

ОКИСЛЕННЫЕ И СТРУКТУРНО-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ**Ю.И. Рагино, Ю.П. Никитин***Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск*

Изучены окисленно- и структурно-модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛНП) при атеросклерозе и некоторых основных факторах его риска. При клинически выраженном коронарном атеросклерозе и при его факторах риска, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет, обнаружены практически сходные потенциально атерогенные изменения ЛНП, свидетельствующие об их окислительной и структурной модификации. Полученные результаты подтверждают патогенетически ключевую роль модифицированных ЛНП при атеросклерозе.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных морфологических характеристик атеросклероза является локальное накопление значительного количества липидов, главным образом эфиров холестерина (ХС), в стенке артерий, в частности, в “пенистых клетках”. Появление этих клеток, имеющих массивные включения эфиров ХС в цитоплазме, является своеобразным маркером атеросклеротического процесса. Большая роль в возникновении и развитии атеросклероза придается модифицированным липопротеинам низкой плотности (ЛНП), которые имеют низкое сродство к апо-В,Е-рецепторам клеток, но активно захватываются скэвенджер-рецепторами макрофагов (МФ) [1]. Скэвенджер-рецептор, в отличие от “классического” апо-В,Е-рецептора, не регулируется в зависимости от содержания ХС в клетке. Напротив, модифицированные ЛНП индуцируют экспрессию скэвенджер-рецепторов в МФ [2]. Таким образом, постоянный эндоцитоз ХС-богатых модифицированных ЛНП через скэвенджер-рецепторы МФ приводит к избыточному накоплению ХС в МФ и трансформации их в пенистые клетки [3]. Из всех видов модифицированных ЛНП наиболее атерогенными являются окисленные ЛНП (ок-ЛНП) и мелкие плотные ЛНП (мпЛНП).

В патогенезе атеросклероза большое признание получила концепция ключевой роли окЛНП как инициаторов, провокаторов и индукторов атерогенеза в сосудистой стенке [4–6]. Эта концепция базируется на следующих экспериментальных результатах, полученных в исследованиях *in vivo* и *in vitro*. ЛНП, экстрагиру-

емые из атеросклеротических бляшек человека и животных, имеют физические и биологические свойства, подобные свойствам окисленных *in vitro* ЛНП, и проявляют способность к повышенному взаимодействию со скэвенджер-рецепторами МФ [7]. Обнаружено, что некоторая часть ЛНП в крови больных атеросклерозом проявляет свойства окЛНП, которые являются иммуногенными частицами, и антитела против окЛНП взаимодействуют с эпитопами ЛНП, полученных из атеросклеротических бляшек [8, 9]. Некоторые антиоксиданты, такие как пробукол, оказывают положительный эффект при экспериментальном атеросклерозе, способствуя уменьшению его проявлений [10]. Stenbrencher U.P. [11] было показано, что культивируемые эндотелиальные клетки сосудов, гладкомышечные клетки и МФ способны вызывать окислительную модификацию ЛНП и что окЛНП обладают цитотоксическими и моноцит-хемотоксическими свойствами.

Окислительная модификация ЛНП является многоступенчатым процессом и включает в себя следующие события [4]: образование липоперексидов; фрагментацию окисленных жирных кислот, в результате которой образуются токсические низкомолекулярные продукты (альдегиды, спирты, кетоны и алканы); образование лизолецитина из лецитина; фрагментацию апо-В альдегидами, подобными малоновому диальдегиду (МДА) и последующую модификацию этого полипептида; окисление ХС до оксистеролов (7-кетохолестерола, 5,6-эпоксихолестерола, 7-В-оксихолестерола и др.); образование различных цитотоксических липидов как из жирных кис-

лот, так и из ХС; увеличение ЛНП в размерах в результате гидролиза неполярного ядра этих частиц, представленного эфирами ХС; снижение содержания ХС и изменение липид-белкового взаимодействия между апо-В и однослойной мембраной частицы ЛНП; модификация лизиновых остатков полипептидной цепи апо-В альдегидами и кетонами, появляющимися в результате распада гидроперекисей; снижение взаимодействия частиц ЛНП с апо-В, Е-рецептором к ЛНП в результате модификации апо-В. Свободнорадикальное окисление ЛНП приводит к изменению их химического состава и свойств, что характеризуется снижением содержания свободных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), исчезновением антиоксидантов и значительным повышением содержания продуктов окисления, которых в свежее выделенных нативных ЛНП мало. ОкЛНП имеют отрицательный заряд и высокое сродство к скэвнджер-рецепторам МФ [12]. В целом эта окислительная модификация зависит как от наличия двухвалентных ионов Cu^{2+} и Fe^{2+} [13], так и от способности сосудистых клеток — клеток эндотелия, моноцитов, МФ и гладкомышечных клеток — окислять ЛНП [2, 11]. В экспериментах на клеточных культурах все эти клетки способны осуществлять клеточно-зависимую окислительную модификацию ЛНП, но особую роль в этой модификации играют МФ, которые могут активно продуцировать супероксиданион, ОН-радикал, H_2O_2 , гидроперекиси и NO-радикалы. Этот тип клеток является наиболее вероятным индуктором окисления ЛНП [1, 14].

На начальных этапах окисления ЛНП появляются частицы, в которых повышено содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижен уровень антиоксидантов, нарушено сродство ЛНП к апо-В,Е-рецепторам, в то же время их способность взаимодействовать со скэвнджер-рецепторами макрофагов слаба. Такие ЛНП, обладая цитотоксичностью, выступают в качестве инициаторов воспалительного процесса. Их называют “минимально” окисленными ЛНП [15]. Появление “минимально” или “среднеокисленных” ЛНП рассматривают как фактор, инициирующий возникновение и развитие атеросклероза [1, 6, 15].

Обычно для оценки окислительной модификации ЛНП *in vivo* используется определение уровня содержания продуктов ПОЛ (гидроперекисей липидов, оксистеролов, диенов и др.) в выделенных ЛНП. С другой стороны, одним из информативных показателей “предрасположенности” ЛНП к окислительной модификации является исследование их резистентности к окислению *in vitro* в присутствии ионов металлов переменной валентности. Этот показатель отражает как прооксидантную возможность

ЛНП (содержание в них ПНЖК, гидроперекисей липидов) [16], так и их антиоксидантный потенциал (содержание α -токоферола, γ -токоферола, ретинола и других антиоксидантов) [13]. Информация об изменении химических и физических свойств ЛНП в процессе окисления в основном получена с использованием моделей окисления нативных ЛНП *in vitro* в присутствии ионов Cu^{2+} или Fe^{2+} . Концентрационные и временные характеристики этих изменений в процессе инкубации ЛНП *in vitro* с катализаторами окисления в настоящее время подробно изучены [13]. В целом процесс окисления ЛНП обычно делят на три последовательные фазы. В первую фазу — лаг-фазу — в ЛНП истощаются запасы в первую очередь α -токоферола и в последнюю — β -каротина. Минимальная липидная перекисидация этой фазы объясняется хорошей защитой ПНЖК эндогенными антиоксидантами. Анализ содержания основных антиоксидантов в ЛНП свидетельствует о наличии широкого спектра жирорастворимых антиоксидантов. Основным антиоксидантом в них считается α -токоферол, так как только он содержится во всех липопротеиновых частицах (в среднем на частицу приходится около 6 молекул α -токоферола) [17]. Более того, при Cu^{2+} -индуцированном окислении ЛНП накопление в них продуктов ПОЛ наблюдается только после полного исчезновения α -токоферола, концентрация которого падает значительно быстрее, чем γ -токоферола, ликопена, β -каротина, криптоксантина и др. [18]. Вторая фаза — фаза распространения окисления, во время которой ПНЖК быстро окисляются с образованием липидных гидроперекисей. После начала липидной перекисидации концентрации МДА и других продуктов ПОЛ начинают увеличиваться параллельно множественным повреждениям ЛНП под воздействием ионов Cu^{2+} или Fe^{2+} . ЛНП в основном содержат ПНЖК, такие как линолевая кислота (С-18:2), составляющая примерно 90 % общего состава ПНЖК, и арахидоновая кислота (С-20:4). Окисленные *in vitro* ЛНП имеют сниженное содержание фосфолипидов и ЭХС, более высокую плотность частиц [19]. Скорость образования и распада гидроперекисей липидов в ЛНП зависит от отношения Cu^{2+} /ЛНП, так как каждая частица ЛНП имеет 17 одинаковых медьсвязывающих участков [20]. Диаметр частиц ЛНП возрастает на 50 % после 24 ч окисления, происходит окислительная деформация апоВ-100. Во время длительного окисления ЛНП свободнорадикальная цепочечная реакция распространяется медленно и на ХС, но только после того, как ПНЖК уже окислительно разрушены. Если увеличить концентрацию ЛНП, то продолжительное их окисление *in vitro* приводит к частичной агрегации частиц ЛНП [19, 21]. Третья фаза — фаза разло-

жения. Она начинается тогда, когда большинство ПНЖК (около 70–80 %) окислилось и концентрация липидных пероксидов начинает падать. Пик нарастания липидных пероксидов (максимальная скорость окисления) приходится на границу второй и третьей фаз [13].

ЛНП гетерогенны, и внутри их плотностного градиента (1,019–1,063 г/мл) есть субпопуляции частиц, различных как по физико-химическим, так и по биологическим свойствам. Под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) на поверхности сосудистого эндотелия происходит гидролиз триглицеридов (ТГ) липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), которые превращаются вначале в меньшие по размеру и обогащенные ХС, липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), а затем в ЛНП. Крупные частицы ЛОНП практически не превращаются в ЛНП потому, что их ремнанты содержат много апо-Е и удаляются из кровотока через апо-Е-рецепторы или апо-В,Е-рецепторы, к которым они имеют большее сродство, чем ЛНП. Мелкие частицы ЛОНП, напротив, содержат мало апо-Е (1–2 молекулы на частицу), медленно элиминируются этим рецепторным путем, длительно циркулируют в крови, подвергаясь процессам липолитической деградации, и, в конечном счете, превращаются в субфракции ЛНП. Таким образом, именно мелкие частицы ЛОНП являются истинными предшественниками ЛНП и их субфракций [22]. Возможна и прямая секреция частиц ЛНП печенью. Об этом свидетельствовали кинетические исследования по изучению метаболизма апо-В во фракциях ЛОНП и ЛНП. Обнаружено, что при некоторых условиях и у человека, и у животных пул апо-В ЛНП превышает таковой ЛОНП, что позволило высказать предположение о дополнительных путях образования ЛНП и их субфракций. Апо-В,Е-рецепторы также имеют отношение к образованию субфракций ЛНП. При недостаточной рецепторной активности нарушается захват клетками не только ЛНП, но и ЛПП, что приводит к удлинению времени их циркуляции в крови и обогащению эфирами ХС, в том числе и за счет переноса эфиров ХС с липопротеинов высокой плотности (ЛВП), и превращением их в процессе дальнейшей липолитической деградации в субфракции ЛНП. Таким образом, существует несколько механизмов образования субфракций ЛНП: при липолитической деградации ЛОНП; путем прямой секреции ЛНП клетками печени; при недостаточности апо-В,Е-рецепторов – за счет возросшей доли трансформации ЛПП в ЛНП [22].

