

Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

В основу "липидной гипотезы" патогенеза атеросклероза заложены нарушения липидного обмена и, в частности, гиперхолестеринемия. Основными участниками дислипидемии являются липопротеиды различных классов. Несмотря на применение современных гиполипидемических препаратов, резидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с дислипидемиями остается достаточно высоким. Современные биохимические и физико-химические методы позволили продемонстрировать высокую гетерогенность основных классов липопротеидов.

Настоящий обзор посвящен анализу современных представлений о гетерогенности липопротеидов, кратко описанию существующих подходов к классификации подфракций липопротеидов различных классов, методам их разделения, свойствам, а также вкладу отдельных подфракций липопротеидов в развитие атеросклероза.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):82–89<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-82-89>**Ключевые слова:** атеросклероз, липопротеиды, подфракции липопротеидов.**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Уткина Е. А.* — к.х.н., с.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0001-6742-5976, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): utkelena@yandex.ru

БПЭХС — белок-переносчик эфиров холестерина, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛП — липопротеиды, ЛПЛ — липопротеинлипаза, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, мЛНП — мелкие плотные подфракции липопротеидов низкой плотности, ПААГ — полиакриламидный гель, ПЛ — печеночная липаза, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, УЦ — ультрацентрифугирование, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЯМР — ядерно-магнитный резонанс.

Рукопись получена 06.05.2019

Рецензия получена 20.05.2019

Принята к публикации 24.05.2019

**The heterogeneity of lipoproteins and their role in the development of cardiovascular diseases**

Utkina E. A., Afanasieva O. I., Pokrovsky S. N.

The lipid hypothesis of atherosclerosis pathogenesis is based on lipid metabolism disorders and, in particular, hypercholesterolemia. The main participants of dyslipidemia are lipoproteins of various classes. Despite the use of modern lipid-lowering drugs, the residual risk of cardiovascular complications in patients with dyslipidemia remains quite high. Modern biochemical and physico-chemical methods allowed demonstrating the high heterogeneity of the main classes of lipoproteins.

This review presents the analysis of modern ideas about the heterogeneity of lipoproteins, a brief description of existing approaches to the classification of lipoproteins, methods of their stratification, as well as the contribution of some subfractions of lipoproteins to the development of atherosclerosis.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):82–89<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-82-89>**Key words:** atherosclerosis, lipoproteins, lipoprotein subfractions.**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Utkina E. A. ORCID: 0000-0001-6742-5976, Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Received: 06.05.2019 **Revision Received:** 20.05.2019 **Accepted:** 24.05.2019

Согласно современным представлениям, атеросклероз является хроническим заболеванием, в патогенез которого вовлечены нарушения: липидного и углеводного обмена, а также врожденного и приобретенного иммунитета, и сопровождается воспалением [1]. Известно, что ведущую роль в возникновении и развитии атеросклероза, а также его осложнений играют липопротеиды (ЛП). Интерес к различным классам ЛП, включающим, помимо атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицерид-богатые липопротеидные частицы (ТГБ) и липопротеид(а) (Лп(а)), как к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ),

менялся по мере накопления новых данных [2]. В 1980-х годах приоритетным направлением являлось изучение взаимосвязи концентрации общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) с риском развития атеросклероза. Открытие М. Брауна, Д. Голдштейна и их сотрудников рецептора ЛНП, специфически узнающего апо-белок В100 (апоВ-100) в составе частиц ЛНП и апо-белок Е (апоЕ), связывающего ЛНП и опосредующего эндоцитоз ЛНП, было удостоено Нобелевской премии по медицине и физиологии в 1985г с последующим проведением крупных рандомизированных исследований влияния снижения уровня ЛНП

с помощью статинов на смертность от ССЗ. Тогда же были изданы одни из первых рекомендаций по коррекции гипертриглицеридемии [3].

Изучение физико-химических свойств частиц ЛП различных классов привело к пониманию их неоднородности и существованию подфракций, которые отличаются по размеру, плотности, соотношению белок/липид, степени модификации и способности накапливаться в стенке сосудов (атерогенности). Наиболее изученными с этой точки зрения являются ЛНП: показано, что наибольшей атерогенностью обладают подфракции мелких плотных ЛНП (мпЛНП). Концентрацию мпЛНП в плазме крови согласно современным рекомендациям необходимо учитывать при оценке риска ССЗ [4].

