

МЕЛКИЕ ПЛОТНЫЕ СУБФРАКЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И АТЕРОГЕНЕЗ

Рагино Ю. И.

Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

Одной из главных морфологических характеристик атеросклероза является локальное накопление значительного количества липидов — главным образом, эфиров холестерина (ХС) в стенке артерий. Гистохимические и ультраструктурные исследования показали, что липиды аккумулируются в, так называемых, «пенистых клетках» и появление этих клеток, имеющих массивные включения эфиров ХС в цитоплазме, является своеобразным маркером атеросклеротического процесса. Многие исследователи большую роль в возникновении и развитии атеросклероза придают модифицированным липопротеинам низкой плотности (ЛНП). Модифицированные ЛНП имеют низкое сродство к апо-В/Е-рецепторам клеток, но активно захватываются скэвенджер-рецептором макрофагов (МФ). 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. 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 [36]. Далее будут рассмотрены некоторые вопросы, касающиеся участия отдельных субфракций ЛНП в атерогенезе.

Механизмы образования субфракций ЛНП

ЛНП представляют собой также 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.

Согласно современным представлениям, существует несколько механизмов образования субфракций ЛНП. В результате действия липопротеинлипазы (ЛПЛ) на поверхности сосудистого эндотелия происходит гидролиз триглицеридов (ТГ) липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Последние превращаются вначале в меньшие по размеру и обогащенные ХС, липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), а затем в ЛНП, богатые ХС. Внутрисосудистое образование ЛНП из печеночных ЛОНП является ключевой чертой метаболизма ТГ-богатых липопротеинов [10]. 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 час-

тицы 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. Их образование можно наблюдать в присутствии ЛПЛ даже *in vitro*. С другой стороны, ЛПЛ действует преимущественно на большие частицы ЛОНП. Большой размер и повышенное содержание ТГ в частицах ЛОНП приводят к повышению их чувствительности к гидролизу ЛПЛ [10].

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, известны следующие пути образования субфракций ЛНП: 1) при липолитической деградации ЛОНП; 2) путем прямой секреции ЛНП клетками печени; 3) при недостаточности апо-В, Е-рецепторов — за счет возросшей доли трансформации ЛПП в ЛНП.

Состав и свойства субфракций ЛНП

Существует несколько методов выделения и идентификации субфракций ЛНП: диск-электрофорез в полиакриламидном геле [34], электрофорез в градиенте полиакриламидного геля [4, 7], ультрацентрифугирование в градиенте плотности [9], метод ядерного магнитного резонанса [32, 35] и другие.

Chapman M.J. et al. одними из первых идентифицировали более 15 субфракций ЛНП, определив их состав и целый ряд физико-химических параметров [10]. В разных исследованиях была продемонстрирована гетерогенность фракции ЛНП по всей длине плотностного ранга от 1,019 до 1,063 г/мл в размерах

Таблица 1

Физико-химическая характеристика трех основных субфракций ЛНП (Chapman M.J., Bruckert E., 1996) [9].

Показатели	Субфракции ЛНП		
	Легкие (27,0 нм)	Средние (26,0 нм)	Плотные (25,0 нм)
Гидратированная плотность (г/мл)	1,02-1,03	1,03-1,04	1,04-1,06
Объем частицы (нм ³ × 10 ⁻³)	10,3	9,8	9,2
ХС/апо-В*	2750:1	2500:1	2100:1
Вес (× 10 ⁻⁶)	3	2,6	2,3

Примечание: * – общее количество молекул ХС (эфиры ХС + свободный ХС) на одну частицу.

частиц, в величине заряда, в молекулярном весе и в плотности. Субфракции ЛНП отличаются по содержанию липидов и белков, а также по химическому составу (ХС и его эфирам, ТГ, фосфолипидам, витамину Е). Так, Chapman M.J. et al. обнаружили, что апо-Е неравномерно распределен в субфракциях ЛНП, его молярное содержание в мелких плотных ЛНП 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 [10].