Субфракции ЛНП отличаются по содержанию липидов и белков, а также по химическому составу (ХС и его эфирам, ТГ, фосфолипидам,

витамину Е). По данным Chapman M.J. и соавторов, апо-Е неравномерно распределен в субфракциях ЛНП, его молярное содержание в мпЛНП в 60 раз ниже, чем апо-В. Это означает, что лишь одна мелкая плотная частица ЛНП из 60 имеет в своем составе оба белка. В больших легких субфракциях ЛНП количество апо-Е выше – одна частица из 8 содержит оба аполипопротеина. С увеличением плотности субфракций ЛНП увеличивается содержание в них свободного ХС и его эфиров [22]. Говоря о структурной гетерогенности фракции ЛНП, часто используют термин “фенотип”. Частицы ЛНП фенотипа А имеют диаметр 26–27 нм, низкую плотность (1,025–1,038 г/мл) и подразделяются на 3 субкласса: ЛНП-1, ЛНП-2, ЛНП-3. У людей с фенотипом В частицы ЛНП имеют меньший диаметр (<25 нм), большую плотность (>1,038 г/мл) и у них выделяется два субкласса: ЛНП-4 и ЛНП-5 [13]. Частицы ЛНП содержат 1 молекулу апо-В-100 и разное количество липидов, которое может занимать около 70 % веса мелких плотных ЛНП и около 80 % веса легких больших ЛНП. Характер фенотипа наследуется, однако внешние факторы также оказывают влияние на распределение частиц ЛНП по субклассам.

На основе структуры и метаболизма ЛНП могут быть разделены минимум на 3 большие субфракции. Большие легкие частицы ЛНП являются предшественниками средних и мпЛНП у здоровых людей. Среди этих субфракций средние ЛНП (плавучая плотность 1,030–1,036 г/мл) имеют более высокое сродство к апо-В,Е-рецептору клеток *in vitro*, обладают оптимальной рецептор-связывающей конформацией апо-В-100 и поэтому в плазме крови ЛНП преимущественно катаболизируются именно за счет средних частиц ЛНП [23]. Таким образом, средние субфракции ЛНП играют большую роль в гомеостазе ХС. Исследования по изучению процесса переноса эфиров ХС от ЛВП к апо-В-содержащим липопротеинам показали, что средние субфракции ЛНП являются большими акцепторами эфиров ХС и, поэтому, они играют скорее защитную роль, чем проатерогенную. По связыванию с апо-В,Е-рецепторами и скорости деградации субфракции ЛНП располагаются следующим образом: средние > легкие > плотные. Все эти данные говорят о том, что средние ЛНП не обладают атерогенными свойствами [22, 23]. Для мпЛНП характерно низкое содержание сиаловой кислоты. МпЛНП, в отличие от больших легких и средних частиц ЛНП, имеют более высокую электрофоретическую подвижность, более отрицательный заряд, они в большей степени склонны к агрегации. Эта субфракция ЛНП слабо связывается с апо-В,Е-

рецепторами *in vitro* [24, 25], длительное время циркулирует в крови и вызывает накопление ХС в культивируемых гладкомышечных клетках [26, 27]. Таким образом, мЛНП считают наиболее атерогенными.

Субфракции ЛНП существенно отличаются по своей способности в резистентности к окислительному стрессу *in vitro*. Средние ЛНП обладают высокой устойчивостью к окислению — более длительной лаг-фазы и меньшего образования диеновых конъюгатов. Наоборот, мЛНП демонстрируют низкую толерантность к окислительному стрессу. Высокая чувствительность мЛНП к окислению может быть как причиной, так и следствием сниженного содержания в них эндогенных антиоксидантов, в частности α -токоферола [28]. Tribble D.L. с коллегами [29] исследовали окисление в поверхностном слое частиц по сравнению с внутренними слоями больших легких (1,025–1,032 г/мл) и мелких плотных (1,040–1,054 г/мл) субфракций ЛНП. Оказалось, что поверхностная уязвимость к окислению больше у мЛНП, в то время как у больших легких ЛНП наблюдается значительная поверхностная резистентность к окислению. Авторы заключили, что мЛНП более чувствительны к Cu^{2+} -зависимому окислению (меньшее время лаг-фазы), в результате повышенной уязвимости поверхностного слоя частиц, по сравнению с большими легкими ЛНП.

Возможное объяснение высокой атерогенности мЛНП впервые было предложено De Graaf J. и соавт. [30], которые изолировали из крови 11 здоровых людей три субфракции ЛНП — легкие, средние и плотные ($>1,040$ г/мл) — и исследовали их устойчивость к Cu^{2+} -зависимому окислению. Отмечено уменьшение (-20%) времени лаг-фазы и увеличение ($+25\%$) максимальной скорости окисления у мЛНП по сравнению с большими легкими ЛНП. Те же показатели у средних ЛНП занимали промежуточное положение между плотными и легкими ЛНП. МЛНП содержали больше ПНЖК и обладали меньшим соотношением ПНЖК/ α -токоферол, что указывало на слабую их защиту против окисления. Содержание ХС в трех исследуемых субфракциях положительно коррелировало с временем лаг-фазы, т. е. ХС-нагруженные мЛНП значительно менее устойчивы к окислению. Позднее те же исследователи [31] провели сравнительное изучение скорости окисления пяти субфракций ЛНП у 10 здоровых людей и окисление *in vitro* мЛНП, выделенных от 9 человек с умеренной гиперлипидемией (ГЛП). Обнаружено, что с увеличением плотности ЛНП уменьшается время лаг-фазы (-60%) от 244 (для ЛНП-1) до 149 минут (для ЛНП-5) как у здоровых людей, так и у лиц с умеренной ГЛП. Tribble D.L. и соавторы

[32] изолировали 6 субфракций ЛНП различных по размеру и плотности от 9 здоровых доноров и сравнили их устойчивость к Cu^{2+} -зависимому окислению. Оказалось, что время, требующееся для половины максимального образования продуктов окисления ($T_{1/2_{\max}}$), уменьшается с увеличением плотности и уменьшением диаметра частиц ЛНП на 30%. Измерение флуоресценции и электрофоретической подвижности окисленных субфракций ЛНП показало сходные результаты. Была обнаружена сильная положительная корреляция между резистентностью к окислению и содержанием ХС-ЛНП. Кроме того, при измерении времени лаг-фазы и скорости окисления 6 субфракций ЛНП от людей с фенотипом В и фенотипом А было обнаружено, что плотные частицы ЛНП фенотипа В менее устойчивы к окислению *in vitro*.

Все эти данные свидетельствуют о том, что мЛНП субфракции ЛНП, преобладающие в атерогенном липопротеиновом фенотипе В, являются более чувствительными к окислению. Повышенная окисляемость мЛНП объясняется различиями в составе субфракций ЛНП. мЛНП отличаются пониженным содержанием антиоксидантов, в частности α -токоферола и убихинона [28]. мЛНП содержат больше ПНЖК и меньше сиаловых кислот, более гликозилированы. В экспериментах по исследованию окисления в присутствии ионов меди наблюдается высокая скорость истощения содержания α -токоферола у мЛНП по сравнению с большими легкими частицами ЛНП. Исходное содержание α -токоферола значительно меньше у мЛНП, что приводит к субфракционным различиям в скорости его истощения [13]. Поскольку во всех исследованиях использовалось Cu^{2+} -зависимое окисление, то можно предполагать, что структурные изменения в апо-В мЛНП способствуют образованию каталитических центров окисления в этих частицах. Однако механизмы этого процесса остаются во многом неясными. Окислительная модификация мЛНП, вызываемая клеточными компонентами артериальной стенки, способствует их катаболизму “атерогенными” путями, в частности, через скэвинджер-рецепторы МФ [3, 25]. Таким образом, структурная модификация ЛНП в виде уменьшения их размера (мЛНП) тесным образом сопряжена с окислительной модификацией (окЛНП) и их одновременное сочетание еще более потенцирует приобретение ЛНП атерогенных свойств. Ниже представлены собственные результаты исследований, посвященных изучению окисленно- и структурно-модифицированных ЛНП при клинически выраженном атеросклерозе и некоторых факторах его риска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наших исследованиях мы использовали сыворотку крови от 398 мужчин, включенных в следующие селективные клинические группы.

Нами обследовано 149 мужчин с ИБС в возрасте от 38 до 60 лет, в том числе 119 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса (средний возраст $50,7 \pm 2,1$ года) [33, 34, 37] и 30 мужчин с острым инфарктом миокарда (средний возраст $51,4 \pm 4,1$ года) [35]. У лиц со стабильной стенокардией напряжения диагноз ИБС устанавливали на основании результатов коронароангиографии или наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, а также с учетом данных клинической картины заболевания и ЭКГ обследования. Коронароангиография выполнялась в ФГУ НИИПК им. Е.Н. Мешалкина МЗиСР РФ. Из 119 мужчин у 59 (49 %) имелось, согласно данным коронароангиографии, 1-, 2-, 3- или 4-сосудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий, а у 72 (60 %) – в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. Длительность заболевания колебалась от 3 до 22 лет. У 30 мужчин с острым инфарктом миокарда диагноз устанавливался на основании типичного длительного ангинозного приступа, характерных изменений ЭКГ и результатов ферментных биохимических исследований. Крупноочаговый инфаркт миокарда диагностирован у 61 % пациентов, мелкоочаговый – у 39 %. Передняя локализация инфаркта миокарда отмечена у 1/3, задняя – у 2/3 больных. У всех мужчин с инфарктом миокарда забор крови на биохимические исследования проводился 3-кратно (на 1-й, 4-й и 8-й неделе инфаркта).

Мужчин с гиперлипидемией (ГЛП) нами обследовано 103 человека в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст $52,4 \pm 3,2$ года), в том числе 42 пациента с комбинированной ГЛП (II тип, сочетание гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии) и 61 пациент с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС). Критериями включения пациентов в группу с комбинированной ГЛП были: содержание общего ХС крови $5,4$ ммоль/л (210 мг/дл) и/или выше, ЛНП-ХС $3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) и/или выше, ТГ $4,5$ ммоль/л (400 мг/дл) и/или ниже. У мужчин этой группы уровень общего ХС был в пределах от $5,6$ до $8,8$ ммоль/л (в среднем $6,6 \pm 0,8$ ммоль/л), уровень ЛНП-ХС – в пределах от $3,5$ до $6,1$ ммоль/л (в среднем $4,4 \pm 0,8$ ммоль/л). Критериями включения пациентов в группу с изолированной ГХС были: содержание общего ХС $5,4$ ммоль/л (210 мг/дл) и/или выше, уровень ЛНП-ХС $3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) и/или выше, ТГ $2,2$ ммоль/л (200 мг/дл) и/или ниже.