Несмотря на достигнутые успехи в снижении риска возникновений сердечно-сосудистых осложнений, остаются больные, у которых острые коронарные события происходят на фоне низкого и умеренного риска, а также сохраняется высокий резидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений при применении современной гиполипидемической терапии и достижении целевых уровней ХС ЛНП [5]. Это привело к возобновлению интереса к ТГБ липопротеидам. До сих пор количество исследований вклада подфракций ТГБ липопротеидов в атерогенез остается ограниченным. Другим фактором, обуславливающим наличие резидуального риска, является повышенная концентрация Лп(а) [6]. Рассмотрению роли Лп(а) в развитии ССЗ посвящена лекция Афанасьевой О. И. и Покровского С. Н., также представленная в этом номере журнала.

Считают, что низкая концентрация атерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП) является независимым фактором риска развития атеросклероза и ИБС [7]. Однако в условиях хронического воспаления подфракции более мелких частиц ЛВП могут модифицироваться, теряя при этом свои про-тективные свойства, т.е. становиться дисфункциональными [8].

Развитие методических подходов разделения и определения концентраций различных подфракций ЛП продолжается и открывает новые возможности для изучения вклада подфракций ЛП в возникновение и развитие атеросклероза и его осложнений.

Цель настоящего обзора — познакомить читателя с современными представлениями о классификации, методах определения и роли различных подфракций липопротеидов в развитии атеросклероза и его осложнений.

Классификация подфракций липопротеидов и методы их определения

Семейство липопротеидов, согласно классификации по плотности флотации, подразделяется на липопротеиды очень низкой (ЛОНП), промежуточной

(ЛПП), ЛНП и ЛВП плотностей; они гетерогенны по своим физико-химическим свойствам и образуют подфракции, которые классифицируют по размеру, плотности, составу апобелков и электрофоретической подвижности (табл. 1, 2) [9-15]. В настоящее время нет единого унифицированного способа определения подфракций ЛП, а сопоставление наиболее часто используемых систем затруднительно ввиду отсутствия единого эталонного метода и стандартизованных референсных материалов. При выборе метода определения подфракций липопротеидов приходится руководствоваться решением конкретных экспериментальных или клинических задач. Особенную проблему представляют методы, способные обеспечить высокую чувствительность и специфичность разделения подфракций, поскольку они зачастую трудоемки и сложны для масштабирования. Основными методами разделения подфракций ЛП являются аналитическое ультрацентрифугирование (УЦ), электрофорез в полиакриамидном геле (ПААГ) и ядерно-магнитный резонанс (ЯМР).

Метод аналитического УЦ основан на способности подфракций липопротеидов флотировать с различной скоростью в растворах определенной плотности. С помощью УЦ можно количественно определять подфракции ЛНП с высокой разрешающей способностью, благодаря чему данный метод наиболее часто используется в качестве референсного. Общим преимуществом УЦ является высокая воспроизводимость и возможность визуализации разделенных подфракций, особенно в случае предварительного окрашивания их в образцах плазмы. Кроме того, это единственный метод, позволяющий дифференцировать, например, Лп(а) от подфракций ЛНП и ЛПП [16]. Однако высокая стоимость используемого оборудования, низкая производительность и длительность выполнения работы являются существенным препятствием к использованию УЦ как рутинного метода [17].

Разделение липопротеидов методом электрофореза в ПААГ основано на способности заряженных частиц двигаться к катоду или аноду под действием внешнего электрического поля с различной скоростью, обусловленной их зарядом и размерами [17]. На основе данного подхода была разработана система Липопринт® (Lipoprint® System, “Quantimetrix”, США) [18].

Измерение подфракций ЛНП и ЛПП с помощью системы Липопринт® обладает рядом преимуществ — это простота приборного оформления и использования, приемлемые требования к подготовке и условиям хранения образцов, существенно меньшие затраты времени для проведения полного цикла определения по сравнению с методом УЦ при сопоставимом количестве определяемых подфракций частиц ЛНП и ЛПП. Однако указанный метод не позволяет учитывать

Таблица 1

Химический состав и физическо-химические свойства основных классов липопротеидов

Классы ЛП	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	ЛП(а)	ЛВП ₂	ЛВП ₃
							
