

*В. С. Гуревич<sup>1</sup>, С. А. Уразгильдеева<sup>1</sup>, М. И. Бутхашвили<sup>2</sup>, Л. В. Васина<sup>3</sup>*

## **СООТНОШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛИПОПРОТЕИНОВ В АТЕРОГЕНЕЗЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

<sup>1</sup> Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

<sup>2</sup> Клиническая больница им. Л. Г. Соколова, Российская Федерация, 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4

<sup>3</sup> Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Обзор посвящен результатам клинических и экспериментальных исследований метаболизма и функциональных характеристик липопротеинов. Обсуждаются широко известные и новые доказательства связи между содержанием липопротеинов в плазме крови и частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В статье цитируются результаты наиболее значимых наблюдательных и проспективных исследований, свидетельствующие о связи количественного содержания холестерина липопротеинов низкой плотности в крови и прогрессированием атеросклероза. Анализируется также взаимосвязь между высоким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и меньшей частотой коронарных событий. Данные исследований последних десятилетий, в том числе и полученные авторами настоящей статьи, свидетельствуют о том, что атерогенные и антиатерогенные свойства различных липопротеинов связаны не только с их количественным содержанием в крови, но и с их функциональной активностью и физико-химическими характеристиками. Рассматриваются молекулярные механизмы атерогенной модификации липопротеинов низкой плотности. Описываются характеристики высокоатерогенных субфракций липопротеинов: малых плотных липопротеинов низкой плотности и липопротеина (а). Специальное внимание уделено аутоиммунным свойствам модифицированных липопротеинов и их влиянию на степень коронарной обструкции. В недавнее время получены новые клинические и экспериментальные данные, посвященные значению антиоксидантной активности липопротеинов высокой плотности в реализации их вазопротекторной роли. Вместе с тем приведенные данные показывают непреходящую актуальность холестериновой модели атеросклероза. Библиогр 49 назв.

*Ключевые слова:* атеросклероз, атерогенез, атерогенные липопротеины, антиатерогенные липопротеины, холестерин.

## **THE RELATIONSHIP BETWEEN THE QUANTITATIVE CHARACTERISTICS AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF LIPOPROTEINS IN ATHEROGENESIS. A REVIEW**

*V. S. Gurevich<sup>1</sup>, S. A. Urazgildeeva<sup>1</sup>, M. I. Butkhashvili<sup>2</sup>, L. V. Vasina<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Scientific Clinical and Educational Center "Cardiology" of St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

<sup>2</sup> Clinical Hospital N 122 n.a. L. G. Sokolov, 4, pr. Kul'tury, St. Petersburg, 194291, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Heart, Blood and Endocrinology named after V. A. Almazova, 2, ul. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russian Federation

The review is devoted to the results of clinical and experimental studies of metabolism and functional characteristics of lipoproteins. The widely known and new evidence of the association between the content of lipoproteins in blood plasma and the rate of cardiovascular morbidity and mortality have been discussed. The article cited the results of the most significant observational and prospective studies supporting an association of low density lipoprotein cholesterol blood levels and the progression of atherosclerosis. The relationship between high levels of HDL cholesterol and lower incidence of coronary events has been also analyzed. Study data of recent decades, including those obtained by the authors of this article, suggest that the atherogenic and anti-atherogenic properties of the various lipoproteins are associated not only with their quantitative characteristics, but also with their functional activity and physico-chemical features. The molecular mechanisms of atherogenic modification of LDL have been

considered. The characteristics of high atherogenic lipoprotein sub-fractions: small dense low-density lipoprotein and Lp (a) have been described. Special attention was paid to an autoimmune properties of modified lipoproteins and their influence on the degree of coronary obstruction. More recently new clinical and experimental data on the importance of the antioxidant activity of high density lipoproteins in the implementation of their vascular protective role have been obtained. Nevertheless the data presented demonstrate the enduring relevance of cholesterol model of atherosclerosis. Refs 49.