Обследовано также 25 мужчин с эссенциальной мягкой и умеренной артериальной гипер-

тензией (АГ) с уровнем диастолического АД от 90 до 110 мм рт. ст. (возраст от 37 до 60 лет, в среднем $50,3 \pm 2,9$ года) [36] и 26 мужчин с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) и с комбинированной ГЛП [38]. Диагноз ИНЗСД ставился на основании данных клинических, лабораторных и биохимических методов исследования. Длительность заболевания колебалась от 1 до 11 лет. По степени тяжести заболевания пациенты с ИНЗСД были разделены на 3 группы. Первую составили 9 больных с тяжелым ИНЗСД (гликемия натощак превышала 14 ммоль/л, лабильное течение заболевания, склонность к кетоацидозу, потребность в инсулинотерапии, наличие осложнений). Вторую группу составили 10 больных ИНЗСД средней степени тяжести (гликемия натощак $7,8$ – 14 ммоль/л, прием пероральных сахароснижающих препаратов или инсулина до 60 ед/сут, отсутствие кетоацидоза). Третью группу составили 7 мужчин с ИНЗСД легкой степени тяжести (гликемия натощак от $6,0$ до $7,8$ ммоль/л, отсутствие кетоацидоза, диетотерапия). Возраст пациентов был от 38 до 60 лет, в среднем $52,8 \pm 2,5$ года.

В контрольную группу нами было включено 95 мужчин в возрасте от 36 до 59 лет (в среднем $50,0 \pm 7,0$ лет), которых с большой условностью можно считать практически здоровыми, поскольку данная группа представляла собой популяционную выборку мужчин без факторов риска (без ГЛП, АГ, СД и ИБС) [34]. У всех мужчин контрольной группы была нормолипидемия, которая оценивалась в соответствии с критериями рекомендаций Европейского общества по атеросклерозу (условно нормальные уровни общего ХС <190 мг/дл или $<5,0$ ммоль/л, ТГ <150 мг/дл или $<1,7$ ммоль/л и ЛВП-ХС >40 мг/дл или $>1,0$ ммоль/л). У мужчин контрольной группы концентрация общего ХС была в среднем $4,7 \pm 0,4$ ммоль/л, ТГ – $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л и ЛВП-ХС – $1,1 \pm 0,1$ ммоль/л, уровни систолического АД <140 мм рт. ст. и диастолического АД <90 мм рт. ст., средний индекс массы тела $23,6 \pm 2,9$ кг/м². Мужчины не имели признаков сердечно-сосудистых заболеваний согласно данным клинических и ЭКГ-исследований. В группу не включали мужчин с признаками эндокринных заболеваний (по данным клинических и биохимических методов исследования), а также заболеваний печени и почек.

Кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Содержание общего ХС, ТГ и ЛВП-ХС крови определялось ферментативными методами с использованием стандартных реактивов “Bioscop” на биохимическом автоанализаторе “FP-901 Labsystem” (Финляндия). Уровень ЛНП-ХС рассчитывали по формуле Friedewald W. T.,

Таблица 1

Концентрации общего ХС, ЛВП-ХС и ТГ крови (ммоль/л, мг/дл) у мужчин с ИБС и практически здоровых

Показатель	Контрольная группа			Больные ИБС		
	ХС	ЛВП-ХС	ТГ	ХС	ЛВП-ХС	ТГ
<i>M</i>	4,7 (181,9)	1,1 (42,6)	0,8 (70,8)	5,8 (225,8)*	0,97 (37,8)*	2,08 (183,9)**
<i>m</i>	0,4 (15,5)	0,09 (3,5)	0,1 (8,8)	0,2 (9,2)	0,03 (1,3)	0,2 (17,7)
σ	1,2 (46,4)	0,2 (8,5)	0,6 (53,1)	1,3 (49,0)	0,2 (7,1)	1,06 (93,5)
Минимально	3,5 (135,4)	1,01 (39,1)	0,6 (53,1)	3,0 (117,2)	0,7 (25,6)	1,0 (88,5)
Максимально	4,9 (189,6)	1,4 (55,6)	1,3 (115,0)	9,3 (359,6)	1,4 (55,6)	5,3 (468,3)
Разница в сравнении с контролем	+23 %			-12 %		> в 2,6 раза

* При $p < 0,05$.

** При $p < 0,01$ в сравнении со здоровыми мужчинами.

рассчитывали также уровень “не ЛВП-ХС” и коэффициенты атерогенности. Нативные ЛОНП (плавающая плотность – 1,019 г/мл), нативные ЛНП (плавающая плотность – 1,019–1,063 г/мл) и субфракции ЛНП (ЛНП-1 – 1,019–1,028 г/мл; ЛНП-2 – 1,028–1,037 г/мл; ЛНП-3 – 1,037–1,046 г/мл; ЛНП-4 – 1,046–1,055 г/мл; ЛНП-5 – 1,055–1,063 г/мл) выделяли из сыворотки методом препаративного ультрацентрифугирования (по Lindgren F.T. et al., 1977) на ультрацентрифуге “Beckman-L8” (Австрия) и очищали диализом против 10 мМ фосфатного буфера и 0,9 % раствора NaCl в течение 48 ч [37, 38]. Также субфракционный профиль ЛНП мы оценивали методом электрофореза в градиенте 2–16 % полиакриламидного геля на аппарате “Protean II” (Bio-Rad, США) 24 ч с последующей окраской Coomassie blue R. Денситометрия гелей осуществлялась с использованием трансиллюминаторной системы «Biosom». Для стандарта использовали набор белковых калибраторов “Amersham” (тиреоглобулин 170 Е, ферритин 122 Е, каталаза 104 Е, ЛДГ 81 Е, БСА 71 Е).

ЛНП получали также из сыворотки крови осаждением в присутствии гепарина и хлорида марганца (по Burstein M. et al., 1973). В выделенных ЛНП определяли ХС ферментативным методом, используя реактивы «Biosom», содержание белка по методу Лоури и концентрации жирорастворимых антиоксидантов собственным способом [41]. Кратко: выделенные из сыворотки крови осаждением в присутствии гепарина и хлорида марганца ЛНП промывали 0,9 % раствором NaCl, растворяли в 1 М растворе NaCl и после измерения в них концентрации белка по методу Лоури в ЛНП определяли концентрации α -токоферола и ретинола флуориметрическим методом (по Taylor S.L. et al., 1976). Результаты выражали для α -токоферола – в мг/мг белка ЛНП, для ретинола – в мкг/мг белка ЛНП. В качестве стандартов использовали калибровочные растворы α -токоферола и ретинола фирмы “Serva” (США). Окислительную модификацию нативных ЛНП и их субфракций проводили в среде Дульбекко без кальция и магния, содержащей 10 мкмоль CuSO_4 в присутствии 0,2 мг/мл ЛНП. Пробы инкубировали при 37 °С на водяной бане. Через 0,5, 1, 2 и 3 ч оценивали степень окислительной модификации ЛНП путем определения МДА флуориметрическим методом по Schuh и соавторов (1978) на спектрофлуориметре “Hitachi F-300” (Япония). В качестве стандарта использовали 1,1,3,3-тетраметоксипропанол (“Sigma”, США). Исследование резистентности осажденных ЛНП к окислению *in vitro* проводили собственным способом [39, 40]. Кратко: выделенные из сыворотки крови осаждением в присутствии гепарина и хлорида марганца ЛНП промывали 0,9 % раствором NaCl, растворяли в

1 М растворе NaCl, и, после измерения в них концентрации белка по методу Лоури, пробы, содержащие 0,2 мг белка ЛНП инкубировали в среде Дульбекко без кальция и магния на водяной бане при 37 °С в течение 2 ч в присутствии 50 мкм ионов меди, затем оценивали степень окислительной модификации ЛНП путем определения МДА флуориметрическим методом на спектрофлуориметре «Hitachi F-300».

Совместно с сотрудниками НИИ молекулярной биологии ГНЦ “Вектор” (п. Кольцово) д.б.н. Тузиковым Ф.В. и с.н.с. Тузиковой Н.А. был разработан и клинически апробирован высокоточный экспресс-способ количественной и качественной оценки фракционного и субфракционного составов липопротеинов крови с помощью метода малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) на дифрактометре фирмы

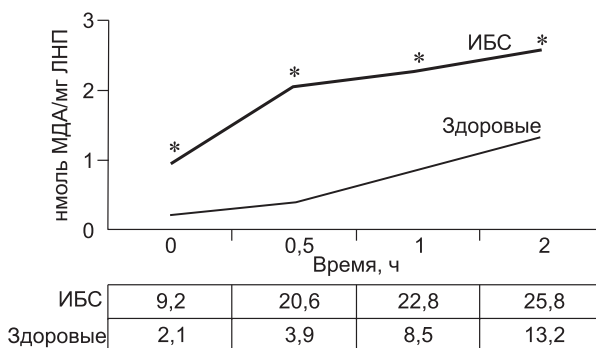


Рис. 1. Резистентность ЛНП к окислению у мужчин с ИБС в сравнении со здоровыми мужчинами.

* – отличия при $p < 0,001$

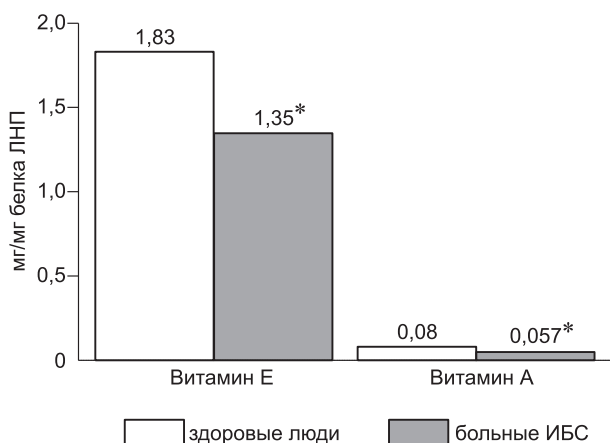


Рис. 2. Концентрация витаминов Е и А в ЛНП у мужчин с ИБС и у здоровых мужчин.