Плотность (г/см ³)	<0,93	0,930-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,055-1,085	1,063-1,125	1,125-1,210
Диаметр (нм)	80-500	30-80	23-35	18-28,5	21-26	5-12,5	
Электрофоретическая подвижность	α_2	пре- β	широкая β	β	широкая β	α	
Состав в % от общей массы:							
Белок	2 (В-48; Е;С; А-I; А-II)	8 (В-100; Е; С-I; С-II; С-III)	19 (В-100; Е)	22 (В-100)	33 ([апо(а)]; В-100)	40 (А-I; А-II)	55 (А-I; А-II; С-III; Е)
Триглицериды	86	55	23	6	3	5	3
Холестерин (ХС)	2	7	9	8	9	5	4
Эфиры ХС	3	12	29	42	33	17	13
Фосфолипиды	7	18	19	22	22	33	25

Примечание: модифицировано из [10].

Сокращения: ЛП — липопротеиды, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ТГ — триглицериды.

вклад Лп(а) в концентрацию определяемых подфракций, что особенно актуально для пациентов с повышенной концентрацией Лп(а) [19].

Метод ЯМР позволяет количественно определять подфракции липопротеидов непосредственно в образцах плазмы крови человека без предварительного фракционирования. Сложность химического состава, характерная для липопротеидов (табл. 1), приводит к значимому перекрытию сигналов, поэтому при количественной оценке необходима эталонная калибровка с использованием референсного метода, например, УЦ, что, в свою очередь, ограничивает применение ЯМР [20].

Развитие приборной и методической базы позволило существенно расширить спектр определяемых подфракций липопротеидов, однако отсутствие единых стандартов измерения и различия в интерпретации результатов затрудняют точное сопоставление полученных в разных лабораториях данных (табл. 2).

Подфракции ЛОНП и обогащенные триглицеридами липопротеиды

В настоящее время все более очевидной является необходимость дальнейшего изучения роли в атерогенезе подфракций ТГБ липопротеидов, однако возможности исследователей ограничены методами их определения. Так, подфракции ЛОНП оценивают с помощью трудоемких и малодоступных для рутинных измерений методов УЦ и ЯМР (табл. 2); наиболее доступный лабораторный метод — нативный электрофорез в системе Липопринт® — позволяет измерять лишь общее содержание ЛОНП.

Дискуссия о том, является ли повышенное содержание ТГ независимым фактором риска ССЗ, ведется

давно. Новую волну интереса к ТГБ частицам — хиломикронам и их ремнантам, ЛОНП и ЛПП вызвало предположение, что именно они могут являться причиной наличия резидуального риска развития ССЗ у пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию и достигших целевого уровня ХС ЛНП [5]. При проведении многофакторного анализа корреляция между концентрацией ТГ и сердечно-сосудистым риском теряла свою значимость вследствие связи между гипертриглицеридемией и такими факторами риска, как низкие уровни ХС ЛВП, ожирение и инсулинорезистентность. Результаты недавних проспективных эпидемиологических и генетических исследований указывают на то, что хиломикроны и их ремнанты, а также ЛОНП, играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза [21].

Размер ТГБ частиц может являться ключевым фактором их участия в атерогенезе. Частицы ЛОНП очень гетерогенны (табл. 2), крупные ЛОНП не проникают через эндотелиальный барьер в стенку сосуда, преодолеть который могут частицы размером менее 70 нм, в то время как более мелкие подфракции ЛОНП не только способны проникать в интиму, но могут накапливаться в соединительнотканном матриксе, что было продемонстрировано для ремнантов хиломикронов и ЛОНП. Такие частицы, называемые β -ЛОНП, напрямую захватываются макрофагами с образованием пенистых клеток посредством ЛОНП-рецептора [22, 23].

Частицы ЛОНП более крупного размера участвуют в метаболизме ТГ. Повышенный уровень больших, ТГБ подфракций ЛОНП, является основным фактором, определяющим концентрацию ТГ в плазме как у нормальных, так и у инсулинорезистентных

