

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ К ОКИСЛЕНИЮ КАК ФАКТОР РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Никитин Ю.П., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

Экспериментальные и клинические данные об участии окисленных липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклеротического процесса

Одной из главных морфологических характеристик атеросклероза является локальное накопление значительных количеств липидов - главным образом, эфиров холестерина (ЭХС) в стенке артерий. Гистохимические и ультраструктурные исследования показали, что эти липиды аккумулируются в цитоплазме так называемых «пенистых клеток» [95, 96]. Таким образом, появление «пенистых клеток», имеющих массивные включения ЭХС в цитоплазме, является своеобразным маркером развития атеросклеротического процесса. В последнее время иммунохимическими методами с использованием моноклональных антител, было показано, что 2/3 пенистых клеток имеют макрофагальное происхождение и лишь 1/3 формируется из гладкомышечных клеток [57, 86].

Многие исследователи большую роль в возникновении и развитии атеросклеротического процесса придают модифицированным липопротеинам низкой плотности (ЛНП) [5, 42, 47, 85, 87, 96]. Модифицированные ЛНП захватываются скэвенджер-рецептором макрофагов (МФ), при этом наблюдается снижение связывания модифицированных ЛНП со специфическим В/Е-рецептором клеток [54, 80, 87]. Скэвенджер-рецептор, в отличие от «классического» апо-В/Е рецептора, не регулируется в зависимости от содержания холестерина (ХС) в клетке [53]. Напротив, показано, что модифицированные ЛНП могут индуцировать экспрессию скэвенджер-рецепторов в моноцитах/макрофагах [95]. Таким образом, постоянный эндоцитоз богатых холестерином липопротеиновых частиц через скэвенджер-рецепторы МФ приводит к избыточному накоплению ХС в МФ и образованию из них пенистых клеток [75].

В последние годы в патогенезе атеросклероза все большее признание получает концепция ключевой роли окисленных ЛНП (окЛНП) как инициаторов, провокаторов и индукторов атерогенеза в сосудистой стенке. Проведено немало исследований, показывающих, что повышенная чувствительность ЛНП к окислению и окЛНП являются важным фактором риска атеросклероза [42, 45, 66, 83, 87]. Эта концепция базируется на экспериментальных результатах, полученных в исследованиях *in vivo* и *in vitro*. Приводим некоторые из них.

ЛНП, экстрагируемые 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 макрофагов [54, 85]. Обнаружено, что некоторая часть ЛНП в русле крови больных атеросклерозом проявляет свойства окЛНП [74]. ОкЛНП являются иммуногенными частицами и антитела против окЛНП взаимодействуют с эпитопами ЛНП, полученных из атеросклеротических бляшек (но не из нормальной сосудистой ткани) [80]. Некоторые антиоксиданты, такие как пробукол, оказывают положительный эффект, по крайней мере, при экспериментальном атеросклерозе, способствуя уменьшению его проявлений [4, 12, 78].

Stenbrencher U.P. с соавторами [86] впервые было показано, что культивируемые эндотелиальные клетки сосудов, гладкомышечные клетки и МФ способны вызывать окислительную модификацию ЛНП при определенных состояниях, окЛНП приобретают сродство к скэвенджер-рецепторам макрофагов, макрофаги активно захватывают окЛНП и превращаются в нагруженные ЭХС пенистые клетки и что окЛНП обладают цитотоксическими и моноцит-хемотаксическими свойствами (рис. 1).

Окислительная модификация ЛНП является многоступенчатым процессом и включает в себя следующие события [45]: 1) образование липоперекисей; 2) фрагмен-

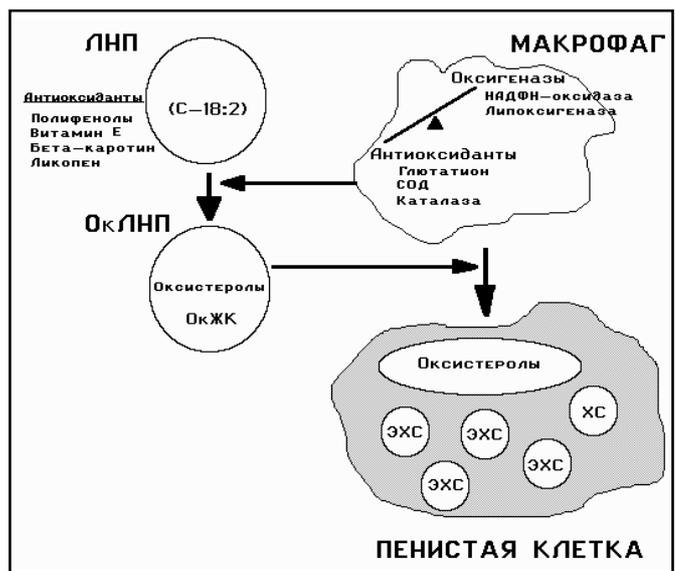


Рис. 1 Схема макрофаг-зависимого окисления ЛНП и формирования пенистой клетки [Aviram M., 1998].

Примечание: С-18:2 - линолевая кислота; ОкЖК - окисленные жирные кислоты; ЭХС - эфиры холестерина; ХС - неэстерифицированный холестерин; СОД - супероксиддисмутаза

тацию окисленных жирных кислот, в результате которой образуются токсические низкомолекулярные продукты (альдегиды, спирты, кетоны и алканы); 3) образование лизолецитина из лецитина; 4) фрагментацию полипептида апо-В альдегидами, подобными малоновому диальдегиду (МДА) и последующую модификацию этого полипептида; 5) окисление ХС до оксистеролов (7-кето-холестерола, 5,6-эпоксихолестерола, 7-В-оксистерола и др.); 6) образование различных цитотоксических липидов как из жирных кислот, так и из ХС; 7) увеличение ЛНП в размерах в результате гидролиза неполярного ядра этих частиц, представленного эфирами ХС; 8) снижение содержания ХС и изменение липид-белкового взаимодействия между апо-В и однослойной мембраной частицы ЛНП; 9) происходит модификация лизиновых остатков полипептидной цепи апо-В альдегидами и кетонами, появляющимися в результате распада гидроперекисей; 10) снижение взаимодействия частиц ЛНП с 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 (гидроперекисей, оксистеролов, диенов), которых в свежевыделенных нативных ЛНП мало (табл. 1). ОкЛНП имеют отрицательный заряд и высокое сродство к скэвнджер-рецепторам макрофагов [94]. Аналогичные изменения в ЛНП наблюдаются при их длительном (несколько месяцев) хранении, при инкубации с ионами железа или меди [40].

В целом эта окислительная модификация зависит, как от наличия двухвалентных ионов Cu^{2+} и Fe^{2+} [46], так и от способности сосудистых клеток - клеток эндотелия [86], моноцитов [64], МФ [65] и гладкомышечных клеток [57] - окислять ЛНП. В экспериментах на клеточных культурах все эти типы клеток способны осуществлять клеточно-зависимую окислительную модификацию ЛНП. 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 [95]. Существенным достижением в этой области явились работы М. Aviram и сотрудников, которые показали, что необходимым условием для окислительной модификации ЛНП является взаимодействие нативных ЛНП с рецепторами к ЛНП [48]. Авторы предположили, что взаимодействие ЛНП со своими рецепторами является лимитирующим условием переноса гидроперекисей с мембраны макрофага на частицу ЛНП [16]. Можно сделать предположение о роли ЛНП как переносчиков гидроперекисей из периферических тканей в печень. В то же время, в настоящий момент удается выделить два главных фактора, способствующих клеточно-зависимому окислению ЛНП. Первый - это наличие в межклеточной среде ионов с переменной валентностью. Действительно, с увеличением концентрации ионов меди в крови происходит повышение ферментной активности

супероксиддисмутазы и диаминооксидазы плазмы крови [58]. Имеются сообщения о том, что при повышении концентрации ионов железа в крови растет риск развития атеросклероза [92]. Вторым фактором - это взаимодействие частиц ЛНП с рецепторами к апо-В/Е МФ.

