

УДК: 577.125.8

Рыжкова А.И.¹, Иванова Е.А.², Сухоруков В.Н.¹, Карагодин В.П.^{1,4}, Сазонова М.А.^{1,3}, Орехов А.Н.^{1,4}

Электроотрицательные липопротеиды низкой плотности

¹ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Лаборатория ангиопатологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д.8, тел +7(499) 151-17-56, факс +7(495) 601-23-66, niopp@mail.ru

² — Католический университет Лёвена и Университетский госпиталь Лёвена, Лаборатория педиатрической нефрологии, роста и регенерации; Лёвен, Бельгия

³ — ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Лаборатория медицинской генетики, Москва, Россия; 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15-а, тел. +7 (499) 140-93-36, info@cardioweb.ru

⁴ — Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр Сколково, Москва, Россия, 121609, Москва, п/я 21 тел +7 (495) 414-50-41, office@inat.ru

Один из наиболее известных факторов высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — коэффициент атерогенности, связанный с изменениями липидного профиля плазмы крови. Нарушение липидного профиля является следствием изменения содержания липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛВП и ЛНП) в плазме крови, что, соответственно, влияет на коэффициент атерогенности. При этом основным источником липидов и холестерина, вызывающих развитие атеросклеротических поражений, являются ЛНП. Однако терапия, направленная на уменьшение количества ЛНП в крови, часто оказывается неэффективной. В то же время в развитии атеросклероза и ССЗ важную роль могут играть отдельные подклассы модифицированных ЛНП. Количественный анализ содержания различных подклассов модифицированных ЛНП в крови может служить независимым и релевантным прогностическим фактором при оценке риска развития ССЗ. Одна из наиболее известных модификаций ЛНП — электроотрицательные ЛНП, физико-химические, иммунологические и атерогенные свойства которых подробно рассмотрены в настоящей статье. Кроме того, в настоящей статье приведены данные о связи уровня электроотрицательных ЛНП в крови с различными факторами риска развития ССЗ. Более того, увеличение уровня электроотрицательности ЛНП может рассматриваться как новый, независимый фактор риска развития ССЗ. Также электроотрицательные ЛНП могут служить терапевтическими мишенями.

Ключевые слова: липопротеиды низкой плотности; электроотрицательные ЛНП; степень электроотрицательности ЛНП; сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз.

Для цитирования: Рыжкова А.И., Иванова Е.А., Сухоруков В.Н., Карагодин В.П., Сазонова М.А., Орехов А.Н. Электроотрицательные липопротеиды низкой плотности. Патогенез. 2016; 14(3): 11-16.

Для корреспонденции: Рыжкова Анастасия Игоревна, аспирантка, лаборатория ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Россия, Москва. e-mail: ryzhkovaai@gmail.com

Финансирование. Данная работа проведена при финансовой поддержке Российской Федерации в лице Минобрнауки России — проект RFMEFI61614X0010.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.07.2016

Ryzhkova A.I.¹, Ivanova E.A.², Sukhorukov V.N.¹, Karagodin V.P.^{1,4}, Sazonova M.A.^{1,3}, Orekhov A.N.^{1,4}

Electronegative low-density lipoproteins

¹ — FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», Moscow, Russia, Laboratory of Angiopathology

² — Katholieke Universiteit Leuven and University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium, department of Pediatric Nephrology and Growth and Regeneration

³ — FSBI «Russian Cardiology Research-and-Production Complex» Ministry Of Health products RF, Moscow, Russia, Laboratory of Medical Genetics

⁴ — Institute for Atherosclerosis Research Skolkovo Innovative Centre, Moscow region, Russia

One of the best known risk factors of cardiovascular diseases (CVD) is atherogenic index associated with changes in lipid profile of blood plasma. An imbalanced lipid profile is the result of shifting concentrations of low-density and high-density lipoproteins in blood plasma which influences atherogenic index. The main sources of cholesterol and lipids causing the development of atherosclerotic lesions are low-density lipoproteins (LDL). At the same time, a therapy aimed to decrease the amount of LDL in blood is rather often counterproductive. However, in the development of atherosclerosis and CVD some subclasses of modified LDL may play an important role. A quantitative analysis of blood LDL of different subclasses can serve as an irrespective and relevant predictive factor in assessing risk of CVD development. One of the most known modifications of low-density lipoproteins is electronegative LDL, which physicochemical, immunological and atherogenic properties are reviewed in detail in the present article. Furthermore, the article shows the data on the association of electronegative blood LDL levels with various risk factors of CVD development. Moreover, an increase in electronegativity levels of LDL can be considered as a new, independent risk factor of CVD development. Electronegative LDL also could be a therapeutic target.