* – отличия при $p < 0,01$

“Siemens” [42]. Способ позволяет определять концентрации не только общего ХС, ТГ, ЛВП-ХС, ЛНП-ХС, но и концентрации отдельных субфракций ЛОНП, ЛПП, трех субфракций ЛНП (большие легкие, средние и мелкие плотные частицы), субфракций ЛВП и уровни ХС и ТГ в каждой из субфракций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Окисленно-модифицированные ЛНП при ИБС и основных факторах ее риска. Результаты сравнения уровней липидов крови у мужчин с коронарным атеросклерозом и ИБС и в контрольной группе представлены в табл. 1. В случае пациентов с ИБС уровень общего ХС был на 23 % выше ($p < 0,05$), а ЛВП-ХС – на 12 % ниже ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Максимальные различия между двумя группами обнаружены в случае ТГ. Так, у мужчин с ИБС концентрация ТГ была в 2,6 раза ($p < 0,01$) выше в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, у мужчин с ИБС в сравнении с мужчинами без ИБС выявлены различия в липидном профиле крови: повышенные уров-

Таблица 2

Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и устойчивость ЛНП к окислению у мужчин с коронарным атеросклерозом в зависимости от функционального класса стенокардии напряжения

Группа мужчин с ИБС	Содержание МДА в ЛНП при их инкубации в различных временных интервалах (нмоль/мг белка ЛНП)			
	0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
Общая группа (n = 62)	9,2±0,8	20,6±1,8	22,8±2,0	25,8±2,1
ФК II (n = 36)	8,6±1,4	18,3±1,9	20,0±2,1	24,1±2,7
ФК III (n = 26)	11,3±1,4	20,9±2,5	23,6±2,2	26,6±2,0

ни общего ХС и, особенно, ТГ (более чем в 2 раза), сниженный ЛВП-ХС. Полученные данные согласуются с литературными. Так, в некоторых исследованиях кроме гиперхолестеринемии и низкого уровня ЛВП-ХС отмечена и значительная роль гипертриглицеридемии в возникновении и развитии атеросклероза и ИБС [23].

Для оценки окислительного потенциала ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом нами были исследованы исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и их резистентность к окислению *in vitro*. ЛНП у пациентов с коронарным атеросклерозом содержали более чем в 4 раза повышенный ($p < 0,001$) исходный уровень продуктов ПОЛ по сравнению с ЛНП у лиц контрольной группы. Выявлено значительное снижение резистентности ЛНП к окислению у больных ИБС (рис. 1). Так, ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом после 0,5, 1 и 2 ч инкубации с катализаторами окисления – ионами меди – содержали почти в 5, 3 и 2 раза соответственно повышенное количество продуктов ПОЛ в сравнении со здоровыми мужчинами. У мужчин контрольной группы количество продуктов ПОЛ в ЛНП после 2 ч их инкубации с ионами меди находилось в пределах значений от 5,4 до 19,0 нмоль МДА/мг белка ЛНП, в то время как у мужчин с ИБС этот показатель в том же временном отрезке был в пределах от 16,9 до 43,0 нмоль МДА/мг белка ЛНП.

Для оценки антиоксидантного потенциала ЛНП мы исследовали концентрации в них α -то-

Таблица 3

Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и устойчивость ЛНП к окислению у мужчин с коронарным атеросклерозом в зависимости от количества атеросклеротически пораженных коронарных артерий

Группа мужчин с ИБС	Содержание МДА в ЛНП при их инкубации в разных временных интервалах (нмоль/мг белка ЛНП)			
	0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
Общая группа (n = 62)	9,2±0,8	20,6±1,8	22,8±2,0	25,8±2,1
Одна пораженная артерия (n = 7)	5,6±0,8	12,4±1,1	15,1±2,1	17,7±1,9
Две пораженных артерии (n = 20)	7,4±1,0*	19,3±2,4*	21,8±2,5*	22,9±2,1*
Три пораженных артерии (n = 23)	12,1±1,0*	27,5±2,3*	29,2±1,9*	31,9±2,5*
Четыре пораженных артерии (n = 12)	13,2±0,9*	28,7±2,1*	30,1±1,6*	33,4±3,1*

* Отличие в сравнении с мужчинами с 1 пораженной коронарной артерией при $p < 0,05$

Таблица 4

Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и устойчивость ЛНП к окислению у мужчин с коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда

Группа мужчин с ИБС	Содержание МДА в ЛНП при их инкубации в различных временных интервалах (нмоль/мг белка ЛНП)			
	0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
Общая группа (n = 62)	9,2±0,8	20,6±1,8	22,8±2,0	25,8±2,1
ИМ (+), n = 43	10,9±1,3*	22,4±2,4	25,6±2,2*	27,7±3,0
ИМ (-), n = 19	8,3±1,0	18,3±2,6	20,3±2,1	23,2±2,1

* Отличие в сравнении с больными без инфаркта миокарда в анамнезе при $p < 0,01$.

коферола и ретинола. При ИБС концентрации α -токоферола и ретинола в ЛНП были снижены (рис. 2). Так, у мужчин с коронарным атеросклерозом концентрация α -токоферола в ЛНП была ниже в 1,3 раза ($p < 0,01$), чем у практически здоровых мужчин ($1,35 \pm 0,22$ и $1,83 \pm 0,25$ мг/мг белка ЛНП соответственно). Концентрация ретинола в ЛНП у лиц с ИБС была ниже в 1,4 раза ($p < 0,01$), чем у мужчин контрольной группы ($56,7 \pm 9,9$ и $79,9 \pm 11,2$ мкг/мг белка ЛНП соответственно).

Полученные данные согласуются с результатами оценки показателя устойчивости ЛНП к окислению в двух обследованных нами группах мужчин и не противоречат данным мировой литературы [6, 7, 17]. Действительно, при ИБС содержание антиоксидантов в ЛНП, особенно α -токоферола как основного защитника их против окисления, низкое [18]. С другой стороны, интенсивность свободнорадикальных процессов при ИБС высокая и собственных антиоксидантных систем крови и ЛНП недостаточно для достижения баланса в системе “окислитель-антиоксидант”. В связи с этим при ИБС повышены процессы ПОЛ в ЛНП, что приводит к их окислительной модификации и сниженной устойчивости к окислению.

Проведены сравнительные исследования по оценке окислительно-антиоксидантного потенциала ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом разной степени выраженности. Предварительно проведенное исследование показателей исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП и резистентности ЛНП к окислению между подгруппами разного возраста пациентов с коронарным атеросклерозом не показало статистически значимых различий. Также нами не отмечено статистически значимых различий в исследуемых показателях между подгруппами пациентов с коронарным атеросклерозом со стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса (табл. 2).

Таблица 5

Концентрации жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови и в ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом в зависимости от функционального класса стенокардии напряжения

Возрастные группы мужчин с ИБС	Сыворотка крови, мкм/л		ЛНП	
	α -токоферол	ретинол	α -токоферол (мг/мг ЛНП)	Ретинол (мг/мг белка ЛНП)
Общая группа (n = 62)	28,5±1,6	1,7±0,1	1,83±0,25	0,08±0,01
ФК II (n = 36)	25,6±1,2	1,4±0,15	1,37±0,19	0,058±0,006
ФК III (n = 26)	24,9±1,3	1,4±0,1	1,21±0,2	0,055±0,01

В то же время отмечены значимые различия в показателе исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП и в резистентности ЛНП к окислению между подгруппами лиц с коронарным атеросклерозом в зависимости от количества атеросклеротически пораженных коронарных артерий (согласно документированным данным результатов коронарокардиографии в ФГУ ННИИПК Росздрава). Так, исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП у лиц с 2-, 3- и 4-сосудистым поражением коронарных артерий был в 1,3, 2,2 и 2,4 раза выше ($p < 0,05$), чем у мужчин с однососудистым поражением коронарных артерий (табл. 3). Уровень МДА в ЛНП после 0,5 ч инкубации с ионами меди у лиц с 2-, 3- и 4-сосудистым поражением коронарных артерий был в 1,5, 2,2 и 2,3 раза выше ($p < 0,05$), чем у мужчин с однососудистым поражением коронарных артерий. После 1 ч инкубации ЛНП с катализаторами окисления уровень продуктов ПОЛ в них у лиц с 2-, 3- и 4-сосудистым поражением коронарных артерий был в 1,4, 1,9 и 2 раза выше ($p < 0,05$), после 2 ч их инкубации — в 1,3, 1,8 и 1,9 раза выше соответственно, чем у мужчин с однососудистым поражением коронарных артерий.

Таблица 6

Концентрации жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови и в ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда

Лица с ИБС	Сыворотка крови, мкм/л		ЛНП	
	α -токоферол	ретинол	α -токоферол, мг/мг ЛНП	ретинол, мг/мг белка ЛНП
Общая группа (n = 62)	28,5±1,6	1,7±0,1	1,83±0,25	0,08±0,01
ИМ (+), n = 43	25,2±1,4	1,35±0,12	1,18±0,16	0,057±0,009
ИМ (-), n = 19	25,6±1,3	1,42±0,16	1,37±0,19	0,058±0,01

Таблица 7

Концентрации жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови и в ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом в зависимости от количества атеросклеротически пораженных коронарных артерий

Лица с ИБС	Сыворотка крови, мкм/л		ЛНП	
	α -токоферол	ретинол	α -токоферол, мг/мг ЛНП	ретинол, мг/мг белка ЛНП
Общая группа ($n = 62$)	28,5 \pm 1,6	1,7 \pm 0,1	1,83 \pm 0,25	0,08 \pm 0,01
Одна пораженная артерия ($n = 7$)	26,0 \pm 1,0	1,52 \pm 0,1	1,38 \pm 0,21	0,06 \pm 0,008
Две пораженных артерии ($n = 20$)	25,0 \pm 1,4	1,45 \pm 0,12	1,37 \pm 0,22	0,057 \pm 0,01
Три пораженных артерии ($n = 23$)	24,5 \pm 1,3	1,4 \pm 0,16	1,34 \pm 0,24	0,049 \pm 0,01
Четыре пораженных артерии ($n = 12$)	23,7 \pm 1,1*	1,3 \pm 0,1*	1,22 \pm 0,15	0,038 \pm 0,01*

* Отличие в сравнении с больными с 1 пораженной коронарной артерией при $p < 0,05$.

Обнаружены различия и в показателе исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП и в резистентности ЛНП к окислению между подгруппами мужчин с коронарным атеросклерозом в зависимости от данных анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда. Так, исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП у мужчин перенесших инфаркт миокарда, был в 1,3 раза выше ($p < 0,05$), чем у мужчин без перенесенного инфаркта миокарда, согласно данным анамнеза (табл. 4). Уровень МДА в ЛНП только в точке после 1 ч их инкубации с ионами меди у лиц с перенесенным инфарктом миокарда был в 1,3 раза выше ($p < 0,01$), чем у мужчин без инфаркта миокарда в анамнезе. Во временных точках после 0,5 и 2 ч инкубации ЛНП с ионами меди статистически значимых различий между данными подгруппами мужчин с коронарным атеросклерозом не было.

Аналогично показателю резистентности ЛНП к окислению проведены сравнительные исследования по оценке антиоксидантного потенциала ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом

Поскольку разная степень выраженности. Поскольку именно α -токоферол и ретинол играют большую роль в защите ЛНП от окислительных изменений, для оценки антиоксидантного потенциала ЛНП были исследованы концентрации именно этих антиоксидантов и в сыворотке и в ЛНП.