На начальных этапах окисления ЛНП появляются частицы, в которых повышено содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижен уровень антиоксидантов, нарушается сродство ЛНП к апо-В/Е-рецепторам, в то же время их способность взаимодействовать со скэвнджер-рецепторами макрофагов слаба. Эти ЛНП, обладая цитотоксичностью, выступают в качестве инициаторов воспалительного процесса. Их называют "минимально" окисленными ЛНП [19]. Появление "минимально" или "среднеокисленных" ЛНП рассматривают как фактор, инициирующий возникновение и прогрессирование атеросклероза.

Определение резистентности ЛНП к окислению

Обычно для оценки окислительной модификации ЛНП *in vivo* используется определение уровня содержания продуктов ПОЛ (гидроперекисей липидов, оксистеролов и др.) в выделенных ультрацентрифугированием 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 гидроперекисей липидов) [71], так и их антиоксидантный потенциал (содержание α -токоферола, γ -токоферола и других антиоксидантов). 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 *in vitro* с ионами меди в настоящее время подробно изучены [41]. В целом процесс окисления ЛНП, вызванный ионами металлов переменной валентности, 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 перекисадация этой фазы объясняется хорошей защитой ПНЖК эндогенными антиоксидантами. Анализ содержания основных антиоксидантов в ЛНП свидетельствует о наличии широкого спектра жирорастворимых антиоксидантов (табл. 1). Основным антиоксидантом в ЛНП считается α -токоферол, так как только он содержится во всех липопротеиновых частицах (в среднем на частицу приходится около 6 молекул α -токоферола) [44]. 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. (рис. 2) [43, 46].

Эпидемиологические исследования показали, что существует обратная связь между смертностью от ИБС и

Таблица 1

Липидный, жирнокислотный и антиоксидантный состав нативных и окисленных ЛНП [Esterbauer H. et al., 1992]

Компоненты ЛНП	Нативные ЛНП (нмоль/мг белка ЛНП)	Окисленные ЛНП
Общие фосфолипиды	1300+227	Значимых изменений нет
- Фосфатидилхолин	818	↓ до 65-55%
- Лизофосфотидилхолин	145	↑ до 250-300%
- Сфингомиелин	336	Значимых изменений нет
Триглицериды	304+140	↓ до 76-52%
Свободный холестерин	1130+82	↑ до 150%
Эфиры холестерина	2960+220	↓ до 48%
Общий холестерин	4090	↓ до 78-60%
Свободные жирные кислоты	4800	↓ до 170%
Оксистеролы	0	↑ до 30 мкг или до 120-240 мкг/мг белка
Оксидиены	не обнаружены	↑↑
Конъюгированные диены	не обнаружены	↑↑ до 190-350 моль/моль апо-В
Общие гидроперекиси	18,6+9,7	↑↑ до 190-550 моль/моль апо-В
Гидроокиси и гидроперекиси линолевой кислоты	не обнаружены	↑↑ до 30-200 моль/моль апо-В
Гидроокиси и гидроперекиси арахидоновой кислоты	не обнаружены	↑ до 20 моль/моль апо-В
Жирные кислоты:		
Пальмитиновая	1260+375	Слабое ↓ до 98-73%
Пальмитолеиновая	80+44	Слабое ↓
Стеариновая	260+118	↓ до 96-79%
Олеиновая	825+298	↓ до 80-46%
Линолевая	2000+254	↓↓ до 15-3%
Арахидоновая	278+100	Не обнаружена
Докозагексаеновая	53+31	Не обнаружена
Антиоксиданты:		
α-токоферол	11,58+3,34	Не обнаружен
γ-токоферол	0,93+0,36	Не обнаружен
β-каротин	0,53+0,47	Не обнаружен
α-каротин	0,22+0,25	Не обнаружен
Ликопен	0,29+0,20	Не обнаружен
Криптоксантин	0,25+0,23	Не обнаружен
Кантаксантин	0,04+0,07	Не обнаружен
Лютеин+зеаксантин	0,07+0,05	Не обнаружен
Фитофлуен	0,09+0,05	Не обнаружен
Убихинон	0,18+0,18	Не обнаружен

концентрациями антиоксидантов сыворотки крови, в частности, витамина Е [51, 52]. Значительной окислительной модификации ЛНП не обнаруживается до тех пор, пока не произойдет истощение запасов эндогенного витамина Е [40, 41]. У здоровых людей период устойчивости (лаг-фаза) ЛНП к перекисному окислению в условиях генерации активных форм кислорода *in vitro* является более длительным, чем таковой у пациентов, предрасположенных к развитию атеросклероза [46].

Вторая фаза - фаза распространения окисления, во время которой ПНЖК быстро окисляются с образованием липидных гидроперекисей. После начала липидной перок-

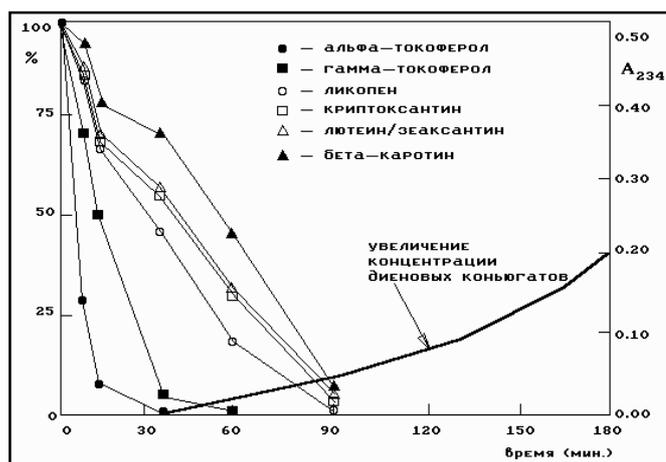


Рис. 2 Временная взаимосвязь между разрушением антиоксидантов в ЛНП и началом перекисного окисления липидов, измеренным по увеличению концентрации диеновых конъюгатов [Esterbauer H. et al., 1991].

сидации концентрации ТБК-реактивных продуктов (ТБКРП) и альдегидов 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 [80, 86]. В процессе окисления происходит увеличение плотности частиц ЛНП [86]. Скорость образования и распада гидроперекисей липидов в ЛНП зависит от отношения $Cu^{2+}/ЛНП$, так как каждая частица ЛНП имеет 17 одинаковых медь-связывающих участков [76]. Окисление ЛНП *in vitro* происходит быстрее при малых концентрациях ЛНП, несмотря на одинаковое отношение $Cu^{2+}/ЛНП$. Диаметр частиц ЛНП возрастет на 50% после 24 ч окисления, происходит окислительная деформация апоВ-100. Во время длительного окисления ЛНП при их низких концентрациях 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* приведет к частичной агрегации частиц ЛНП [86, 91].