Keywords: low-density lipoproteins; electronegative LDL; LDL electronegativity index; cardiovascular diseases; atherosclerosis.

For citation: Ryzhkova A.I., Ivanova E.A., Sukhorukov V.N., Karagodin V.P., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Electronegative low-density lipoproteins. *Patogenez*. 2016; 14(3): 11-16 (In Russian).

For correspondence: Ryzhkova Anastasiya Igorevna, graduate student of Laboratory of Angiopathology, FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 8, ul. Baltijskaya, 125315, Moscow, Russia, ryzhkovaai@gmail.com

Funding. This work is carried out with the financial support of the Russian Federation represented by the Ministry of Education of Russia — project RFMEFI61614X0010

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Received 25.07.2016

Введение

Известно, что изменение соотношения количества липопротеидов разных типов в плазме крови тесно связано с риском развития ССЗ. Это связано с тем, что физические, химические и биологические свойства циркулирующих в крови человека липопротеидных частиц различны. У индивидов с низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и высоким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови риск развития ССЗ очень высок. Основным источником холестерина и липидов, вызывающих развитие атеросклеротических поражений, являются ЛНП, в то время как ЛВП обладают антиатерогенными свойствами [1]. Стандартным терапевтическим подходом при лечении пациентов с диагностированным атеросклерозом и высоких рисках развития ССЗ является снижение общего холестерина и ЛНП статинами [1, 2]. Однако в некоторых клинических исследованиях было показано, что снижение уровня ЛНП статинами не достаточно эффективно для лечения. Кроме того, подобная терапия не приводит к снижению риска развития ССЗ в 70% случаев [3]. Приведенные факты наводят на мысль, что существуют и иные важные факторы развития атеросклероза, на которые следует обратить пристальное внимание.

В липопротеидном профиле плазмы крови можно выделить не только определенные типы липопротеидов (ЛНП, ЛВП), но и различные подклассы липопротеидов, входящие в эти группы. Эмпирически было выявлено, что пул ЛНП гетерогенен и состоит из нескольких подклассов: мелких, плотных; десалирированных; электроотрицательных ЛНП, — отличающихся размером, плотностью, электрическим зарядом и химическим составом, а также их биологическими свойствами [1, 4]. Из вышеуказанных классов ЛНП высоко коррелируют с риском развития ССЗ и атеросклероза мелкие, плотные ЛНП (м/пЛНП) [5]. В разное время подфракции ЛНП были изучены разными научными группами. Анализ данных подфракций проводился с использованием градиентного электрофореза в геле, ультрацентрифугирования в градиенте плотности, ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и других методов [4]. Отсутствие единого стандарта протоколов аналитических методов исследования усложняет задачу по изучению свойств и значимости подфракций ЛНП в развитии атеросклероза. В то же время, анализ подклассов ЛНП рассматривается как важный фактор в диагностике риска развития ССЗ и оценке эффективности лечения [6].

Как было указано выше, частицы ЛНП отличаются по химическому составу, а атерогенные свойства частиц ЛНП могут увеличиваться при их модификациях в плазме крови [7]. Окисленные ЛНП — одни из первых открытых

атерогенных модифицированных ЛНП [8]. Они могут распознаваться рецепторами CD36 и CD284, рецепторами тромбоспондина и толл-подобным рецептором 4-го типа (TLR4), соответственно, которые способны запустить каскад реакций, приводящих к развитию иммунного ответа и воспаления, играющих важную роль в развитии атеросклероза [7, 8]. Кроме того, окисленные ЛНП способны индуцировать аккумуляцию липидов культивируемыми клетками эндотелия, но данный эффект обнаруживается только *in vitro* [9].

В последние три десятилетия были открыты и другие типы модифицированных ЛНП. Так в плазме крови пациентов с диагностированным атеросклерозом были идентифицированы десалирированные ЛНП. Данная фракция модифицированных ЛНП появляется в плазме крови из-за действия фермента транс-сиалидазы, который принимает участие в метаболизме гликоконъюгатов [10]. Также описано гликирование апоВ липопротеина в частицах ЛНП [11].

Еще один тип атерогенно-модифицированных ЛНП — электроотрицательные ЛНП (ЛНП(-)) [12]. Данные ЛНП характеризуются высоким уровнем самоагрегирования и коррелируют с высокими рисками развития ССЗ.