Fainaru M. et al. сделали заключение о гетерогенности структуры и функций ЛНП после изменения размера и изучения их состава в течение дня у 7 здоровых мужчин с нормолипидемией, получающих стандартную диету (14,5% белка, 31,9% жира, 53,6% углеводов и 383 мг ХС/день). Было показано, что дневные порции ЛНП отличались от утренних как по химическим, так и по физическим параметрам. Первые были богаты ТГ, больше в диаметре, обогащены более легкими субфракциями и имели повышенное сродство к апо-В, Е-рецептору фибробластов кожи человека и печеночных клеток. Авторы заключили, что наблюдаемая дневная гетерогенность структуры и функций ЛНП объясняется приемом пищи [19].

Некоторые исследователи, говоря о структурной гетерогенности фракции ЛНП, 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 [18]. 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

(табл. 1). Большие легкие частицы ЛНП являются предшественниками средних и мелких плотных частиц ЛНП у здоровых людей. Среди этих субфракций средние ЛНП (плавающая 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 [9]. 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 [10]. Все эти данные говорят о том, что средние ЛНП не обладают атерогенными свойствами [9].

Для мелких плотных частиц ЛНП характерно низкое содержание сиаловой кислоты. Мелкие плотные ЛНП, 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* [8, 30], длительное время циркулирует в крови и вызывает накопление ХС в культивируемых гладкомышечных клетках [2, 3]. Таким образом, мелкие плотные частицы ЛНП считают наиболее атерогенными.

Субфракции ЛНП у здоровых людей

В нескольких исследованиях были подробно изучены особенности количественного и качественного составов субфракций ЛНП у здоровых мужчин и женщин. Так, у здоровых мужчин и женщин одинакового возраста Nikkila M. et al. исследовали размер частиц ЛНП [31]. У женщин среднего возраста и у пожилых женщин после менопаузы был больше диаметр частиц ЛНП и меньшая их атерогенность, по сравнению с мужчинами того же возраста. Tan C.E. et al. исследовали у 304 здоровых людей ЛОНП, ЛПП и 3 субфрак-

ции ЛНП [37]. Авторы обнаружили, что при постепенном повышении концентрации ТГ крови в пределах до 200 мг/дл снижается концентрация больших легких ЛНП, увеличивается концентрация средних ЛНП и не изменяется концентрация мелких плотных ЛНП. Однако, если концентрация ТГ повышается выше 200 мг/дл, то у мужчин снижается количество средних ЛНП, увеличивается количество мелких плотных ЛНП в сравнении с женщинами, что, по заключению авторов, является фактором высокого риска ИБС у мужчин.

J. Otvos et al. исследовали 6 субфракций ЛОНП, ЛПП, 3 субфракции ЛНП и 5 субфракций ЛВП у 1684 мужчин и 1753 женщин. Оказалось, что у женщин больше мелких плотных частиц ЛОНП и больших легких частиц ЛНП в сравнении с мужчинами. У женщин средний диаметр частиц ЛНП больше, чем у мужчин. У мужчин концентрации мелких плотных частиц ЛНП больше, а больших легких ЛНП — меньше в сравнении с женщинами. Авторы заключили, что женщины имеют менее атерогенный липопротеиновый профиль, чем мужчины [32].

В другом исследовании Capell W.H. et al. было обнаружено, что у здоровых людей, имеющих частицы ЛНП фенотипа В, величины отношений свободный ХС/апо-В, фосфолипиды/апо-В и эфиры ХС/апо-В в них значительно меньше, по сравнению с частицами ЛНП фенотипа А. Количество ТГ на частицу ЛНП не различалось между двумя фенотипами, несмотря на повышенную концентрацию ТГ крови у фенотипа В здоровых людей [7]. Фенотип А чаще обнаруживается у здоровых лиц. Кроме того, Williams P.T. et al. показали, что при повышенном потреблении жирной пищи наблюдается значительно больше фенотипа В, чем фенотипа А [40].

Субфракции ЛНП у лиц с факторами риска атеросклероза

Гетерогенность ЛНП тесным образом связана с атерогенезом и может служить дополнительным критерием атерогенности этого класса липопротеинов. В последние годы интенсивно проводятся исследования, выясняющие роль субфракций ЛНП в обмене липопротеинов не только при отсутствии клиники атеросклероза, но и при ИБС и ее факторах риска.

