

# ТЕМА: ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.

## 1. Мотивационная характеристика темы

Настоящие методические рекомендации разработаны с целью оптимизации учебного процесса и рекомендуется для подготовки студентов к практическому занятию по теме: «Атеросклероз. Ишемическая болезнь сердца» и «Типовые нарушения обмена веществ. Патопфизиология липидного обмена».

Приведенные сведения отражают связь со следующими темами предмета «Нарушения периферического кровообращения» и «Патология сосудов резистивного типа».

В пособии рассматриваются вопросы этиологии и патогенеза атеросклероза, дается характеристика различных видов рецепторного взаимодействия липопротеинов плазмы крови с клетками, описывается баланс холестерина в клетке и в организме, приводится классификация, клинические проявления и принципы коррекции различных типов дислипидотемий (ДЛП), а также показатели оценки состояния липидного обмена. Для самоконтроля усвоения темы прилагаются тестовые вопросы. В пособии также приводятся сведения, не содержащиеся в учебнике. Представленная информация поможет студентам иностранного факультета более качественно усвоить достаточно сложный материал по указанной теме.

2. **Цель занятия** – изучить факторы риска, этиологию, молекулярно-клеточные основы патогенеза атеросклероза.

### Целевые задачи

**Студент должен:**

#### I. Знать:

1. основные факторы риска атеросклероза;
2. классификацию и клинико-лабораторные критерии ДЛП;
3. показатели нормальной липидограммы и критерии оценки нарушений обмена липидов;
4. регуляцию обмена холестерина (ХС) в клетке и организме;
5. механизм рецепторного захвата ЛПНП;
6. механизмы нарушений рецепторного захвата ЛПНП.
7. принципы диетической и лекарственной коррекции ДЛП.

#### II. Уметь:

1. охарактеризовать тип ДЛП;
2. дать оценку степени тяжести гиперхолестеринемии;
3. дать рекомендации по коррекции питания и других управляемых факторов риска атеросклероза.

### **III. Быть ознакомленным:**

1. с основными причинами модификации липопротеинов (ЛП) плазмы крови;
2. с механизмами и последствиями скэвенджер-захвата модифицированных ЛП клетками сосудистой стенки;
3. с нелекарственными методами коррекции ДЛП.

### **3. Контрольные вопросы по смежным дисциплинам**

1. Классификация, структура и функции липопротеинов плазмы крови.
2. Классификация, структура и функции апопротеинов.
3. Синтез, превращения, катаболизм основных классов липопротеинов плазмы крови.
4. Баланс холестерина (ХС) в организме.
5. Основные типы дислипидемий.

### **4. Учебно-целевые вопросы по теме занятия**

1. Механизмы, обеспечивающие баланс ХС в клетке и в организме.
2. Механизмы рецептор опосредованного захвата ЛПНП клеткой.
3. Структура и функции апо-В,Е-рецептора. Основные причины и последствия нарушений лиганд-рецепторного (ЛПНП + апо-В,Е-рецептор) взаимодействия.
4. Взаимодействие ЛПВП с клеткой: механизмы обратного транспорта ХС.
5. Патологические и модифицированные ЛП: особенности структуры, основные причины появления в организме, роль в атерогенезе. ЛП(а), его характеристика.
6. Взаимодействие модифицированных ЛП со скэвенджер-рецепторами клеток, роль в атерогенезе.
7. Факторы риска атеросклероза.
8. Дислипидемии (ДЛП): определение понятия, этиология, классификация, лабораторные критерии, основные клинические проявления.
9. Оценка состояния липидного обмена. Принципы коррекции ДЛП.

## **АТЕРОСКЛЕРОЗ**

Сердечно-сосудистые заболевания на почве атеросклероза остаются одной из самых актуальных нерешенных задач медицины во всех развитых странах мира. О социально-экономических масштабах проблемы дают представление некоторые цифры. За 85 лет XX века от осложнений, вызванных атеросклерозом, только в США и России (СССР) погибли 320 млн. человек, т.е. значительно больше, чем во всех войнах этого века. Каждый второй гражданин развитых

стран в возрасте после 40 лет погибает от последствий атеросклероза. Массовые эпидемиологические исследования показали, что практически все люди болеют атеросклерозом, однако скорость развития и его клинические корреляты значительно варьируют.

В настоящее время, благодаря междисциплинарному подходу, убедительно показано, что атеросклероз развивается вследствие множества генетически детерминированных разнообразных молекулярно-клеточных дефектов, а также приобретенных нарушений метаболизма липидов. Разработка молекулярно-клеточных основ липопротеиновой теории атеросклероза позволила создать новые высокоэффективные гиполипидемические препараты, способные нормализовать холестериновый обмен у больных с различными, в том числе - наследственными формами дислипидемий (ДЛП).

Первоначальный смысл понятия "атеросклероз", предложенного Маршаном в 1904 г., сводился лишь к двум типам изменений: скоплению жировых веществ в виде кашицеобразных масс во внутренней оболочке артерий (от греч. *athere* - каша) и собственно склерозу - соединительнотканному уплотнению стенки артерий (от греч. *scleros* - твердый).

Согласно определению ВОЗ, «атеросклероз – это варибельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающих накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии)». Это определение отражает только достаточно поздние, видимые признаки заболевания и не дает представления о наиболее ранних процессах в крови и тканях, приводящих к изменению морфологии сосудистой стенки.

В данном пособии будут рассмотрены современные представления о молекулярно-клеточных механизмах патогенеза атеросклероза.

### **5. Баланс холестерина в организме**

Холестерин (ХС) в организме млекопитающих выполняет ряд важных функций, в частности, ХС является:

1. структурным компонентом клеточных мембран;
2. предшественником стероидных гормонов, витамина D<sub>3</sub> и желчных кислот.

В среднем у взрослого человека массой 70 кг общее содержание холестерина (ХС) составляет 140-150 г; из них 90% (около 130 г) приходится на ХС тканей, причем 80% этого количества составляет свободный ХС клеточных мембран и 10% - депонированный внутриклеточно эстерифицированный ХС (ЭХС). 10% всего ХС содержится в различных биологических жидкостях: 8% - в составе липопротеинов (ЛП) плазмы крови и 2% - в других жидких средах (см. рис.1).

Условно в организме человека можно выделить три пула ХС:

Пул А – быстро обменивающийся (около 30 г ХС). К этому пулу относят ХС печени, других паренхиматозных органов, кишечной стенки и плазмы крови. Скорость обмена ХС – около 1 г в сутки; таким образом, обновление этого пула происходит в среднем за 30 дней.

Пул Б – медленно обменивающийся (около 50 г ХС). Это – ХС эпителиальной, мышечной и железистой ткани. Скорость обновления – несколько месяцев.

Пул В – очень медленно обменивающийся (около 60 г ХС). Это - ХС центральной и периферической нервной системы и соединительной ткани. Скорость обновления ХС в этих тканях исчисляется годами.

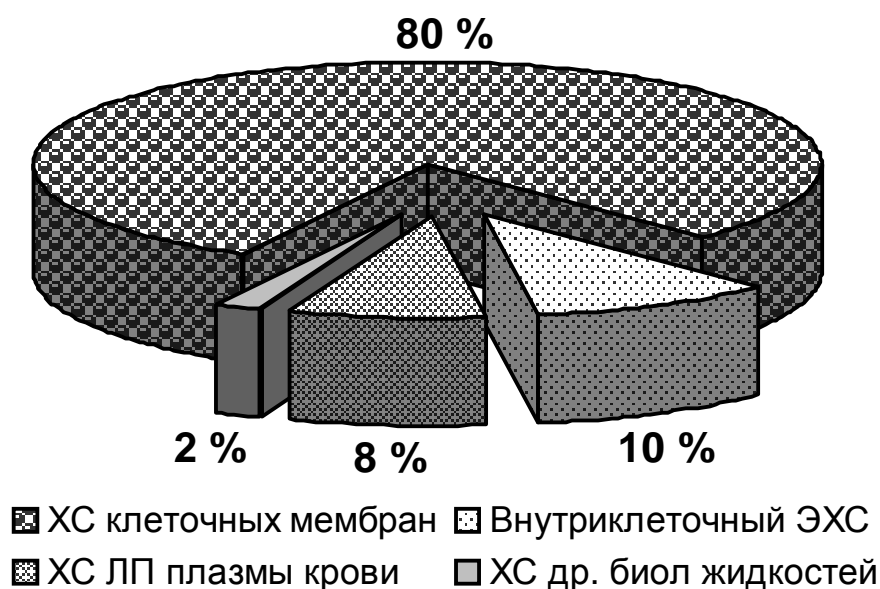


Рис.1. Распределение ХС в организме человека.

Таблица 1

### Суточный баланс ХС в организме

Поступление:	Расход:
Синтез – 500-1000 мг;	Экскреция с желчью – 400-1200 мг;
ХС пищи – 100 - 400 мг	Слущивающийся эпителий кожи – 80-100 мг;
	Синтез стероидных гормонов – 100 мг;
	Поступление в ткани – непостоянное количество
Итого: 600-1400 мг	Итого: 600-1400 мг

Равновесие поступления и расхода ХС означает поддержание холестеринного гомеостаза не только в целом организме, но и в клеточных мембранах. Однако выведение ХС из организма или отдельной клетки представляет собой большую проблему, нежели его поступление. Это обусловлено тем, что хотя практически каждая клетка организма (за исключением эритроцита) способна синтезировать ХС, однако только клетки печени, надпочечников и половых желез способны окислять ХС для его последующего выведения. Остальные клетки отдают

неиспользованный для синтеза мембран ХС специальным акцепторам - липопротеинам высокой плотности (ЛПВП), которые транспортируют его к основному органу экскреции ХС – к печени. Гепатоциты окисляют поступивший из тканей ХС в желчные кислоты и таким образом выводят его из организма. Именно **окисление ХС в желчные кислоты** и является наиболее значимым в количественном отношении (см. выше), **и практически единственно эффективным путем выведения ХС из организма**. Необходимо отметить, что большая часть синтезированных желчных кислот не сразу выводится из организма, а подвергается многократной (до 10 оборотов) энтерогепатической рециркуляции, участвуя во всасывании жиров в кишечнике. Примерно лишь 10-15% поступивших в кишечник желчных кислот необратимо связываются с пищевыми волокнами и выводятся в таком виде из организма, а вместо экскретированных желчных кислот в печени синтезируются новые, т.е. окисляются новые молекулы ХС. Отсюда следует, что если повысить количество необратимо связанных в кишечнике желчных кислот (например, употреблением большого количества клетчатки или применением так называемых секвестрантов желчных кислот типа холестирамина), то можно ускорить процесс выведения ХС из организма, и, следовательно, уменьшить содержание ХС в крови.

### **6. Баланс ХС в клетке**

Из приведенных выше данных видно, что большую часть ХС организма (около 100 г) составляет ХС клеточных мембран. Мембранный ХС, наряду с фосфолипидами и белками, обеспечивает регуляцию вязкости липидного бислоя мембраны, что определяет такие ее функции как избирательная проницаемость, активность ферментов и рецепторов, характер межклеточных взаимодействий, некоторые механические свойства (эластичность и деформируемость) и т.д. В связи с тем, что вязкость липидного бислоя клеточных мембран теплокровных животных представляет собой достаточно жестко регулируемый параметр, содержание ХС в мембране должно быть также стабильно, оно может варьировать лишь в незначительных пределах. Избыток ХС в мембране приводит к нарушению важнейших функций мембраны, и, в конечном итоге, к гибели клетки. Таким образом, в клетке существуют механизмы, обеспечивающие поддержание определенного стабильного содержания ХС в мембране и в клетке.

**Баланс ХС в клетке** (за исключением эритроцитов, гепатоцитов, клеток коры надпочечников и половых желез) складывается в результате следующих основных процессов.

#### **Поступление ХС:**

1. Синтез ХС;
2. Поступление ХС в клетку в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);

#### **Расход ХС:**

3. Образование новых клеточных мембран (процессы пролиферации, регенерации, репарации);

#### 4. Удаления неиспользованного ХС с помощью ЛПВП.

**Примечание.** В норме процессы синтеза и поступления ХС уравновешены с процессами его утилизации и удаления. Если процессы  $1+2 > 3+4$ , то происходит внутриклеточное накопление ХС в виде его эфиров (ЭХС), что позволяет избежать повышения содержания ХС в мембране. При необходимости (например, при активации клеточного деления) внутриклеточные запасы ЭХС могут быть гидролизваны, а свободный ХС может использоваться клеткой. Однако этот своеобразный механизм, защищающий мембрану от избытка ХС, обладает очень ограниченной емкостью. Чрезмерное накопление ЭХС в клетке приводит к нарушению ее структуры и функций (например, макрофаг, содержащий в цитоплазме большое количество ЭХС, морфологически идентифицируется как «пенистая клетка»); в конечном итоге такая клетка погибает.

Таким образом, депонирование ЭХС представляет собой лишь кратковременный способ утилизации избытка поступающего в клетку ХС.