У больных гиперхолестеринемией (ГХС) повышенная чувствительность ЛНП к окислению связана с высоким содержанием арахидоновой кислоты в ЭХС ЛНП. Показано, что у пациентов, принимающих рыбное масло с ω-3 ПНЖК, ЛНП вдвое чувствительнее к окислению *in vitro*. В этих же ЛНП не выявлено значительных отклонений в содержании антиоксидантов - витамина А, Е и β-каротина. То есть, прооксидантное действие рыбного масла можно объяснить именно повышением количества ПНЖК [17].

Третья фаза - фаза разложения. 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 2-й и 3-й фаз. Во время

трех последовательных фаз окисления меняются как структурные, так и функциональные свойства ЛНП. Резистентность к окислению ЛНП обычно исследуется по временным измерениям концентраций диеновых конъюгатов, ТБКРП, липидных пероксидов и флюоресценции через определенные промежутки времени Cu^{2+} -зависимого окисления ЛНП (рис. 3) [41, 43, 47].

Повышенная чувствительность к окислению мелких плотных частиц ЛНП

ЛНП представляют собой гетерогенный класс липопротеинов, поскольку внутри их плотностного градиента (1,019-1,063 г/мл) обнаружены субпопуляции частиц, различных как по физико-химическим, так и по биологическим свойствам [22, 24, 62]. В последние годы интенсивно проводятся исследования, выясняющие роль отдельных субфракций ЛНП в обмене липопротеинов при отсутствии клиники атеросклероза [22, 46] и при его проявлениях - ИБС и др. [25, 26, 32]. Обнаружено, что с увеличением плотности субфракций ЛНП увеличивается содержание в них свободного ХС и его эфиров. Для мелких плотных частиц ЛНП характерно низкое содержание сиаловой кислоты. Мелкие плотные ЛНП, в отличие от нативных ЛНП, имеют более высокую электрофоретическую подвижность, то есть более высокий отрицательный заряд [8], они в большей степени склонны к агрегации [87]. Эта субфракция ЛНП слабо связывается с В/Е рецепторами *in vitro* [27, 70], длительное время присутствует в плазме *in vivo* и вызывает накопление ХС в культивируемых гладкомышечных клетках [13]. Таким образом, мелкие плотные частицы ЛНП считаются наиболее атерогенными.

Поскольку фракция ЛНП гетерогенна, необходимо от-

метить и особенности резистентности к окислению отдельных субфракций ЛНП. Субфракции ЛНП существенно отличаются по своей способности в резистентности к окислительному стрессу *in vitro*. Так, средние ЛНП обладают высокой устойчивостью к окислению, за счет более длительной лаг-фазы и меньшего образования диеновых конъюгатов. Наоборот, мелкие плотные ЛНП демонстрируют низкую толерантность к окислительному стрессу [33]. Высокая чувствительность ЛНП к окислению может быть как причиной, так и следствием сниженного содержания эндогенных антиоксидантов, в частности, витамина Е в мелких плотных частицах ЛНП [31, 33].

Tribble D.L. с коллегами [90] исследовали окисление в поверхностном слое, по сравнению с другими слоями больших легких (d 1,025-1,032 г/мл) и мелких плотных (d 1,040-1,054 г/мл) субфракций ЛНП. Оказалось, что поверхностная уязвимость к окислению больше у мелких плотных частиц ЛНП, в то время как у больших легких частиц ЛНП наблюдается значительная поверхностная резистентность к окислению. Авторы заключили, что мелкие плотные ЛНП более чувствительны к Cu^{2+} -зависимому окислению (меньше время лаг-фазы) в результате повышенной уязвимости поверхностного слоя частиц, по сравнению с большими легкими частицами ЛНП.

Возможное объяснение высокой атерогенности мелких плотных ЛНП впервые было предложено De Graaf J. и соавторами [31], которые изолировали из плазмы крови 11 здоровых людей три субфракции ЛНП: легкие, средние и плотные (>1,040 г/мл) и исследовали их чувствительность к Cu^{2+} -зависимому окислению в фосфатном буфере при pH 7,4, измеряя концентрацию образованных диеновых конъюгатов. Отмечено уменьшение (-20%) времени лаг-фазы и увеличение (+25%) максимальной скорости окисления у мелких плотных ЛНП, по сравнению с легкими ЛНП. Те же показатели у средних ЛНП занимали промежуточное положение между плотными и легкими ЛНП. Плотные ЛНП содержали больше ПНЖК и обладали меньшим отношением ПНЖК/витамин Е, что указывало на слабую их защиту против окисления. Содержание холестерина в трех исследуемых субфракциях положительно коррелировало с временем лаг-фазы, то есть холестерин-нагруженные мелкие плотные ЛНП значительно более чувствительны к окислению. Позднее те же исследователи [32] изучили 5 субфракций ЛНП и сравнили их лаг-фазы у 10 здоровых людей с лаг-фазами плотных субфракций (ЛНП-3, 4, 5), выделенных от 9 человек с умеренной гиперлипидемией. Обнаружено, что время лаг-фазы с увеличением плотности ЛНП уменьшается (-60%) от 244 минут (для ЛНП-1) до 149 минут (для ЛНП-5), как у здоровых людей, так и у больных умеренной гиперлипидемией. Интересно, что лечение пациентов с гипертриглицеридемией клофибратом приводило к нормализации нарушенного профиля ЛНП и смещению его в сторону преобладания ЛНП-1, 2, 3, причем с временем лаг-фаз, похожим на контрольные величины. Tribble D.L. и соавторы [89] изолировали 6 субфракций ЛНП, различных по размеру и

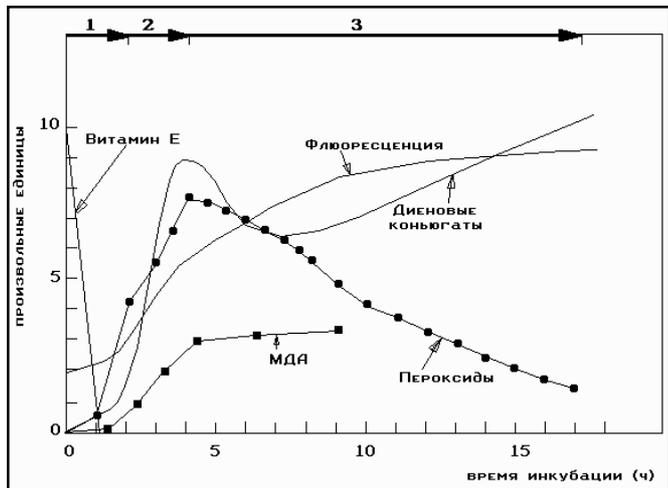


Рис. 3 Кинетика окисления ЛНП в присутствии ионов меди, демонстрирующая разрушение витамина Е, изменение флюоресценции при 430 нм, образование липидных гидроперексидов, конъюгированных диенов и ТБК-реактивных продуктов (МДА) [Esrbauer H. et al., 1992].