Таблица 2

Классификация подфракций липопротеидов по плотности и размеру частиц

Метод определения	Подфракции ЛП и методы определения				Плотность, г/см ³	Размер частиц, нм		Профиль ЛНП
	Классы липопротеидов	ГГЭ "Berkeley"	ГЭ "Lipoprint® System"	УЦ "Atherotech"		ЯМР "LipoScience"		
ЛОНП	Не разделяются	Не разделяются	1+2	5, 6	0,930-1,006	30,0-80,0	крупные	-
			3a	3, 4			средние	
			3b	1, 2			мелкие	
ЛПП	-	ЛПП-С ЛПП-В ЛПП-А	ЛПП 1	ЛПП	1,006-1,019	25,0-35,0	крупные	-
			ЛПП 2				средние	
			ЛПП 3				мелкие	
ЛНП	I IIa	ЛНП 1 ЛНП 2	ЛНП 1	ЛНП 3	1,019-1,023	27,2-28,5	крупные	А
	IIb*** IIIa IIIb IVa IVb	ЛНП 3 ЛНП 4 ЛНП 5 ЛНП 6 ЛНП 7	ЛНП 2*** ЛНП 3 ЛНП 4	ЛНП 2** ЛНП 1	1,028-1,034	25,6-26,5	промежуточные* мелкие	А/Б**, Б
					1,034-1,041	24,7-25,6		
					1,041-1,044	24,2-24,7		
					1,044-1,051	23,3-24,2		
					1,051-1,063	22,0-23,3		
ЛВП	1	1		ЛВП 5	1,063	12,5	крупные	-
	2	2			1,068	11,7		
	3	3			1,074	11,3		
	4	4	ЛВП2b	ЛВП 4	1,079	11,0		
	5	5			1,084	10,6	промежуточные	
	6	6			1,089	10,0		
	7	7		ЛВП 3	1,095	9,6		
	8	8			1,100	9,2		
	9	9	ЛВП2a	ЛВП 2	1,113	8,9		
	10	10			1,125	8,7	мелкие	
	11		ЛВП3a		1,147	8,5		
	12	-	ЛВП3b	ЛВП 1	1,167	8,3		
	13				1,190	8,1		
	14		ЛВП3c	-	1,210	<7,9		

Примечание: * — частицы промежуточного размера, ** — промежуточный профиль ЛНП.

Сокращения: ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, мЛНП — мелкие плотные ЛНП, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ГГЭ — неденатурирующий градиентный электрофорез в ПААГ, ГЭ — неденатурирующий электрофорез с фиксированной концентрацией в полиакриламидном геле, ЯМР — ядерно-магнитный резонанс, УЦ — ультрацентрифугирование в градиенте плотности.

людей [21]. В свою очередь, повышенные уровни крупных ЛОНП могут являться следствием избыточной секреции в печени и/или ослабленного клиренса ремнантов ТГБ липопротеидов из кровообращения [24, 25].

ТГБ липопротеиды также могут стимулировать атерогенез за счет их связывания с артериальной стенкой и последующим липолизом. Повышенная концентрация ТГБ частиц ассоциируется с ключевыми процессами эндотелиальной дисфункции — нарушением вазодилатации, выработкой провоспалительных цитокинов, усилением воспалительного ответа и активацией моноцитов. Кроме того, ТГБ липопротеиды стимулируют секрецию тканевого фактора эндотелиальными клетками и моноцитами и способствуют образованию тром-

бина в концентрациях, сходных с концентрациями, вызываемыми активированными тромбоцитами [22].

Исследование спектра подфракций липопротеидов у пациентов со стенозами коронарных артерий продемонстрировало, что у пациентов с выраженными (>70%) гемодинамически значимыми стенозами содержание ЛОНП выше по сравнению с группой без стенозов (<20%), причем различия усиливались при уровне ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л [26].

Разработка более доступных методов определения подфракций ЛОНП и получение результатов крупных проспективных исследований могут способствовать принципиальному пересмотру оценки вклада ЛОНП в возникновение и развитие атеросклероза.

Подфракции ЛПП

Подобно другим классам апоВ-100 содержащих ЛП, ЛПП относятся к атерогенным и могут быть использованы для оценки риска ССЗ [27], однако данные о вкладе отдельных подфракций ЛПП в атерогенез немногочисленны. Появление стандартизованного и технологически удобного метода определения подфракций липопротеидов с помощью системы Липопринт® позволило изучать различия в свойствах подфракций ЛПП. Были показаны разнонаправленные корреляции между концентрацией более крупных подфракций ЛПП (ЛПП-С и ЛПП-В) с ЛОНП, и подфракций ЛПП-С и мЛНП — с концентрацией ЛВП. Мелкие подфракции ЛПП (ЛПП-А) и крупные подфракции ЛНП-1 были положительно ассоциированы с ЛВП и отрицательно — с ЛОНП [27]. Эти наблюдения согласуются с данными о том, что у пациентов с коронарным атеросклерозом, гипертриглицеридемией и низкими уровнями ХС ЛВП повышенное содержание ЛОНП было сопряжено с более низкой долей подфракций ЛПП-А [26].

