIIa факторов. Потенциал антитромботической активности по всему спектру частиц ЛПВП в значительной степени не определен. Большие, легкие ЛПВП2, содержащие апоЕ, оказываются более эффективными, чем мелкие, плотные ЛПВП3, с точки зрения их способности ингибировать агрегацию тромбоцитов [68]. В отличие от этого ингибитор тканевого фактора свертывания (TEF) преимущественно связан с плотными подвидами ЛПВП в плазме крови человека и участвует в мощной антикоагулянтной деятельности [69]. Следует отметить, что протеазная активность посттрансляционных модификаций апоА1 повышена у мелких, плотных ЛПНП; в будущем предполагается обогащение этой фракции протеазами, что может иметь решающее значение в процессах свертывания крови [69–71].

Антиинфекционная активность. ЛПВП играют важную роль в связывании и утилизации циркулирующих ЛПС с желчью, тем самым ингибируя индуцированную эндотоксинами активацию клеток, что обуславливает мощную антиинфекционную активность. Инактивация ЛПС с помощью ЛПВП происходит при прямом взаимодействии с апоА1 и включает важный этап уменьшения экспрессии CD14 моноцитами [72, 73]. Однако остается неизвестным, привносится ли эта биологическая активность какой-то отдельной фракцией ЛПВП или несколькими. В отличие от этого, известно другое антибактериальное свойство ЛПВП, в частности трипаносомлитическая активность элементов плазмы крови человека связана с конкретной фракцией ЛПВП. Трипаносомный литический фактор выделен из плазмы как незначительная фракция плотных частиц ЛПВП молекулярной массой 490 кДа, диаметром 15–21 нм и поверхностной плотностью 1,21–1,24 г/мл [73, 74]. В дополнение к апоL1, белку, связывающему гемоглобин, гаптоглобину связанных белков (Hgr) и апоА1, комплекс, по-видимому, также содержит апоА2, апоС1, апоС2 и апоС3 [75].

Другая незначительная популяция ЛПВП плазмы крови способна повышать адгезию нейтрофилов опосредованно через CD14 в ответ на воздействие ЛПС. Это подкласс крупных и плотных ЛПВП плотностью 1,219–1,264 г/мл и молекулярной массой 200 кДа. Фактор Н-родственных белков преобладает в этих частицах, которые также содержат апоА1 и белок, связывающий ЛПС [76].

Функционально дефектные ЛПВП. Важно отметить, что частицы ЛПВП могут постепенно терять нормальную биологическую активность и приобретать патологические свойства как в результате модификаций в составе и структуре, так и в обмене веществ. Подобные изменения характерны для таких состояний, как дислипидемия, резистентность к инсулину, воспаление, инфекции и ССЗ [23]. Например, ЛПВП претерпевают выраженные изменения в структуре и составе в результате сочетанных действий острого ответа на воспаление [23]. Гетерогенность ЛПВП существенно меняется под действием таких изменений метаболизма ЛПВП; при дислипидемии и резистентности к инсулину уровень циркулирующий больших богатых ХС ЛПВП2 снижается одновременно с ХС ЛПВП, в то время как концентрация малых обедненных ХС ЛПВП страдает в меньшей степени [23]. Тем не менее биологическая активность ЛПВП3 часто находится под угрозой в условиях, связанных с ускоренным развитием атеросклероза. В частности, при метаболическом синдроме, сахарном диабете 2-го типа или ИБС возникают изменения в составе

ЛПВП3, которые заключаются в уменьшении содержания эфиров ХС, апоА1, PON1 и ЛХАТ, увеличении концентрации ТГ и сывороточного амилоида А, ковалентных модификаций ЛПВП в результате окисления и/или гликирования. Это служит причиной уменьшения объема клеточного ХС, а также снижения антиоксидантной и противовоспалительной активности этих частиц [23]. Связь между недостатками в других биологических свойствах частиц ЛПВП и неоднородности фракции ЛПВП плазмы предстоит определить.

Заключение

Доступные данные, полученные с помощью разнообразных аналитических процедур, используемых для характеристики плазменных ЛПВП, поддерживают концепцию о неоднородной биологической активности липидных частиц. Отмечается, что физико-химическая неоднородность ЛПВП служит основой их функциональных различий. Поэтому вероятно, что несколько биологических функций ЛПВП опосредованы отдельными подвидами частиц, а это в свою очередь определяется специфическими кластерами связанных белков и липидов. Маленькие плотные богатые белком ЛПВП демонстрируют мощные атеропротекторные свойства по всему спектру фракций ЛПВП. Такая биологическая активность в первую очередь возникает в результате обогащения апоА1, С1П, истощения СМ или различных апоА1-конформаций по сравнению с легкими большими ЛПВП. Важно отметить, что у ЛПВП появляется низкая антиатерогенная активность в условиях атерогенной дислипидемии как результат измененного белкового и/или липидного состава.