Также атерогенной фракцией липопротеидов, которые циркулируют в крови, являются мелкие плотные ЛНП. Частицы м/п ЛНП наиболее восприимчивы к атерогенному модифицированию, происходящему в крови, по сравнению с другими частицами подфракций ЛНП. В отличие от крупных частиц ЛНП других подфракций, поглощающихся из крови при взаимодействии с рецепторами ЛНП, которые располагаются на поверхности клеток эндотелия, частицы м/пЛНП циркулируют в крови дольше [8]. Рост числа окисленных и м/п ЛНП частиц коррелирует с ростом числа электроотрицательных ЛНП [13]. В составе нативных ЛНП выявлено большее количество сиаловой кислоты по сравнению с изолированными частицами (-)ЛНП. Наиболее выражено это отличие во фракции электроотрицательных ЛНП, выделенных из крови пациентов с атеросклерозом. Обращает на себя внимание тот факт, что десалирированные и электроотрицательные ЛНП тесно связаны или идентичны друг другу [14].

1. Физические, химические и атерогенные свойства электроотрицательных ЛНП

1.1. Степень электроотрицательности ЛНП

Электроотрицательные ЛНП ((-)ЛНП) — гетерогенная популяция частиц, обладающих высоким отрицательным зарядом и отличающихся по размеру и плотности от

нативных ЛНП [15]. Кроме того, обнаружено, что во фракции электроотрицательных ЛНП можно выделить Л1, Л2, Л3, Л4, Л5 подфракции (-)ЛНП, отличающиеся по степени электроотрицательности [4, 15]. Вплоть до настоящего времени происхождение этих частиц остается неясным. Инкубация нативных ЛНП с плазмой крови может приводить к появлению электроотрицательных ЛНП, но этот процесс может быть заблокирован фармакологическими ингибиторами секреторной фосфолипазы А₂ (сФЛА₂) [16]. Помимо увеличения отрицательного заряда ЛНП, вызванного инкубацией с плазмой крови, описан процесс десалирования ЛНП, также происходящий при длительном инкубировании с плазмой крови [17]. Возможно, в результате последовательных изменений, включающих в себя десалирование, уменьшение количества липидов, уменьшение размера и плотности, а также окисление частиц в плазме крови, происходит приобретение отрицательного заряда частицами ЛНП.

1.2. Нарушение конформации apoB в составе ЛНП (-)

Помимо изменения заряда и окисленности, наиболее электроотрицательная фракция ЛНП — Л5, характеризуется снижением содержания apoB в составе частиц ЛНП и увеличением содержания других липопротеидов в их составе, в частности, apoC-III [18]. Кроме того, во вторичной структуре apoB электроотрицательных ЛНП отмечено высокое число β-листов и низкое α-спиралей, приводящих к нарушению третичной структуры apoB, входящих в состав частиц ЛНП (-) [19, 20]. Изменение конформационной структуры apoB ведет к снижению аффинности к рецептору ЛНП и поглощению модифицированных ЛНП через скэвенджер-рецепторы [4, 8]. Также отмечено изменение липидного состава электроотрицательных ЛНП, в частности, увеличение количества неэстерифицированных жирных кислот в частицах Л5-ЛНП (-) [19]. Вышеприведенные факты могут объяснить изменение свойств поверхности частиц электроотрицательных ЛНП, а также их влияние на способность частиц ЛНП (-) к агрегации [21].

1.3. Самоагрегация ЛНП (-)

По сравнению с нативными ЛНП, частицы электроотрицательных ЛНП отличаются по ряду химических и физических свойств. Известно, что частицы ЛНП (-) склонны к агрегации [19, 22]. Более того, выявлено, что агрегирование частиц ЛНП (-) усиливается под действием бета-амилоида. Также сообщается, что ЛНП (-) способны образовывать амилоидоподобные структуры, вероятно, появляющиеся при фибриллизации apoB, являющейся следствием ошибочного фолдинга apoB. Амилоидоподобные структуры ЛНП (-) обладают амилоидогенными свойствами, способствуя агрегированию нативных ЛНП [22]. Степень агрегации электроотрицательных ЛНП коррелирует с уровнем атерогенной активности [15, 23]. Кроме того, агрегированные частицы ЛНП (-) характеризуются высоким уровнем связывания с протеогликанами. Кроме конститутивного сайта связывания протеогликанов apoB нативных ЛНП, частицы ЛНП (-), вероятно, имеют не менее восьми дополнительных сайтов, взаимодействующих с протеогликанами [19]. Следовательно, ошибочный фолдинг липопротеинов представляется определяющим фактором, ответственным за агрегацию электроотрицательных ЛНП.