Проведено несколько исследований субфракций ЛНП у пациентов с факторами риска ИБС. При дислипидемиях (ДЛП), таких как комбинированная гиперлипидемия (ГЛП) и гипертриглицеридемия (ГТГ) выявлена повышенная концентрация в крови мелких плотных ЛНП или их преобладание по отношению к легким и средним субфракциям ЛНП [15, 22, 25, 26]. Обнаружена высокая концентрация мелких плотных, наиболее атерогенных, частиц ЛНП при ГТГ [34]. Авторы объясняют преобладание

мелких плотных частиц ЛНП не только повышенной концентрацией ТГ, но и другими факторами, включая генетические (ответственные за размер частиц ЛНП), поскольку даже при нормальном уровне ТГ крови у больных ИБС отмечен повышенный уровень мелких плотных ЛНП. В связи с этим, сделано заключение, что существует не одна, а несколько генетических детерминант размера частиц ЛНП, которые включают в себя различные метаболические механизмы повышения концентрации мелких плотных ЛНП. Chapman M. J. и Bruckert E. показали, что у лиц с комбинированной ГЛП уровень ТГ крови более 150 мг/дл ассоциируется с атерогенным липопротеиновым фенотипом В с преобладанием мелких плотных ЛНП и низкой концентрацией частиц ЛВП [9]. Интересные данные опубликовали Beard C.M. et al. о том, что у лиц с комбинированной ГЛП применение маложировой, низкохолестериновой, высокоуглеводной диеты в сочетании с прогулками на свежем воздухе приводит к снижению уровня ТГ и ХС крови, снижению ХС-ЛНП, повышению резистентности ЛНП к окислению, увеличению их размера, а также к преобразованию атерогенного фенотипа В в фенотип А [5]. Liu M. L. et al. выявлено при семейной комбинированной ГЛП повышенное количество мелких плотных, ХС-обогащенных ЛНП со сниженной резистентностью к окислению в сравнении со здоровыми людьми [28].

Известно, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при инсулиннезависимом сахарном диабете (ИНЗСД) способствуют развитию атерогенной ДЛП [6, 17]. Показано, что у больных сахарным диабетом также наблюдается повышенное количество мелких плотных ЛОНП и ЛНП, однако при постоянном контроле за уровнем глюкозы в крови снижается концентрация этих потенциально атерогенных частиц [33]. Кроме того, даже при нормолипидемии у больных ИНЗСД были обнаружены атерогенные изменения липопротеинов: значительно сниженный уровень ХС-ЛВП, повышенный ХС-ЛНП и высокая частота встречаемости фенотипа В частиц ЛНП [1, 4]. Все эти данные еще раз свидетельствуют о том, что при ИНЗСД имеет место повышенный риск развития атеросклероза и ИБС, связанный с атерогенными изменениями частиц ЛНП.

При избыточной массе тела (индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$) также исследовали субфракции ЛНП. Согласно данным Halle M. et al., при ожирении отмечены снижение ХС-ЛВП и повышение уровня мелких плотных ЛНП. Авторы заключили, что ожирение является важным фактором для возникновения атерогенного фенотипа субфракций ЛНП даже при нормоинсулинемии, так как масса тела играет значительную роль в метаболизме субфракций ЛНП [23].

Субфракции ЛНП у больных ИБС

В многочисленных исследованиях последних лет показано, что повышенный риск ИБС сильно и положительно коррелирует с высокой концентрацией мелких плотных ЛНП атерогенного фенотипа В.

Исследовали гетерогенность ЛНП как дополнительный критерий их атерогенности при коронарном атеросклерозе. Установлено, что при ИБС выявляется более выраженная гетерогенность ЛНП по размеру частиц и значительное преобладание мелких плотных субфракций ЛНП в сравнении со здоровыми лицами. То есть, спектр ЛНП у лиц с ИБС соответствует фенотипу В, для которого характерно преобладание мелких плотных частиц. DeJager S. и Turbin G. заключили, что у больных ИБС мелкие плотные ЛНП атерогенного фенотипа В характеризуются сниженным сродством к апо-В,Е-рецепторам и повышенной способностью модифицироваться, взаимодействуя с различными компонентами артериальной стенки [16].