Нами не было отмечено статистически значимых различий в исследуемых показателях между подгруппами разного возраста пациентов с коронарным атеросклерозом. Также не отмечено статистически значимых различий в концентрации α -токоферола и ретинола в ЛНП между подгруппами пациентов со стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса (табл. 5) и между подгруппами пациентов с наличием или отсутствием по данным анамнеза перенесенного инфаркта миокарда (табл. 6). Полученные данные неизменного уровня α -токоферола и ретинола в ЛНП и в крови в подгруппах пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда свидетельствуют о том, что резистентность ЛНП к окислению *in vitro* является, по сравнению с одним только содержанием антиоксидантов в ЛНП, более комплексным и информативным показателем, реально отражающим антиоксидантно-прооксидантные процессы в ЛНП и более чувствительно реагирующим на их дисбаланс.

С другой стороны, мы зафиксировали статистически значимые различия в концентрациях жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови и в ЛНП между подгруппами мужчин с коронарным атеросклерозом в зависимости от количественного поражения коронарных артерий (табл. 7). Так, у пациентов с 4-сосудистым поражением коронарных артерий концентрации α -токоферола в сыворотке крови, а также ретинола в сыворотке крови и в ЛНП были в 1,1, 1,2 и 1,6 раза ниже ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами с однососудистым поражением коронарных артерий.

Таким образом, у мужчин с коронарным атеросклерозом и с перенесенным инфарктом

Таблица 8

Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и устойчивость ЛНП к окислению (нмоль МДА/мг белка ЛНП) у мужчин с инфарктом миокарда в сравнении со здоровыми мужчинами

Группа обследованных	Время инкубации ЛНП в присутствии ионов меди, ч				
	0	0,5	1	2	3
ИМ 0 нед	4,6 \pm 0,5*	7,2 \pm 1,4*	11,3 \pm 2,0*	16,2 \pm 2,1*	17,5 \pm 2,4*
ИМ 4 нед	5,6 \pm 0,7*	8,5 \pm 1,7*	14,1 \pm 2,1*	19,4 \pm 3,1*	19,5 \pm 3,2*
ИМ 8 нед	5,3 \pm 0,6*	8,0 \pm 1,5*	13,5 \pm 2,1*	17,6 \pm 2,2*	17,9 \pm 2,0*
Здоровые мужчины	2,1 \pm 0,2	3,9 \pm 0,6	8,5 \pm 1,1	13,2 \pm 0,9	13,6 \pm 0,8

* Отличие в сравнении со здоровыми мужчинами при $p < 0,01$.

Таблица 9

Исходный уровень продуктов ПОЛ и резистентность к окислению ЛНП (нмоль МДА/мг белка ЛНП) у мужчин с ГЛП и у здоровых

Группа обследованных	Время инкубации ЛНП <i>in vitro</i> , ч			
	0	0,5	1	2
Здоровые	2,1±0,2	3,9±0,6	8,5±1,15	13,2±0,9
Пациенты с ГЛП	8,6±3,0*	16,1±4,5*	21,3±4,0*	22,6±4,0*

* Отличие в сравнении со здоровыми мужчинами при $p < 0,001$.

миокарда по данным анамнеза исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП оказался выше, а резистентность ЛНП к окислению ниже, чем у мужчин с КА без перенесенного инфаркта миокарда. Кроме того, исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП был выше, а резистентность ЛНП к окислению ниже при более чем однососудистом (2-, 3- и 4-сосудистом) атеросклеротическом поражении коронарных артерий у пациентов с коронарным атеросклерозом. Соответственно к окислительным изменениям ЛНП выявлены и слабые стороны в антиоксидантной защите ЛНП. Так, у пациентов с 4-сосудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий уровни α -токоферола и ретинола в сыворотке, а также концентрация ретинола в ЛНП ниже, чем при однососудистом поражении.

Мужчины с острым инфарктом миокарда были обследованы нами как пациенты с осложнением коронарного атеросклероза и ИБС. У больных на первой неделе инфаркта ЛНП содержали повышенный в 2,2 раза исходный (до инкубации *in vitro*) уровень продуктов ПОЛ ($p < 0,01$) в сравнении со здоровыми мужчинами. На 4-й и 8-й неделях инфаркта миокарда было выявлено повышение этого показателя в 2,7 и 2,5 раза, соответственно ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой (табл. 8). У больных инфарктом миокарда на 4-й неделе болезни исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП был повышен на 22 % по сравнению с этим показателем у тех же больных на 1-й не-

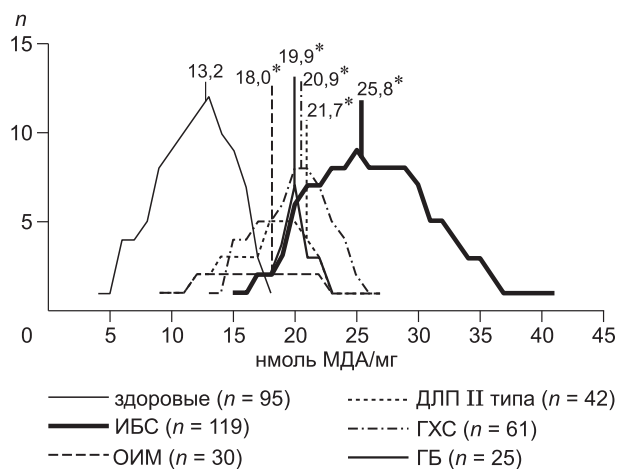


Рис. 3. Распределение показателя резистентности ЛНП к окислению после 2 ч их инкубации с ионами меди у здоровых мужчин, мужчин с ИБС и с факторами атеросклероза.

* — отличия в сравнении со здоровыми мужчинами при $p < 0,01$

деле инфаркта. На восьмой неделе заболевания отмечена тенденция к небольшому снижению исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП.

При исследовании резистентности ЛНП к окислению *in vitro* было обнаружено, что у больных в первые дни инфаркта миокарда количество МДА в ЛНП после 0,5, 1, 2 и 3 ч их инкубации в присутствии ионов меди повышено по сравнению со здоровыми людьми в 1,8, 1,3, 1,2 и 1,3 раза ($p < 0,01$) соответственно (см. табл. 8). У больных на 4-й неделе заболевания этот показатель повышен после 0,5, 1, 2 и 3 ч инкубации по сравнению со здоровыми людьми в 2,2, 1,6, 1,5 и 1,4 раза ($p < 0,01$) соответственно. У больных на 8-й неделе инфаркта миокарда концентрация МДА в ЛНП после 0,5, 1, 2 и 3 ч окисления в присутствии ионов меди повышена по сравнению со здоровыми людьми в 2, 1,6, 1,3 и 1,3 раза ($p < 0,01$) соответственно. Таким образом, у больных с инфарктом миокарда резистентность ЛНП к окислению значительно снижена по сравнению со здоровыми людьми. Наибольшее снижение резистентности ЛНП к

Таблица 10

Исходный уровень продуктов ПОЛ и резистентность к окислению ЛНП (нмоль МДА/мг белка ЛНП) у мужчин с АГ и у здоровых

Группа обследованных	Время инкубации ЛНП <i>in vitro</i> , ч				
	0	0,5	1	2	3
Здоровые люди	2,1±0,2	3,9±0,6	8,5±1,15	13,2±0,9	13,6±1,6
Пациенты с АГ	3,5±0,7*	7,8±1,4**	12,0±1,7**	14,6±1,8	14,8±2,4

* Отличие в сравнении со здоровыми мужчинами при $p < 0,05$, ** При $p < 0,01$

окислению у этих пациентов выявлено на 4-й неделе инфаркта миокарда. На 8-й неделе инфаркта миокарда наблюдается тенденция к небольшому повышению этого показателя. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном нарушении равновесия в системе “оксиданты—антиоксиданты” в ЛНП у больных на 4-й неделе инфаркта миокарда по сравнению с первой неделей заболевания.

Также оценивались показатели процессов ПОЛ в ЛНП и устойчивость ЛНП к окислению у пациентов с ГЛП, т. е. у

пациентов с главным фактором риска атеросклероза (табл. 9). Выявлено, что исходный уровень продуктов ПОЛ в свежевыделенных ЛНП у пациентов с ГЛП был выше более чем в 4 раза в сравнении со здоровыми людьми ($p < 0,001$).

У мужчин с ГЛП показатель резистентности ЛНП к окислению оказался также значительно снижен в сравнении со здоровыми мужчинами ($p < 0,001$). Так, у этих пациентов количество продуктов ПОЛ в ЛНП после их инкубации в присутствии ионов меди в течение 0,5, 1 и 2 ч было повышено в 4,1, 2,5 и 1,7 раза соответственно по сравнению с ЛНП у здоровых мужчин.

Еще одним фактором риска атеросклероза является эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), поэтому мы также исследовали показатели состояния проокислительно/антиоксидантной системы ЛНП крови у мужчин с АГ в сравнении с контрольной группой практически здоровых мужчин (табл. 10). При исследовании исходной концентрации продуктов ПОЛ в ЛНП у пациентов с АГ было обнаружено ее повышение в 1,7 раза ($p < 0,05$) в сравнении со здоровыми людьми. При исследовании резистентности ЛНП к окислению было выявлено опять же снижение этого показателя у мужчин с АГ в сравнении со здоровыми. Действительно, ЛНП у пациентов с АГ окислялись быстрее и уже после 0,5 и 1 ч инкубации в присутствии Cu^{2+} содержали повышенное количество МДА ($p < 0,01$) в сравнении со здоровыми людьми. Ранее у пациентов с эссенциальной АГ S. Keidar с соавторами [46] отмечали повышенную предрасположенность ЛНП к окислительной модификации *in vitro*. Авторы объяснили этот феномен повышенной секрецией ангиотензина II, поскольку инкубация ЛНП *in vitro* с ангиотензином II приводила к значительной окислительной модификации ЛНП.

На рис. 3 представлены суммарные результаты исследования показателя резистентности ЛНП к окислению, в частности количество

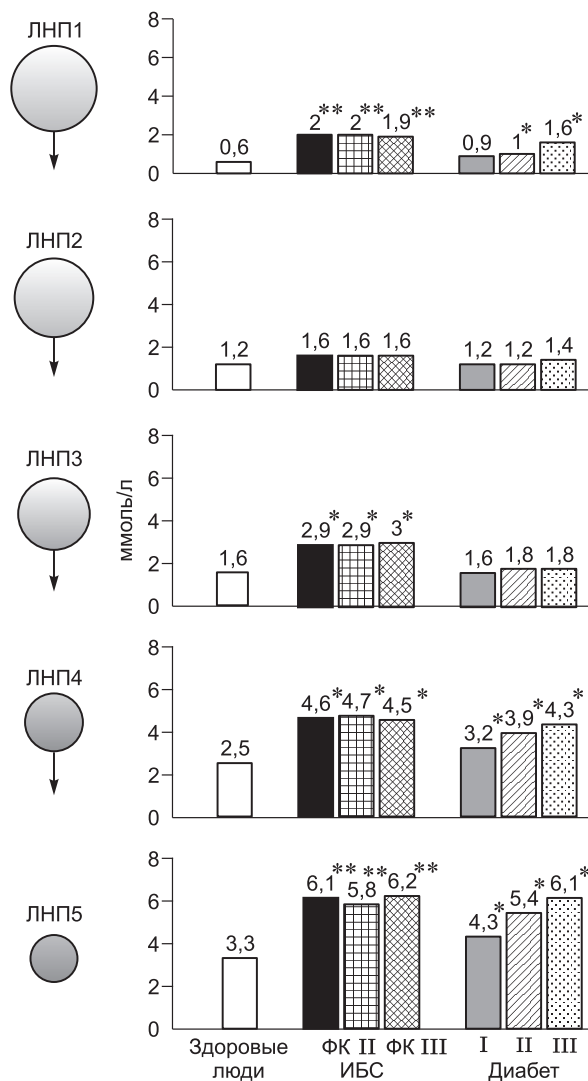


Рис. 4. Содержание ХС в субфракциях ЛНП у мужчин с ИБС и у мужчин с ИНЗСД в сравнении с практически здоровыми мужчинами.

* – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми людьми; ** – $p < 0,01$ в сравнении со здоровыми людьми.

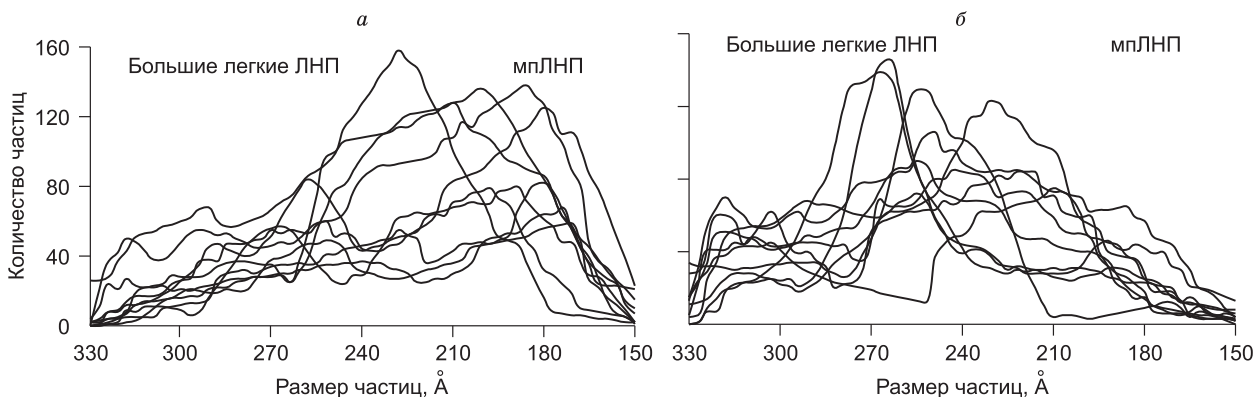


Рис. 5. Субфракционный профиль ЛНП у 10 мужчин с ИБС (а) и у 10 практически здоровых мужчин (б).

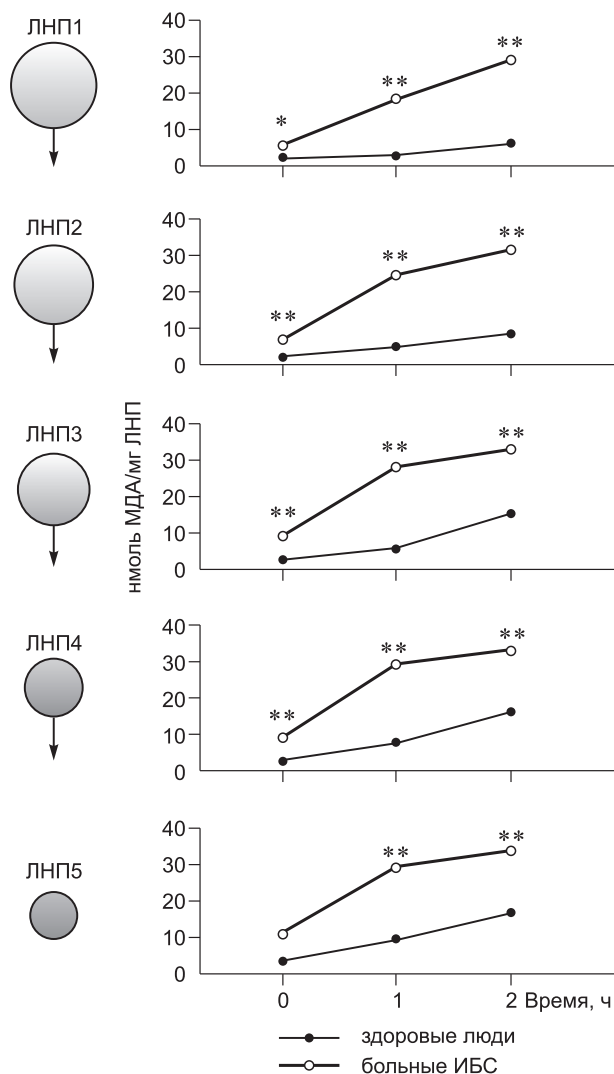


Рис. 6. Устойчивость субфракций ЛНП к окислению у мужчин с ИБС и мужчин контрольной группы.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

продуктов ПОЛ в ЛНП после 2 ч. их инкубации с катализаторами окисления, у мужчин с ИБС, с факторами риска и контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют, что и при коронарном атеросклерозе, и ИБС, и при отсутствии клинических проявлений ИБС, но наличии таких факторов риска как ГЛП (как изолированная ГХС, так и комбинированная ГЛП) и АГ наблюдается сниженная резистентность ЛНП к окислению. Наибольшее же снижение этого показателя отмечено у мужчин с ИБС в сравнении со здоровыми мужчинами и в сравнении с мужчинами с факторами риска атеросклероза.

Структурная модификация липопротеинов. Субфракции ЛНП при ИБС и основных факторах риска. Второй большой раздел наших исследований был посвящен изучению отдельных

субфракций ЛНП и изменению их профиля при атеросклерозе и факторах риска.

Нами исследован липидно-белковый состав пяти субфракций ЛНП, выделенных методом ультрацентрифугирования, у мужчин с ИБС в сравнении со здоровыми мужчинами. У всех больных ИБС было обнаружено увеличение концентрации белка в ЛНП-1 и ЛНП-5 в сравнении с контролем. При исследовании концентрации ХС было выявлено повышение этого показателя в ЛНП-1 в 3 раза, а в более плотных (ЛНП-3, ЛНП-4, ЛНП-5) субфракциях ЛНП – в 2 раза по сравнению с контрольной группой лиц (рис. 4). Величина отношения ХС/белок возрастала с увеличением плотности субфракций ЛНП у больных ИБС. Величина отношения ХС/белок была повышена в ЛНП-1, ЛНП-4 и ЛНП-5 у всех пациентов с ИБС в сравнении с контрольной группой лиц. Таким образом, у мужчин с ИБС отмечено увеличение в крови количества ХС-богатых, имеющих повышенный показатель ХС/белок, более легких (ЛНП-1) и более плотных (ЛНП-4 и ЛНП-5) частиц ЛНП.

Результаты исследования субфракционного профиля ЛНП методом электрофореза в 2–16 % градиенте полиакриламидного геля свидетельствуют о сдвиге профиля частиц ЛНП при ИБС в сторону мЛНП (рис. 5). Так, у мужчин с ИБС в крови преобладали ЛНП со значительно меньшим размером, чем у мужчин контрольной группы (средний размер частиц ЛНП $191,7 \pm 14,1$ и $244,5 \pm 15,0$ Е соответственно, $p < 0,01$). Корреляционный анализ выявил обратные связи между размером частиц ЛНП и показателями общего ХС, “не ЛВП-ХС”, исходного и стимулированного *in vitro* уровней продуктов ПОЛ в ЛНП (коэффициенты корреляции Пирсона $-0,483$, $-0,527$, $-0,323$, $-0,352$ соответственно, $p < 0,01$). Регрессионный анализ в GLM показал статистически значимую независимую обратную ассоциацию между наличием ИБС и размерами частиц ЛНП, свидетельствующую, что уменьшение частиц ЛНП в размерах независимо от других исследованных показателей ассоциируется с ИБС.

Мы исследовали также окислительную резистентность пяти субфракций ЛНП, выделенных методом ультрацентрифугирования, у мужчин с ИБС в сравнении со здоровыми. Исходный уровень продуктов ПОЛ повышался с увеличением плотности субфракций ЛНП у всех больных ИБС. Обнаружено повышение базового уровня продуктов ПОЛ во всех пяти и, особенно, в более плотных (ЛНП-3, ЛНП-4 и ЛНП-5) субфракциях ЛНП у мужчин с ИБС в сравнении с контрольной группой лиц (рис. 6).

С увеличением плотности субфракций ЛНП их резистентность к окислению незначительно снижалась у пациентов с ИБС. В то же время у

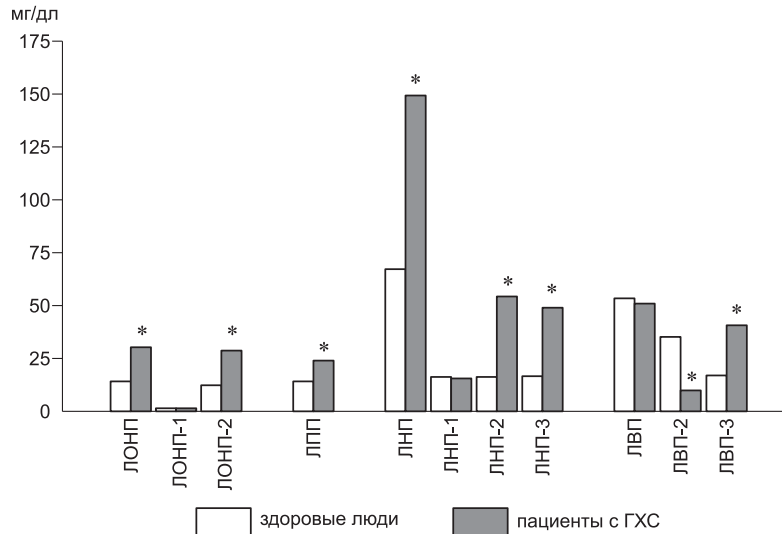


Рис. 7. Концентрация ХС во фракциях и субфракциях липопротеинов (мг/дл), измеренная методом МУРР, у мужчин с ГХС в сравнении с практически здоровыми

* – отличия при $p < 0,01$

всех больных ИБС все субфракции ЛНП обладали значительно сниженной резистентностью к окислению в течение 1 и 2 ч их инкубации в присутствии катализаторов окисления в сравнении со здоровыми мужчинами.