С другой стороны, сумма процессов  $1+2=const$ , т.е. является некоей постоянной величиной. Если возрастает поступление ХС извне (2), то внутриклеточный синтез ХС (1) тормозится, и наоборот. Механизмы такого рода отрицательной обратной связи будут рассмотрены ниже.

Рассмотрим более подробно процессы синтеза ХС, а также его поступления и удаления с участием ЛП плазмы крови.

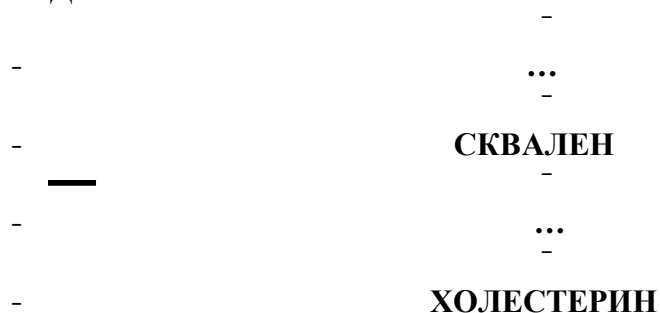
#### Синтез ХС

Синтез ХС – многостадийный процесс, в котором участвуют не менее 25 ферментов. Однако с практической точки зрения, синтез ХС можно разделить на 3 основные стадии: 1 – синтез мевалоновой кислоты, 2 – образование сквалена из мевалоновой кислоты и 3 – циклизация сквалена и образование ХС.

Реакцией, регулирующей скорость биосинтеза ХС в целом, является восстановление гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) в мевалоновую кислоту, катализируемое **ГМГ-КоА-редуктазой**. Этот фермент подвержен ряду регуляторных влияний. В частности, установлено, что скорость синтеза редуктазы имеет четкий циркадианный ритм: максимум ее приходится на полночь, минимум – на утренние часы. Активность этого фермента возрастает при введении инсулина, гипофизэктомии, действии ионизирующей радиации, что приводит к усилению синтеза ХС и повышению уровня ХС в крови. Напротив, подавление синтеза ХС при голодании, введении глюкагона, глюкокортикоидов и **больших доз никотиновой кислоты** обусловлено угнетением редуктазы. Наиболее интересен факт, что сам ХС регулирует собственный синтез по принципу обратной связи путем снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы (см. схему 1.)

Схема 1.

АЦЕТИЛ-КоА ...® ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗА ...® МЕВАЛОНОВАЯ КИСЛОТА



→ 3/4    3/4    3/4    3/4    3/4    3/4    3/4 ↵

Предполагается, что сам ХС или продукты его окисления, действуя на уровне ДНК, могут угнетать синтез редуктазы или индуцировать синтез ферментов, разрушающих ее. И в первом, и во втором случае скорость образования мевалоновой кислоты, осуществляемая ГМГ-КоА-редуктазой, значительно снижается, что, в свою очередь, приводит к угнетению синтеза ХС.

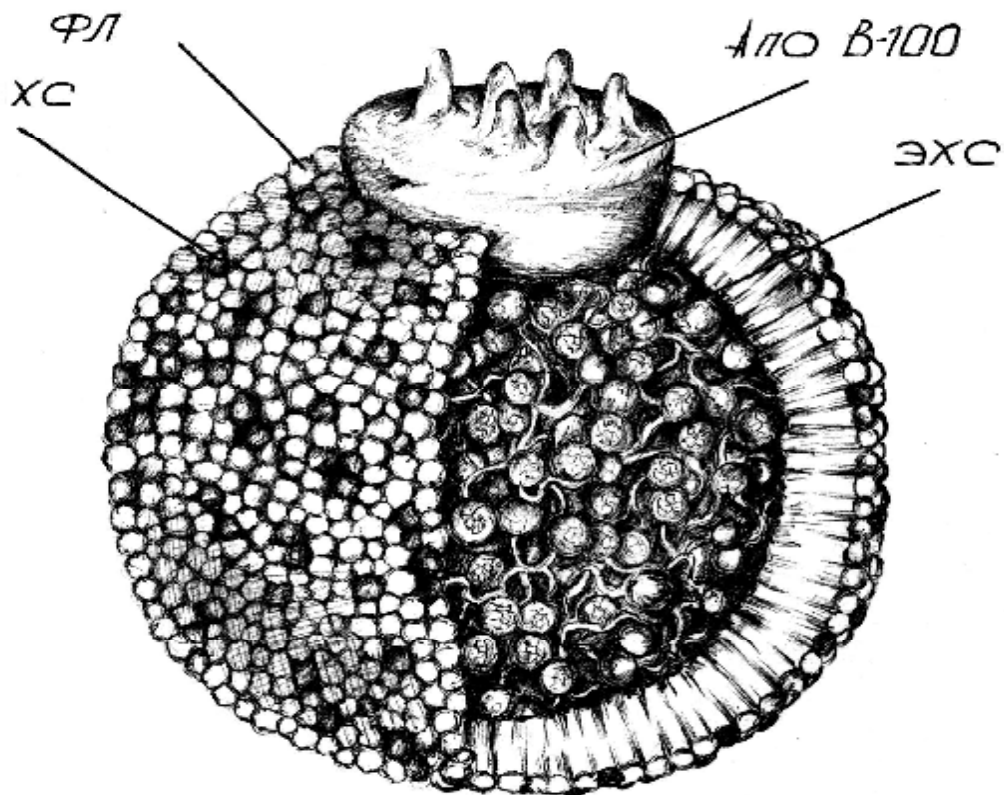
**Примечание.** В последние годы в ряде стран успешно завершился поиск фармакологических ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, способных ингибировать процесс синтеза ХС в клетки. Такими соединениями оказались так называемые «статины» (ловастатин, симвастатин, правастатин) – антибиотики, синтезируемые рядом грибов, которые структурно сходны с лактоном мевалоновой кислоты. Статины эффективно снижают синтез ХС в клетках, что приводит к понижению его уровня в крови, а также к ускорению катаболизма ЛПНП. Селективные ингибиторы синтеза ХС обладают следующими особенностями действия: 1) в условиях блокады синтеза собственного ХС клетки переходят на режим перераспределения и утилизации ХС ЛП плазмы крови; 2) поскольку синтез ХС и его внутриклеточная концентрация являются главными регуляторами (ингибиторами) синтеза ЛПНП-рецепторов, то снижение синтеза и содержания ХС в клетке под действием статинов приводит к резкой стимуляции синтеза и увеличения активности ЛПНП-рецепторов, что ускоряет рецептор-опосредованный захват и катаболизм ЛПНП. Эффект стимуляции синтеза рецепторов может достигать 200%, т.е. даже одна нормальная аллель гена ЛПНП-рецептора в клетках гетерозигот с семейной гиперхолестеринемией, может производить нормальное количество ЛПНП-рецепторов. Это дало повод назвать ловастатин и его аналоги «волшебным» лекарством для лечения гетерозигот с семейной гиперхолестеринемией.

### **Поступление ХС в клетку в составе ЛПНП**

Механизм транспорта ХС в составе ЛПНП посредством рецептор-опосредуемого эндоцитоза известен благодаря блестящим работам М. Brown и J. Goldstein, за которые они в 1985 г. получили Нобелевскую премию. В 1973-1975 гг. М. Brown и J. Goldstein показали, что фибробласты кожи, гладкомышечные клетки (ГМК) артерий и лимфоциты человека имеют на своей мембране специфические рецепторы белковой природы, способные связывать ЛПНП. Процесс взаимодействия ЛПНП-частицы с рецептором характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Один рецептор связывает одну частицу ЛПНП, а общее число рецепторов на одной клетке колеблется от 15 до 70 тысяч. Взаимодействие ЛПНП с рецептором происходит в области специальных образований мембраны, получивших название *окаймленных ямок*. В этих ямках в присутствии ЛПНП происходит концентрирование рецепторов с участием мембранного белка клатрина.

После связывания ЛПНП с рецепторами окаймленные ямки впячиваются внутрь клетки и отрываются от мембраны, образуя эндоцитозные везикулы. В результате слияния везикул с внутриклеточными гладкими везикулами образуются эндосомы, в которых лиганд-рецепторный комплекс диссоциирует. В дальнейшем эндосомы, поглотившие ЛПНП-частицы, сливаются с лизосомами, где и происходит деградация ЛПНП.

Освободившиеся рецепторы возвращаются и вновь встраиваются в плазматическую мембрану. Время рециклизации рецептора – около 20 минут, период жизни – 1-2 суток. За это время рецептор совершает до 150 циклов, не подвергая



**Рис. 2. Структура частицы ЛПНП. Центральное ядро частицы содержит примерно 1500 молекул ЭХС и 300 молекул триглицеридов (ТГ) (на рисунке не показаны). Наружная оболочка содержит около 800 молекул фосфолипидов (ФЛ), 500 молекул свободного ХС и одну большую молекулу апопротеина В-100 (лиганда для апо-В,Е-рецептора). (По J. Goldstein, M. Brown, 1984).**

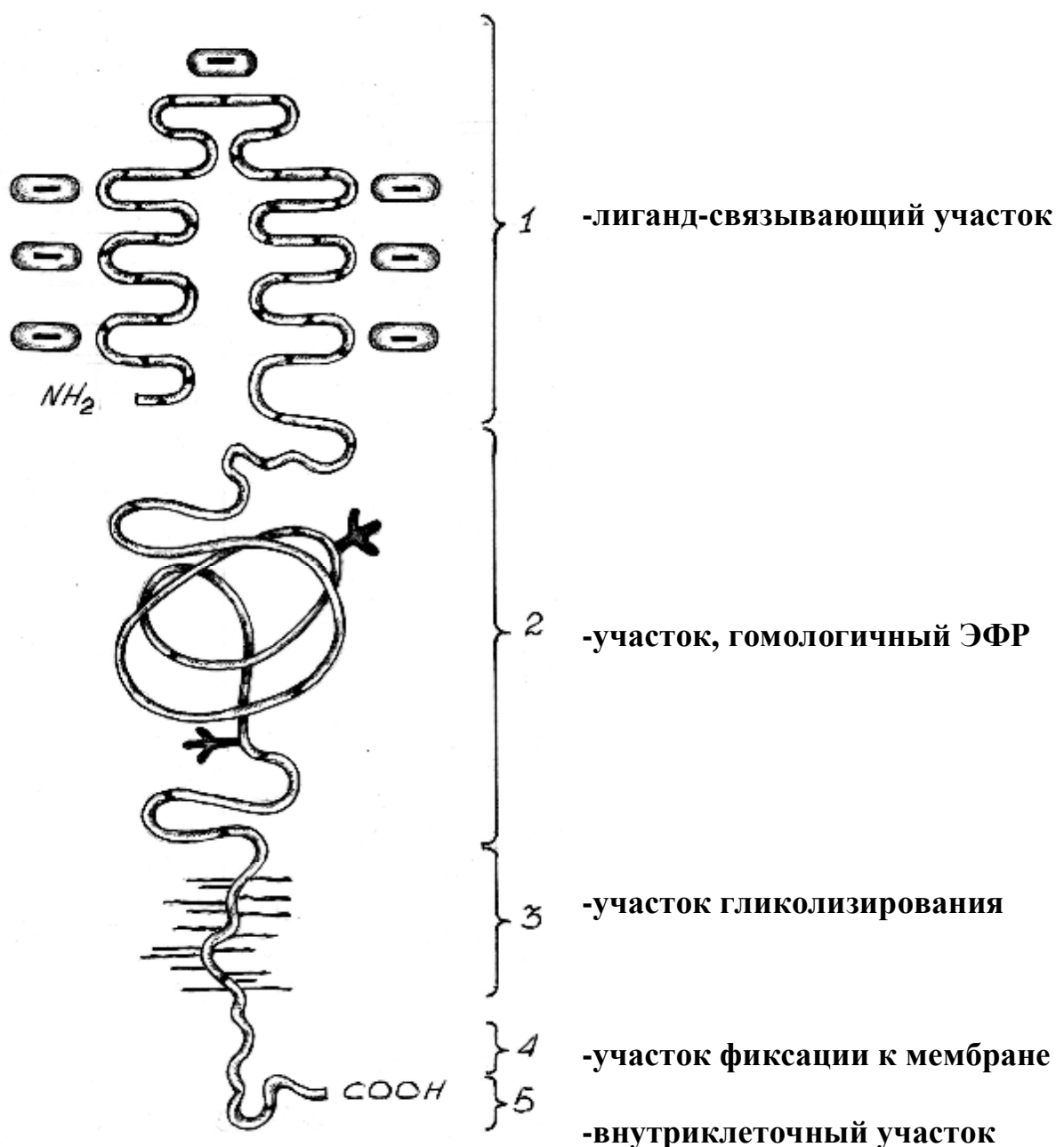
### Структура ЛПНП-рецептора

К настоящему времени структура ЛПНП-рецептора (апо- В, Е-рецептора) достаточно хорошо изучена. Лигандами данного типа рецепторов являются апопротеины В и Е ЛПНП. (см. рис.2). Рецептор представляет собой одноцепочечный гликопротеид с ММ 164 кДа; изоэлектрическая точка изолированного рецеп-



тора равна 4,6, что свидетельствует о большой концентрации отрицательных зарядов в его молекуле. Белковая часть рецептора синтезируется первоначально в эндоплазматической сети как предшественник, который затем превращается в зрелую форму в аппарате Гольджи, присоединяя сиаловую кислоту и галактозу. В целом рецептор состоит из 839 аминокислот (ак), не считая сигнального гидрофобного участка из 21 ак на аминотерминальном конце, который отщепляется от основной цепи при встраивании рецептора в мембрану и не присутствует в его зрелой форме.