Независимая положительная взаимосвязь между повышенной концентрацией подфракций ЛПП-С с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза была показана нами ранее [14, 28]. У пациентов с определенным и вероятным диагнозом семейной гиперхолестеринемии уровни ЛПП-С и ЛПП-В были достоверно выше, чем у пациентов с маловероятным диагнозом и без него [29]. Эти результаты предполагают, что среди частиц ЛПП наиболее атерогенными являются крупные, более обогащенные ТГ подфракции ЛПП-С и ЛПП-В.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что отдельные подфракции липопротеидов могут образовываться из независимых предшественников и иметь различный метаболизм, свойства и функции. Косвенным подтверждением этого предположения может быть тот факт, что при ингибировании белка-переносчика эфиров холестерина (БПЭХС) снижается концентрация частиц ЛОНП среднего и малого размеров, крупных частиц ЛПП и мЛНП [30].

Подфракции ЛНП

Гетерогенность и свойства различных подфракций ЛНП явились одним из первых предметов интенсивного изучения. Установлено, что наиболее атерогенными свойствами обладают мелкие, плотные частицы ЛНП. Было проведено большое количество исследований, в том числе крупных проспективных, в которых была показана связь между мЛНП и риском развития атеросклероза и его осложнений [17].

Атерогенность мЛНП может быть связана 1) с их низким сродством к рецептору ЛНП, что приводит к более длительной циркуляции мЛНП в кровотоке;

2) с повышенной способностью к окислению и другим видам модификаций, что облегчает захват их макрофагами и проникновение в артериальную стенку; 3) с накоплением в артериальной стенке за счет взаимодействия с протеогликанами внеклеточного матрикса [31].

Образование мЛНП происходит в печени, при участии печеночной липазы (ПЛ), липопротеинлипазы (ЛПЛ), БПЭХС и зависит от уровня ТГ. Показано, что возможны два параллельных метаболических пути образования мЛНП, при этом в условиях гипертриглицеридемии образуются преимущественно подфракции мЛНП [32].

Наличие положительной корреляции между концентрациями мЛНП, ТГ и ЛОНП, а также отрицательной связи между содержанием мЛНП и ЛВП [27], согласуется с механизмом образования мЛНП при участии ферментов ЛПЛ и ПЛ. Снижение активности ЛПЛ, регулируемой апоС-II, ведет к снижению липолиза ЛОНП и образованию обогащенных ТГ частиц ЛПП. Такие ЛПП являются субстратом для ПЛ, повышенная активность которой способствует образованию мЛНП и снижению уровня ЛВП [33, 34].

Генетические исследования позволили выявить несколько генов, потенциально связанных с формированием частиц ЛНП меньшего размера [17].

До сих пор не ясно, является ли наличие мЛНП в плазме крови человека независимым фактором риска ССЗ. Одной из причин, затрудняющих понимание этого, может быть широкое применение гиполипидемической лекарственной терапии, влияющей на концентрацию подфракций липопротеидов. Статины снижают содержание как мЛНП, так и крупных ЛНП [4], что необходимо учитывать при изучении роли мЛНП. Так, в нашей работе не было выявлено значимых корреляций между концентрацией мЛНП и коронарным атеросклерозом у мужчин, получавших терапию статинами [14], в отличие от результатов крупных проспективных исследований, что может быть объяснено измерением концентрации мЛНП до постановки пациентам диагноза ИБС и назначения гиполипидемической терапии [35].

Неоднозначность мнений относительно роли мЛНП как фактора риска находит отражение в различных национальных рекомендациях по профилактике и лечению ССЗ. Так, Национальная академия клинической биохимии (США) относит мЛНП к новым факторам риска [36], в то время как европейские рекомендации, хотя и отмечают повышенную атерогенность таких частиц, указывают на необходимость оценки только уровня ХС ЛНП [37]. Тем не менее, инсулинрезистентным пациентам, а также пациентам, страдающим метаболическим синдромом и гипертриглицеридемией, для которых только ХС ЛНП недостаточен и не способен адекватно отражать риск ССЗ, рекомендовано измерение подфракций



Рис. 1. Возможные функции подфракций ЛВП.