У людей с фенотипом В высокие концентрации мелких плотных ЛНП ассоциируются с повышенным риском инфаркта миокарда [18]. Krauss R.M. et al. показали, что независимыми факторами риска инфаркта миокарда являются не только повышенные концентрации мелких плотных ЛНП, но и высокий уровень ХС мелких плотных ЛНП. Уменьшенный размер всех частиц ЛНП также положительно коррелирует с атеросклерозом коронарных артерий [9, 25, 26]. В подтверждение сказанному, у больных с острым инфарктом миокарда и коронароангиографически подтвержденной ИБС было обнаружено 3-кратное увеличение в крови мелких плотных ЛНП атерогенного фенотипа В [27].

Таким образом, и у пациентов с некоторыми факторами риска ИБС и, особенно, у больных коронарным атеросклерозом и его осложнениями, в крови выявляется повышенная концентрация мелких плотных, ХС-обогащенных ЛНП атерогенного липопротеинового фенотипа В.

Сниженная устойчивость мелких плотных ЛНП к окислению

В последние годы в патогенезе атеросклероза большое признание получила концепция ключевой роли окисленных ЛНП как индукторов атерогенеза в сосудистой стенке. Проведено немало исследований, показывающих, что повышенная чувствительность ЛНП к окислению и окисленные ЛНП являются важным фактором риска атеросклероза.

Поскольку фракция ЛНП гетерогенна, необходимо отметить и особенности резистентности к окислению 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 (продуктов перекисного окисления липидов). Наоборот, мелкие плотные ЛНП демонстрируют низкую толерантность к окислительному стрессу. Высокая чувствительность мелких плотных ЛНП к окислению может быть как причиной, так и следствием сниженного содержания в них эндогенных антиоксидантов, в частности — витамина Е [15].

Tribble D.L. et al. [39] исследовали окисление в поверхностном слое частиц, по сравнению с внутренними 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 ЛНП, в то время как у больших легких ЛНП наблюдается значительная поверхностная резистентность к окислению. Авторы заключили, что мелкие плотные ЛНП 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 мелких плотных ЛНП впервые было предложено De Graaf J. et al. [13], которые изолировали из крови 11 здоровых людей 3 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 мелких плотных ЛНП, по сравнению с большими легкими ЛНП. Те же показатели у средних ЛНП занимали промежуточное положение между плотными и легкими ЛНП. Мелкие плотные ЛНП содержали больше полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и обладали меньшим соотношением ПНЖК/витамин Е, что указывало на слабую их защиту против окисления. Содержание ХС в трех исследуемых субфракциях положительно коррелировало с временем лаг-фазы, то есть ХС-нагруженные мелкие плотные ЛНП значительно менее устойчивы к окислению. Позднее, те же исследователи [14] провели сравнительное изучение скорости окисления 5 субфракций ЛНП у 10 здоровых людей и окисление *in vitro* мелких плотных субфракций ЛНП, выделенных от 9 человек с умеренной ГЛП. Обнаружено, что с увеличением плотности ЛНП уменьшается время лаг-фазы (-60%) от 244 минут (для ЛНП-1) до 149 минут (для ЛНП-5) как у здоровых людей, так и у лиц с умеренной ГЛП. Лечение этих пациентов с ГЛП клофибратом приводило к нормализации нарушенного профиля ЛНП и смещению его в сторону преобладания больших легких частиц ЛНП, причем с временем лаг-фазы, похожим на контрольные величины. Tribble D.L. et al. [38] 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 ($T_{1/2\text{max}}$), 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. et al. [13], 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 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. Мелкие плотные ЛНП отличаются пониженным содержанием антиоксидантов, в частности — α -токоферола и убинона [15]. Плотные ЛНП 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 плотных ЛНП (d 1,040–1,054 г/мл), по сравнению с большими легкими (d 1,026–1,032 г/мл) частицами ЛНП. Исходное содержание α -токоферола значительно меньше у мелких плотных ЛНП, что приводит к субфракционным различиям в скорости его истощения [18]. Поскольку во всех исследованиях использовалось Cu^{2+} -зависимое окисление, то можно предполагать, что структурные изменения в апо-В мелких плотных ЛНП способствуют образованию каталитических центров окисления в этих частицах. Однако механизмы этого процесса остаются во многом неясными.