В рецепторе различают 5 структурных доменов (рис.3), имеющих различный аминокислотный состав и выполняющих различные функции.



**Рис.3. Структура апо-В, Е-рецептора (По J. Goldstein, M. Brown, 1984).**

**Наружный участок или первый домен** (292 ак со стороны аминотерминального конца) выполняет функцию **связи с лигандом**. Особенностью этого домена является его насыщенность цистеином. В пределах этого участка различают 7 гомологичных повторов, каждый из которых содержит по 6 цистеиновых остатков, соединенных между собой дисульфидными связями. На С-конце каждого повтора содержится высококонсервативная аминокислотная последовательность, обогащенная **отрицательно** заряженными аминокислотами. Наибольшей консервативностью отличается триплет Ser-Asp-Glu. Эта последовательность, по мнению ряда авторов, имеет ведущее значение для **связывания лиганда** (апо-В,Е), несущего на поверхности **положительный** заряд за счет большого числа **аргининовых** и **лизиновых** остатков.

**Второй домен** (400 ак) содержит три цистеинбогатых повтора. По структуре он близок эпидермальному фактору роста (ЭФР). Этот домен необходим для придания **правильной пространственной ориентации** лиганд-связывающему участку рецептора.

**Третий домен** (58 ак). На этом участке происходит **гликозилирование** рецептора после его транспорта к наружной мембране.

**Четвертый домен** (22 ак) осуществляет **фиксацию рецептора к мембране**.

**Последний, пятый домен** (50 ак) приходится на С-концевую часть и локализован на цитоплазматической поверхности мембраны. Этот домен обеспечивает **направленный внутриклеточный транспорт рецептора**, связавшего ЛПНП-частицу. Он содержит высококонсервативную последовательность Asn-Pro-Tyr, которая служит сигналом для кластеризации молекул рецептора в области окаймленных ямок и их последующего эндоцитоза.

Функции ЛПНП-рецептора:

- узнавание и высокоаффинное связывание ЛПНП;
- упаковка лиганд-рецепторных комплексов в везикулы;
- направленный транспорт везикул к лизосомам (т.е. функция вектора);
- обратный транспорт и встраивание в мембрану.

**Взаимодействие ЛПНП с апо-В, Е-рецептором**

Рецепторный захват и последующий лизосомальный гидролиз ЛПНП приводит к распаду всех его составляющих. ЭХС ЛПНП (**холестерил-линолеат**) под

действием лизосомальных гидролаз расщепляется до свободного ХС и жирных кислот. В отличие от других компонентов ЛПНП (белка, ФЛ или ТГ), выполняющих пластическую и энергетическую функции, свободный ХС оказывает на клетку многостороннее **регуляторное** влияние (см. рис. 4), в частности:

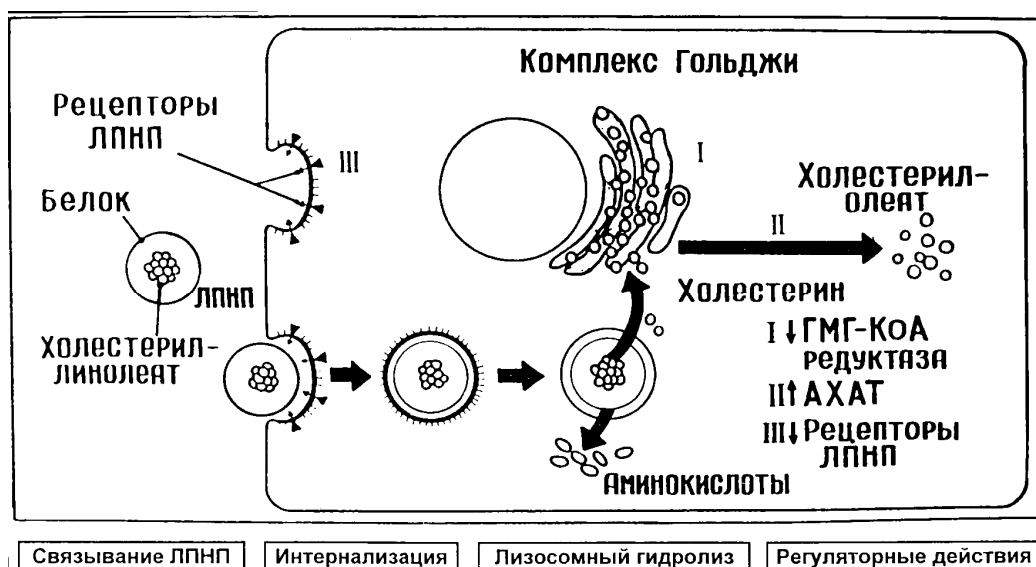
1. **угнетается активность ГМГ-КоА-редуктазы** (т.е. тормозится синтез собственного ХС);
2. **повышается активность** ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы (АХАТ) – фермента, осуществляющего внутриклеточную эстерификацию ХС с образованием **холестерил-олеата** (для депонирования ХС в клетке);
3. **подавляется синтез новых молекул ЛПНП-рецептора**, и, таким образом, снижается рецепторный захват других частиц ЛПНП и дальнейшее поступление ХС в клетку.

Предполагается, что свободный ХС или его оксипроизводные действуют непосредственно на участки ДНК, ответственные за синтез соответствующих ферментов.

Таким образом, все эти процессы, развивающиеся в результате рецепторного захвата ЛПНП, осуществляют весьма тонкую и точную регуляцию постоянства содержания ХС в клетке. Благодаря механизму **отрицательной обратной связи** они обеспечивают поддержание баланса между внутриклеточным синтезом ХС и поступлением ХС извне. Так, избыточное поступление ХС в составе ЛПНП тормозит синтез собственного стерина, а в случае уменьшения доставки ХС внутриклеточный синтез ХС значительно активизируется.

Захват ЛПНП при участии ЛПНП-рецептора типичен для клеток паренхиматозного и соединительнотканного типа. По подсчетам J. Goldstein и M. Brown путем рецептор-опосредуемого захвата у здорового человека за сутки из плазмы крови удаляется около 1 г ХС ЛПНП.

Необходимо подчеркнуть, что рецептор-опосредуемый эндоцитоз ЛПНП обеспечивает не только внутриклеточный баланс ХС, но и поддержание нормального уровня ХС и ЛПНП в крови, препятствуя тем самым развитию атеросклероза.



**Рис.4. Схема захвата и деградации ЛПНП в фибробластах с участием ЛПНП-рецепторов (По J. Goldstein, M. Brown, 1984).**

**Нарушения лиганд-рецепторного (ЛПНП-апо-В,Е-рецептор) взаимодействия**

При **недостаточности** лиганд-рецепторного взаимодействия развивается гиперхолестеринемия и гипербета-липопротеинемия (II тип ДЛП), для которых характерно быстрое прогрессирование атеросклероза.

Наиболее ярко это проявляется при наследственной семейной гиперхолестеринемии. (Частота обнаружения гетерозиготной формы в популяциях составляет 1 на 500 человек). Особенно тяжелые и ранние формы коронарного атеросклероза (смерть в возрасте до 30 лет от инфаркта миокарда) характерны для гомозиготного II типа ДЛП. При **недостаточности ЛПНП-рецепторов не только повышается уровень ЛПНП в крови, но и продлевается время циркуляции этих ЛП** (в норме период полураспада ЛПНП  $2\frac{1}{2}$  сут., у гетерозиготов -  $4\frac{1}{2}$  сут. и у гомозиготов – 6 сут.), **что способствует образованию измененных, модифицированных форм ЛПНП, обладающих высокой атерогенностью** (см. далее).

Во всех странах мира выявлены сотни больных с семейной гиперхолестеринемией, которая обусловлена весьма разнообразной нозологией генетических дефектов ЛПНП-рецептора. Результатом этих мутаций является нарушение нормального лиганд-рецепторного взаимодействия в результате либо количественных (отсутствие или дефицит), либо качественных (нарушение функции) изменений молекул как **рецептора**, так и **лиганда** (апо-В).

*Все многообразие мутаций в гене **рецептора** ЛПНП (по их влиянию на функционирование указанного рецептора) подразделяют на 5 основных классов.*

***Первую разновидность** составляют **мутации**, при наличии которых не образуется рецепторный белок. Это так называемые нуль-аллели. Клетки таких больных не имеют ЛПНП-рецепторов.*

***Мутации второго класса** приводят к замедленному транспорту рецепторного белка из эндоплазматического ретикулума (места его синтеза) к мембране клетки. Дефектный белок имеет неправильную пространственную укладку полипептидной цепи и не достигает аппарата Гольджи, разрушаясь в эндоплазматическом ретикулуме.*

*При **мутациях третьего класса** рецептор нормально синтезируется и транспортируется на клеточную поверхность, но он обладает пониженной способностью связывать лиганд (ЛПНП). Чаще всего эта мутация обусловлена делецией, которая удаляет первый и второй повторы из лигандсвязывающего домена гена рецептора ЛПНП.*

*Как уже указывалось, для взаимодействия рецептора с ЛПНП необходимо нормальное функционирование не только лигандсвязывающего домена, но и соседнего с ним домена, который влияет на пространственную ориентацию первого. При нарушении структуры второго домена также понижается способность рецептора связывать ЛПНП.*

Для **мутаций четвертого класса** характерно образование дефектного рецептора, который не обладает способностью формировать кластеры в окаймленных клатрином ямках, что препятствует поступлению внутрь клетки связанных с рецепторами ЛПНП. В эту группу входят, в частности, мутации, в результате которых происходит синтез укороченного рецептора без цитоплазматического и трансмембранного доменов. Это препятствует его удержанию на клеточной поверхности и способствует секреции рецептора из клетки.

Как известно, цикл превращений рецептора внутри клетки заканчивается отделением его от лиганда в кислой среде эндосом и возвращением на клеточную поверхность.

При **пятой разновидности мутаций** образуется укороченный белок ЛПНП-рецептора, который утрачивает способность освободить лиганд в эндосомах, что приводит к разрушению рецептора. Мутации этого класса, как правило, затрагивают структуру, второго домена, гомологичного эпидермальному фактору роста. Скорость деградации рецептора при мутациях 5-го класса может возрасть в 5-10 раз, что приводит к значительному уменьшению количества рецепторов на поверхности клетки.

Генный дефект ЛПНП-рецептора ярко проявляется у выведенной в Японии линии кроликов, названной WHHR (Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits) или кролики Ватанабе (Watanabe). Выраженная гиперхолестеринемия, характерная для таких животных, передавалась по наследству как аутосомно-рецессивный признак. При изучении молекулярных механизмов было установлено, что у кроликов этой линии природа смоделировала один из вариантов генных дефектов апо В, Е-рецептора, выявленных у пациентов с семейной гиперхолестеринемией: рецептор нормально синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме, но очень медленно гликолизуется и медленно перемещается к плазматической мембране, вследствие чего ЛПНП-рецепторная активность в клетках практически отсутствует.

Вариантов **генетических дефектов самого лиганда (апо-В)** значительно меньше. Так, T. Inpararity и соавт. обнаружили в крови у больных апо-В с точковой мутацией в положении 3500 (аргинин @ глутаминовая кислота). Такой апобелок не способен связываться с рецептором, в результате чего развивается гиперхолестеринемия, напоминающая таковую при наследственном отсутствии ЛПНП-рецепторов. В странах Западной Европы и США распространенность «мутации 3500» составляет 1:500. При этом уровень ХС у гетерозигот с этой мутацией достигает 270-380 мг/дл, как у гетерозигот с гиперхолестеринемией, вызванной недостаточностью ЛПНП-рецепторов. У пациентов с «мутацией 3500» отмечают типичные признаки атеросклероза: липидная дуга роговицы, кожные и сухожильные ксантомы, ИБС.

## Обратный транспорт ХС из клетки с участием ЛПВП

Функцию акцепции и удаления ХС из клетки выполняют ЛПВП. ЛПВП выполняют также и функцию донатора ХС по отношению к гепатоцитам, энтероцитам, а также – к клеткам стероидогенных тканей – коркового вещества надпочечников и половых желез, снабжая эти клетки ХС для синтеза гормонов.

ЛПВП - частицы содержат апопротеины А-1 и А-2, они богаты белком и ФЛ, содержат относительно мало ХС и ЭХС (3 и 15%, соответственно). ЛПВП осуществляют транспорт ХС из мембраны с помощью следующих механизмов:

1. через водную фазу по градиенту концентрации (так называемая ЛХАТ-ловушка или **основной путь акцепции ХС**); и
2. путем взаимодействия со специфическими **ЛПВП-рецепторами** клеточной мембраны.