*Keywords:* atherosclerosis, atherogenesis, atherogenic lipoproteins, anti-atherogenic lipoproteins, cholesterol.

Все современные методы и подходы в области профилактики и лечения клинических осложнений атеросклероза опираются в основном на концепцию факторов риска, из которых ведущая роль отводится количественным нарушениям состава липидов крови. Во главу угла до настоящего времени ставится очевидная взаимосвязь между уровнем так называемых атерогенных липопротеинов (в первую очередь липопротеинов низкой плотности) и вероятностью сердечно-сосудистых событий, вызванных прогрессированием атеросклероза. Вместе с тем в течение последних десятилетий в результате многочисленных эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований были получены новые данные об этапах атерогенеза, не обязательно ассоциированные с количественными характеристиками липидов плазмы крови.

Существенный вклад в расширение знаний об атерогенных и антиатерогенных свойствах липопротеинов внесли клинико-фармакологические исследования как известных, так и новых гиполипидемических лекарственных препаратов. Одновременно многочисленные экспериментальные исследования выявили значительную гетерогенность липопротеинов. В частности, оказалось, что субфракции 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, как следствие, привело к попыткам некоторого 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.

**Количественное содержание липидов в плазме крови и сердечно-сосудистый риск.** Общеизвестно, что 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].

Средний уровень холестерина в популяции, по данным ранних исследований, был прямо связан со смертностью от ИБС. Самый высокий средний уровень холестерина крови был в то время у жителей Финляндии (6,6 ммоль/л), при этом смертность от ИБС в этой стране в 15 раз превышала соответствующий показатель среди жителей Японии, где средняя концентрация холестерина составляла в то время 4,1 ммоль/л [2].

В более поздних исследованиях ВОЗ показано, что средние уровни холестерина в разных странах тесно связаны с распространенностью ИБС. Так, средний уровень общего холестерина в Китае составлял на момент исследований 4,1 ммоль/л, США — 5,3 ммоль/л, Шотландии — 6,2 ммоль/л, Чехословакии — 6,3 ммоль/л. Такую же последовательность эти страны занимали и по частоте ИБС [3]. В целом в стра-

нах, где средний уровень холестерина не превышает 4,5–5,0 ммоль/л, частота ИБС относительно невелика.

В исследование MRFIT, задачей которого было продемонстрировать значение модификации факторов риска для профилактики ИБС на популяционном уровне, включилось более 300 тысяч пациентов, а 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 холестерина и ЛНП, были сформулированы положения о «целевых» уровнях ХС и ЛНП 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 лекарственной терапии атерогенных дислипидемий, включая и Российские национальные рекомендации по профилактике и лечению атерогенных дислипидемий [5].

**Атерогенная модификация липопротеинов.** В клинических, экспериментальных и морфологических исследованиях было неоднократно показано, что некоторые проатерогенные характеристики ЛНП присущи в большей степени их химически модифицированным, в частности, окисленным формам.

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

Окисленные ЛНП (ок-ЛНП) стимулируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК), пролиферацию и инфильтрацию моноцитов в субэндотелии с последующим превращением их в макрофаги; увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул (ICAM-1 и VCAM-1), стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, секрецию тромбоцитарного фактора роста; повышают коагуляционную активность эндотелия, индуцируя выделение им тканевого фактора ТФ и подавляя фибринолиз [7]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что ок-ЛНП подавляют синтез NO в тромбоцитах, стимулируют их агрегацию, образование тромбоксана А<sub>2</sub> и серотонина [8]. Об этом свидетельствует, в частности, зависимость экспрессии NO-синтазы от степени окисления ЛНП [9]. Существуют свидетельства того, что проатерогенные эффекты ок-ЛНП проявляются после проникновения нативных ЛНП в стенку сосудов, где они подвергаются перекислению [10]. Экспериментальные данные позволили некоторым авторам предположить, что механизм ингибирования образования NO ок-ЛНП основан на транслокации эндотелиальной NO-синтазы из плазматической мембраны в другие субклеточные фракции [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 ЛНП больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, к окислительной модификации и выраженностью коронарного атеросклероза по данным коронарографии [14]. В более поздних работах японских авторов продемонстрирована положительная корреляция уровня ок-ЛНП с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных сосудов при ОКС [15].