Дальнейший структурный и композиционный анализ частиц ЛПВП может дать ключевую информацию в отношении фракций частиц ЛПВП, имеющих определенные биологические функции, а также для идентификации последних с недостаточной функциональной активностью. Такие исследования дают возможность не просто выявить новые биомаркеры риска развития ССЗ, но и определить новые фармакологические мишени для борьбы с атеросклерозом и ССЗ.

Работа проведена при финансовой поддержке Национального института здоровья и медицинских исследований (INSERM, Франция) и CODDIM Ile-de-France (Париж, Франция) и Российской Федерации в лице Минобрнауки России (проект RFMEFI1614X0010).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аладинский В.А., Никифоров Н.Г., Орехова В.А., Мельниченко А.А., Карагодин В.П., Собенин И.А., Орехов А.Н. Прямая антиатеросклеротическая терапия: возможные подходы, результаты клинических исследований. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013;4:76–83.
2. Никифоров Н.Г., Грачев А.Н., Собенин И.А. Взаимодействие нативных и модифицированных липопротеидов низкой плотности с клетками интимы при атеросклерозе. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013;1:109–117.
3. Khera AV, Mehta NN. Single-cell transcriptomics: emerging tool in the study of cardiometabolic disease. *J Transl Med*. 2014;12:312. doi:10.1186/s12967-014-0312-0
4. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499–2506. doi:10.1001/jama.2012.6571
5. Сазонова М.А., Нурбаев С.Д., Чичева М.М., Митрофанов К.Ю., Орехов А.Н., Постнов А.Ю. Детекция митохондриальных мутаций генов цитохромов В и С в липофиброзных бляшках интимы аорты человека (сообщение 1). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012;4:62–65.
6. Barter PJ, Rye KA, Tardif JC et al. Effect of torcetrapib on glucose, insulin, and hemoglobin A1c in subjects in the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *Circulation*. 2011;124:555–562. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018259
7. Кубатиев А.А., Нифонтов Н.В. Медицинское применение роботов, созданных с нанотехнологиями. *Патогенез*. 2013;1:5–8.
8. Rosenson RS, Brewer HBJr. New Challenges for HDL-Modifying Therapies as a Strategy to Lower Cardiovascular Disease Events in Statin-Treated Patients: Editorial to: «Statin-Induced Decrease in ATP-Binding Cassette Transporter A1 Expression via microRNA33 Induction may Counteract Cholesterol Efflux to High Density Lipoprotein» by EJ Niesor et al. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29:1–3. doi:10.1007/s10557-015-6576-7