**ЛХАТ – ловушка**

Реакция, катализируемая лецитин:холестерин-ацилтрансферазой (ЛХАТ), заключается в переносе остатка жирной кислоты из 2-го положения лецитина на гидроксильную группу ХС, в результате чего образуются лизолецитин и ЭХС. Исходные субстраты реакции находятся на поверхности ЛПВП-частицы, а образовавшиеся продукты – удаляются с ее поверхности: ЭХС вследствие своей гидрофобности перемещается в ядро ЛПВП, а лизолецитин сорбируется на альбумине. Таким образом, в результате ЛХАТ-реакции на поверхности ЛПВП-частицы уменьшается содержание свободного ХС, в то время как в клеточной мембране или на поверхности ЛП других классов содержание свободного ХС значительно большее. Возникает градиент концентрации свободного ХС между мембраной и поверхностью ЛПВП:  $[ХС_{\text{мембраны}}] > [ХС_{\text{ЛПВП}}]$ . Следовательно, в результате контакта ЛПВП-частицы с мембраной клетки ХС из мембраны переходит на поверхность ЛПВП. Далее, с помощью ЛХАТ, эта молекула ХС вновь подвергнется эстерификации и переместится в ядро частицы, освобождая тем самым место для новых молекул ХС. Таким образом, ЛПВП и ЛХАТ работают как своеобразная «помпа» по откачке ХС из клеточных мембран или ЛП других классов.

### **Взаимодействие ЛПВП с рецепторами клеточных мембран.**

Наличие рецепторов к ЛПВП на плазматических мембранах клеток периферических тканей признается многими исследователями. Удалось установить, что на мембранах фибробластов и эндотелиальных клеток, гепатоцитов и других клеток находится специфические мембранные белок с ММ 100-120 кДа, обладающие высоким сродством к ЛПВП. Роль лиганда для этих рецепторов выполняют апопротеины А-1 и А-2, причем связывание с рецептором осуществляют тирозиновые остатки апопротеинов. Отличительной особенностью взаимодействия ЛПВП с рецепторами является то, что оно не всегда ведет к захвату и интернализации ЛП-частиц; если же они и поступают внутрь клетки, то только небольшая их часть разрушается, большая часть захваченных ЛПВП подвергается ретроэндоцитозу во внеклеточное пространство. Предполагается, что захватываются ЛПВП<sub>3</sub> с низким содержанием ХС, а удаляются из клетки ЛПВП<sub>2</sub>, обогащенные ЭХС.

В целом, взаимодействие ЛПВП с мембранными рецепторами приводит к следующим последствиям:

- 1** – обеспечивается «откачка» ХС не только из плазматической, но и внутриклеточных мембран;
- 2** – осуществляется регуляция активности ферментов внутриклеточного метаболизма ХС: повышается активность ГМГ-КоА-редуктазы (стимулируется синтез собственного ХС) и снижается активность АХАТ (уменьшается внутриклеточная эстерификация и депонирование ЭХС).

Важной отличительной особенностью характеризуется взаимодействие ЛПВП с **макрофагами**. Макрофаги в норме захватывают ЛПВП как рецепторным путем, так и путем неспецифического эндоцитоза, поэтому и пути удаления ХС из этих клеток более эффективные и многообразные (рис. 5):

- ретроэндоцитоз ЛПВП;
- экскреция ХС в мультиламеллярных везикулах типа липосом;
- синтез апо-Е и секреция ЛПВП, обогащенных ХС, связанного с **апо-Е**.

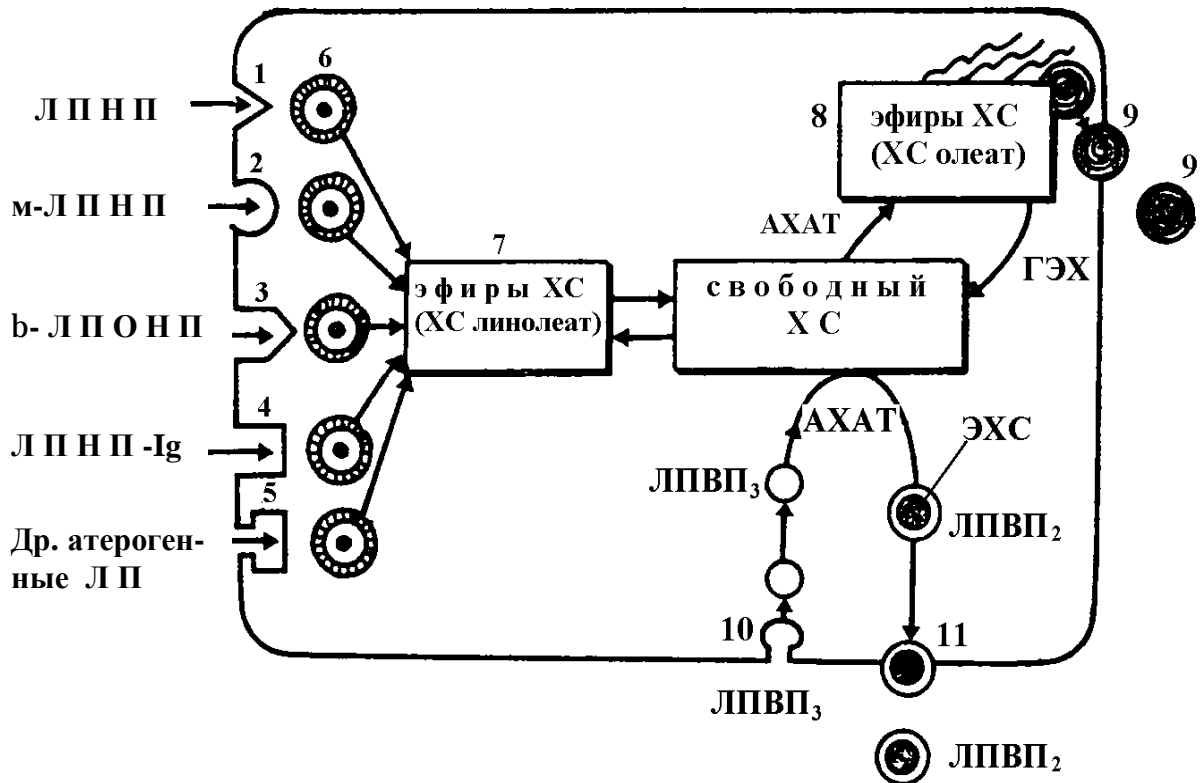


Рис. 5. Баланс ХС в макрофагах ( по В.С.Репину, В.Н.Смирнову, 1989).

1. ЛПНП – рецептор
2. скэвенджер-рецептор для модифицированных ЛПНП
3. рецептор для b-ЛПОНП
4. рецептор для комплексов ЛПНП-Ig
5. рецептор для других атерогенных ЛП, включая ЛП(a)
6. эндосома с ЛПНП-частицей
7. пул ХС и его эфиров в лизосомах
8. пул ХС в цитоплазме (липидные капли)
9. мультимеллярные везикулы с ЭХС
10. рецептор для ЛПВП<sub>3</sub>
11. ретроэндоцитоз ЛПВП<sub>2</sub>-частиц, обогащенных ЭХС

АХАТ - ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза

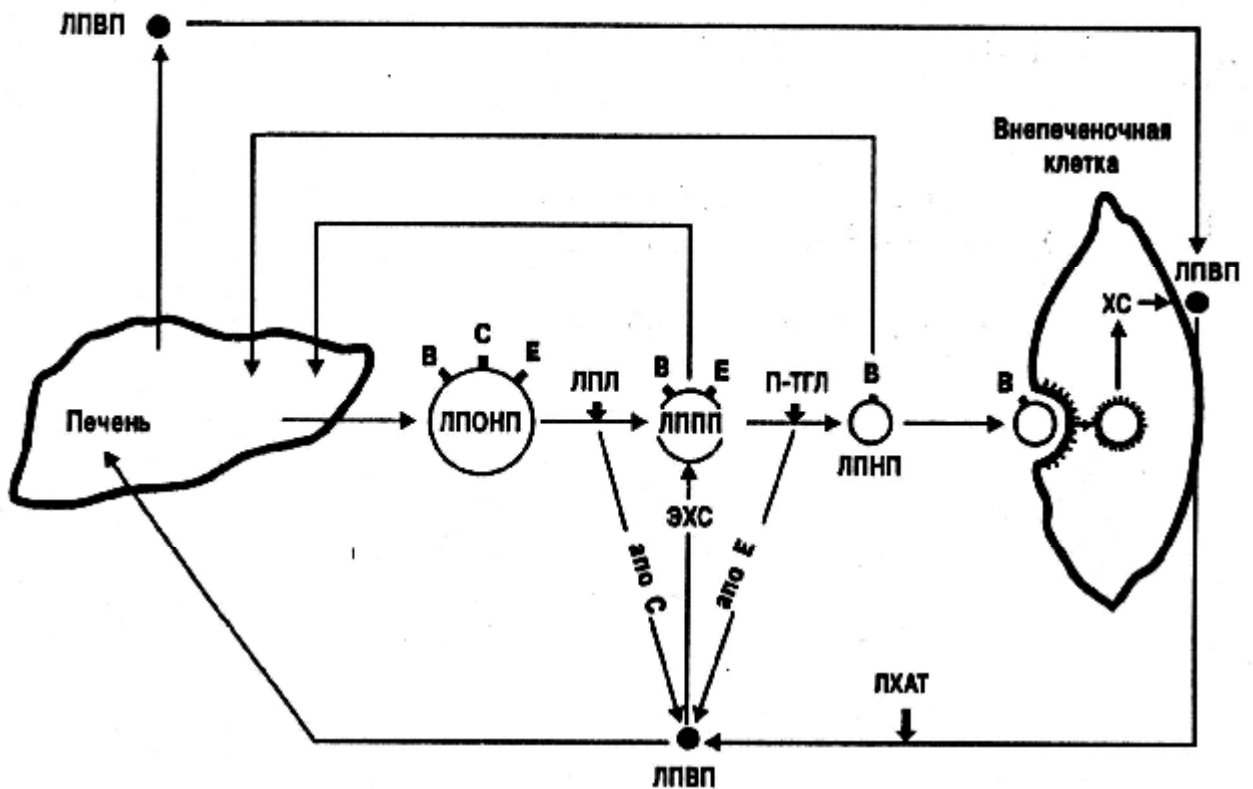
ГЭХ – гидролаза эфиров ХС

ЛПВП-частицы, обогащенные ХС и **апо-Е**, направляются в печень, где взаимодействуют с апо-В, Е-рецепторами, интернализуются и разрушаются. Таким образом, **апо-Е** выступает в роли *вектора*, направляющего частицы ЛПВП в печень для окисления содержащегося в них ХС. Доказано, что ХС ЛПВП является предпочтительным субстратом для образования в гепатоцитах желчных кислот.

Взаимодействие ЛПВП с гепатоцитами, по существу, завершает процесс «обратного» транспорта ХС в организме.

Таким образом, ЛПВП активно забирают ХС из ГМК, фибробластов, макрофагов, эндотелиальных клеток и направляют его в печень для окисления и удаления из организма.

Подводя итоги, можно констатировать, что существующие в норме механизмы регуляции доставки и удаления ХС достаточно эффективно поддерживают ХС гомеостаз отдельной клетки и целостного организма (рис. 6).



**Рис. 6.** Транспорт ХС липопротеинами различных классов из печени в периферическую клетку и обратно. В, С, Е – соответствующие апопротеины (по А.Н.Климову, Н.Г.Никульчевой, 1995).

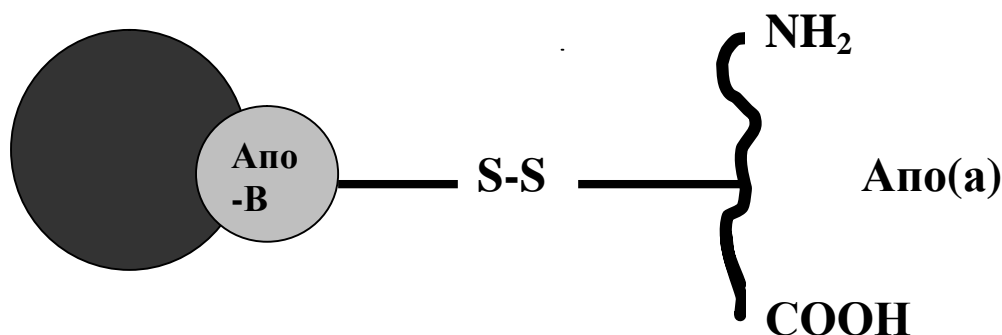
Генетические дефекты в данных системах могут быть причиной наследственных гиперхолестеринемий или дислиппротеинемий (ДЛП), ведущих к развитию атеросклероза. Однако частота встречаемости наследственных дефектов транспорта ХС не очень высока, в то время как сам атеросклероз распространен практически среди всей человеческой популяции в развитых странах мира. Каковы могут быть причины развития атеросклероза у лиц, не имеющих каких-либо генетических аномалий?



Для того чтобы попытаться ответить на этот вопрос, необходимо уточнить, какие именно ЛП могут быть отнесены к т.н. «атерогенным», способным вызывать ДЛП и атеросклероз.