Считается, что резкий подъем содержания ок-ЛНП в крови при ОКС отражает нестабильность атеросклеротической бляшки и ее деструкцию [16]. Кроме того, в крови постоянно присутствуют так называемые малые плотные частицы ЛНП (мп-ЛНП). Их концентрация в норме составляет незначительную долю от общего количества ЛНП, но в патологических условиях может существенно возрасти [17, 18]. Повреждающее действие мп-ЛНП предупреждается за счет захвата макрофагами и более быстрого внедрения в субэндотелиальное пространство. В результате этого в стенке сосуда может развиваться локальная воспалительная реакция, способствующая дестабилизации атеросклеротической бляшки [18, 19].

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

- повышенный захват макрофагами, приводящий к их трансформации в пенные клетки;
- хемотоксичность в отношении моноцитов, что способствует привлечению новых клеток моноцитарно-макрофагального ряда в зону атеросклеротического поражения, усиление адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам;
- прямая цитотоксичность в отношении клеток эндотелия, ингибирование эндотелий-зависимой релаксации артерий;
- увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, активация тромбообразования и подавление фибринолиза;
- индукция аутоиммунного ответа с образованием АТ к ок-ЛНП.

**Аутоиммунные свойства липопротеинов.** 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. Так, например, при обследовании пациентов с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом и здоровых лиц не было выявлено существенной разницы в титрах АТ к малондальдегид-модифицированным ЛНП между больными ИБС и здоровыми [22]. У больных, перенесших процедуру баллонной коронаропластики, не выявлено 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 исследова-

телей из Финляндии, определявших уровень АТ к ок-ЛНП у мужчин, принимавших участие в HelsinkiHeartStudy — 5-летнем исследовании по первичной профилактике ИБС с использованием гемфиброзила. Оказалось, что повышенный уровень АТ к ок-ЛНП является независимым фактором риска развития острого инфаркта миокарда у мужчин среднего возраста с гиперлипидемией [28]. Аналогичные данные были получены R. Wu et al., наблюдавших 50-летних мужчин в течение 20 лет и отметивших повышенный риск развития ИМ и связанной с ним смерти у лиц с повышенным уровнем АТ к ок-ЛНП и антикардиолипину [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]. В то же время можно предположить, что в дальнейшем одним из проявлений возникающего аутоиммунного процесса становится активация системного воспаления и усиление деструктивных явлений в атеросклеротической бляшке посредством активации комплемента и образования комплекса мембранной атаки на клетках эндотелия.

**Липопротеин (а).** Липопротеин (а) (ЛП(а)) занимает особое место в семействе липопротеинов. 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 типа «kringle», 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 атеротромбогенного действия ЛП(а) [35]. ЛП(а), кроме этого, обладает и прямым проатерогенным действием, так как, проникая в экстрацеллюлярный матрикс интимы, он участвует в активации моноцитов, опосредованной интегринами Мас-1, иницируя таким образом локальное воспаление сосудистой стенки [36]. Примечательно, что фосфолипиды, входящие в состав ЛП(а), способны подвергаться окислению подобно фосфолипидам ЛНП, что по результатам экспериментальных исследований значительно усиливает проатерогенные эффекты ЛП(а) [37].

В нескольких крупных клинических исследованиях подтверждена взаимосвязь повышенного содержания в крови ЛП(а) с ангиографически подтвержден-

ным прогрессирующим коронарным атеросклерозом [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].