1.4. Ферментативная активность ЛНП (-)

Для частиц электроотрицательных ЛНП характерна ферментативная активность, позволяющая им модулировать их воспалительные свойства и липидный состав. Известно, что частицы ЛНП (-) обогащены ферментами, окисляющими фосфолипиды, — липопротеид-ассоциированной фосфолипазой (Лп-ФЛА₂) и селективной ацетилгидролазой фактора агрегации тромбоцитов (ФАТ-ацетилгидролаза). Кроме того, частицы ЛНП обладают ФЛС-подобной (фосфолипаза С-подобной) и сфингомиелиназной активностью [19, 20, 24]. Также электроотрицательные ЛНП содержат в своем составе apoA-I, apoE, apoC-III, apoA-II, apoD, apoF и apoJ, что отличает их от нативных ЛНП [19, 20]. Хотя абсолютное количество данных белков незначительно, они играют важную роль в модулировании ферментативной (липолитической) активности и других свойств электроотрицательных ЛНП. Например, apoJ выступают в качестве шаперонов, которые связывают белки с измененной конформацией в крови [25]. ApoB электроотрицательных ЛНП, имеющие измененную конформационную структуру, связываются apoJ. Поэтому apoJ может быть протективным фактором, влияющим на степень агрегации частиц ЛНП. Также протективными свойствами может обладать комбинация ацетилгидролазной и ФЛС-подобной активностей, которая может регулировать количество провоспалительных окисленных ЛНП, ослабляя их патологическое действие в плазме крови [21, 26].

1.5. Атерогенные свойства ЛНП (-)

В настоящее время известно, что некоторые свойства электроотрицательных ЛНП влияют на степень атерогенности ЛНП данного типа. Изменение структуры протеиновой части ЛНП (-) приводит к увеличению времени жизни и циркуляции этих липопротеидов в крови, что является следствием уменьшения средства электроотрицательных ЛНП к рецепторам клеток, по сравнению с нативными ЛНП [8]. С другой стороны, показано взаимодействие Л5 фракции электроотрицательных ЛНП с рецептором 1 типа лектин-подобных окисленных ЛНП (LOX-1). Взаимодействие между LOX-1 и Л5-ЛНП (-) вызывает дисфункцию эндотелия и апоптоз. Это происходит из-за снижения экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), опосредуемой через протеинкиназа В-зависимый путь передачи сигнала, более того, снижается и экспрессия протеинкиназы В, что также вызывает атерогенный ответ в культуре клеток эндотелия [2, 18]. Кроме того, Л5 фракция ЛНП (-) может способствовать развитию атеросклероза, т.к. способна индуцировать образование АФК (активных форм кислорода) и увеличение уровня секреции СРБ (С-реактивного белка) в культуре клеток эндотелия аорты при LOX-1 сигналинге [27]. Развитию атеросклероза может способствовать иммунная и воспалительная реакции, вызываемые циркулирующими в крови электроотрицательными ЛНП. Увеличение времени жизни частиц электроотрицательных ЛНП и их агрегатов в субэндотелиальном пространстве является следствием роста числа их связей с протеогликанами. ЛНП (-), поглощаемые через скэвенджер-рецепторы макрофагов, являются источниками липидов, накапливающихся в клетках и приводящих к образованию пенистых клеток в стенке артерий. Кроме того, в настоящее время

изучается процесс образования аутоантител против электроотрицательных ЛНП, который может играть важную роль в атерогенезе [10, 28]. Необходимо отметить, что недавно проведенные исследования показали, что электроотрицательные ЛНП способны оказывать цитотоксический эффект на эндотелиальные клетки, индуцировать апоптоз и секрецию некоторых цитокинов, в том числе эндотелиальной молекулы адгезии 1 типа (VCAM-1), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), тромбоцитарный фактор роста В (PDGF-B), рост регулирующий онкоген (GRO), ФНО- α и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [1, 2, 26, 27]. Электроотрицательные ЛНП индуцируют секрецию ряда цитокинов в культуре клеток моноцитов человека, опосредованную взаимодействием ЛНП (-) с TLR4 и рецептором липополисахаридов (CD14), которые являются основными рецепторами, распознающими электроотрицательные ЛНП [29]. Инкубирование культивируемых моноцитов человека с электроположительными ЛНП подобного эффекта не вызывает [29].

2. Детекция электроотрицательных ЛНП

Впервые разделение ЛНП на фракции знака заряда: электроположительные (ЛНП(+)) и электроотрицательные (ЛНП(-)) — было сделано при использовании метода ионообменной хроматографии исследовательской группой Авогаро [20]. В дальнейшем было описано 5 подфракций ЛНП плазмы крови с различной степенью электроотрицательности, наименее электроотрицательная фракция — Л1, а наиболее электроотрицательная — Л5 [15].