Мы исследовали также отдельные субфракции ЛНП у мужчин с такими факторами риска атеросклероза, как изолированная ГХС, комбинированная ГЛП и ИНЗСД. С помощью метода МУРР у мужчин с изолированной ГХС были выявлены преобладания в крови концентраций ХС- и ТГ-обогащенных субфракций мелких плотных ЛОНП, средних и мЛНП, а также больших легких ЛВП. У пациентов с ГХС в крови оказались повышены концентрации субфракций ЛОНП-1, ЛОНП-2 (более чем в 2 раза), ЛНП-2 (более чем в 4 раза) и ЛНП-3 в 3 раза в сравнении с практически здоровыми мужчинами. У этих пациентов была также снижена концентрация больших частиц ЛВП (в 1,5 раза) и значительно повышена концентрация ЛВП-3 (мелких плотных частиц ЛВП более чем в 3 раза) в сравнении со здоровыми людьми. При исследовании уровней ХС в субфракциях липопротеинов у мужчин с ГХС в сравнении со здоровыми (рис. 7) были отмечены их повышения в ЛОНП (более чем в 2 раза), ЛОНП-2 (более чем в 2 раза) и в ЛНП-2 и ЛНП-3 (в 3,4 и 2,9 раза соответственно). Подобными были и изменения в содержании ТГ субфракциях липопротеинов у этих пациентов.

У мужчин с комбинированной ГЛП в крови также преобладали концентрации ХС- и ТГ-обогащенных субфракций мелких плотных ЛОНП, средних и мЛНП и, вообще, были отмечены повышения концентраций всех субфракций ли-

попротеинов в сравнении с мужчинами контрольной группы (по данным метода МУРР). У этих пациентов концентрации мелких плотных частиц ЛОНП, ЛНП и ЛВП были выше в 1,6, 2,8 и 2,4 раза соответственно. Содержание ХС в субфракциях липопротеинов было повышено в ЛОНП и ЛОНП-2 в 1,5 раза, в ЛНП-2 и ЛНП-3 – более чем в 2 раза у мужчин с комбинированной ГЛП в сравнении со здоровыми мужчинами, а наибольшее повышение концентрации ХС было выявлено именно в мЛНП (почти в 3 раза).

При изучении субфракций ЛНП, выделенных методом ультрацентрифугирования, у мужчин с ИНЗСД было выявлено повышение концентрации ХС в ЛНП-1 и ЛНП-4, а также повышение количества ХС-нагруженных, имеющих высокий показатель ХС/белок, ЛНП-5 в сравнении с контрольной группой мужчин. У больных тяжелым сахарным диабетом изменения профиля субфракций ЛНП были наиболее выражены. Они проявлялись увеличением количества ХС-богатых и имеющих повышенный показатель ХС/белок, больших легких (ЛНП-1) и мелких плотных (ЛНП-4 и ЛНП-5) субфракций ЛНП. У больных средней степени тяжести ИНЗСД выявленные изменения в субфракциях ЛНП в целом оказались сходными с таковыми в общей группе мужчин с ИНЗСД и заключались в повышении содержания ХС в ЛНП-1, ЛНП-4, а также в увеличении количества ХС-нагруженных ЛНП-5. Кроме того, даже при легкой форме ИНЗСД мы обнаружили увеличение количества ХС в мелких плотных субфракциях ЛНП по сравнению с контрольной группой лиц (см. рис. 4).

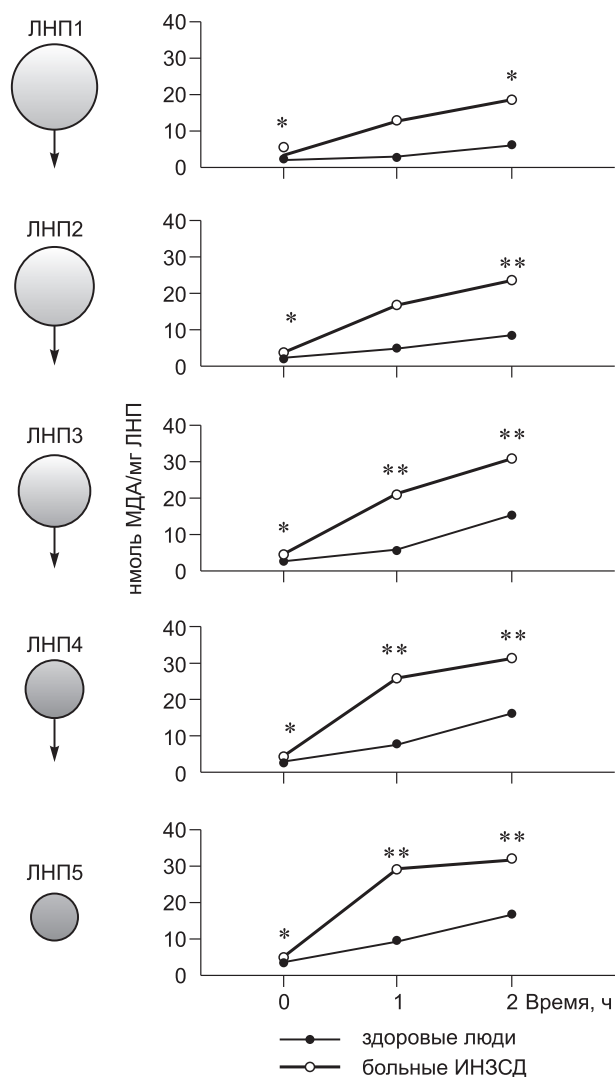


Рис. 8. Устойчивость субфракций ЛНП к окислению у мужчин с ИНЗСД и лиц контрольной группы.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Мы исследовали и прооксидантно-антиоксидантный потенциал субфракций ЛНП у мужчин с ИНЗСД. Было выявлено, что с увеличением плотности субфракций ЛНП исходный уровень продуктов ПОЛ в них повышался у всех больных ИНЗСД, причем при тяжелой форме ИНЗСД наблюдалось наиболее выраженное повышение этого показателя (в 2,5 раза) в субфракциях ЛНП в сравнении со здоровыми мужчинами (рис. 8).

С увеличением плотности субфракций ЛНП их резистентность к окислению снижалась у всех мужчин с ИНЗСД и мЛНП (ЛНП-3, ЛНП-4, ЛНП-5) обладали наиболее повышенной окисляемостью в течение периода инкубации ЛНП с катализаторами окисления. Резистентность к окислению всех субфракций ЛНП после 1 ч инкубации при средней степени тяжести сахарного диабета была снижена, но в меньшей мере,

чем у больных тяжелой формой заболевания по сравнению с контролем. После 2 ч инкубации различий между сниженной резистентностью к окислению всех субфракций ЛНП у больных с тяжелой и средней формой ИНЗСД не обнаружено. При легкой форме ИНЗСД наблюдалось 2-кратное снижение резистентности к окислению более плотных (ЛНП-3, ЛНП-4 и ЛНП-5) субфракций ЛНП в сравнении с контролем. Таким образом, у мужчин с ИНЗСД с увеличением плотности субфракций ЛНП исходный уровень продуктов ПОЛ в них повышался, а резистентность к окислению снижалась. У пациентов с ИНЗСД, особенно при его тяжелой форме, ЛОНП и субфракции ЛНП обладали повышенным исходным уровнем продуктов ПОЛ и сниженной резистентностью к окислению по сравнению с контрольной группой мужчин. Резистентность мЛНП к окислению даже при легкой форме ИНЗСД была значительно снижена.

Наконец, нами исследовано содержание α -токоферола в субфракциях ЛНП у лиц с ИНЗСД. В целом у пациентов с ИНЗСД (общая группа) субфракции ЛНП-1 и ЛНП-2 содержали больше (в 1,5 и 2,1 раза соответственно) α -токоферола, а субфракции ЛНП-3, ЛНП-4 и ЛНП-5 – меньше ($p < 0,05$) в 2,1, 2,4 и 1,4 раза соответственно при сравнении со здоровыми людьми. Наиболее выраженные изменения в содержании α -токоферола в субфракциях ЛНП были при тяжелой форме заболевания (рис. 9). Так, у пациентов с тяжелым ИНЗСД средние и мЛНП содержали α -токоферола в 2,1, 2,6 и 1,6 раза меньше ($p < 0,05$) в сравнении со здоровыми мужчинами. Даже при легкой форме сахарного диабета был снижен уровень α -токоферола в ЛНП-3, ЛНП-4 и ЛНП-5 в 1,5, 2,3 и 1,4 раза соответственно. Полученные результаты позволили объяснить снижение резистентности субфракций ЛНП к окислению, особенно мЛНП, у мужчин с ИНЗСД даже с легкой формой заболевания за счет сниженного уровня α -токоферола в этих частицах ЛНП в сравнении с группой практически здоровых мужчин. Известно, что при сахарном диабете некоторые из механизмов, приводящие к повреждению органов и тканей, связаны именно с активацией процессов ПОЛ и окислительной модификацией ЛНП [47, 48]. Кроме того, повышенный уровень глюкозы крови может также вести к прямому или непрямому (за счет гликозилирования) образованию свободных радикалов. Значительная часть ЛНП при диабете гликозилирована и поэтому более чувствительна к окислению, чем ЛНП здоровых людей [49]. Повышено при сахарном диабете содержание в крови “минимально” окисленных ЛНП и липидных пероксидов, особенно при высоком уровне ТГ крови и при наличии сосудистых осложнений.

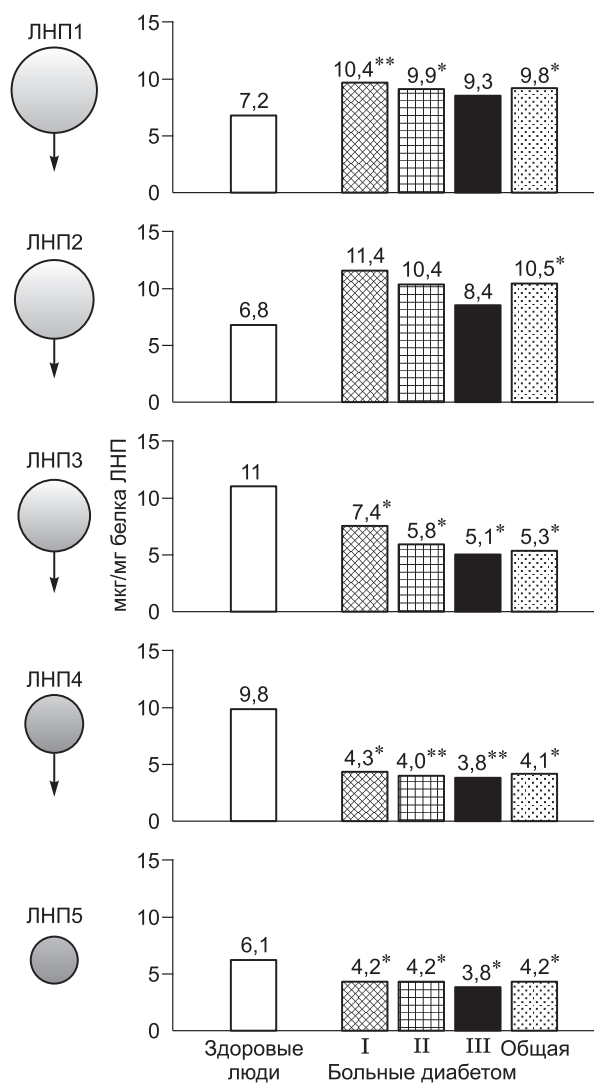


Рис. 9. Содержание α -токоферола (мкг/мг белка ЛНП) в субфракциях ЛНП у мужчин с ИНЗСД в сравнении со здоровыми мужчинами.

* – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми людьми;

** – $p < 0,01$ в сравнении со здоровыми людьми

Подводя итог и заключая в целом полученные результаты, необходимо отметить следующее. И при клинически выраженном коронарном атеросклерозе и ИБС, и при отсутствии клинических проявлений атеросклероза, но при наличии таких главных его факторов риска, как гиперлипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет, нами обнаружены практически сходные потенциально атерогенные изменения в ЛНП и их субфракциях, свидетельствующие об их окислительной и структурной модификации. В основном эти изменения сводятся к повышению в крови концентраций мЛНП, обогащенных ХС и ТГ, и к выраженному снижению устойчивости как общей фракции ЛНП, так и, особенно, мЛНП субфракций к окислению,

вероятно, в результате сниженного содержания в них липофильных антиоксидантов, в частности α -токоферола. На наш взгляд, потенциально атерогенные изменения субфракционного профиля ЛНП в сторону преобладания мелких плотных их частиц более демонстративны и значимы, чем атерогенные изменения липидного профиля крови. Полученные результаты, несомненно, еще раз подтверждают патогенетически ключевую роль модифицированных ЛНП при атеросклерозе.

ЛИТЕРАТУРА

- Osterud B. and Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis // *Physiol. Rev.*, 2003, 83: 1069-1113.
- Dhaliwal B.S., Steinbrecher U.P. Scavenger receptors and oxidized low density lipoproteins // *Clin. Chem. Acta*, 1999, 286: 191-205.
- Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime // *Nature Medicine*. 2002; 8: 1211-1218.
- Esterbauer H., Wag G., Puhl H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis // *British Medical Bulletin*, 1993, 49: 566-576.
- Leake D.S. Effects of mildly oxidised low-density lipoprotein on endothelial cell function // *Curr. Opin. Lipidol.*, 1991, 2: 301-305.
- Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // *Physiol. Rev.*, 2004, 84: 1381-1478.
- Steinberg D. Oxidized low density lipoprotein – an extreme example of lipoprotein heterogeneity // *J. Med. Sci.* 1996, 32: 469-472.
- Palinski W., Tangirala R.K., Miller E., Young S.G., Witztum J.L. Increased autoantibody titers against epitopes of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice with increased atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15: 1569-1576.
- Palinski W., Witztum J.L. Immune responses to oxidative neoepitopes on LDL and phospholipids modulate the development of atherosclerosis // *J. Intern. Med.*, 2000, 247: 371-380.
- Reaven P.D., Parthasarathy S., Beltz W.F., Witztum J.L. Effect of probucol dosage on plasma lipid and lipoprotein levels and on protection of low density lipoprotein against in vitro oxidation in humans // *Arterioscler. Thromb.*, 1992, 12: 318-324.
- Steinbrecher U.P. Oxidatively modified lipoproteins // *Curr. Opin. Lipidol.*, 1990, 1: 411-415.
- Yla-Herttuala S., Palinski W., Rosenfeld M.E., Parthasarathy S., Carrew T.E., Butler S. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man // *J. Clin. Invest.*, 1989, 84: 1086-1095.
- Esterbauer H., Jurgens G. Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation // *Current Opinion in Lipidology*, 1993, 4: 114-124.
- Yla-Herttuala S. Biochemistry of the arterial wall in developing atherosclerosis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1991, 623: 40-59.
- Berliner J.A., Heinecke J.W. The role of minimally oxidized lipoproteins in atherogenesis // *Free Radic. Biol. Med.*, 1996, 20: 707-727.

16. Nouroozadeh J., Tajaddinisarmadi J., Ling K.L.E., Wolff S.P. Low density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in plasma – relevance to determination of total plasma lipid hydroperoxide concentrations. // *Biochemical J.*, 1996, 313: 781-786.
17. Esterbauer H., Puhl H., Dieber-Rotheneder M. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL // *Annals of Medicine*, 1991, 23: 573-581.
18. Esterbauer H., Dieber-Rotheneder M., Striegl G., Waeg G. Role of vitamin E in prevention of LDL oxidation // *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991, 53: 3145-3215.
19. Steinbrecher U.P., Parthasarathy S., Leake D.S., Witztum J.L., Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81: 3883-3887.
20. Pinchuk I., Schnitzer E., Lichtenberg D. Kinetic analysis of copper-induced peroxidation of LDL. // *Biochem. Biophys. Acta*, 1998, 1389: 155-172.
21. Vanderveen C., Carpenter K.L.H., Taylor S.E. Factors affecting events during oxidation of LDL: correlation of multiple parameters of oxidation // *Free Radical. Research*, 1997, 27: 459-476.
22. Chapman M.J., Guerin M., Bruckert E. Atherogenic, dense LDL pathophysiology and new therapeutic approaches // *Eur. Heart J.*, 1998, 19: 24-30.
23. Chapman M.J., Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small, dense low density lipoproteins: impact of ciprofibrate therapy // *Atherosclerosis*, 1996, 124: 921-928.
24. Caslake M.J., Packard C.J., Gaw A. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1993, 13: 702-713.
25. Nigon F., Lesnik P., Rouis M., Chapman M.J. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor // *J. Lipid Res.*, 1991, 32: 1741-1753.
26. Anber V., Griffin B.D., Packard C.J., Shepherd J. Preferential binding of small, dense LDL to human arterial proteoglycan // *Atherosclerosis*, 1994, 109: 217-226.
27. Austin M.A., King M., Vranizan K.M., Krauss R.M. Atherogenic lipoprotein phenotype A proposed genetic marker for coronary heart disease risk // *Circulation*, 1990, 82: 495-506.
28. DeJager S., Bruckert E., Chapman M.J. Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia // *J. Lipid Research*, 1993, 34: 295-308.
29. Tribble D.L., Krauss R.M., Lansberg M.G. Greater oxidative susceptibility of the surface monolayer in small dense LDL may contribute to differences in copper-induced oxidation among LDL density subfractions // *J. Lipid Research*, 1995, 36: 662-671.
30. De Graaf J., Hak-Lemmers H.L.M., Hectors M.P.S. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*, 1991, 11: 2988-306.
31. De Graaf J., Demacker P.N.M., Stalenhoef A.F.H. LDL oxidation and coronary atherosclerosis // *Lancet*, 1992, 340: 123-124.
32. Tribble D.L., Holl L.G., Wood P.D., Krauss R.M. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size // *Atherosclerosis*, 1992, 93: 189-199.
33. Рагино Ю.И., Душкин М.И. Определение резистентности к окислению гепарин-осажденных липопротеинов сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца // *Клиническая лабораторная диагностика*, 1998, 11: 3-5.
34. Воевода М.И., Рагино Ю.И., Семаева Е.В., Каштанова Е.В., Иванова М.В., Чернявский А.М., Никитин Ю.П. Липидный спектр крови и резистентность к окислению липопротеинов сыворотки крови у больных коронарным атеросклерозом в Западной Сибири // *Бюллетень СО РАМН*, 2003, 3: 47-51.
35. Рагино Ю.И., Рабко А.В., Душкин М.И. Резистентность к окислению гепарин-осажденных липопротеинов у больных инфарктом миокарда // *Клиническая лабораторная диагностика*, 1999, 7: 3-5.
36. Рагино Ю.И., Латынцева Л.Д., Иванова М.В., Никитин Ю.П. Резистентность к окислению липопротеинов низкой плотности у больных артериальной гипертензией при приеме валсартана и эналаприла // *Клиническая фармакология и терапия*, 1999, 4: 32-34.
37. Никитин Ю.П., Душкин М.И., Рагино Ю.И. Резистентность к окислению субфракций липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*, 1998, 10: 48-52.
38. Рагино Ю.И., Душкин М.И., Никитин Ю.П. Снижение резистентности к окислению липопротеинов очень низкой плотности и отдельных субфракций липопротеинов низкой плотности у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Терапевтический архив*, 1999, 4: 52-55.
39. Рагино Ю.И., Душкин М.И. Простой метод исследования резистентности к окислению гепарин-осажденных липопротеинов крови // *Клиническая лабораторная диагностика*, 1998, 3: 6-9.
40. Рагино Ю.И., Воевода М.И., Душкин М.И., Каштанова Е.В., Никитин Ю.П. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности // *Клиническая лабораторная диагностика*, 2005, 4: 11-15.
41. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В. Простой способ оценки концентрации витаминов Е и А в липопротеинах низкой плотности. // *Клиническая лабораторная диагностика*, 2002, 12: 11-14.
42. Тузиков Ф.В., Рагино Ю.И., Тузикова Н.А., Иванова М.В., Никитин Ю.П. Определение фракционного и субфракционного составов липопротеинов крови методом малоуглового рентгеновского рассеяния. Сравнение с биохимическим методом // *Вопросы мед. химии*, 2002, 48 (1): 84-92.
43. Никитин Ю.П., Душкин М.И., Рагино Ю.И., Ромашенко А.Г., Воевода М.И. Некоторые молекулярно-биологические механизмы атеросклероза и его осложнений // *Бюллетень СО РАМН*, 2002, 2: 14-20.
44. Никитин Ю.П., Рагино Ю.И. Повышенная чувствительность липопротеинов низкой плотности к

- окислению как фактор риска атеросклероза. // Российский кардиологический журнал, 2002, 1: 61-70.
45. Рагино Ю.И. Мелкие плотные субфракции ЛНП и атерогенез // Российский кардиологический журнал, 2004, 4: 84-90.
46. Keidar S., Kaplan M., Hoffman A., Brook J.G., Aviram M. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated lipid peroxidation of low-density lipoprotein // *Atherosclerosis*, 1995, 115: 201-215.
47. Betteridge D.J. Lipids and atherogenesis in diabetes mellitus. // *Atherosclerosis*, 1996, 124: 543-547.
48. Destypere J.P. Modified lipoproteins in diabetes // *J. Intern. Med.*, 1994, 236: 69-74.
49. Lyons T.J. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis // *Am. J. Cardiol.*, 1993, 71: 26-31.

MODIFIED LOW DENSITY LIPOPROTEINS AND ATHEROSCLEROSIS

Yu.I. Ragino, Yu.P. Nikitin

Institute of Internal Medicine SB RAMS, Novosibirsk

Oxidized and structural modified low density lipoproteins (LDL) in atherosclerosis and some main risk factors were studied. Similar atherogenic oxidized and structural changes of LDL were revealed both of coronary atherosclerosis and of its main risk factors such as hyperlipidaemia, arterial hypertension and diabetes mellitus. These results confirm that modified LDL play a key role in atherogenesis.