Примечание: модифицировано из [40].

ЛНП [4]. Определение концентрации мЛНП в общей популяции может способствовать более точной стратификации рисков на фоне нормальных значений ХС ЛНП и обнаружению пациентов с высоким резидуальным риском на фоне проводимой гиполипидемической терапии [38]. Можно предположить, что повышенное содержание мЛНП на фоне одного из существующих независимых факторов риска, способствует более раннему и тяжелому развитию атеросклероза и его осложнений. Так, наличие мЛНП в концентрации ≥ 2 мг/дл у пациентов с гиперлипидемией(а) (Лп(а) ≥ 30 мг/дл) увеличивает риск ишемической болезни сердца в 10,7 раз по сравнению с пациентами с нормальными уровнем Лп(а) и мЛНП менее 2 мг/дл [28].

Ранее была показана положительная связь гипертриглицеридемии и повышенной концентрации мЛНП со степенью коронарного атеросклероза, при этом сочетание гипер-ТГ и мЛНП может рассматриваться как дополнительный фактор риска и маркер высокой степени поражения коронарных артерий [39].

Таким образом, определение подфракций ЛНП как дополнительных факторов и новых маркеров сердечно-сосудистого риска может способствовать дальнейшему совершенствованию профилактики и ранней диагностики ССЗ.

Подфракции ЛВП

К настоящему времени накоплены данные о гетерогенности частиц ЛВП и различиях в их свойствах. ЛВП играют важную роль в обратном транспорте холестерина, обладают антиоксидантной, противовоспалительной, антитромботической активностью, участвуют в регуляции сосудистого тонуса [40]. Основными апобелками ЛВП являются белки: апоА-I, апоА-II, апоА-IV, апоС и апоЕ [41]. Подфракции ЛВП различаются не только по размеру, но и по составу апобелков. Так, размер АпоЕ-содержащих ЛВП варьирует в диапазоне от 7 до 20 нм, т.е. размеров, соизмеримых с размером ЛНП [41].

Крупные и мелкие подфракции ЛВП также отличаются не только по составу, но и по спектру их био-

логической, протективной активности и механизмам действия (рис. 1).

Анализ результатов коронарной ангиографии и спектра липопротеидов показал обратную связь между подфракциями ЛВП промежуточного размера (от ЛВП-4 до ЛВП-7), которые можно отнести к подфракциям крупных ЛВП-2 (табл. 2), и наличием и тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов, принимавших статины. Надо отметить, что значимость корреляций сохранялась и при проведении многофакторного анализа с включением в модель возраста и всех показателей липидного спектра [14].

Основываясь на том, что ЛВП обладают атеропротективными свойствами, исследователи до недавнего времени считали повышение уровня циркулирующего ХС ЛВП в плазме привлекательным терапевтическим направлением. Однако результаты крупных проспективных исследований влияния ниацина (AIM-HIGH, HPS2-THRIVE) и ингибиторов БПЭХ (ILLUMINATE, dal-OUTCOMES) на исходно сниженный уровень ЛВП, к сожалению, не дали положительных результатов [42]. Наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что функциональность частиц ЛВП играет более важную роль в защите от атеросклероза, чем уровень ХС-ЛВП [43].

Данные о прямой связи мелких подфракций ЛВП с неклассическими провоспалительными моноцитами CD14+CD16++ и обратной корреляции с классическими моноцитами CD14++CD16- у пациентов с ИБС [44], а также о нарушении защитных функций мелких плотных ЛВП-3 при апоптозе клеток сосудов у пациентов с метаболическим синдромом [45] указывают на нарушение функций ЛВП у больных атеросклерозом. При этом отмечается, что наиболее подвержены дисфункциональным изменениям частицы мелких ЛВП. У пациентов с метаболическим синдромом, диабетом 2 типа или ИБС происходят существенные изменения состава частиц ЛВП, что снижает их способность к обратному транспорту холестерина, а также уменьшают антиоксидантную и противовоспалительную активности ЛВП [40]. Таким образом, становится все более очевидным, что

именно стимуляция ЛВП-опосредованных антиатерогенных процессов, а не просто уровень ХС-ЛВП в плазме, может представлять собой наиболее перспективную терапевтическую мишень [46].