Примечание: 1 - временной отрезок лаг-фазы; 2 - временной отрезок фазы распространения окисления ЛНП; 3 - временной отрезок фазы разрушения ЛНП

плотности от 9 здоровых доноров и сравнили их чувствительность к Cu^{2+} -зависимому окислению в фосфатном буфере с pH 7,4 по количеству образующихся ТБКРП. Оказалось, что время, требующееся для половины максимального образования ТБКРП ($T_{1/2_{\text{max}}}$), уменьшается с увеличением плотности и уменьшением диаметра частиц ЛНП на 30%. Измерение флуоресценции и электрофоретической подвижности окисленных субфракций ЛНП показало сходные результаты. Подобно раннему сообщению De Graaf J. и соавторов [31], была обнаружена сильная положительная корреляция между резистентностью к окислению и содержанием ХС в ЛНП. Кроме того, Chait A. и соавторы [23], измеряя время лаг-фазы и скорость окисления 6 субфракций ЛНП от людей с фенотипом В (преобладание ЛНП-4, 5) и фенотипом А (преобладание ЛНП-2, 3), обнаружили, что плотные частицы ЛНП фенотипа В более чувствительны к окислению *in vitro*.

Все эти данные свидетельствуют о том, что мелкие плотные субфракции ЛНП, преобладающие в атерогенном липопротеиновом фенотипе В, являются более чувствительными к окислению. Повышенная окисляемость мелких плотных ЛНП объясняется различиями в составе субфракций ЛНП, так как мелкие плотные ЛНП отличаются пониженным содержанием антиоксидантов, в частности - убихинона и α -токоферола [33]. Плотные ЛНП содержат больше ПНЖК и меньше сиаловых кислот, к тому же они более гликозилированы. В экспериментах по исследованию окисления в присутствии ионов меди наблюдается высокая скорость истощения в содержании α -токоферола у плотных ЛНП (d 1,040-1,054 г/мл), по сравнению с большими легкими (d 1,026-1,032 г/мл) частицами ЛНП. Исходное количество α -токоферола значительно меньше у мелких плотных ЛНП, что приводит к субфракционным различиям в скорости его истощения [46]. Поскольку во всех исследованиях использовалось Cu^{2+} -зависимое окисление, то можно предполагать, что структурные изменения в апо-В плотных ЛНП активируют связывание ионов меди или образование каталитических центров в ЛНП для инициации окисления [46]. Однако механизмы этого процесса остаются во многом неясными.

Окислительная модификация ЛНП, вызываемая клеточными компонентами артериальной стенки, может стимулировать катаболизм мелких плотных ЛНП "атерогенными" путями, в частности, через скэвинджер-рецепторы моноцитов/макрофагов [83]. Захват больших количеств окЛНП макрофагами и превращение их в пенистые клетки является, как известно, одним из характерных феноменов атеросклеротического процесса. Среди трех основных субфракций ЛНП именно мелкие плотные ЛНП имеют повышенный атерогенный потенциал, что тесно связано с возникновением и развитием атеросклероза [63].

Таким образом, исследование резистентности ЛНП и их субфракций к окислению представляется важным для суждения о предрасположенности ЛНП к окислительной модификации и приобретению ими потенциально атерогенных свойств.

Повышенная окисляемость ЛНП и их субфракций при нарушениях липидного обмена

К настоящему моменту проведено несколько исследований по изучению окисляемости ЛНП и их субфракций *in vitro* при клинически выраженном атеросклерозе, а также при наличии основных факторов риска его развития и атерогенных дислипидопротеинемий.

Модифицированные ЛНП, выделенные из крови больных коронарным атеросклерозом, более чувствительны к окислению, чем ЛНП практически здоровых лиц. Имеются данные о корреляции между степенью чувствительности ЛНП к окислению и клинической симптоматикой ИБС [79]. У пациентов с нестабильной стенокардией напряжения наблюдается повышенная концентрация липидных пероксидов и сниженная концентрация витамина Е в ЛНП [60]. Согласно данным Regnstrom J. и соавторов [79], чувствительность ЛНП к Cu^{2+} -зависимому окислению *in vitro* положительно коррелирует с выраженностью коронарного атеросклероза у мужчин спустя 4-6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда. Нами также показано, что у больных инфарктом миокарда чувствительность ЛНП к окислению значительно повышена, особенно на 4-й неделе заболевания; к 8-й неделе наблюдается тенденция к повышению этого показателя [10]. У пациентов, которые подвергались аорто-коронарному шунтированию по поводу ИБС, чувствительность ЛНП к окислению была значительно больше в группе с выраженным коронарным атеросклерозом [34]. Однако в другом исследовании [98] не было обнаружено различий в окисляемости ЛНП между больными с периферическими окклюзиями, на почве атеросклероза, и здоровыми людьми.

При сахарном диабете некоторые из механизмов, приводящие к повреждению органов и тканей, многие авторы связывают с активацией процессов ПОЛ и окислительной модификацией ЛНП [20, 21, 35, 68]. У больных диабетом окисление ЛНП происходит двумя путями - ферментативным и неферментативным. Оба пути окисления можно блокировать или ацетилсалициловой кислотой, или антиоксидантами. Кроме того, повышенный уровень глюкозы крови может 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 [68]. При обследовании пациентов с сахарным диабетом II типа мы также находили сниженную резистентность мелких плотных частиц ЛНП к окислению *in vitro* [9]. Повышено при сахарном диабете и содержание в крови "минимально" окисленных ЛНП [20], а также содержание липидных пероксидов, особенно при высоком уровне триглицеридов (ТГ) и при наличии сосудистых осложнений. Следует отметить, что повышенный уровень липидных пероксидов удается снизить антиоксидантами [93].

У пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) S. Keidar с соавторами [59] также обнаружили повышенную предрасположенность ЛНП к окислительной модификации *in vitro*. Уровни МДА и диеновых конъюгатов в ЛНП у лиц с АГ выше на 63 и 91%, чем у здоровых

людей. Авторы объяснили этот феномен повышенной секрецией ангиотензина II, поскольку инкубация ЛНП *in vitro* с ангиотензином II приводит к значительной окислительной модификации ЛНП [60]. Нами также была продемонстрирована у больных с мягкой и умеренной АГ повышенная чувствительность ЛНП к окислению [11].

Cominacini L. и соавторы [29] исследовали резистентность ЛНП к Cu^{2+} -зависимому окислению у пациентов с ГХС, а также влияние антиоксидантов и ПНЖК, содержащихся в ЛНП, на эти параметры. Время лаг-фазы оказалось значительно уменьшено, а скорость достижения максимального окисления значительно увеличена у лиц с ГХС, по сравнению с контролем. В ЛНП при ГХС значительно повышено содержание линолевой и арахидоновой кислот, при этом отмечена сильная положительная корреляция между уровнем ХС ЛНП и содержанием в ЛНП указанных ЖК. Авторы заключили, что ГХС свойственна повышенная чувствительность ЛНП к окислению, что может быть обусловлено относительно высокими концентрациями в них линолевой и арахидоновой кислот.

У пациентов с алкоголь-индуцированной гипертриглицеридемией прекращение приема алкоголя приводит к нормализации профиля частиц ЛНП, увеличению размера частиц ЛНП и к снижению чувствительности ЛНП к окислению [18].

Нами сообщено, что у больных ИБС с дислипидемией IIb типа, в сравнении со здоровыми людьми, исходный уровень продуктов ПОЛ в субфракциях ЛНП повышен, а резистентность к окислению *in vitro* всех субфракций ЛНП снижена [7].