Окислительная модификация мелких плотных ЛНП, вызываемая клеточными компонентами артериальной стенки, способствует их катаболизму «атерогенными» путями, в частности — через скэвинджер-рецепторы макрофагов [25, 36]. Таким образом, сниженная устойчивость мелких плотных ЛНП к окислению является неблагоприятным атерогенным фактором.

Влияние липидкорректирующей терапии на субфракции ЛНП

Наконец, необходимо рассмотреть вопросы влияния современных липидснижающих препаратов на субфракции ЛНП в связи с особой актуальностью и значимостью гиполипидемической терапии атеросклероза и ИБС. Исследования последних лет позволи-

ли детально изучить механизмы действия основных липидснижающих препаратов — ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) и фибратов.

Механизм действия ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, связанный с их влиянием на субфракции ЛНП, заключается в следующем: 1) сниженное образование субфракций ЛНП из субфракций ЛОНП, за счет подавления их синтеза в печени; 2) увеличение захвата субфракций ЛНП через повышенное, в результате синтеза, число апо-В_Е-рецепторов к ЛНП; 3) сниженное образование субфракций ЛНП из субфракций ЛОНП, за счет повышенного катаболизма ремнантов ЛОНП через апо-В_Е-рецепторы к ЛНП.

Geiss H.C. et al. исследовали влияние симвастатина (20 мг/сутки) в течение 4 недель на 7 субфракций ЛНП у лиц с семейной гиперхолестеринемией (ГХС), изолированной и в комбинации с ГТГ. После приема симвастатина у пациентов с ГХС обнаружено снижение концентраций ХС во всех субфракциях ЛНП, а у лиц с ГХС и ГТГ концентрация ХС в мелких плотных ЛНП снижалась в меньшей степени, в сравнении с большими легкими и средними частицами ЛНП [21].

Frost R.J.A. et al. в своем исследовании не выявили влияния аторвастатина на субфракции ЛНП. Согласно их данным, аторвастатин снизил концентрацию только ХС в общей фракции ЛНП [20]. В исследование McKenney J. и McCormick L. были включены 99 пациентов с ДЛП IIб типа. В этой работе методом ядерно-магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов были также исследованы субфракции ЛНП до и после приема аторвастатина (10 мг/день) в течение 3 месяцев. После приема аторвастатина снизилась концентрация ХС в мелких плотных ЛНП и их количество [29].

Исследовали липопротеиновый профиль крови у 119 пациентов с коронарным атеросклерозом до и после 6 месяцев лечения правастатином и в группе плацебо (104 человека). Отмечено, что коронарный атеросклероз значительно прогрессирует у лиц с липопротеиновым фенотипом В, чем с фенотипом А. Правастатин снижает его прогрессирование более выражено при липопротеиновом фенотипе В, чем при фенотипе А и способствует нормализации липопротеинового профиля крови — снижению количества мелких плотных ЛНП и повышению количества больших легких ЛНП [35].

Механизм действия фибратов, связанный с их влиянием на субфракции ЛНП, заключается в следующем: 1) уменьшение образования субфракций ЛНП в результате повышенного метаболизма ТГ-богатых ЛОНП индуцированной фибратами ЛПЛ-зой; 2) уменьшение образования субфракций ЛНП в результате сниженного синтеза ЛОНП печенью из-за вызванных фибратами повышения катаболизма ЖК и снижения синтеза ТГ; 3) повышение катабо-

лизма мелких плотных ЛНП в результате влияния фибратов на структуру мелких плотных ЛНП и повышения их сродства к апо-В,Е-рецепторам. При лечении пациентов с первичной ГХС фибратами наблюдается снижение количества мелких плотных ЛНП, возрастает концентрация больших легких ЛНП, снижается плотность частиц ЛНП, средний размер частиц ЛНП увеличивается до нормального, то есть изменяется субфракционный спектр ЛНП в сторону преобладания больших легких частиц, наименее атерогенных [11].