Стандартным методом выделения ЛНП (-) для последующих исследований являлась анионообменная хроматография. Данный метод позволял проводить детальное изучение свойств частиц ЛНП (-), как физических, так и химических. Другой метод, позволяющий анализировать подфракции ЛНП — капиллярный изотахофорез, основывается на разделении частиц в электрическом поле по их заряду [30]. При использовании метода капиллярного изотахофореза подфракция ЛНП (-) детектируется как быстро мигрирующая фракция ЛНП. Данный метод позволяет выделить и медленно мигрирующую фракцию ЛНП. Кроме того, капиллярный изотахофорез некоторые авторы используют для анализа частиц м/п ЛНП, преципитированных гепарином [12]. И наконец, недавно были получены моноклональные антитела (MAb 3D1036) к фракции электроотрицательных ЛНП, имеющие специальные эпитопы, позволяющие выделить фракцию ЛНП (-) из тотального материала ЛНП [31].

В клинической практике для детекции фракции ЛНП (-) может быть использован метод твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием моноклональных АТ (MAb-1A3 и MAb-2C7) [32]. В то же время не следует забывать, что применяемые в настоящее время методы детекции частиц электроотрицательных ЛНП не способны выявить путь их происхождения, они чувствительны только к заряду ЛНП (-). Например, используемые методы не способны выделить окисленные частицы или частицы, отличающиеся по количеству липопротеидов в их составе и/или по этерификации жирных кислот и т.д. Большая часть доступных моноклональных антител не способна решить эту проблему, так как они

были получены к частицам ЛНП (-), изолированным на основе их электрического заряда методом ионообменной хроматографии.

3. Степень электроотрицательности ЛНП и её значимость при прогнозировании ССЗ

Согласно последним исследованиям, при различных патологических процессах степень электроотрицательности ЛНП может рассматриваться как важный фактор при оценке риска развития ССЗ. Гиперлипидемия, коронарные синдромы, диабет и заболевания почек, являющиеся факторами риска развития ССЗ ассоциированы с повышением уровня электроотрицательных ЛНП. У пациентов с гиперхолестеринемией по сравнению со здоровыми индивидами увеличивается количество Л5-ЛНП (-) [33]. У пациентов с семейной гиперхолестеринемией и курильщиков также отмечено увеличение содержания фракции Л5-ЛНП (-) в плазме крови, что в обоих случаях является высоким фактором риска развития ССЗ [2, 34]. Возможно, фракция Л5-ЛНП (-) участвует в процессах активации тромбоцитов и развитии тромбозов [2, 20]. У пациентов с метаболическим синдромом также отмечен рост уровня Л5 фракции ЛНП (-) [15]. Согласно вышеприведенным данным, при оценке риска развития ССЗ степень электроотрицательности ЛНП может рассматриваться как новый прогностический фактор.

Исследование корреляции между уровнем Л5 фракции ЛНП (-) в плазме крови и сердечно-сосудистым риском по шкале Фрамингема позволило провести оценку клинической значимости степени электроотрицательности ЛНП [34, 35]. Согласно данной шкале к группе высокого риска относят индивидов с высоким риском развития инсульта, инфаркта миокарда и коронарной смерти. К группе «умеренного» риска относят индивидов с высоким риском развития инфаркта миокарда, коронарной недостаточности и коронарной смерти, стенокардии, транзиторной ишемической атаки, геморрагической и ишемической инсультов, сердечной недостаточности и заболеваний периферических сосудов. Оценка клинической значимости уровня электроотрицательности ЛНП проводилась на группе пациентов с метаболическим синдромом и здоровых индивидах. Сравнение значений уровня общего холестерина и ЛНП не выявило статистически значимых отличий между двумя группами испытуемых, в то же время у здоровых индивидов уровень содержания фракции Л5 фракции ЛНП в плазме крови был значительно ниже, чем у пациентов с метаболическим синдромом. Также была выявлена корреляция между уровнем глюкозы в плазме крови натощак, ИМТ и Л5-ЛНП (-). С риском развития ССЗ ассоциированы окружность талии и уровень Л5 фракции ЛНП в плазме крови. В то же время, независимый вклад Л5 фракции ЛНП (при контроле дисперсии окружности талии) составляет 11%-ный риск развития ССЗ в группе с умеренным риском и 8%-ный риск развития ССЗ в группе с высоким риском в течение следующих 30 лет [35]. Таким образом, показано, что Л5 фракция электроотрицательных ЛНП тесно коррелирует с риском развития ССЗ и факторами риска развития ССЗ. Более того, ученые отмечают, что уровень содержания Л5-ЛНП (-) в плазме крови у индивидов с диагностированным бессимптомным метаболическим синдромом также коррелирует с рядом критериев метабо-