9. Sazonova MA, Sinyov VV, Barinova VA, Ryzhkova AI, Bobryshev YV, Orekhov AN, Sobenin IA. Association of mitochondrial mutations with the age of patients having atherosclerotic lesions. *Exp Mol Pathol*. 2015;99(3):717-719. doi:10.1016/j.yexmp.2015.11.019
10. Davidson WS HDL-C vsHDL-P: how changing one letter could make a difference in understanding the role of high-density lipoprotein in disease. *Clin Chem*. 2014;60:1-3. doi:10.1373/clinchem.2014.232769
11. Бородачев Е.Н., Собенин И.А., Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Множественная модификация липопротеидов низкой плотности при сахарном диабете. *Патогенез*. 2013;11:16-21.
12. Vaisar T. Proteomics investigations of HDL: challenges and promise. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;4:410-421.
13. Gordon SM, Davidson WS. Apolipoprotein A-I mimetics and high-density lipoprotein function. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(2):109-114. doi:10.1097/MED.0b013e32835056d4
14. Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Дендритные клетки в атеросклерозе: идентификация и патофизиологические свойства. *Патогенез*. 2013;11:9-17.
15. Kontush A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2014;103:341-349. doi:10.1093/cvr/cvu147
16. Gordon SM, Deng J, Tomann AB et al. Multi-dimensional co-separation analysis reveals protein-protein interactions defining plasma lipoprotein subspecies. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12:3123-3134. doi:10.1074/mcp.M113.028134
17. Мясоедова В.А., Кириченко Т.В., Орехова В.А., Собенин И.А., Мухамедова Н.М., Мартиросян Д.М. Изучение толщины интимо-медиального слоя сонных артерий (ТИМ) как показателя естественного течения атеросклероза в московской популяции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012;3:104-108.
18. Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, Calabresi L, Chapman MJ, Davidson WS. Structure of HDL: particle subclasses and molecular components. *Hand Exp Pharmacol*. 2015;224:3-51. doi:10.1007/978-3-319-09665-0_1
19. de Souza JA. The development of a financial toxicity patient-reported outcome in cancer: The COST measure. *Cancer*. 2014;120:3245-3253. doi:10.1002/cncr.28814
20. de Souza JA, Yap BJ, Hlubocky FJ et al. A value framework in head and neck cancer care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;304-309. doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.e304
21. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:312-318. doi:10.1097/MOL.0b013e32833bcde1
22. Мельниченко А.А., Орехова В.А., Собенин И.А., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Разработка клеточных моделей для оценки обратного транспорта холестерина. *Патогенез*. 2013;11:39-48.
23. Темченко А.В., Никифоров Н.Г., Орехова В.А., Мельниченко А.А., Карагодин В.П., Собенин И.А., Орехов А.Н. Достижения антиатеросклеротической терапии. *Патогенез*. 2013;11:13-21.
24. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009;67:7-21. doi:10.1373/clinchem.2007.101923
25. Kontush A, Lhomme M, Chapman MJ. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J Lipid Res*. 2013;54:2950-2963. doi:10.1194/jlr.R036095
26. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:104-116. doi:10.1038/nri3793
27. Adorni MP, Ronda N, Bernini F, Fevari E. Rac1 and cholesterol metabolism in macrophage. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62:418-424. doi:10.1097/FJC.0b013e31829dd874
28. Чернова Е.В., Собенин И.А., Мельниченко А.А., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Атерогенность сыворотки крови как патогенетическая мишень для прямой антиатеросклеротической терапии. *Патогенез*. 2013;11:32-48.
29. Favari E, Chroni A, Tietge UJ, Zanotti I, Escolà-Gil JC, Bernini F. Cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Hand Exp Pharmacol*. 2015;224:181-206. doi:10.1007/978-3-319-09665-0_4
30. Asztalos BF, Horan MS, Horvath KV, McDermott AY, Chalasani NP, Schaefer EJ. Obesity associated molecular forms of C-reactive protein in human. *PLoS One*. 2014;224:181-206. doi:10.1371/journal.pone.0109238
31. de la Llera Moya M, McGillicuddy FC, Hinkle CC, Byrne M, Joshi MR, NguyenV, Tabita-Martinez J, Wolfe ML, Badellino K, Pruscino L, Mehta NN, Asztalos BF, Reilly M.P. Inflammation modulates human HDL composition and function in vivo. *Atherosclerosis*. 2012;222:390-394. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.032
32. Иванова М.М., Бородачев Е.Н., Сазонова М.А. Заболевания человека, ассоциированные с мутациями митохондриального генома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012;3:115-122.
33. Gonzalez MC, Cohen HW, Alderman MH. Pressor response to initial blood pressure monotherapy is associated with cardiovascular mortality. *Am J Hypertens*. 2015;28:232-238. doi:10.1093/ajh/hpu133
34. Miyazaki M, Chiba M, Eguchi H, Ohki T, Ishiwata S. Cell-sized spherical confinement induces the spontaneous formation of contractile actomyosin rings in vitro. *Nat Cell Biol*. 2015;17:480-489. doi:10.1038/ncb3142
35. Boone LR, Lagor WR, Moya Mde L, Niesen MI, Rothblat GH, Ness GC. Thyroid hormone enhances the ability of serum to accept cellular cholesterol via the ABCA1 transporter. *Atherosclerosis*. 2011;218:77-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.028
36. Yancey PG, Ding Y, Fan D, Blakemore JL, Zhang Y, Ding L, Zhang J, Linton MF, Fazio S. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 prevents early atherosclerosis by limiting lesional apoptosis and inflammatory Ly-6Chigh monocytosis: evidence that the effects are not apolipoprotein E dependent. *Circulation*. 2011;124:454-464. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032268
37. Феоктистов А.С., Гаврилин М.А., Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Перспективные терапевтические подходы к ингибированию атерогенной модификации (десалирования) липопротеидов низкой плотности. *Патогенез*. 2013;11:54-59.
38. Sankaranarayanan S, de la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Phillips MC, Kellner-Weibel G, Rothblat GH. Serum albumin acts as a shuttle to enhance cholesterol efflux from cells. *J Lipid Res*. 2013;54:671-676. doi:10.1194/jlr.M031336