В исследовании Frost R. J. A et al. у пациентов с ИНЗСД прием фенофибратов способствовал перераспределению субфракционного профиля ЛНП в сторону снижения концентрации мелких плотных ЛНП и увеличения концентрации средних частиц ЛНП [20]. После применения фенофибратов в течение 6 месяцев у пациентов с пролонгированной постпищевой ГЛП также значительно снизился уровень мелких плотных ЛНП, что, по заключению авторов, свиде-

тельствует об антиатерогенных сдвигах в липопротеиновом профиле крови [24].

В работе Chapman M. J. у пациентов с ДЛП IIb типа оценивалось действие ципрофибратов (100 мг/день) в течение 4 недель на концентрации субфракций ЛНП. Авторы выявили перераспределение липопротеинового профиля в сторону увеличения концентрации больших легких и уменьшения концентрации мелких плотных ЛНП [9].

Таким образом, ЛНП гетерогенны и состоят из отдельных субфракций, различных по составу и свойствам. При ИБС и ее осложнениях — таких, как инфаркт миокарда, а также практически при всех факторах риска атеросклероза и ИБС — в крови присутствует повышенное количество мелких плотных, ХС-обогащенных, имеющих значительно сниженную резистентность к окислению, ЛНП. Снизить содержание в крови этих наиболее атерогенных частиц ЛНП, на сегодняшний день, можно такими гиполипидемическими средствами, как статины и фибраты.

Литература

1. Abate N., Vega G.L., Garg A. et al. Abnormal cholesterol distribution among lipoprotein fractions in normolipidemic patients with mild NIDDM // *Atherosclerosis*. 1995; 118: 111-122.
2. 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.
3. 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; 82: 495-506.
4. Austin M.A., Selby J.V. LDL subclass phenotypes and the risk factors of the insulin resistance syndrome // *Intern. J. Obesity*. 1995; 19: 522-526.
5. Beard C.M., Barnard R.J., Robbins D.C. et al. Effects of diet and exercise on qualitative and quantitative measures of LDL and its susceptibility to oxidation // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*. 1996; 16: 201-207.
6. Betteridge D.J. Lipids and atherogenesis in diabetes mellitus // *Atherosclerosis*. 1996; 124: 543-547.
7. Capell W.H., Zambon A., Austin M.A. et al. Compositional differences of LDL particles in normal subjects with LDL subclass phenotype A and LDL subclass phenotype B // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*. 1996; 16: 1040-1046.
8. Caslake M.J., Packard C.J., Gaw A. et al. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*. 1993; 13: 702-713.
9. 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.
10. Chapman M.J., Guerin M., Bruckert E. Atherogenic, dense LDL pathophysiology and new therapeutic approaches // *Eur. Heart J*. 1998; 19: 24-30.
11. Chapman M.J. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives // *Atherosclerosis*. 2003; 171: 1-13.
12. Chappey 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 // *Biochim. et Biophysica Acta* 1995; 1259: 261-270.
13. 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. Thrombosis and Vascular Biology*. 1991; 11: 2988-306.
14. De Graaf J., Demacker P.N.M., Stalenhoef A.F.H. LDL oxidation and coronary atherosclerosis // *Lancet*. 1992; 340: 123-124.
15. 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.
16. DeJager S., Turbin G. Low-density lipoproteins and atherosclerosis — A problem of quantity or quality? // *Press Medicale*. 1995; 24: 1772-1776.
17. Destypere J.P. Modified lipoproteins in diabetes // *J. Intern. Med*. 1994; 236: 69-74.
18. Esterbauer H. and Jurgens G. Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation // *Curr. Opin. in Lipidol*. 1993; 4: 114-124.
19. Fainaru M., Gavish D., Schafer Z. Diurnal heterogeneity in structure and function of low density lipoproteins of normolipidemic males // *J. Medical Sciences*. 1996; 32: 454-464.
20. Frost R.J.A., Otto C., Geiss H.C. et al. Effects of atorvastatin vs. fenofibrate on lipoproteins, LDL subfraction distribution and hemorheology in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipoproteinemia // *Atherosclerosis*. 2000; 151: 13.
21. Geiss H.C., Parhofer K.G., Schwandt P. Influence of simvastatin on LDL subtypes in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia // *Atherosclerosis*. 2000; 151: 36.
22. Griffin B.A., Freeman D.J., Tait G.W. et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk // *Atherosclerosis*. 1994; 106: 241-251.
23. Halle M., Berg A., Frey I. et al. Relationship between obesity and concentration and composition of low-density lipoprotein subfractions in normoinsulinemic men // *Metabol. Clinical and Experimental*. 1995; 44: 1384-1390.
24. Kornitzer M., Dramaix M., Vanderbroek M.D. et al. Efficacy and tolerance of 200 mg micronised fenofibrate administered over a 6-month period in hyperlipidaemic patients: an open Belgian multicenter study // *Atherosclerosis*. 1994; 110 (Suppl.): S49-S54.
25. Krauss R.M. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk // *Curr. Opin. Lipidol*. 1994; 5: 339-348.
26. Krauss R.M., Stampfer M.J., Blanche P.J. et al. A prospective study of LDL particle diameter and risk of myocardial infarction // *Circulation*. 1994; 90: 460-469.
27. Krauss R.M., Rotter J.I., Lusis A.J. Genetic and metabolic influences on LDL subclasses // *Atherosclerosis X*. 1995; 980-983.
28. Liu M.L., Ylitalo K., Valkonen M. et al. Relationship between sus-