лического синдрома и, соответственно, с риском развития ССЗ. В то же время, остается неизученным вопрос ассоциировано ли увеличение уровня других известных атерогенных модификаций ЛНП с увеличением уровня Л5 фракции электроотрицательных ЛНП. Сравнение диагностических значений других типов атерогенных ЛНП, в том числе модифицированных фракций ЛНП, например, десиалированных, окисленных и электроотрицательных ЛНП может быть предметом дальнейших исследований.

Несмотря на вышеприведенные данные, низкие количества циркулирующих модифицированных частиц ЛНП затрудняют проведение количественного анализа их содержания в плазме крови. Например, возникают сложности использования в качестве маркера атерогенных окисленных ЛНП, для которых с большим трудом была показана ассоциация с риском развития ССЗ [36]. Благодаря относительно легкому способу количественного анализа, в качестве нового прогностического фактора при оценке риска возникновения ССЗ может быть предложена оценка степени электроотрицательности ЛНП, хотя данная концепция и требует дальнейшего изучения.

К настоящему моменту остается нерешенным вопрос: является ли высокий уровень Л5 фракции ЛНП причиной развития ССЗ? Однако свойства электроотрицательных ЛНП привлекают внимание не только как возможный маркер прогнозирования риска развития ССЗ, но и как потенциальная терапевтическая цель. Например, если курение — это один из факторов, при котором обнаруживается высокий уровень Л5 фракции электроотрицательных ЛНП, то их уровень частично может быть скорректирован изменением образа жизни. Данная рекомендация сейчас дается индивидам с высоким риском развития ССЗ. Лучшее понимание патогенных свойств электроотрицательных ЛНП способствует разработке оптимальной стратегии лечения. Исследования, проведенные на сирийских хомячках с высоким уровнем жиров в рационе, показывают, что добавление препарата натурального происхождения — сезамола ведет к уменьшению уровня Л5 электроотрицательных ЛНП в плазме крови и уменьшению размеров атеросклеротических поражений. Кроме того, проведены исследования сезамола на культуре клеток эндотелия аорты *in vitro*. Согласно им, сезамол, предположительно, ингибирует поглощение Л5 фракции электроотрицательных ЛНП через сквенджер-рецепторы [37]. В другом исследовании показано, что варибельные одноцепочечные фрагменты антител (scFv) против анти-ЛНП (-) вызывают уменьшение поглощения электроотрицательных ЛНП макрофагами и, соответственно, образования пенистых клеток. Кроме того, протективный эффект фрагментов scFv показан на животных моделях (*Ldlr* -/- мыши), у которых они вызывают уменьшение размеров атеросклеротических поражений в синусах аорт по сравнению с животными, не получавшими данные фрагменты [38]. Представляется важным оценить влияние препаратов, предназначенных для воздействия на электроотрицательные ЛНП и их метаболизм, а также на продукцию, метаболизм и поглощение других типов атерогенных ЛНП.

Исходя из вышеприведенных исследований, в которых проведен анализ различных групп пациентов с высоким риском развития ССЗ, увеличение уровня электроотрицательности ЛНП может рассматриваться как новый,

независимый фактор риска развития ССЗ. Исследования, проведенные на животных моделях, подтверждают возможность таргетной терапии, целью которой является уменьшение уровня электроотрицательных ЛНП. Для подтверждения клинической эффективности оценки степени электроотрицательности ЛНП требуются дальнейшие широкомасштабные исследования. Они также необходимы для разработки современных терапевтических подходов, направленных на уменьшение уровня электроотрицательных ЛНП и степени электроотрицательности ЛНП в плазме крови человека.