39. Орехов А.Н., Собенин И.А., Орехова И.А. Клеточные тест-системы для выявления антиатеросклеротической активности фармакологических веществ и изучения механизмов их действия. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 1: 33-39.
40. Shuhei N, Söderlund S, Jauhiainen M, Taskinen MR. Effect of HDL composition and particle size on the resistance of HDL to the oxidation. *Lipids Health Dis*. 2010;9:104. doi:10.1186/1476-511X-9-104
41. Rached FH, Chapman MJ, Kontush A. An overview of the new frontiers in the treatment of atherogenic dyslipidemias. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96:7-63. doi:10.1038/clpt.2014.85
42. Collin de l'Hortet A, Zerrad-Saadi A, Prip-Buus C, Fauveau V, Helmy N, Ziou M, Vons C, Billot K, Baud V, Gilgenkrantz H, Guidotti JE. GH administration rescues fatty liver regeneration impairment by restoring GH/EGFR pathway deficiency. *Endocrinology*. 2014;155:2545-2554. doi:10.1210/en.2014-1010
43. Аладинский В.А., Никифоров Н.Г., Орехова В.А., Мельниченко А.А., Карагодин В.П., Собенин И.А., Орехов А.Н. Прямая антиатеросклеротическая терапия: возможные подходы, результаты клинических испытаний *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013;4:76-83.
44. Nicholls SJ, Kritharides L. Lipid biomarkers and cardiovascular risk: which path to take at the fork in the road? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1296-1297. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.015
45. Orekhov AN, Bobryshev YV, Sobenin IA, Melnichenko AA, Chistiakov DA. Modified low density lipoprotein and lipoprotein-containing circulating immune complexes as diagnostic and prognostic biomarkers of atherosclerosis and type 1 diabetes macrovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):12807-12841. doi:10.3390/ijms150712807
46. Murphy AJ, Yvan-Charvet L. Adipose modulation of ABCG1 uncovers an intimate link between sphingomyelin and triglyceride storage. *Diabetes*. 2015; 64: 689-692. doi:10.2337/db14-1553.
47. Nofer JR. Signal transduction by HDL: agonists, receptors, and signaling cascades. *Hand Exp Pharmacol*. 2015;224:229-256. doi:10.1007/978-3-319-09665-0_6
48. Никифоров Н.Г., Грачев А.Н., Собенин И.А., Орехов А.Н., Кжишкова Ю.Г. Взаимодействие нативных и модифицированных липопротеидов низкой плотности с клетками интимы при атеросклеротическом поражении. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013;1:109-117.
49. Rye KA. Biomarkers associated with high-density lipoproteins in atherosclerotic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:247-250. doi:10.1007/s10157-013-0865-x
50. Scherer DJ, Nicholls SJ. Lowering triglycerides to modify cardiovascular risk: will icosapent deliver? *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:203-209. doi:10.2147/VHRM.S40134
51. Мельниченко А.А., Аксенов Д.В., Мясоедова В.А., Панасенко О.М., Ярославов А.А., Собенин И.А., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Подавление ассоциации липопротеидов низкой плотности плуриониками. *Патогенез*. 2014;10:52-55.
52. Baker PW, Charlton A, Hale MD. Increased delignification by white rot fungi after pressure refining *Miscanthus*. *Bioresour Technol*. 2015;189:81-86. doi:10.1016/j.biortech.2015.03.056
53. Jung YW, Seong SJ, Park CT. Proliferation of CD4CD25Foxp3 regulatory T lymphocytes in ex vivo expanded ascitic fluid from primary and recurrent ovarian carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2010;21:132. doi:10.3802/jgo.2010.21.2.132
54. Титов В.Н. Статин-индуцированное ингибирование синтеза холестерина в печени и липопротеины очень низкой плотности. Статины, жирные кислоты и инсулиновая резистентность. *Патогенез*. 2013;11:18-26.
55. Kimura T, Nojiri T, Hosoda H et al. C-type natriuretic peptide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *J Surg Res*. 2015; 194: 631-637. doi:10.1016/j.jss.2014.11.023
56. Сабурин И.Н., Горкун А.А., Зурина И.М. и др. Изучение ангиогенного потенциала мезенхимальных стромальных клеток человека. *Патогенез*. 2013;11:57-59.
57. Calabresi L, Simonelli S, Conca P, Busnach G, Cabibbe M, Gesualdo L, Gigante M, Penco S, Veglia F, Franceschini G. Acquired lecithin: cholesterolacyltransferase deficiency as a major factor in lowering plasma HDL levels in chronic kidney disease. *J Intern Med*. 2015;277:552-561. doi:10.1111/joim.12290
58. Calabresi L, Gomaschi M, Simonelli S, Bernini F, Franceschini G. HDL and atherosclerosis: Insights from inherited HDL disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851:131-138. doi:10.1016/j.bbali.2014.07.015
59. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, Barter P, Kingwell BA. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:237-245. doi:10.1038/nrendo.2011.235
60. Дигей А.М., Шурихин Е.Г., Першина О.В. Стволовые и клетки предшественники в патогенезе пневмосклероза. *Патогенез*. 2013;11:35-50.
61. Nofer JR. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: the quantity does not turn into quality! *Curr Opin Lipidol*. 2013;24:366-368. doi:10.1097/MOL.0b013e3283638c5e
62. Sattler K, Lehmann I, Gräler M, Bröcker-Preuss M, Erbel R, Heusch G, Levkau B. HDL-bound sphingosine 1-phosphate (S1P) predicts the severity of coronary artery atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34:172-184. doi:10.1159/000362993
63. Terasaka N, Hayashi G, Katoh T, Suga H. An orthogonal ribosome-tRNA pair via engineering of the peptidyltransferase center. *Nat Chem Biol*. 2014;10:555-557. doi:10.1038/nchembio.1549
64. Кушлинский Н.Е., Герштейн Т.С. Матричные металлопротеиназы и компоненты системы активации плазминогена в патогенезе и клиническом течении рака прямой кишки. *Патогенез*. 2013;11:3-10.
65. Oravec S, Dukat A, Gavornik P, Kucera M, Gruber K, Gaspar L, Rizzo M, Toth PP, Mikhailidis DP, Banach M. Atherogenic versus non-atherogenic lipoprotein profiles in healthy individuals. Is there a need to change our approach to diagnosing dyslipidemia? *Curr Med Chem*. 2014;21:2892-2901.
66. Jabs A, Hink U, Warnholtz A, Stephan von Bardeleben R, Nikolai P, Münzel T, Gori T. Left atrial appendage occlusion in valvular atrial fibrillation following MitraClip implantation. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:393-396.
67. Wicki A, Hermann F, Prêtre V, Winterhalder R, Kueng M, von Moos R, Rochlitz C, Herrmann R. Pre-existing antihypertensive treatment predicts early increase in blood pressure during bevacizumab therapy: the prospective AVALUE cohort study. *Oncol Res Treat*. 2014;7:230-236. doi:10.1159/000362376