### 7. Патологические ЛП

1.  **$\beta$ -ЛПОНП.** При некоторых нарушениях ЛП обмена в крови у человека и некоторых животных обнаруживаются  $\beta$ -ЛПОНП или флотирующие  $\beta$ -ЛП. В частности,  $\beta$ -ЛПОНП появляются у экспериментальных кроликов, содержащихся на высокохолестериновой диете, а также у человека при III-ем типе ДЛП. Это – самостоятельная фракция ЛП, близкая по свойствам к ЛП промежуточной плотности, но отличающаяся от последних большей насыщенностью ХС, апо-Е-1 и путями катаболизма. Эти ЛП не превращаются в ЛПНП под действием печеночной липазы, как нормальные ЛП промежуточной плотности. Предполагается, что в результате структурных изменений они утрачивают сродство к этому ферменту и поэтому длительно циркулируют в крови. На макрофагах имеются специфические рецепторы к  $\beta$ -ЛПОНП, в результате взаимодействия с которыми происходит их проникновение в клетку, однако этот процесс **не регулируется** по механизму обратной связи, поэтому макрофаги трансформируются в пенистые клетки, характерные для атеросклеротического процесса.
2. **ЛПВП<sub>ХС</sub>.** Эта фракция ЛПВП появляется у экспериментальных кроликов, находящихся на ХС диете, а также у людей, потребляющих пищу, богатую ХС. Это – фракция ЛПВП, перегруженных ХС, в результате чего они утрачивают способность к акцепции и обратному транспорту ХС от мембран периферических клеток в печень. Данные ЛП, таким образом, лишены антиатерогенных свойств.
3. Разновидность ЛП, обозначаемая как **ЛП-Х.** Эти ЛП появляются в крови при заболеваниях печени, сопровождающихся застоем желчи и желтухой. ЛП-Х имеют плотность, близкую к ЛПНП. Эти частицы имеют дисковидную форму, легко слипаются, образуя «монетные столбики». Благодаря своей высокой жесткости они способствуют повышению вязкости крови. Атерогенность этих ЛП в настоящее время является предметом обсуждения.
4. Липопротеин(а), **ЛП(а)**, в англоязычной литературе - Lp(a). ЛП(а) – своеобразный липид-белковый комплекс, относящийся к апо-В-содержащим ЛП, или к ЛП, богатым ХС. ЛП(а) представляют собой сферические частицы, флотирующие при центрифугировании между ЛПНП и ЛПВП. По физико-химическим свойствам, химическому составу и особенностям катаболизма ЛП(а) отличается от ЛПНП. В отличие от ЛПНП, ЛП(а) имеет уникальный состав белковой компоненты, в частности, он содержит **апопротеин (а)** – высокогликозилированный полипептид, соединенный с апо-В дисульфидным мостиком (см. рис.7).



**Рис. 7. Структура ЛП(а). Апо (а) – полипептид, соединенный с апо-В дисульфидным мостиком ( по A.Scavu et al., 1987).**

На долю апо(а) приходится 20% массы белка, на долю апо-В – около 65% и на долю необычного для ЛП белка – альбумина – около 15%. Обнаружено близкое структурное сходство апо(а) с плазминогеном – одним из факторов свертывания крови. В настоящее время точно не установлены места синтеза и катаболизма ЛП(а). Частичная деградация этих ЛП происходит путем их связывания с апо-В, E-рецепторами.

Один из наиболее важных аспектов изучения этих ЛП – их роль в развитии атеросклероза. На основании эпидемиологических исследований удалось установить четкую связь между повышенной концентрацией ЛП(а) в крови и развитием коронарного атеросклероза с инфарктом миокарда. Повышенный уровень ЛП(а) определяется более чем у половины пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Особенно высок уровень этого ЛП у больных, перенесших инсульт. Считается, что **20-30 мг/дл** является предельной концентрацией ЛП(а) для здорового человека, превышение этого уровня рассматривается как патология. Важным является то, что повышенный уровень ЛП(а) в крови практически не снижается при применении известных в настоящее время гиполипидемических препаратов.

ЛП(а) обнаружены в местах поражения сосудов, причем отложения апо(а) располагаются, главным образом, внеклеточно и в участках скопления фибриногена, что подтверждает связь ЛП(а) со свертывающей системой крови. Атерогенность ЛП(а) может быть обусловлена следующими факторами:

- Апо(а), соединенный с апо-В, задерживает деградацию и удаление ЛП(а) из кровотока через классический рецепторный путь, способствуя более длительной циркуляции в крови, их модификации и поступления в клетки путем нерегулируемого эндоцитоза.
- Апо(а), конкурируя с плазминогеном за места связывания на фибрине, ингибирует фибринолиз и тем самым способствует тромбообразованию.

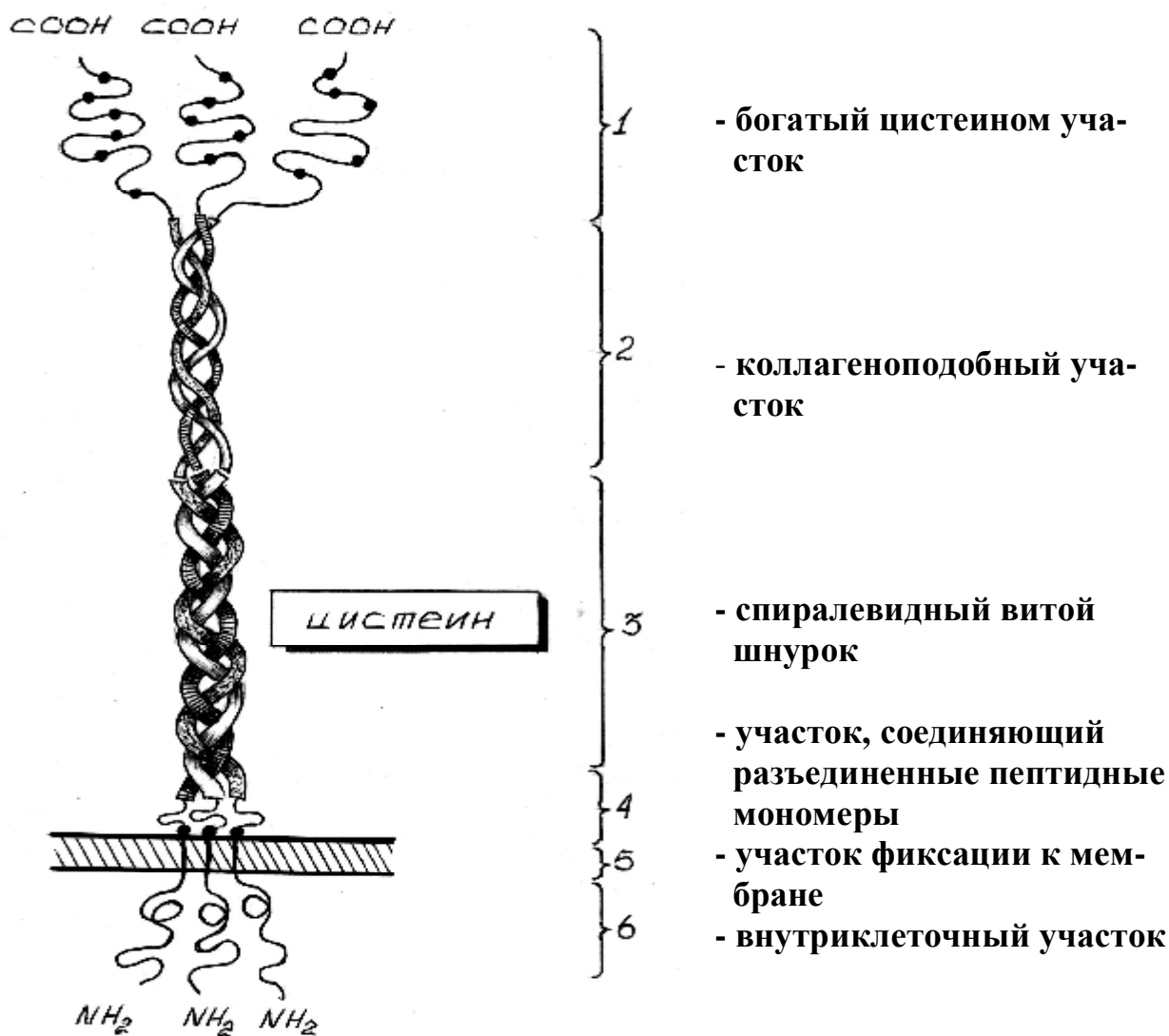
- ЛП(а) или очищенный апо(а) стимулирует рост ГМК аорты человека в культуре ткани. Поскольку пролиферация ГМК является одним из важнейших клеточных механизмов развития атеросклероза, предполагается, что ЛП(а) таким образом способствуют развитию атеросклеротической бляшки.

Популяционные исследования, проведенные в различных регионах мира показали, что повышение уровня ЛП(а) в крови представляет собой самостоятельный и независимый фактор риска ИБС – наиболее частого и тяжелого клинического проявления атеросклероза.

## **8. Модифицированные липопротеины**

Модифицированные ЛП образуются в организме из нормально синтезированных и секретированных в кровь ЛП. Причиной их модификации могут быть выброс клетками свободных радикалов и продуктов ПОЛ, повышенная концентрация в крови, межклеточной жидкости и ***сосудистой стенке*** некоторых метаболитов (например, глюкозы), а также ферментов различного спектра действия. Важно отметить, что модифицированные ЛП образуются также и ***при замедлении скорости деградации нативных ЛПНП***, например: ***нарушение рецепторного захвата ЛПНП® снижение скорости катаболизма ЛПНП и удлинение времени их циркуляции ® воздействие метаболитов, продуктов ПОЛ и различных ферментов® модификация (= приобретение атерогенности) ЛПНП.***

Возникновение концепции модифицированных ЛП относится к концу 70-х – началу 80-х годов и тесно связано с открытием специфических клеточных рецепторов к ним. Эксперименты, проведенные на обезьянах и крысах, показали, что если животным ввести внутривенно ЛПНП с блокированными лизиновыми и аргининовыми остатками, которые не распознаются апо В, Е-рецепторами, то такие химически модифицированные ЛП все равно удаляются из кровотока и, во многих случаях быстрее нативных [Mahley R. Et al., 1980]. Это послужило основанием предположить, что наряду, с классическим рецепторным путем удаления ЛПНП из кровотока, должны быть и другие, одним из которых оказался так называемый ***скэвенджер-путь*** (дословно: путь уборки мусора), осуществляемый клетками РЭС. Предположение о наличии такого пути захвата и катаболизма ЛПНП было сделано М. Brown и соавт. (1979) на основании опытов, проведенных на культуре макрофагов с использованием химически модифицированных (ацетилированных) ЛПНП. Оказалось, что ацетилированные ЛПНП, почти нераспознаваемые апо-В, Е рецепторами фибробластов, активно захватывались макрофагами, причем в макрофагальных клетках происходило значительное накопление ЭХС. Последующие исследования позволили установить, что захват модифицированных ЛПНП также осуществляется при участии рецепторов, но другой природы, которые стали называть ***скэвенджер-рецепторами***, или ацетил-ЛПНП-рецепторами. Помимо макрофагов, скэвенджер-рецепторы имеют и другие клетки РЭС: звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки печени), ретикулярные клетки селезенки и ***эндотелиальные клетки сосудов.***



**Рис. 8.** Схематическая модель бычьего скэвенджер-рецептора (по Т. Kodama et al., 1990).

Недавно, благодаря многолетним исследованиям четырех лабораторий в США, удалось выделить в чистом виде скэвенджер-рецептор и установить его первичную структуру. Скэвенджер-рецептор представляет собой полипептидный тример, каждый мономер которого состоит из 453 аа и характеризуется высокой степенью гликозилирования. Рецептор распознает как конформацию лиганда, так и его заряд (многие химически модифицированные ЛПНП имеют избыточный отрицательный заряд благодаря блокированию положительно заряженных аминокрупп лизина, либо-присоединению дополнительных карбоксильных групп).

Структура скэвенджер-рецептора представлена на рис. 8. Важными участками рецептора, выполняющими функцию взаимодействия с лигандом, являются богатый цистеином (1) и коллагеноподобный (2) домены; последний по своей трехнитчатой правозакрученной спирали и аминокислотной последовательности напоминает фиброзный коллаген. Выяснилось, что и сам коллаген обладает способностью связывать перекисно-модифицированные ЛПНП.

Вероятно, именно по этой причине они откладываются в богатых коллагеном тканях – сухожилиях, коже и развивающихся атеросклеротических поражениях.