References

1. Tulenko T.N., Sumner A.E. The physiology of lipoproteins. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9(6): 638-49.
2. Stancel N., Chen C.C., Ke L.Y., Chu C.S., Lu J., Sawamura T., et al. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Clin Chem.* 2016; 62(2): 320-7.
3. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010; 376(9753): 1670-81.
4. Chen H.H., Hosken B.D., Huang M., Gaubatz J.W., Myers C.L., Macfarlane R.D., et al. Electronegative LDLs from familial hypercholesterolemic patients are physicochemically heterogeneous but uniformly proapoptotic. *J Lipid Res.* 2007; 48(1): 177-84.
5. Toth P.P. Insulin resistance, small LDL particles, and risk for atherosclerotic disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12(4): 653-7.
6. Sobenin I.A., Chistiakov D.A., Sazonova M.A., Ivanova M.M., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N., et al. Association of the level of heteroplasmy of the 15059G>A mutation in the MT-CYB mitochondrial gene with essential hypertension. *World journal of cardiology.* 2013; 5(5): 132-40.
7. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(2): 104-16.
8. Nikoiforov N.G., Gratchev A.N., Sobenin I.A., Orekhov A.N., Kzhyhskowska Y.G. Interaction of native and modified low density lipoprotein with intimal cells in atherosclerotic lesion. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2013; (1): 109-17.
9. Panasenko O.M., Mel'nichenko A.A., Aksenov D.V., Tertov V.V., Kaplun V.V., Sobenin I.A., et al. Oxidation-induced aggregation of LDL increases their uptake by smooth muscle cells from human aorta. *Bull Exp Biol Med.* 2007; 143(2): 200-3.
10. Sobenin I.A., Feoktistov A.S., Karagodin V.P., Pchejetski A.V., Orekhov A.N., Low density lipoproteins in atherogenesis — role of sialic acid. *Patogenez.* 2012; 10(1): 62-5. (in Russian)
11. Orekhov A.N., Bobryshev Y.V., Sobenin I.A., Melnichenko A.A., Chistiakov D.A. Modified low density lipoprotein and lipoprotein-containing circulating immune complexes as diagnostic and prognostic biomarkers of atherosclerosis and type 1 diabetes macrovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(7): 12807-41.
12. Noda K., Zhang B., Uehara Y., Miura S., Matsunaga A., Saku K. Potent capillary isotachopheresis (cITP) for analyzing a marker of coronary heart disease risk and electronegative low-density lipoprotein (LDL) in small dense LDL fraction. *Circ J.* 2005; 69(12): 1568-70.
13. Yu R., Yuan Y., Niu D., Song J., Liu T., Wu J., et al. Elevated beta2-glycoprotein I-low-density lipoprotein levels are associated with the presence of diabetic microvascular complications. *J Diabetes Complications.* 2015; 29 (1): 59-63.
14. Chernova E.V., Sobenin I.A., Melnichenko A.A., Karagodin A.P., Orekhov A.N. Serum atherogenicity as a pathogenetic target for direct anti-atherosclerotic therapy. *Pathogenesis.* 2013; 11(2): 28-41.
15. Shen M.Y., Chen F.Y., Hsu J.F., Fu R.H., Chang C.M., Chang C.T., et al. Plasma L5 levels are elevated in ischemic stroke patients and enhance platelet activation and aggregation. *Blood.* 2015; 127(10): 1182.
16. Mallat Z., Lambeau G., Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A(2) in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers. *Circulation.* 2010; 122 (21): 2183-200.
17. Mel'nichenko A.A., Tertov V.V., Ivanova O.A., Aksenov D.V., Sobenin I.A., Popov E.V., et al. Desialylation decreases the resistance

of apo B-containing lipoproteins to aggregation and increases their atherogenic potential. *Bull Exp Biol Med.* 2005; 140(1): 51-4.

18. Chang C.T., Wang G.J., Kuo C.C., Hsieh J.Y., Lee A.S., Chang C.M., et al. Electronegative Low-density Lipoprotein Increases Coronary Artery Disease Risk in Uremia Patients on Maintenance Hemodialysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(2): e2265.

19. Morita S.Y. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Biol Pharm Bull.* 2016; 39(1): 1-24.

20. Ke L.Y., Stancel N., Bair H., Chen C.H. The underlying chemistry of electronegative LDL's atherogenicity. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16(8): 428.

21. Brunelli R., De Spirito M., Mei G., Papi M., Perrone G., Stefanutti C., et al. Misfolding of apoprotein B-100, LDL aggregation and 17-beta -estradiol in atherogenesis. *Curr Med Chem.* 2014; 21(20): 2276-83.

22. Chowhan R.K., Dar T.A., Singh L.R. *Proteopathies: Biological, Molecular and Clinical Perspectives.* In: Singh L.R., Dar T.A., Ahmad P., ed. Proteostasis and Chaperone Surveillance. New Delhi: Springer India; 2015. p. 139-69.

23. Jayaraman S., Gantz D.L., Gursky O. Effects of oxidation on the structure and stability of human low-density lipoprotein. *Biochemistry.* 2007; 46(19): 5790-7.