**Антиатерогенный эффект липопротеинов высокой плотности.** Представления об антиатерогенных свойствах ЛВП, подтвержденных результатами многочисленных исследований [41], 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 [42]. 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 из мембран клеток периферических тканей избыток ХС и транспортируют их в печень для окисления в желчные кислоты [43]. 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 [44].

Одним из наиболее важных функциональных эффектов ЛВП, оказывающих влияние на патогенез атеросклероза, является их антиоксидантное действие. Как было впервые показано в работах А. Н. Климова и соавторов, а затем подтверждено в многочисленных зарубежных публикациях, ЛВП предупреждают окисление ЛНП *in vivo* и таким образом препятствуют образованию перекисно-модифицированных ЛНП [45, 46].

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 [47]. 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 [48]. 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 липопротеинов, чем общее содержание в ней холестерина [49]. В связи с этим в настоящее время наметился возврат интереса к функциональной активности частиц ЛВП, которая может меняться в зависимости от особенностей их состава.

Таким образом, данные клинических и экспериментальных исследований, посвященные изучению характеристик липопротеинов, которые определяют их участие в атерогенезе, позволяют в настоящий момент сформулировать несколько очевидных положений, 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.

В настоящее время можно тем не менее 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.

Вторым важным результатом многолетнего изучения связи метаболизма липидов и частоты кардиоваскулярных событий стало, во-первых, подтвержденное анти-атерогенное действие ЛВП, а во-вторых, понимание того, что оно зависит не только от содержания ЛВП в крови, но в значительной степени и от функциональной активности белковых компонентов этих надмолекулярных частиц.

Третьим важным достижением современных знаний о роли липидов в атерогенезе стали результаты последних исследований, свидетельствующие о гетерогенности пула атерогенных липопротеинов. Это позволило, в частности, дать оценку значения ЛП(а) как независимого предиктора сердечно-сосудистых событий у пациентов очень высокого риска.

## Литература

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, N 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, N 11. P. 1343–1345.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. М., 2012.
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, N 6. P. 1083–1090.
7. Martens A., Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: Antagonists in atherothrombosis // *FASEB J.* 2001. Vol. 15, N 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, N 9. P. 1740–1746.
9. *Liao J. K., Shin 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, N 1. P. 319–324.
10. *Alp N. J., Channon K. M.* Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular diseases // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24, N 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, N 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, N 9. P. 877–884.
13. *Shimada K., Mokuno I. I., 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, N 3. P. 843–844.
14. *Nilsson J., Regnstrom J., Frostegard J., Stico A.* Lipid oxidation and atherosclerosis // *Herz*. 1992. Vol. 17, N 5. P. 263–269.
15. *Ehara 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, N 15. P. 1955–1960.
16. *Tsimikas S., Bergmark C., Beyer R. W.* 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, N 3. P. 360–370.
17. *Rizzo M., Mikhailidis D. P.* There is more to predicting vascular disease than just established risk factors // *Curr. Pharm. Des.* 2011. Vol. 17. P. 3608–3610.
18. *Carmena R., Duriez P., Fruchart J. C.* Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. III2–III7.
19. *Torzewski M., Shaw P. X., 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, N 12. P. 2307–2713.
20. *Денисенко А. Д.* Модифицированные липопротеины и атеросклероз // *Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии / под ред. А. Н. Климова, Е. В. Шлякто.* СПб.: Мед. литература. 2006. С. 13–33.
21. *Климов А. Н.* Иммунобиохимические механизмы развития атеросклероза // *Вестник АМН СССР*. 1974. Т. 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, N 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, N 4–5. P. 310–315.
24. *Erkkilä A. T., Närvänen O., Lehto S.* et al. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardioprotein in patients with coronary heart disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20, N 1. P. 204–209.
25. *Hulthe 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, N 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, N 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, N 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, N 22. P. 2605–2609.
29. *Wu R., Nityanand S., Berglund L.* et al. Autoantibodies against cardioprotein and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. Vol. 17, N 11. P. 3159–3163.
30. *Уразгильдеева С. А., Тутков А. Ю., Васина Л. В.* 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., Sherer Y., Harats D.* Artherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease // *Trends Immunol.* 2001. Vol. 22, N 6. P. 293–295.