**Особенностью скэвенджер-захвата** является то, что поступление модифицированных ЛП таким путем в клетку не регулируется или слабо регулируется *по механизму отрицательной обратной связи*. Содержание ХС в клетке при этом линейно нарастает в зависимости от концентрации в окружающей среде ЛП, содержащих ХС. Несмотря на то, что поступление ХС в клетку путем скэвенджер-захвата подавляет синтез собственно стерина, а также образование апо-В-Е рецепторов, это не спасает клетку от накопления в ней значительных количеств ХС, преимущественно в виде эфиров и, в меньшей степени, в виде свободного ХС и кристаллов моногидрата. С помощью скэвенджер-рецепторов осуществляется захват и других химически модифицированных ЛПНП (сукцинизированных, ацетоацетилированных, обработанных малоновым диальдегидом и др.), а также ЛПНП, подвергнутых перекисидации. Помимо скэвенджер и классических апо-В,Е и ЛПВП-рецепторов, макрофаги имеют и ряд других рецепторов (рис. 5), в частности:

- Рецепторы к  $\beta$ -ЛПОНП;
- Рецепторы к декстран-сульфату, которые взаимодействуют с комплексом ЛПНП-гликозаминогликан;
- Рецепторы к  $F_c$  –фрагменту Ig и к  $C_3$ -компоненту комплемента, с помощью которых макрофаги могут захватывать иммунные комплексы, включающие апо-В-содержащие ЛП (ЛПНП) в качестве антигена.

Таким образом, макрофаги, имея большой набор рецепторов, могут связывать, интернализировать и разрушать как нативные, так и различным образом модифицированные ЛП. **Захват нативных ЛП** происходит при участии **классических апо-В,Е-рецепторов**, и этот тип захвата никогда не сопровождается накоплением ЭХС в клетке.

**Захват модифицированных ЛП** протекает по типу **скэвенджер-захвата** и **сопровождается накоплением в клетке ЭХС** и трансформацией макрофагальной клетки в «пенистую». Последняя представляет собой клетку, «нафаршированную» липидными вакуолями, содержащими ЭХС. Факт значительного накопления ЭХС в макрофагах и трансформации этих клеток в пенистые при захвате модифицированных ЛПНП позволил сделать вывод, имеющий большое теоретическое и практическое значение: *ответственными за развитие атеросклеротического процесса являются не нативные, а модифицированные в организме человека ЛПНП. Именно такие ЛП должны рассматриваться как атерогенные*. Нативные ЛПНП, вопреки широко распространенному заблуждению, не относятся к атерогенным ЛП.

Атерогенность ЛПНП, выделенных из крови людей (как здоровых, так и больных атеросклерозом), можно определить в лабораторных условиях. Для этого производят инкубацию ЛПНП, предварительно помеченных радиоактивным йодом, с культурами фибробластов и мак-

рофагов. Если выделенные ЛПНП активно захватываются макрофагами и слабо – фибробластами, то они – атерогенны, если наоборот, то – нет.

### Основные разновидности модифицированных ЛП

1. **Гликозилированные ЛПНП и ЛПВП**, образующиеся в больших количествах при сахарном диабете. Гликозилирование ЛПНП приводит к *блокированию лизиновых остатков* апо-В, что нарушает их взаимодействие с В,Е-рецепторами, замедляет их катаболизм и ведет к развитию ДЛП и гиперхолестеринемии. Гликозилирование ЛПВП, напротив, ускоряет катаболизм этих частиц и снижает, тем самым их уровень в крови. Продукты превращения гликозилированных ЛП также способствуют развитию атеросклероза: повышают проницаемость эндотелия, усиливают адгезию на нем клеток крови, активируют хемотаксис моноцитов/макрофагов и пролиферацию ГМК в артериальной стенке.
2. **Перекисно-модифицированные ЛП**. Перекисно-модифицированные ЛП, образовавшиеся в результате активации ПОЛ, с участием моноцитов/макрофагов, эндотелиоцитов, ГМК и других клеток, характеризуются следующими признаками:
  - слабо распознаются В, Е-рецепторами и легко взаимодействуют со скэвенджер-рецепторами; при этом макрофаги быстро трансформируются в пенистые клетки;
  - в силу своей цитотоксичности легко повреждают эндотелиальный покров артерий;
  - ингибируют репарацию эндотелия;
  - стимулируют хемотаксис моноцитов в интиму.
3. **Аутоиммунные комплексы липопротеин-антитело**. Одной из причин образования антител к ЛП может служить их модификация (пероксидация, десиалирование, гликозилирование и т.д.) и приобретение ими аутоантигенных свойств. С этой точки зрения, атеросклероз представляет собой хронический иммуновоспалительный процесс, протекающий по типу гиперчувствительности замедленного типа, при котором антигенным стимулом служат перекисно-модифицированные ЛП. При этом различные цитокины – медиаторы иммунного ответа координируют клеточные взаимодействия в очаге атеросклеротического повреждения (А.Н. Климов, 1986).

Кроме перечисленных выше, в организме образуются также такие модифицированные формы ЛП как десиалированные ЛПНП, продукты ограниченного протеолиза ЛП, комплексы ЛПНП с гликозаминогликанами и агрегированные ЛП.

### Взаимодействие модифицированных ЛП с макрофагами

Среди клеток РЭС особую роль в захвате модифицированных ЛП и развитии атеросклероза играют моноциты/макрофаги. Появление в крови и последую-

шее проникновение в интиму модифицированных ЛПНП вызывает миграцию в артериальную стенку моноцитов крови, превращающихся в макрофаги. Миграцию моноцитов можно рассматривать как своеобразный ответ на «сигнал о помощи» со стороны клеток сосудистой стенки. В настоящее время установлена природа этого «сигнала»; это – различные хемотаксические факторы, стимулирующие миграцию моноцитов. В качестве таких факторов, образующихся в сосудистой стенке, могут выступать перекисно-модифицированные ЛПНП, тромбин, фибронектин, тромбоцитарный фактор роста, калликреин, фрагменты эластина и коллагена. Большая часть макрофагов, мигрировавшая в сосудистую стенку из крови, захватывает модифицированные ЛП, трансформируется в пенистые клетки и погибает. При этом в интимае накапливаются ЭХС и кристаллы моногидрата ХС. Очаговые скопления ХС приводят к развитию липидных пятен, а затем и атеросклеротических бляшек.

Таким образом, при ДЛП нормальная защитная функция макрофагов, направленная на захват и удаление из сосудистой стенки модифицированных (т.е., в той или иной степени, чужеродных) ЛП, превращается в реакцию, запускающую и усиливающую атеросклеротический процесс.

### **Взаимодействие модифицированных ЛП с эндотелием**

По отношению к ЛП плазмы крови эндотелий выполняет следующие функции: 1) является местом действия липопротеинлипазы; 2) участвует в катаболизме ЛПНП путем их взаимодействия с апо-В,Е- и скэвенджер-рецепторами; 3) прямо или косвенно участвует в накоплении ЛП в субэндотелиальном пространстве (интимае) при атеросклерозе.

Несмотря на то, что эндотелиальные клетки имеют на своей мембране скэвенджер-рецепторы и активно захватывают модифицированные ЛПНП, они никогда не накапливают в цитоплазме ЭХС и не трансформируются в подобие пенистых клеток. Вероятно, это обусловлено высокой ретроэндоцитозной активностью этих клеток, которая позволяет эффективно удалять избыток ЭХС. Кроме того, ХС из мембран эндотелиальных клеток откачивается и ЛПВП.

Однако при гиперхолестеринемии происходит заметное усиление везикулярного транспорта ЛП через эндотелиальные клетки в интиму. При этом клетки эндотелия активно захватывают как нормальные, так и модифицированные ЛПНП и **путем ретроэндоцитоза выводят эти ЛП из просвета сосуда в интиму**. Это сопровождается усиленным делением эндотелиальных клеток даже без повреждения целостности эндотелиального покрова. Вероятно, данная реакция эндотелия в условиях гиперхолестеринемии и связанного с ней ухудшения реологии крови является своеобразной «перестраховкой» (или гиперкомпенсацией) на случай возможного повреждения. Таким образом, повышение скорости пролиферации эндотелия способствует повышенному захвату делящимися клетками плазменных ЛП (нативных и модифицированных), а, следовательно, и липидной инфильтрации интимы. По мере дальнейшего прогрессирования процесса происходит по-

вреждение эндотелия, что еще больше стимулирует его репаративную регенерацию и связанный с ней захват различных ЛПНП.

### **Взаимодействие модифицированных ЛП с ГМК**

Хорошо известно, что одной из характерных морфологических черт атеросклероза является пролиферация ГМК в интимае. Ряд исследователей (в частности, авторы моноклональной теории) придает этому явлению ведущее значение в развитии атеросклероза. Другие – рассматривают ее как вторичную защитную реакцию в ответ на накопление в интимае ХС. В очаге атеросклеротического поражения развиваются три важнейших реакции со стороны ГМК: **1) миграция** в интиму; **2) их пролиферация** в интимае и **3) превращение** ГМК из сократительного типа клеток в **синтезирующий**.

**Миграция** ГМК из меди в интиму происходит под влиянием хемотаксических факторов, продуцируемых эндотелиальными клетками, макрофагами и фибробластами интимы. Стимуляторами выработки и секреции хемотаксических факторов для этих клеток служат модифицированные ЛП.

**Пролиферация** ГМК обусловлена действием различных факторов роста, в частности, тромбоцитарного фактора роста.

Мигрировавшие и пролиферирующие в интимае ГМК резко изменяют свои свойства и **превращаются** из нормальных клеток контрактильного типа в «метаболически активные» или **клетки «синтезирующего типа»**. Такие клетки способны синтезировать коллаген, эластин, гликозаминогликаны, т.е. соединительнотканый матрикс будущей атеросклеротической бляшки. Кроме того, ГМК синтезирующего типа секретируют хемотаксические факторы для моноцитов, а также свой собственный фактор роста, что значительно способствует прогрессированию атеросклеротической бляшки.

Взаимодействие нормальных ГМК и клеток синтезирующего типа с модифицированными ЛП существенно отличается. **Нормальные ГМК не имеют** на мембране **скэвенджер-рецепторов** и поэтому **не способны** захватывать или как-либо **взаимодействовать с модифицированными ЛП**.

Однако **ГМК синтезирующего типа**, несмотря на то, что они, как и нормальные ГМК, не имеют скэвенджер-рецепторов, **способны при взаимодействии с модифицированными ЛПНП, накапливать ЭХС** в цитоплазме, напоминая при микроскопии пенистые клетки.

Суммируя приведенные выше, а также и другие данные, можно представить основные клеточные механизмы развития атеросклеротического процесса в виде следующей таблицы.