- ceptibility of LDL to oxidation in vitro and LDL size in FCHL patients // *Atherosclerosis*. 2000; 151: 262.
29. McKenney J., McCormick L. The effect of atorvastatin and niacin on lipoprotein subclasses in patients with mixed hyperlipidemia // *Atherosclerosis* XI. 1997; 134: 98-115.
30. Nigon F., Lesnik P., Rouis M. et al. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor // *J. Lipid Res.* 1991; 32: 1741-1753.
31. Nikkila M., Pitkajarvi T., Koivula T. et al. Women have a larger and less atherogenic low density lipoprotein particle size than men // *Atherosclerosis*. 1996; 119: 181-190.
32. Otvos J., Jeyarajah E., Ordovas J. et al. Lipoprotein subclasses measured by NMR spectroscopy help explain the sex differential in coronary artery disease. Results from the Framingham Offspring Study // *Atherosclerosis*. 2000; 151: 128.
33. Patti L., Dimarino L., Maffettone A. et al. Very low density lipoprotein subfraction abnormalities in IDDM patients: any effect of blood glucose control? // *Diabetologia*. 1995; 38: 1419-1424.
34. Rajman I., Kendall M.J., Cramb R. et al. Investigation of low density lipoprotein subfractions as a coronary risk factor in normotriglyceridaemic men // *Atherosclerosis*. 1996; 125: 231-242.
35. Rosenson R.S., Otvos J.D., Freedman D.S. Relations of lipoprotein subclass levels and LDL size to progression of coronary artery disease in the PLAC-I trial // *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 89-94.
36. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime // *Nature Medicine*. 2002; 8: 1211-1218.
37. Tan C.E., Forster L., Caslake M.J. et al. Relations between plasma lipids and postheparin plasma lipases and VLDL and LDL subfraction patterns in normolipidemic men and women // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*. 1995; 15: 1839-1848.
38. Tribble D.L., Holl L.G., Wood P.D. et al. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size // *Atherosclerosis*. 1992; 93: 189-199.
39. 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. Lipid Research*. 1995; 36: 662-671.
40. Williams P.T., Dreon D.M., Krauss R.M. Effects of dietary fat on high-density-lipoprotein subclasses are influenced by both apolipoprotein E isoforms and low-density-lipoprotein subclass patterns // *Am. J. Clin. Nutrition*. 1995; 61: 1234-1240.

Поступила 04/05-2003