24. Tellis C.C., Tselepis A.D. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1791(5): 327-38.

25. Martinez-Bujidos M., Rull A., Gonzalez-Cura B., Perez-Cuellar M., Montoliu-Gaya L., Villegas S., et al. Clusterin/apolipoprotein J binds to aggregated LDL in human plasma and plays a protective role against LDL aggregation. *FASEB J.* 2015; 29(5): 1688-700.

26. Estruch M., Sanchez-Quesada J.L., Ordonez Llanos J., Benitez S. Electronegative LDL: a circulating modified LDL with a role in inflammation. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 181324.

27. Tanigaki K., Sundgren N., Khera A., Vongpatanasin W., Mineo C., Shaul P.W. Fc gamma receptors and ligands and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2015; 116(2): 368-84.

28. Sobenin I.A., Salonen J.T., Zhelankin A.V., Melnichenko A.A., Kaikkonen J., Bobryshev Y.V., et al. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes: role in atherosclerosis and diagnostic value. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 205697.

29. Estruch M., Rajamaki K., Sanchez-Quesada J.L., Kovanen P.T., Oorni K., Benitez S., et al. Electronegative LDL induces priming and inflammasome activation leading to IL-1beta release in human monocytes and macrophages. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1851(11): 1442-9.

30. Okamura K., Miura S., Zhang B., Nishikawa H., Matsuo K., Shirai K., et al. Changes in total lipid profiles assessed by analytical capillary isotachopheresis throughout the acute phase of myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2006; 108(2): 264-6.

31. Grosso D.M., Ferderbar S., Wanschel A.C., Krieger M.H., Higuera M.L., Abdalla D.S. Antibodies against electronegative LDL inhibit atherosclerosis in LDLr-/- mice. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(12): 1086-92.

32. Faulin Tdo E., de Sena-Evangelista K.C., Pacheco D.B., Augusto E.M., Abdalla D.S. Development of immunoassays for anti-electronegative LDL autoantibodies and immune complexes. *Clin Chim Acta.* 2012; 413(1-2): 291-7.

33. Abe Y., Fornage M., Yang C.Y., Bui-Thanh N.A., Wise V., Chen H.H., et al. L5, the most electronegative subfraction of plasma LDL, induces endothelial vascular cell adhesion molecule 1 and CXC chemokines, which mediate mononuclear leukocyte adhesion. *Atherosclerosis.* 2007; 192(1): 56-66.

34. Sanchez-Quesada J.L., Estruch M., Benitez S., Ordonez-Llanos J. Electronegative LDL: a useful biomarker of cardiovascular risk? *Clinical Lipidology.* 2012; 7(3): 345-59.

35. Pencina M.J., D'Agostino R.B., Sr., Larson M.G., Massaro J.M., Vasan R.S. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation.* 2009; 119(24): 3078-84.

36. Fraley A.E., Schwartz G.G., Olsson A.G., Kinlay S., Szarek M., Rifai N., et al. Relationship of oxidized phospholipids and biomarkers of oxidized low-density lipoprotein with cardiovascular risk factors, inflammatory biomarkers, and effect of statin therapy in patients with acute coronary syndromes: Results from the MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(23): 2186-96.

37. Narasimhulu C.A., Selvarajan K., Litvinov D., Parthasarathy S. Anti-atherosclerotic and anti-inflammatory actions of sesame oil. *J Med Food.* 2015; 18(1): 11-20.

38. Kazuma S.M., Cavalcante M.F., Telles A.E., Maranhao A.Q., Abdalla D.S. Cloning and expression of an anti-LDL(-) single-chain variable fragment, and its inhibitory effect on experimental atherosclerosis. *MAbs.* 2013; 5(5): 763-75.

Сведения об авторах:

Рыжкова Анастасия Игоревна (Ryzhkova Anastasiya Igorevna), аспирантка НИИ ОПП, ryzhkovaai@gmail.com
Иванова Екатерина (Ivanova Ekaterina), канд. биол. наук, научн. сотр. лаборатории педиатрической нефрологии, роста и регенерации; Лёвен, Бельгия.

Сухоруков Василий Николаевич (Sukhorukov Vasilii Nikolaevich), мл. научн. сотр. лаб. ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Карагодин Василий Петрович (Karagodin Vasilii Petrovich), доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Сазонова Маргарита Александровна (Sazonova Margarita Aleksandrovna), канд. биол. наук; ст. науч. сотр. лаб. ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Орехов Александр Николаевич (Orekhov Aleksandr Nikolaevich), докт. биол. наук, профессор, заведующий лабораторией ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».