68. Mukamal KJ, Tremaglio J, Friedman DJ, Ix JH, Kuller LH, Tracy RP, Pollak MR. APOE1 Genotype, Kidney and Cardiovascular Disease, and Death in Older Adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015. pii: ATVBAHA.115.305970.
69. Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN. Vascular extracellular matrix in atherosclerosis. *Cardiol Rev.* 2013;21(6):270-288. doi:10.1097/CRD.0b013e31828c5ced
70. Larner CD, Henriquez RR, Johnson JD, Macfarlane RD. Developing high performance lipoprotein density profiling for use in clinical studies relating to cardiovascular disease. *Anal Chem.* 2011;83:8524-8530. doi:10.1021/ac2018124
71. Собенин И.А., Карагодин В.П., Мельниченко А.А., Орехов А.Н. Холестерин циркулирующих иммунных комплексов как биомаркер атеросклероза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2012;3:99-103.
72. Vimalaswaran KS, Minihane AM, Li Y, Gill R, Lovegrove JA, Williams CM, Jackson KG. The APOB insertion/deletion polymorphism (rs17240441) influences postprandial lipaemia in healthy adults. *Eur J Pharmacol.* 2015;590:417-422. doi:10.1186/s12986-015-0002-9
73. Шойбонов Б.Б., Баронец В.Ю., Онтобоев А.Н., Панченко Л.Ф. Ингибирование классического пути активации системы комплемента путём блокирования C1q гипоксеном. *Патогенез.* 2013;11:51-57.
74. Никольская И.Г., Будикина Т.С., Новикова С.В., Фейзулла В.Ф., Ширман Л.И., Крупская М.С. Микробный фактор в исходах перинатальных хронических заболеваний почек. *Патогенез.* 2013;11:58-63.
75. Shiflett AM. Mitochondrion-related organelles in eukaryotic protists. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:409-429. doi:10.1146/annurev.micro.62.081307
76. Park CT, Wright SD. Fibrinogen is a component of a novel lipoprotein particle: factor H-related protein (FHRP)-associated lipoprotein particle (FALP). *Blood.* 2000;95:198-204.

Поступила 06.08.2015