Интересное исследование чувствительности ЛНП к окислению проведено у 17 здоровых курящих и 19 здоровых некурящих людей в возрасте от 42 до 63 лет [81]. Статистически значимых особенностей у курящих не выявлено ни по концентрации МДА в ЛНП до окисления *in vitro*, ни по количеству МДА, генерированному во время окисления. Сделан вывод, что курение не связано с повышенной окисляемостью ЛНП у здоровых женщин и мужчин.

Гормон щитовидной железы Т-4 имеет три специфических места связывания с апо-В ЛНП, при этом он тормозит окисление ЛНП. Наоборот, при гипотиреозе выявлено повышенное количество частиц ЛНП с относительно легкой окислительной способностью (укороченным временем лаг-фазы окисления ЛНП) [36].

На основании изложенного выше, мы склонны заключить, что изучение субфракционного состава и резистентности к окислению ЛНП представляет большое значение для понимания механизмов развития атеросклероза. Кроме того, сниженная резистентность ЛНП к окислению у пациентов с нарушениями липидного обмена, у больных ИБС и другими заболеваниями свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения вопроса о целесообразности антиоксидантной терапии.

Эффект антиоксидантной терапии на окислительную модификацию ЛНП

ЛНП защищены от окисления несколькими эндогенными (витамин Е, β -каротин, ликопен, убихинон и другие) и экзогенными антиоксидантами плазмы крови (ви-

тамин С, мочевая кислота, альбумин, некоторые водорастворимые полифенолы).

В организме α -токоферол защищает липопротеины от окисления совместно с водорастворимыми антиоксидантами, в частности с витамином С и мочевой кислотой. Липофильный α -токоферол (α -ТФ-ОН) взаимодействует с перекисными радикалами (ROO \cdot), находящимися в липидной фазе, и образует α -токоферильный радикал (α -ТФ-О \cdot), который представляет собой малоактивное соединение. Время его жизни в частице ЛНП составляет 12,5 с. Витамин С может восстанавливать α -токоферильный радикал, возвращая ему антиоксидантные свойства [6]. Таким образом, витамины Е и С действуют синергично. Если учесть, что содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке здорового человека составляет 50-200 мкМ/л, то становится ясно, что циркулирующие в крови ЛНП эффективно защищены от окисления жиро- и водорастворимыми антиоксидантами, а также хелаторами ионов металлов переменной валентности. Если аскорбиновую кислоту добавить *in vitro* к ЛНП перед фазой инициации окисления ионами меди, то толерантность ЛНП к окислению повышается (увеличение периода лаг-фазы) и, наоборот, при добавлении аскорбиновой кислоты уже к "минимально" окисленным ЛНП (в фазе распространения окисления ЛНП), их чувствительность к окислению увеличивается. Это свидетельствует как об анти- так и о прооксидантной возможности аскорбиновой кислоты, в зависимости от времени ее воздействия [73].

Ряд эпидемиологических исследований показал, что в популяциях с повышенным содержанием витамина Е в плазме крови относительно низок риск смертности от ИБС и что диета, обогащенная витамином Е или β -каротином, приводит к снижению чувствительности ЛНП к окислению, причем этот эффект дозозависим [28, 82, 88].

Каротиноиды - жирорастворимые антиоксиданты - локализованы, в основном, в ядре частиц ЛНП. В эксперименте было показано [50, 67], что β -каротин может связываться с ЛНП, ингибировать их чувствительность к окислению и снижать захват окисленных ЛНП макрофагами. У здоровых людей был продемонстрирован ингибирующий эффект β -каротина в комбинации с витамином Е на чувствительность ЛНП к окислению *in vitro*. Были также выявлены антиоксидантные свойства ликопена, экстрагированного из томатов [37].

Добавление апо-АIV к очищенным ЛНП, как перед инициацией окисления ионами меди, так и во время фазы распространения окисления ЛНП, приводит, в итоге, к снижению их окисляемости. Это доказывает, что апо-АIV является потенциальным эндогенным антиоксидантом [77]. Мононенасыщенная ЖК - олеиновая кислота (С-18:1), в отличие от ПНЖК, проявляет в отношении ЛНП тоже антиоксидантный эффект. Изучено влияние приема оливкового масла (50 г/день) у 10 здоровых мужчин в течение двух-недельного периода на окисляемость ЛНП. Диета с оливковым маслом повлияла на липидный состав ЛНП, произошло обогащение их олеиновой кислотой и ситостеролом. ЛНП, модифицированные от приема оливкового масла, стали более резистентны к окислению *in vitro* и про-

демонстрировали сниженный их захват макрофагами [15].

В защите ЛНП от процессов ПОЛ важная роль принадлежит и ферментативным антиоксидантам - супероксиддисмутазе (СОД), каталазе, глутатиону, которые локализованы, преимущественно, внутри клеток - во внеклеточных средах они быстро разрушаются (рис. 1) [17].

Проведено много исследований по изучению антиоксидантных свойств не только эндогенных, но и экзогенных антиоксидантов, в частности, природного происхождения. Во многих растениях содержатся полифенольные флавоноиды, являющиеся потенциальными антиоксидантами (гидрокситирозол, кверцетин, катехин и другие флавоноиды, которыми богаты зеленый чай, красное вино, оливковое масло, клюква и многие другие ягоды, фрукты, овощи) [15, 49, 56]. Ежедневный прием концентрированного сока из красного винограда по 125 мл приводит к повышению антиоксидантных свойств сыворотки крови и к снижению чувствительности ЛНП к окислению *in vitro* [30]. Зеленый чай значительно тормозит окисление *in vitro* ЛНП и эта его способность обусловлена полифенольными компонентами. Мы также исследовали ряд природных полифенольных соединений из растений Сибири. Были выявлены антиоксидантные свойства полифенолов шиповника и манжетки обыкновенной в отношении окисления ЛНП *in vitro* в присутствии ионов меди, а также в опытах *in vivo* [1]. Антиоксидантные свойства полифенолов объясняются их способностью захватывать свободные радикалы (скэвинджеры активированных кислородных метаболитов) при связывании с частицами ЛНП и образовывать хелатные комплексы с ионами меди [97]. Ингибирующее влияние полифенольных соединений на окисление ЛНП и дальнейшую агрегацию окисленных ЛНП можно объяснить и прямым эффектом полифенолов на ЛНП. Так, кверцетин и катехин связываются непосредственно с частицей ЛНП, образуя так называемый "изгиб", и уменьшают ее окисляемость в присутствии ионов металлов переменной валентности [56].

К настоящему моменту изучены антиоксидантные свойства также некоторых синтетических лекарственных препаратов. Так, установлено, что гликлазид (гипогликемический препарат - производное сульфонилмочевины II генерации), являясь скэвинджером кислородных радикалов, ингибирует окисление ЛНП *in vitro* (увеличение времени лаг-фазы). Эти свойства у гликлазида выражены больше, чем у витамина С [72]. Ловастатин и некоторые другие статины повышают резистентность ЛНП к окислению [14].