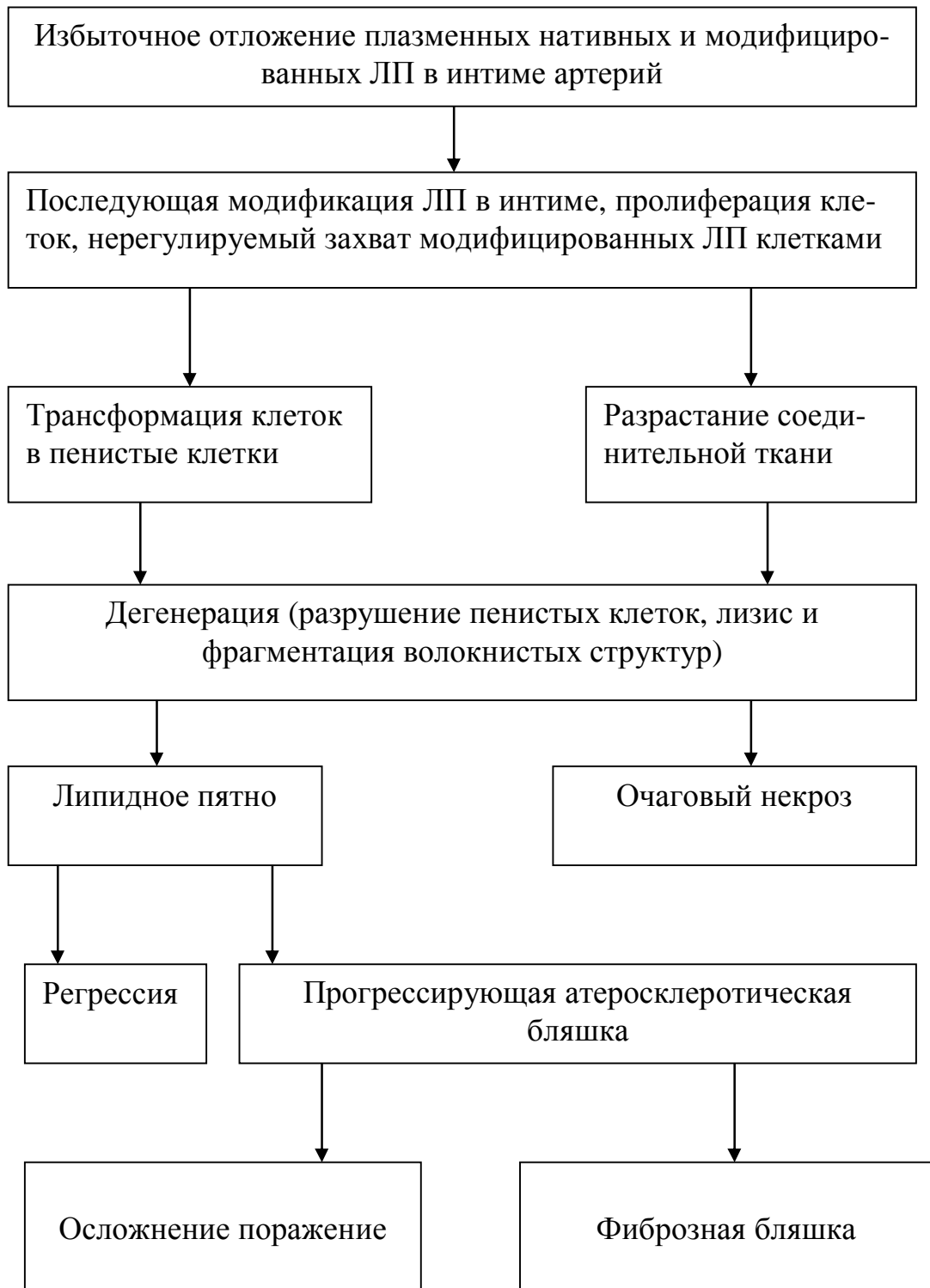
Таблица 2

## Молекулярно-клеточные взаимодействия в атерогенезе

Кровь	Сосудистая стенка
Атерогенные ЛП: Патологические и Модифицированные	<p>Потеря атромбогенности эндотелия → адгезия тромбоцитов</p> <p>Снижение секреции ЭРФ → адгезия на эндотелии тромбоцитов и моноцитов.</p> <p>Секреция эндотелием моноцитарного хемотаксического фактора и фактора роста → адгезия моноцитов, миграция и пролиферация ГМК.</p> <p>Повышение проницаемости эндотелиального покрова, отек субэндотелиального слоя.</p> <p>Некротические изменения участков эндотелия, секреция факторов роста, усиление репаративной регенерации и захвата атерогенных ЛП .</p> <p>Накопление липидов в макрофагах и ГМК → пенистые клетки.</p> <p>Стимуляция макрофагов и лимфоцитов → секреция цитокинов → клеточные реакции интимы.</p>
Моноциты	<p>Адгезия на эндотелии и проникновение в интиму.</p> <p>Связывание ЛПНП на поверхности эндотелия и проникновение их в интиму.</p> <p>Накопление липидов → пенистые клетки.</p> <p>Выделение ферментов (коллагеназа и эластаза) → расщепление межклеточного вещества интимы.</p> <p>Секреция монокинов → дальнейшая адгезия моноцитов на эндотелии, рост и пролиферация ГМК и фибробластов, изменение фенотипа ГМК (превращение в клетки синтезирующего типа).</p>
Тромбоциты	<p>Адгезия на эндотелии:</p> <p>Связывание и модификация ЛП на поверхности эндотелия.</p> <p>Экспрессия специфических белков.</p> <p>Дальнейшая адгезия тромбоцитов; стимуляция эндотелиоцитоза → накопление липидов в макрофагах →</p> <p>→ Пенистые клетки; выделение фактора роста →</p> <p>Миграция и пролиферация ГМК, изменение фенотипа ГМК (превращение в клетки синтезирующего типа).</p>

Патогенез ранних морфологических изменений в сосудистой стенке при атеросклерозе представлен на схеме 2. (по В.А. Нагорневу, 1988 г.).

Схема 2.



## 9 ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Атеросклероз – мультифакторное заболевание, возникновение которого связано с многими факторами риска. Большинство кардиологов разделяют все факторы риска атеросклероза на **управляемые** и **неуправляемые**. Данный подход позволяет не просто констатировать наличие тех или иных факторов риска в целой популяции, но и осуществлять, по возможности, коррекцию конкретных факторов риска у конкретного индивидуума.

К **неуправляемым** факторам риска относят:

- Возраст
- Пол
- Наследственность

К **управляемым** факторам риска относят:

- Нерациональное питание с высоким содержанием животных жиров
- Артериальная гипертензия
- Ожирение
- Курение
- Интоксикация
- Множественные психо-эмоциональные стрессы
- Гиподинамия
- Гипофункция щитовидной железы, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и т.д.

Несмотря на наличие множества факторов риска, все они в той или иной степени вызывают главное нарушение, являющееся ведущей причиной развития атеросклероза – атерогенную **дислипопроотеинемию (ДЛП)**. Таким образом, ДЛП является не фактором риска атеросклероза, а фактором, непосредственно обуславливающим развитие этого заболевания.

## 10. ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Под термином «дислипопроотеинемии» (ДЛП) понимают изменения в содержании ЛП в плазме крови, характеризующиеся их повышением, снижением или практически полным отсутствием. Сюда же относят случаи появления в крови необычных или патологических ЛП. Таким образом, понятие ДЛП охватывает все разновидности изменения уровня ЛП в крови. Более узким термином является гиперлипопроотеинемия, отражающая увеличение содержания какого-либо класса ЛП в крови.

Первую классификацию ДЛП в 1967 г. предложил Д. Фредриксон, а в 1970г. ее одобрила ВОЗ. Классификация ДЛП по ВОЗ и характеристика клинических проявлений различных ДЛП представлены в таблицах.

**Классификация дислиппротеинемий  
(ВОЗ, 1970)**

<b>Тип ДЛП</b>	<b>Холестерин плазмы</b>	<b>Холестерин ЛПНП</b>	<b>Триглицериды плазмы</b>	<b>Нарушения уровня липопротеинов</b>
I	Повышен	Понижен или в норме	Повышены	Избыток хиломикрон
II <sub>a</sub>	Повышен или в норме	Повышен	В норме	Избыток ЛПНП
II <sub>b</sub>	Повышен	Повышен	Повышены	Избыток ЛПНП и ЛПОНП
III	Повышен	Понижен или в норме	Повышены	Избыток ремнантов хиломикрон и ЛППП
IV	Повышен или в норме	В норме	Повышены	Избыток ЛПОНП
V	Повышен	В норме	Повышены	Избыток хиломикрон и ЛПОНП

**Клиническая характеристика дислиппротеинемий**

<b>Тип ДЛП</b>	<b>Клинические проявления</b>
I	Приступы болей в животе, панкреатит, гепато-спленомегалия, кожные ксантомы, липемия ретины. Первичные проявляются в детском возрасте. Риск развития атеросклероза не выше, чем в общей популяции
II.	Сухожильные и кожные ксантомы резко выражены, ксантелазмы, липидная дуга роговицы. Высокий риск развития атеросклеротических поражений аорты, коронарных сосудов, клапанов сердца. Первичные проявляются в детском возрасте.
III.	Кожные и сухожильные ксантомы желтого или оранжевого цвета, ксантелазмы, липидная дуга роговицы, иногда острый панкреатит. Высокий риск развития атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий. Часто сопутствует ожирение, сахарный диабет, гиперурикемия. Первичные проявляются в 20-30 лет у мужчин и 30-45 лет у женщин

IV.	Иногда ксантомы, липидная дуга роговицы, острый панкреатит. Часто сопутствуют ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гиперурикемия, артериальная гипертензия. Повышен риск развития коронарного атеросклероза.
V.	Те же, что и при I типе, но возникают у взрослых и очень редко в детстве. Сопутствующие – сахарный диабет, подагра, артериальная гипертензия. Риск развития атеросклероза не выше, чем в общей популяции

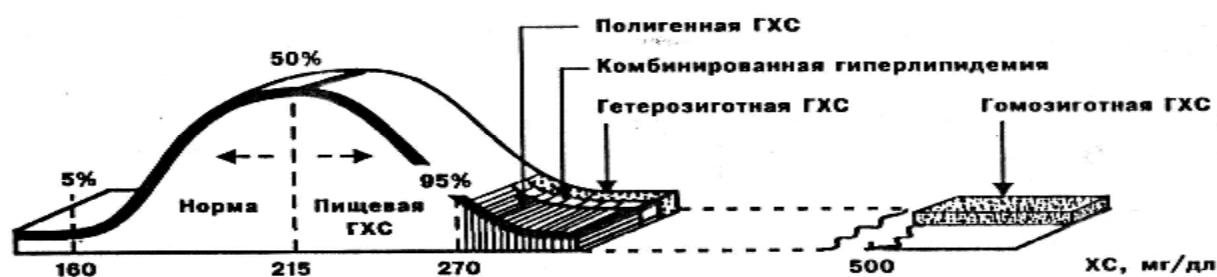
Таблица 5

### Этиологические факторы дислиппротеинемий

Тип ГЛП	Первичные	Вторичные
I.	Семейная гиперхиломикронемия дефицит липопротеинлипазы дефицит апо-С-II ингибитор липопротеинлипазы	Сахарный диабет, панкреатит, парапротеинозы, системная красная волчанка
II.	Семейная гиперхолестеринемия (II <sub>a</sub> ) Семейная комбинированная Гиперхолестеринемия (II <sub>b</sub> ) дефицит рецепторов ЛПНП Полигенная гиперхолестеринемия	Избыточное потребление холестерина и насыщенных ЖК, гипотиреоз, нефротический синдром, миелома, порфирия, прием андрогенных стероидов в высоких дозах
III.	Семейная дисбеталипопротеинемия Мутантный аллель апо-E	Гипотиреоз, сахарный диабет, ожирение, парапротеинозы
IV.	Семейная комбинированная гиперлипидемия Семейная гипертриглицеридемия	Сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз, подагра, нефротический синдром, парапротеинозы, злоупотребление алкоголем, прием кортикостероидов и противозачаточных таблеток, содержащих эстрогены
V.	Семейная гипертриглицеридемия дефицит Апо С – II	Сахарный диабет, нефротический синдром, подагра, миелома, злоупотребление алкоголем, прием тиазидовых диуретиков, бета-адреноблокаторов, противозачаточных таблеток

Современная классификация ДЛП отражает *основные причины* возникновения ДЛП. Согласно ей, ДЛП подразделяются на первичные и вторичные. В свою очередь, первичные ДЛП бывают: а) наследственно обусловленные (5-7%) и б) обусловленные факторами внешней среды (питанием) (более 90%). Вторичные ДЛП представляют нарушения ЛП-обмена, возникающие вследствие различных соматических заболеваний (сахарный диабет, нефротический синдром и т.д.). Подробный перечень основных этиологических факторов первичных и вторичных ДЛП представлен в таблице 5.

Наибольший вклад в возникновение первичных ДЛП вносит фактор питания: он обуславливает более 90% первичных ДЛП в популяции (рис.9).



**Рис. 9. Процентное распределение содержания ХС в крови и распространенность различных типов гиперхолестеринемии (ГХС) в популяции (по А.Н.Климову, Н.Г.Никульчевой, 1995).**

Питание современного человека в развитых странах имеет три важнейших компонента атерогенности:

- Избыток ХС
- Избыток насыщенных жиров
- Избыток калорий.

Эпидемиологические исследования, проведенные в крупных выборках населения семи стран (Голландия, Греция, Италия, США, Финляндия, Югославия и Япония) показали, что уровень ХС плазмы крови людей четко коррелирует с распространенностью коронарного атеросклероза. В Югославии и Японии были выявлены изоляты с очень низким уровнем ХС плазмы крови (около 160 мг/дл или 4,16 ммоль/л) и рекордно низкой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (менее 5 случаев на 1000 населения за 10 лет). В Финляндии, где среднее содержание ХС в крови составляло 265 мг/дл или 6,89 ммоль/л, частота летальных инфарктов была в **14 (!)** раз выше, чем в упомянутых изолятах. Эти же исследования показали взаимосвязь пищевых привычек и частоты инфаркта миокарда. Установлено, что высокие показатели потребления мяса, яиц, животных жиров, преобладающие в США, странах средней Европы, коррелируют с почти повсеместной распространенностью атерогенных ДЛП, тогда как в азиатских и африканских странах, где преобладает употребление рыбы и растительной пищи, ДЛП практически не встречаются. Яркий пример роли пищевого ХС и насыщенных жиров в развитии ИБС приводится в недавнем исследовании судьбы двух групп японцев, проживающих в Японии и Калифорнии. У японцев, живущих на родине, где преобладает рыбно-растительная диета, содержание ХС в крови оказалось минимальным – около 180 мг/дл (4,68 ммоль/л). У ка-

лифорнийских японцев, перешедших на местный образ питания, уровень ХС в крови был максимальным — 228 мг/дл (5,92 ммоль/л). Смертность от инфаркта миокарда у японцев в Калифорнии была в 3 раза выше, чем в Японии.

## 11. Оценка показателей липидного обмена.

По данным экспертов Национального института здравоохранения США и Европейской комиссии по атеросклерозу, верхней допустимой нормой содержания общего ХС в крови является **200 мг/дл (5,2 ммоль/л)**. Это соответствует содержанию ХС ЛПНП 155 мг/дл (4,03 ммоль/л). При этом сохраняется **нулевой баланс ХС в сосудистой стенке**. Превышение этой границы сопровождается накоплением ХС в сосудистой стенке. Однако более корректно оценивать риск развития атеросклероза можно не по общему содержанию ХС в крови, а по его распределению между фракциями ЛПОНП+ЛПНП и ЛПВП. Наиболее информативным оказался ХС индекс атерогенности, предложенный А.Н. Климовым.

$$K_{\text{ХС}} = \frac{\text{ХС ЛПНП} + \text{ХС ЛПОНП}}{\text{ХС ЛПВП}} \quad \text{или}$$

$$K_{\text{ХС}} = \frac{\text{ХС общий} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Расчет данного коэффициента нашло широкое применение в клинической практике благодаря его информативности и легкости определения общего ХС и ХС ЛПВП. У здоровых лиц этот коэффициент **не превышает 3-3,5**. У больных ИБС величина коэффициента достигает 5-6 и более. Чем выше коэффициент, тем выше риск возникновения и тяжесть заболевания.