Заключение

Изучение гетерогенности ЛП может способствовать более глубокому пониманию молекулярно-клеточных механизмов возникновения и развития атеросклероза, метаболического синдрома и тяжелых дислипидемий. Это особенно важно в период разработки новых поколений биологических гиполипидемических препаратов, таких как терапевтические моноклональные антитела — ингибиторы PCSK9,

БПЭХС. Несмотря на то, что в настоящее время нет однозначного мнения — являются ли те или иные подфракции липопротеидов независимыми факторами риска ССЗ, не вызывает сомнений, что их вклад в развитие данной патологии неравнозначен. Таким образом, изучение метаболизма подфракций липопротеидов, их биохимических и патофизиологических свойств, а также взаимосвязи с ССЗ является перспективной задачей фундаментальных и клинических исследований.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Aday AW, Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:16. doi:10.3389/fcvm.2019.00016.
- Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-63. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
- Recommendations for the treatment of hyperlipidemia in adults. A joint statement of the Nutrition Committee and the Council on Arteriosclerosis of the American Heart Association. *Arteriosclerosis*. 1984;4:443A-68A.
- Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012;414:215-24.
- Zubareva MY, Rozhkova TA, Gornyakova NB et al. Residual risk in patients treated with statins from the very high risk group of the development atherogenic dyslipidemia. A prospective study CRISTALL part 1: purpose, objectives, design, and baseline characteristics of the included patients. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013;1(10):26-34. (In Russ.) Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горнякова Н.Б. и др. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящимися на терапии статинами. Проспективное исследование "Кристалл". Часть 1: цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013;1(10):26-34.
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57(11):1953-75. doi:10.1194/jlr.R071233.
- Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):304-14. doi:10.1097/HJR.0b013e3283213140.
- Carnuta MG, Stancu CS, Toma L, et al. Dysfunctional high-density lipoproteins have distinct composition, diminished anti-inflammatory potential and discriminate acute coronary syndrome from stable coronary artery disease patients. *Scientific reports*. 2017;7:7295. doi:10.1038/s41598-017-07821-5.
- Chung M, Lichtenstein AH, Ip S, et al. Comparability of methods for LDL subfraction determination: A systematic review. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):342-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.011.
- Pownall HJ, Gotto AM. Human Plasma Lipoprotein metabolism. In: Ballantyne CM, ed. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 1st ed. Saunders. 2009:1-10.
- Bays HE, McGovern ME. Once-daily niacin extended release/lovastatin combination tablet has more favorable effects on lipoprotein particle size and subclass distribution than atorvastatin and simvastatin. *Prev Cardiol*. 2003;6(4):179-88.
- Campos H, Blijlevens E, McNamara JR, et al. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(12):1410-9.
- Otvos JD. Measurement of lipoprotein subclass profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab*. 2002;48(3-4):171-80.
- Utkina EA, Afanasieva OI, Ezhov MV et al. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014;9(1):68-76. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник*. 2014;9(1):68-76.
- Warnick GR, McNamara JR, Boggess CN, et al. Polyacrylamide gradient gel electrophoresis of lipoprotein subclasses. *Clin Lab Med*. 2006;26(4):803-46. doi:10.1016/j.cll.2006.07.005.
- Kulkarni KR. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method. *Clin Lab Med*. 2006;26(4):787-802. doi:10.1016/j.cll.2006.07.004.
- Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, et al. "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(5):533-71.
- Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem*. 2001;47(2):266-74.
- Utkina EA, Afanasieva OI, Ezhov MV, et al. The effect of increased concentration of lipoprotein(a) on identification of sub-fraction of lipoproteins using native electrophoresis technique. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;61(8):461-6. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др. Влияние повышенной концентрации Лп(а) на определение подфракций липопротеинов методом нативного электрофореза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(8):461-6.
- Aru V, Lamb C, Khakimov B, et al. Quantification of lipoprotein profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy and multivariate data analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2017;94:210-9.
- Dallinga-Thie GM, Kroon J, Borén J, Chapman MJ. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnants: Targets for Therapy? *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(7):67. doi:10.1007/s11886-016-0745-6.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61. doi:10.1093/eurheartj/ehr112.
- Takahashi S. Triglyceride Rich Lipoprotein -LPL-VLDL Receptor and Lp(a) -VLDL Receptor Pathways for Macrophage Foam Cell Formation. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(6):552-9. doi:10.5551/jat.RV17004.
- Taskiran MR, Adiels M, Westerbacka J, et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2144-50.
- Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev*. 2015;36:131-47.
- Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Relationship of low densities lipoprotein subfractions with triglycerides level in patients with different grade of coronary arteries stenosis. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;2:33-7. (In Russ.) Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Связь субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей с уровнем триглицеридов в крови при разной степени стенозов коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;2:33-7.
- Srisawasdi P, Vanavan S, Rochanawutanon M, et al. Heterogeneous properties of intermediate- and low-density lipoprotein subpopulations. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1509-15. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.021.
- Afanasieva OI, Utkina EA, Artemieva NV, et al. Elevated Lipoprotein(a) Concentration and Presence of Subfractions of Small Dense Low Density Lipoproteins as Independent Factors of Risk of Ischemic Heart Disease. *Kardiologia*. 2016;56(6):5-11. doi:10.18565/cardio.2016.6.5-11. (In Russ.) Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Артемьева Н.В. и др. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие подфракций мелких плотных липопротеидов низкой плотности как независимые факторы риска развития ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2016;56(6):5-11. doi:10.18565/cardio.2016.6.5-11.
- Utkina EA, Afanasieva OI, Afanasieva MI, et al. Subfractions of atherogenic apoB-lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):45-9. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Афанасьева М.И. и др. Подфракции атерогенных apoB-содержащих липопротеидов у пациентов