В нашем институте показано, что антагонисты кальция - верапамил и нифедипин - подавляют окисление ЛНП *in vivo* путем торможения генерации активных форм кислорода макрофагами и ингибирования фермента липооксигеназы в макрофагах [38]. Установлено, что некоторые ингибиторы цитохрома Р-450, в частности кетоконазол, снижают чувствительность ЛНП к окислению *in vitro* и *in vivo* за счет ингибирующего влияния на прооксидантные формы цитохрома Р-450 [2, 39]. Продемонстрирован антиоксидантный эффект гормона мелатонина на окисление ЛНП *in vivo* и *in vitro* [3]. У больных АГ обнаружено, что

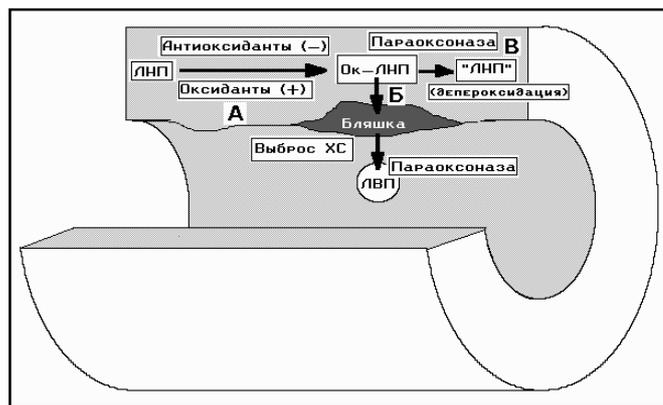


Рис. 4 Образование и разрушение окисленных ЛНП [Aviram M., 1998].

Примечание: А - роль оксидантов и антиоксидантов (в липопротеинах и в клетках); Б - роль ок-ЛНП, захваченных клетками артериальной стенки; В - роль депероксидации ок-ЛНП параоксоназой

после приема в течение 1 и 2-х месяцев антигипертензивных препаратов - валсартана (антагониста рецепторов к ангиотензину II) и эналаприла (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) снижается чувствительность ЛНП к окислению *in vitro* [11]. Эти данные согласуются с публикацией Keidar S. и соавт., в которой показано, что прием ингибиторов АПФ у больных АГ уменьшает содержание продуктов ПОЛ в ЛНП *in vivo* на 45% [59].

Steinberg D. с соавторами [84] на основании многочисленных исследований резюмировал, что синтетические и природные антиоксиданты целесообразны при атеросклерозе, так как они способны оказывать не только прямой антиоксидантный эффект, но и снижать чувствительность ЛНП к окислению.

Возможные механизмы удаления Ок-ЛНП

Некоторые механизмы, которые могут обеспечить удаление окЛНП из артериальной клеточной стенки, возможно связаны с балансом между ЛНП-связанными и клеточно-связанными прооксидантами и антиоксидантами. Кроме того, механизмы удаления окЛНП из межклеточного пространства могут включать гидролиз гидроперекисей липопротеинов (рис. 4) [17].

ЛВП плазмы способны ингибировать окисление ЛНП, но механизмы этого эффекта до конца не изучены. Возможно, это связано с антиоксидантными свойствами, выявленными у апоА-I и апоА-IV [55, 77]. Кроме того, у ЛВП может быть еще дополнительный ингибирующий эффект на окисление ЛНП. Он связан с наличием фермента параоксоназы в ЛВП плазмы крови [69]. Так, были выявлены защитный эффект этого фермента против окислительных повреждений и сниженная параоксоназная активность сыворотки у больных атеросклерозом, пациентов с инфарктом миокарда, ГХС и сахарным диабетом. Кроме того, параоксоназа частиц ЛВП способна гидролизировать гидроперекиси окЛНП и, таким образом, играет важную роль в удалении атерогенных окЛНП [17].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что в настоящее время концепция ключевой роли окЛНП

занимает одно из центральных мест в патогенезе атеросклероза. Повышенная чувствительность ЛНП, особенно их мелких плотных субфракций, к окислению является, наряду с классическими факторами риска, еще одним важным фактором риска развития атеросклероза. Повышенная окис-

ляемость ЛНП, которая имеет место при разных нарушениях липидного обмена, снижается под воздействием различных эндогенных и экзогенных антиоксидантов. Однако, кроме экспериментальных, необходимы и дальнейшие клинические исследования в этой области.

Литература

1. Душкин М.И., Зыков А.А., Пивоварова Е.Н. Влияние природных полифенольных соединений на окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности // Бюлл. exper. биол. мед. - 1993. - № 10. - С. 393-395.
2. Душкин М.И., Зенков Н.К., Менщикова Е.Б. и др. Влияние ингибиторов цитохрома Р-450 на окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности // Вопр. мед. химии. - 1996. - № 1. - С. 23-29.
3. Зенков Н.К., Душкин М.И., Меньщикова Е.Б., Рагино Ю.И. Ингибирование мелатонином окисления липопротеинов низкой плотности. // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1996. - № 10. - С.399-402.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз // Санкт-Петербург: Питер Пресс. - 1995. - 298 с.
5. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К., Сокоян С.М., Бондарь Т.Н. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза // Вопр. мед. химии - 1989. - № 3. С. 18-24.
6. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса: оксиданты и антиоксиданты // Новосибирск. - 1994. - 203 с.
7. Никитин Ю.П., Душкин М.И., Рагино Ю.И. Резистентность к окислению субфракций липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1998. - № 10. - С. 48-52.
8. Орехов А.Н., Тертов В.В., Назарова В.Л. Множественные модификации липопротеидов низкой плотности в крови больных атеросклерозом // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1995. - № 8. - С.118-121.
9. 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 // Тер. архив. - 1999. - № 4. - С. 52-55.
10. Рагино, А.В. Рабко, М.И. Душкин. Резистентность к окислению гепарин-осажденных в-липопротеинов сыворотки крови у больных инфарктом миокарда. // Клин. лаб. диагностика. - 1999. - № 7. - С. 3-5.
11. 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. - С. 32-34.
12. Тихазе А.К., Ланкин В.З., Михин В.П., Ревенко В.М., Лупанов В.П. Антиоксидант пробукол как регулятор интенсивности процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов в крови больных коронарным атеросклерозом // Тер. архив. - 1997. - № 9. - С. 38-41.
13. Austin M.A., King M., Vranizan K.M. and Krauss R.M. Atherogenic lipoprotein phenotype A proposed genetic marker for coronary heart disease risk // Circulation. - 1990. - V.82. - P.495-506.
14. Aviram M., Dankner G., Cogan U. et al. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies // Metabolism. - 1992. - V. 41. - P. 229-235.
15. Aviram M., Kasem E. Dietary olive oil reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to lipid peroxidation and inhibits lipoprotein uptake by macrophages // Ann. Nutr. Metabol. - 1993. - V. 37. - P. 75-84.
16. Aviram M. Oxidative modification of low density lipoprotein and its relation to atherosclerosis // Isr. J. Med. Sci. - 1995. - V.31. - P.241-249.
17. Aviram M. Macrophages, LDL oxidation and atherosclerosis // Atherosclerosis - XI. - 1998. - P. 483-492.
18. Ayaori M., Ishikawa T., Yoshida H. et al. Beneficial effects of alcohol withdrawal on LDL particle size distribution and oxidative susceptibility in subjects with alcohol-induced hypertriglyceridemia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 1997. - V. 17. - P. 2540-2547.
19. Berliner J.A., Territo M.C., Sevanian A. et al. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte-endothelial interactions. // J. Clin. Invest. - 1990. - V.85. - P.1260-1266.
20. Berliner J.A., Territo M., Navab M. et al. Minimally modified lipoproteins in diabetes // Diabetes. - 1992. - V. 41. - P. 74-76.
21. Betteridge D.J. Lipids and atherogenesis in diabetes mellitus // Atherosclerosis. - 1996. - V.124. - P. 543-547.
22. Campos H., Blijlevens E., Mc Namara J.R. et al. LDL particle size distribution // Arterioscler. Thromb. - 1992. - V.12. - P.1410-1419.
23. Chait A., Brazg R.L., Krauss R.M. Increased oxidative susceptibility of LDL subfractions in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype // Arterioscler. Thromb. - 1991. - V.11. - P.1425a.
24. Chapman M.J., Laplaud P.M., Luc G. et al. Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation // J. Lipid Res. - 1988. - V.29. - P.442-458.
25. Chapman M.J., Lund-Katz S., Phillips M.C. et al. LDL subfractions: properties and functions // Atherosclerosis. - 1995. - P.977-979.
26. Chapman M.J., Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small, dense low density lipoproteins: impact of ciprofibrate therapy // Atherosclerosis. - 1996. - V.124. - P.921-928.
27. Chappay B., Myara I., Benoit M.O. et al. Characteristics of ten charge-differing subfractions isolated from human native low-density lipoproteins (LDL). No evidence of peroxidative modifications // Biochem. et Biophysica Acta. - 1995. - V.1259. - P.261-270.
28. Cominacini L., Garbin U., Cenci B. et al. Predisposition to LDL oxidation during copper-catalyzed oxidative modification and its relation to α -tocopherol content in humans // Clin. Chem. Acta. - 1991. - V. 204. - P. 57-68.
29. Cominacini L., Pastorino A.M., Garbin U. et al. The susceptibility of low-density lipoprotein to in vitro oxidation is increased in hypercholesterolemic patients // Nutrition. - 1994. - V.10. - P.527-531.
30. Day A.P., Kemp H.J., Bolton C. et al. Effect of concentrated red grape juice consumption on serum antioxidant capacity and low-density lipoprotein oxidation // Ann. Nutr. Metabol. - 1997. - V. 41. - P. 353-357.
31. De Graaf J., Hak-Lemmers H.L.M., Hectors M.P.S. et al. Enhanced susceptibility to In Vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects // Arterioscler. Thromb. - 1991. - V. 11. - P.2988-306.