32. *Sherer Y., Pauletto P., Shoenefeld Y.* Atherosclerosis and Autoimmunity // Handbook of Systemic Autoimmune Disease. Vol. 1. The Heart in Systemic Autoimmune Disease / eds A. Doria and P. Pauletto. 2004. P. 89–95.
33. *Климов А. Н., Денисенко А. Д.* О роли иммунных комплексов липопротеид-антитело в атерогенезе // Успехи совр. биологии. 1988. Т. 106. Вып. 2, № 5. С. 279–289.
34. *Koschinsky M. L.* Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein // Curr. Atheroscler. Rep. 2005. Vol. 7, N 5. P. 389–395.
35. *Berglund L., Ramakrishnan R.* Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. Vol. 24, N 12. P. 2219–2226.
36. *Sotiriou S. N., Orlova V. V., Al-Fakhri N.* et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin // FASEB J. 2006. Vol. 20, N 3. P. 559–561.
37. *Tsimikas S., Lau H. K., Han K. R.* 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, N 25. P. 3164–3170.
38. *Lima L. M., Carvalho M. G., Loures-Vale A. A.* 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, N 3. P. 260–266.
39. *Ежов М. В.* Возможности снижения риска коронарных осложнений у больных стабильной стенокардией после чрескожных коронарных вмешательств // Российские медицинские вести. 2008. Т. 13, № 3. С. 62–67.
40. ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemias // Atherosclerosis. 2011. Vol. 217S. P. 1–44.
41. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца / под ред. А. Н. Климова. Л.: Медицина, 1989.
42. *Schaefer J. R.* HDL level or HDL function as the primary target in preventive cardiology // Herz. 2012. Vol. 37, N 5. P. 51–55.
43. *Roheim P. S.* Atherosclerosis and lipoprotein metabolism: role of reverse cholesterol transport // Am. J. Cardiol. 1986. Vol. 57, N 5. P. 3–10.
44. *Климов А. Н.* Антиатерогенная функция липопротеинов высокой плотности // Атеросклероз, проблемы патогенеза и терапии / под ред. А. Н. Климова, Е. В. Шляхто. СПб.: Мед. литература, 2006. С. 34–53.
45. *Klimov A. N., Gurevich V. S., Nikiforova A. A.* et al. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo // Atherosclerosis. 1993. Vol. 100, N 1. P. 13–18.
46. *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, N 10. P. 721–725.
47. *Silva R. A., 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, N 34. P. 12176–12181.
48. *Kontush A., Chantepie S., Chapman M. J.* Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. Vol. 23, N 10. P. 1881–1888.
49. *Cromwell W. C.* High density lipoprotein associations with coronary heart disease: Does measurement of cholesterol content give the best result? // J. Clin. Lipidol. 2007. Vol. 1, N 1. P. 57–64.

Статья поступила в редакцию 16 декабря 2013 г.

#### Контактная информация

*Гуревич Виктор Савельевич* — доктор медицинских наук, профессор; ater@med122.com

*Уразильдеева Сорейя Асафовна* — доктор медицинских наук; docsau64@yandex.ru

*Будхашвили Марина Иосифовна* — клинический ординатор; manana\_@list.ru

*Васина Любовь Васильевна* — доктор медицинских наук; lubov.vasina@gmail.com

*Gurevich Victor S.* — Doctor of Medicine, Professor; ater@med122.com

*Urazgildeeva Soreya A.* — Doctor of Medicine; docsau64@yandex.ru

*Budkhashvili Manana I.* — intern; manana\_@list.ru

*Vasina Lubov V.* — Doctor of Medicine; lubov.vasina@gmail.com