- с тяжелой гиперхолестеринемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16 (4):45-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-45-49.
30. Krauss RM, Wojnooski K, Orr J, et al. Changes in lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy individuals treated with the CETP inhibitor anacetrapib. *J Lipid Res.* 2012;53 (3):540-7. doi:10.1194/jlr.M018010.
31. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun Wet, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34 (5):1069-77. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303284.
32. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002;43 (9):1363-79.
33. Kei AA, Filippatos TD, Tsimihodimos V, et al. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease. *Metabolism.* 2012;61 (7):906-21. doi:10.1016/j.metabol.2011.12.002.
34. Sokolov EI, Perova NV, Shchukina GN. Density Lipoprotein Particles: Mechanisms Of Formation, Atherogenic Properties, Possibilities of Modification Of Their Content in Blood Plasma. *Kardiologiya.* 2005;10:91-6. (In Russ.) Соколов Е. И., Перова Н. В., Шукина Г. Н. Мелкие плотные частицы липопротеидов низкой плотности: механизмы образования, атерогенные свойства, возможности изменения их содержания в плазме крови. *Кардиология.* 2005;10:91-6.
35. Sacks FM, Campos H. Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88 (10):4525-32.
36. Myers GL, Christenson RH, Cushman M, et al. NACB LMPG Committee Members, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:378-84. doi:10.1373/clinchem.2008.115899.
37. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37 (39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
38. Kjellmo CA, Hovland A, Lappegård KT. CVD Risk Stratification in the PCSK9 Era: Is There a Role for LDL Subfractions? *Diseases.* 2018;6 (2). pii: E45. doi:10.3390/diseases6020045.
39. Metelskaya VA. Multimarker diagnostic panels for atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23 (8):65-72. (In Russ.) Метельская В. А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23 (8):65-72.
40. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med.* 2011;17 (10):594-603. doi:10.1016/j.molmed.2011.05.013.
41. Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ. Metabolic and functional relevance of HDL subspecies. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22 (3):176-85. doi:10.1097/MOL.0b013e3283468061.
42. Mani P, Rohatgi A. Niacin Therapy, HDL Cholesterol, and Cardiovascular Disease: Is the HDL Hypothesis Defunct? *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17 (8):43. doi:10.1007/s11883-015-0521-x.
43. Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context.* 2018;7:212525. doi:10.7573/dic.212525. eCollection 2018.
44. Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S. Small high-density lipoprotein is associated with monocyte subsets in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2014;237 (2):589-96. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.015.
45. Elbaz M, Faccini J, Bongard V. High-density lipoprotein subclass profile and mortality in patients with coronary artery disease: Results from the GENES study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109 (11):607-17. doi:10.1016/j.acvd.2016.04.007.
46. Riwanto M, Rohrer L, von Eckardstein A, Landmesser U. Dysfunctional HDL: From Structure-Function-Relationships to Biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; 224:337-66. doi:10.1007/978-3-319-09665-0_10.