32. De Graaf J., Demacker P.N.M., Stalenhoef A.F.H. LDL oxidation and coronary atherosclerosis // *Lancet*. -1992. -V.340. -P.123-124.
33. DeJager S., Bruckert E., Chapman M.J. Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia // *J. Lipid Res.* -1993. -V.34. -P.295-308.
34. De Rijke Y.B., Vogelesang C.J.M., Van Berkel T.J.C. et al. Susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in coronary bypass patient // *Lancet*. -1992. -V.340. -P.858-859.
35. Destypere J.P. Modified lipoproteins in diabetes // *J. Intern. Med.* -1994. -V.236. -P.69-74.
36. Diekmann T., Demacker P.N.M., Kastelein J.J.P. et al. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism // *J. of Clin. Endocrin. Metabol.* -1998. -V. 83. -P. 1752-1755.
37. Dugas T.R., Morel D.W., Harrison E.H. Impact of LDL carotenoid and α -tocopherol content on LDL oxidation by endothelial cells in culture // *J. Lipid Res.* -1998. -V. 39. -P. 999-1007.
38. Dushkin M.I., Schwartz Ya.Sh. Effect of verapamil and nifedipine on cholesteryl ester metabolism and low density lipoprotein oxidation in macrophages // *Biochem. Pharmacol.* -1995. -V.49. N 3. -P. 389-397.
39. Dushkin M.I., Zenkov N.K., Menshikova E.B., Pivovarova E.N., Lyubimov G.Yu., Volsky N.N. Ketokonazole inhibits oxidative modification of LDL // *Atherosclerosis*. -1995. -V. 114. -P. 9-18.
40. Esterbauer H., Jurgens G., Quehenberger O., Koller E. Autoxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes // *J. Lipid Res.* -1987. -V.28. -P. 495-509.
41. Esterbauer H., Striege G., Puhl H., Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human LDL // *Free Rad. Res. Commun.* -1989. -V.6. -P.67-72.
42. Esterbauer H., Dieber-Rotheneder M., Waeg G. et al. Biochemical, structural and functional properties of oxidised low-density lipoprotein // *Chem. Res. Toxicol.* -1990. -V.3. -P.77-92.
43. Esterbauer H., Puhl H., Dieber-Rotheneder M. et al. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL // *Ann. Med.* -1991. -V.23. -P.573-581.
44. Esterbauer H., Dieber-Rotheneder M., Striegl G., Waeg G. Role of vitamin E in prevention of LDL oxidation. // *Am. J. Clin. Nutr.* -1991. -V.53. -P.3145-3215.
45. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL // *Free Rad. Biol. Med.* -1992. -V.13. -P.341-390.
46. Esterbauer H. and Jurgens G. Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation // *Curr. Opin. Lipidol.* -1993. -V.4. -P.114-124.
47. Esterbauer H., Wag G., Puhl H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis // *Br. Med. Bul.* -1993. -V.49. -P.566-576.
48. Fuhrman B., Oiknine J., Aviram M. Iron induces lipid peroxidation in cultured macrophages and affects their secretory properties. // *Atherosclerosis*. -1994. -V.11. -P.65-78.
49. Fuhrman B., Lavy A., Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation // *Am. J. Clin. Nutr.* -1995. -V. 61. -P. 549-554.
50. Fuhrman B., Ben-Yaish L., Attias J., Hayek T., Aviram M. Tomato's lycopene and β -carotene inhibit low-density lipoprotein oxidation and this effect depends on the lipoprotein vitamin E content // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* -1997. -V. 7. -P. 433-443.
51. Gey K.F., Puska P. Plasma vitamins E and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology // *Ann. NY Acad.Sci.* -1989. -V. 570. -P.268-282.
52. Gey K.F., Puska P., Jordan P., Moser U.K. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology // *Am. J. Clin. Nutr.* -1991. -V.53. -P.326S-334S.
53. Goldstein J.L., Ho Y.K., Brown M.S., Innerarity T.L., Mahley R.W. Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake and degradation of hypercholesterolemic canine - very low-density lipoproteins // *J. Biol. Chem.* -1980. -V.255. -N.5. -P.1839-1848.
54. Haberland M.E., Olch C.L., Fogelman A.M. Role of lysines in mediating interaction of modified low-density lipoproteins with the scavenger receptor of human monocyte macrophages // *J. Biol. Chem.* -1988. -V.259. -N.18. -P.11305-11311.
55. Hayek T., Oiknine J., Dankner G. et al. HDL apolipoprotein A-I attenuates oxidative modification of low-density lipoprotein: studies in transgenic mice. // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* -1995. -V. 33. -P. 721-725.
56. Hayek T., Fuhrman B., Via J. et al. Reduced progression of atherosclerosis in the apolipoprotein E deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin, or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and to aggregation / *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* -1997. -V. 17. -P. 2744-2750.
57. Heinecke J.W., Baker L., Rosen H., Chait A. Superoxide-mediated modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. // *J. Clin. Invest.* -1986. -V.77. -P.757-763.
58. Jones A.A., Disilvestro R.A., Coleman M., Wagner T.L. Copper supplementation of adult men: effects on blood copper enzyme activities and indicators of cardiovascular disease risk // *Metabolism - Clinical and Experimental.* -1997. -V. 46. -P. 1380-1383.
59. Keidar S., Shapira C., Kaplan M., Brook J.G., Aviram M. Low-density lipoprotein isolated from hypertensive patients exhibits increased propensity for oxidation and enhanced uptake by macrophages. // *Harefu.* -1992. -V.122. -P. 415-418.
60. Keidar S., Kaplan M., Hoffman A., Brook J.G., Aviram M. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated lipid peroxidation of low-density lipoprotein. // *Atherosclerosis*. -1995. -V. 115. -P. 201-215.
61. Kostner K., Hornykewycz S., Yang P. et al. Is oxidative stress causally linked to unstable angina pectoris? A study in 100 CAD patients and matched controls // *Cardiovasc. Res.* -1997. -V. 36. -P. 330-336.
62. Krauss R.M. Low-density lipoprotein subclasses and risk of coronary artery disease // *Curr. Opin. Lipidol.* -1991. -V.2. -P.248-252.
63. Krauss R.M. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk // *Curr. Opin. Lipidol.* -1994. -V.5. -P.339-348.
64. Lamb D.J., Willins G.M., Leake D.S. The oxidative modification of LDL by human lymphocytes. // *Atherosclerosis*. -1992. -V.92. -P.87-91.
65. Leake D.S., Rankin S.H. The oxidative modification of LDL by macrophages // *Biochem. J.* -1990. -V.270. -P.741-748.
66. Leake D.S. Effects of mildly oxidised low-density lipoprotein on endothelial cell function // *Curr. Opin. Lipidol.* -1991. -V.2. -P.301-305.
67. Levy Y., Ben-Amotz A., Aviram M. Effect of dietary supplementation of β -carotene to humans on its binding to plasma LDL and on the lipoprotein susceptibility to undergo oxidative modification: comparison of the synthetic all trans isomer with the natural algae β -carotene // *J. Nutr. Envir. Med.* -1995. -V. 5. -P. 13-22.
68. Lyons T.J. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. // *Am. J. Cardiol.* -1993. -V.71. -P.26B-31B.
69. Mackness M.I., Mackness B., Durrington P.N. et al. Paraoxonase:

- biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins // *Curr. Opin. Lipid.* -1996. -V. 7. -P. 69-76.
70. 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. -V.32. -P.1741-1753.
71. Nouroozzadeh 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. // *Biochem. J.* -1996. -V. 313. -P. 781-786.
72. O'Brien R.C., Luo M. The effects of glioclazide and other sulfonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro // *Metabolism - Clin. and Experim.* -1997. -V. 46. -P. 22-25.
73. Otero P., Viana M., Herreta E., Bonet B. Antioxidant and prooxidant effects of ascorbic acid, dehydroascorbic acid and flavonoids on LDL submitted to different degrees of oxidation // *Free rad. res.* -1997. -V. 27. -P. 619-626.
74. Palinski W., Rosenfeld M.E., Yla-Herttuala A. et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. // *Proc. Natl. Sci. USA.* -1989. -V.86. -P.1372-1376.
75. Parthasarathy S., Khoo J.C., Miller E., Bamett J., Witztum J.L., Steinberg D. Low density lipoprotein enriched in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* -1990. -V.87. -P.3894-3898.
76. Pinchuk I., Schnitzer E., Lichtenberg D. Kinetic analysis of copper-induced peroxidation of LDL // *Biochem. Biophys. Acta - Lipids Lip. Metab.* -1998. -V. 1389. -P. 155-172.
77. Qin X.F., Swertfeder D.K., Zheng S.Q. et al. Apolipoprotein AIV: a potent endogenous inhibitor of lipid oxidation // *Am. J. Physiology - Heart and circul. physiology.* -1998. -V. 43. -P. H1836-H1840.
78. 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. -V. 12. -P. 318-324.
79. Regnstrom J., Nilsson J., Tornvall P. et al. Susceptibility low-density lipoprotein to oxidation and coronary atherosclerosis in man // *Lancet.* -1992. -V.339. -P.1183-1186.
80. Shaikh M., Martini S., Quiney J.R. et al. Modified plasma-derived lipoproteins in human atherosclerotic plaques. // *Atherosclerosis.* -1988. -V.69. -P.165-172.
81. Siekmeier R., Wulfroth P., Wieland H. et al. Low density lipoprotein susceptibility to in vitro oxidation in healthy smokers and nonsmokers // *Clinic. Chem.* -1996. -V.42. -P.524-530.
82. Stampfer M.J., Rimm E.B. Epidemiologic evidence for vitamin E in the prevention of cardiovascular disease // *Am. J. Clin. Nutr.* -1995. -V. 62 (suppl.). -P. 1365S-1369S.
83. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L. Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. // *N. Engl. J. Med.* -1989. -V.320. -P.915-924.
84. Steinberg D. and workshop participants. Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. // *Circulation.* -1992. -V. 85. -P. 2338-2344.
85. Steinberg D. LDL oxidation and atherogenesis // *Atherosclerosis IX, R and L Creative Commun. Ltd., Tel Aviv, Israel* -1992. -P.41-46.
86. 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. -V.81. -P.3883-3887.
87. Steinbrecher U.P. Oxidatively modified lipoproteins // *Curr. Opin. Lipidol.* -1990. -V.1. -P.411-415.
88. Stephens N.J., Parsons A., Schofield P.M. et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study // *Lancet.* -1996. -V. 347. -P. 781-786.
89. 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. -V.93. -P.189-199.
90. Tribble D.L., Krauss R.M., Lansberg M.G. et al. Greater oxidative susceptibility of the surface monolayer in small dense LDL may contribute to differences in copper-induced oxidation among LDL density subfractions // *J. of Lipid Research.* -1995. -V.36. -P.662-671.
91. Vanderveen C., Carpenter K.L.H., Taylor S.E. et al. Factors affecting events during oxidation of LDL: correlation of multiple parameters of oxidation // *Free Rad. Res.* -1997. -V. 27. -P. 459-476.
92. Vanjaarsveld H., Pool G.F., Barnard H.C. Influence of ferritin levels on LDL cholesterol concentration in women // *Res. Commun. mol. pathol. pharmacol.* -1997. -V. 98. -P. 201-208.
93. Vijayalingam S., Parthiban A., Shanmugasundaram K.R., Mohan V. Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and NIDDM // *Diabetic Med.* -1996. -V. 13. -P.715-720.
94. Yla-Herttuala S., Palinski W., Rosenfeld M.E., Parthasarathy S., Carrew T.E., Butler S. et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man // *J. Clin. Invest.* -1989. -V.84. -P.1086-1095.
95. Yla-Herttuala S. Biochemistry of the arterial wall in developing atherosclerosis. // *Ann. NY Acad. Sci.* -1991. -V.623. -P.40-59.
96. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis // *Ann. Med.* -1991. -V.23. -P.561-567.
97. Yokozawa T., Dong E.B. Influence of green tea and its three major components upon low-density lipoprotein oxidation // *Experim. toxicol. pathol.* -1997. -V. 49. -P. 329-335.
98. Zieden B., Molgaard J., Olsson A.G. Low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis // *Lancet.* -1992. -V.340. -P.727-728.

Поступила 27/11-2001

* * *