Для более полной оценки состояния липидного обмена определяют следующие показатели (см. таблицу 6).

Таблица 6

### **Нормальные показатели липидограммы**

<b>Показатель</b>	<b>Норма</b>
Общие липиды	4,0 - 8,0 г/л
Триглицериды	0,50 - 2,10 ммоль/л
ЛПВП	0,9 – 1,9 ммоль/л
ЛПНП	Менее 2,2 ммоль/л
ХС ЛПВП	Больше 0,9 ммоль/л
ХС ЛПНП	Менее 4,9 ммоль/л
Коэффициент атерогенности	Менее 3,5
Общий ХС	Менее 5,2 ммоль/л

В зависимости от уровня общего ХС и ТГ в крови выделяют четыре группы лиц с нормальным, умеренно-повышенным, повышенным и высоким уровнем данных показателей. Выделение указанных групп населения позволяет осуществлять дифференцированный подход к диагностике, диетической и медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена.

Европейское общество по изучению атеросклероза рекомендует следующие критерии оценки уровня ХС и ТГ в крови:

Таблица 7

Уровень	ХС ммоль/л (мг/дл)	ТГ ммоль/л (мг/дл)
1. нормальный	<5,2 (<200)	<2,3 (<200)
2. умеренно-повышенный	5,2-6,5 (200-250)	2,3-2,8 (200-250)
3. повышенный	6,5-7,8 (250-300)	2,8-3,4 (250-300)
4. высокий	>7,8 (>300)	>3,4 (>300)

## **12. Принципы коррекции дислипидемий.**

Коррекция нарушений липидного обмена сводится к диетическим рекомендациям и лекарственной терапии.

- Лица с **умеренно-повышенный уровень** липидов в крови нуждаются только в соблюдении диеты.
- При **повышенном уровне** липидов осуществляется оценка и коррекция не только питания, но и других управляемых факторов риска, при необходимости назначают лекарственную терапию.
- При **высоком уровне** липидов в крови необходима точная диагностика типа ДЛП, оценка и коррекция всех (включая питание) факторов риска и лекарственная терапия.

### **Диетическая коррекция ДЛП**

Европейская ассоциация экспертов сформулировала семь «золотых» правил питания, которые помогают значительно снизить заболеваемость атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями:

1. Уменьшить на 10% общее потребление жиров.
2. Резко уменьшить в рационе насыщенные жиры (животные жиры, масло, сливки, сыр, яйца, мясо).
3. Увеличить потребление продуктов, богатых полиненасыщенными ( $\omega$ -3) жирными кислотами (растительные масла, рыба и морепродукты).
4. Увеличить в рационе долю клетчатки и сложных углеводов (овощи, фрукты, крупы).
5. Заменить в домашнем приготовлении пищи сливочное масло и маргарин на растительное масло.
6. Резко уменьшить потребление продуктов, богатых холестерином.
7. Значительно снизить количество поваренной соли в рационе питания.



## Лекарственная коррекция ДЛП

Таблица 8

### Наиболее широко применяемые и эффективные гиполипидемические препараты

Название препаратов	Первичный эффект	Влияние на уровень липидов и ЛП крови				
		ХС	ТГ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Статины (ловастатин и др.)	Угнетение синтеза ХС	↓↓↓	↓	↓	↓↓↓	↑
Секвестранты желчных кислот (холестирамин и др.)	Активация Катаболизма ЛПНП в Печени	↓↓↓	↑	↑	↓↓	-
Фибраты (клофибрат и др.)	Активация Катаболизма ЛПОНП	↓	↓↓	↓↓↓	↓	↑
Никотиновая кислота, ее производные	Угнетение Образования ЛПОНП	↓	↓↓	↓↓	↓	↑
Пробукол	Ускорение катаболизма ХС Антиоксидантное Действие	↓	- или ↑	- или ↑	↓	↓
Эссенциальные фосфолипиды (липостабил)	Активация Катаболизма ЛПНП и Образования ЛПВП. Нормализующее влияние на структуру мембран	↓	↓	↓	↓	↑

Коррекция обмена липидов и ЛП должна проводиться в несколько этапов.

Первый этап – назначение соответствующей диеты, направленной как на нормализацию массы тела, так и на коррекцию уровня липидов. Важное место среди диетических мероприятий занимает ограничение приема ХС с пищей: при наследственных формах гиперхолестеринемии суточное поступление не должно превышать 100 мг, в остальных случаях – не превышать 300 мг.

В случае сохранения повышенного уровня липидов в крови необходима специфическая лекарственная терапия (второй этап), характер которой зависит от

вида ДЛП. Так, при гиперхолестеринемии назначают статины, секвестранты желчных кислот, пробукол; при гипертриглицеридемии – фибраты, никотиновую кислоту и ее производные.

Подобная тактика в большинстве случаев позволяет не только снизить уровни ХС и ТГ в крови, но и ослабить прогрессирование атеросклероза, а иногда – добиться частичной регрессии заболевания.

### **Нелекарственные подходы к коррекции гиперхолестеринемии**

1. Экстракорпоральное удаление атерогенных апо-В-содержащих ЛП или аферез ЛПНП. Чаще всего данный метод используют для снижения уровня ХС и ЛПНП у больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. С помощью этого метода осуществляется селективное удаление только апо-В-содержащих ЛП. Принцип метода заключается в пропускании крови пациента через специальную колонку, содержащую поли- или моноклональные антитела к апо-В, благодаря чему происходит сорбция ЛПНП. За одну процедуру можно удалить более 10 г ХС. Процедуры афереза ЛПНП необходимо периодически повторять. Эффективность терапии возрастает при одновременном назначении гиполипидемических препаратов. В ряде случаев при аферезе ЛПНП происходит снижение содержания в крови и ЛП(а), что также повышает антиатерогенную эффективность метода.
2. Хирургическая коррекция. В отдельных случаях при семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, не поддающейся лечению с помощью диеты и лекарственных препаратов, применяют операцию частичного илеостунтирования. Суть операции состоит в выключении большей части подвздошной кишки (до 200 см) из активного пищеварения путем наложения анастомоза между ее проксимальным концом и начальным отделом толстой кишки. В результате такой операции снижается всасывание ХС и желчных кислот, что ускоряет катаболизм ХС в печени. Уровень общего ХС в крови снижается на 30-40% без существенного уменьшения ХС ЛПВП. Побочные эффекты операции: диарея, нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> и др. Операция не дает эффекта при гомозиготной гиперхолестеринемии.
 

Пересадка печени применяется при лечении больных с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. У таких больных пересаженная печень является единственным источником апо-В,Е-рецепторов. Гепатоциты с нормальными апо-В,Е-рецепторами осуществляют рецепторный захват ЛПНП и их катаболизм. Уровень ХС ЛПНП при этом снижется в несколько раз, а при одновременном применении статинов он достигает нормального.
3. Генно-инженерные подходы. Первые попытки генетической коррекции наследственного дефекта апо-В,Е-рецепторов осуществлены в США. Один из методов «доставки» гена апо-В,Е-рецептора в печень млекопитающих и человека следующий: проводят резекцию 15% печени пациента, удаленные гепатоциты выращивают в условиях культивирования, затем с помощью рекомбинантных

ретровирусом в них переносят функционирующий ген апо-В,Е-рецептора, после чего эти клетки возвращают больному путем введения в воротную вену. Регенерация удаленной части печени способствует экспрессии гена. Эта схема уже апробирована на кроликах Watanabe, дефектных по гену апо-В,Е-рецептора. Введение этим кроликам нормального гена вызывало стойкий эффект снижения уровня ХС в крови на 30% на протяжении нескольких месяцев.

### **13. Тестовые вопросы для самоконтроля**

1. Перечислите пути поступления и удаления ХС из клетки.
2. Перечислите основные эффекты взаимодействия ЛПНП с апо-В,Е-рецепторами.
3. Дайте краткую характеристику основных разновидностей патологических и модифицированных ЛП.
4. Укажите основное последствие взаимодействия ЛПНП со скэвенджер-рецепторами.
5. Приведите классификацию ДЛП по Фредриксону .
6. Укажите основные этиологические факторы первичных и вторичных ДЛП. Какова наиболее часто встречающаяся причина атерогенной ДЛП в популяции?
7. Дайте клиничко-патогенетическую оценку различных уровней гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии на основании лабораторных критериев Европейской комиссии по атеросклерозу.
8. Перечислите основные принципы диетической коррекции ДЛП.
9. Перечислите основные принципы лекарственной коррекции различных типов ДЛП.
10. Укажите подходы к нелекарственной коррекции ДЛП.

### **14. Литература**

#### **Основная:**

1. Патологическая физиология. / Под ред. Н.Н. Зайко. Элиста: АОЗГ Эсен, 1994. – С. 392-431.
2. Патологическая физиология. / Под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого. Томск: Изд. Томского университета, 1994. – С. 317-324.
3. Патологическая физиология. / Под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць. Киев: Логос, 1996. – С. 426-436.

#### **Дополнительная**

1. Дзизинский А.А. Атеросклероз. М.: Медицина, 1997. – 386 с.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. (Учебник пособие для студентов медицинских ВУЗов) - Спб., ЭЛБИ, 2000. - 688 с.

3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеины и атеросклероз. – Спб.: Питер Пресс, 1995. – 304 с.
4. Литвинов А.В. Норма в медицинской практике. – М.: Медицина, 1999. – 144 с.
5. Митьковская Н.П., Курченкова В.И., Бельская Е.С., Болотина Н.Г. Клинические аспекты атеросклероза. Учебное издание. Минск: ротап rint МГМИ, 1999. – 44 с.
6. Нагорнев В.А. Кинетика клеточных элементов сосудистой стенки при атеросклерозе // *Арх. патол.* - 1988. - № 10. - С. 86-95.
7. Оганов Р.Г. Факторы риска атеросклероза и ишемической болезни сердца. Вопросы профилактики. В кн.: *Болезни сердца и сосудов.* / Под ред. Е.И.Чазова. М.: Медицина, 1992. - Т.2.– С.155-177.
8. Репин В.С. Атеросклероз. В кн.: *Болезни сердца и сосудов.* / Под ред. Е.И.Чазова. М.: Медицина, 1992. - Т.2. – С.136-155.
9. Репин В.С. Современные молекулярно-клеточные доказательства липопротеидной теории атеросклероза. М.: Изд. ВНИИ ММТИ, 1987. –87 с.
10. Репин В.С., Смирнов В.Н. Фундаментальные науки против атеросклероза. Обзорная информация. М.: НПО “Союзмединформ”, 1989. – 71 с.
11. Таганович А.Д. Основы структуры и метаболизм липопротеинов плазмы крови. Учебное пособие. Минск: Ротап rint МГМИ, 1994. – 42 с.
12. Холестериноз / Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. – М.: Медицина, 1983. – 352 с.
13. Community prevention and control of cardiovascular diseases // Report of a WHO expert Committee: Geneva: WHO, 1986. – 62 p.
14. Goldstein J.L., Brown M.S. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA-reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol // *J.Lipid Res.* – 1984. – Vol.25. – P.1450-1461.
15. Kodama T., Freeman M., Rohrer L. et al. Type I macrophage scavenger receptor contains  $\alpha$ -helican and collagen-like coiled coils // *Nature.* - 1990. - V. 343. - P.531-535.
16. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Melchior G.W., Innerarity T.L. Inhibition of receptor-mediated clearance of lysine and arginine-modified lipoproteins from the plasma of rats and monkeys // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1980. – Vol.77. – P.225-230.
17. Scanu A.M., Pfaffinger D., Fless G.M. The lipid-free apo B-100-apolipoprotein(a) complex derived from lipoprotein(a) is water soluble // *Circulation.* - 1987. - V. 76. - P. 116.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. Апо -	апопротеин
2. АХАТ -	ацил-КоА-холестерин - ацилтрансфераза
3. ГМГ-КоА-редуктаза -	гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза
4. ГМК -	гладкомышечная клетка
5. ДЛП -	дислипопротеинемия
6. ЛП(а) -	липопротеин(а)
7. ЛПВП -	липопротеины высокой плотности
8. ЛПНП -	липопротеины низкой плотности
9. ЛПОНП -	липопротеины очень низкой плотности
10.ЛП -	липопротеины
11.ЛХАТ -	лецитин: холестерин-ацилтрансфераза
12.ПОЛ -	перекисное окисление липидов
13.РЭС -	ретикуло-эндотелиальная система
14.ТГ -	триглицериды
15.ХС -	холестерин
16.ЭРФ -	эндотелиальный релаксирующий фактор (NO)
17.ЭХС -	эфиры холестерина