

В.П. Пішак
В.К. Тащук
І.Ф. Мецишен
К.Г. Тащук

ОБМІН ЛІПОПРОТЕЇНІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: холестерол, ліпідні порушення, атеросклероз, інфаркт міокарда.

Резюме. У статті представлений сучасний погляд на ліпідну конценцію розвитку атеросклерозу та роль порушень ліпідної ланки гомеостазу у формуванні гострих коронарних катастроф.

Обмін ліпопротеїнів. Кількість та типи ліпідів у плазмі крові людини є метаболітично детермінованими і коливаються залежно від харчових звичок. У плазмі крові ліпіди споріднені з білками (апопротеїнами, апо-білками) у вигляді ліпопротеїнів (ЛП), які розділяються на 5 основних класів (типів) залежно від їх щільності (густини) (табл. 1).

ЛП низької щільності (ЛПНЩ) та хіломікрони (ХМ) є переважаючими за розміром, містять найбільше ліпідів (за рахунок триацилгліцеролів - ТГ) та найменше білків. ЛП високої щільності (ЛПВЩ) є найменшими за розмірами частинками, що містять високий процент білків та відносно небагато ліпідів. Між цими класами знаходяться ЛП проміжної щільності (ЛППЩ) та ЛП дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Кожний клас ЛП містить нейтральне ліпідне ядро, що складається з ТГ та/чи ефірів холестеролу (ХС). Навколо ядра існує шар білків, фосфоліпідів та ХС, орієнтованих полярними часточками до поверхні ЛП (рис. 1).

Існує як мінімум 9 апопротеїнів, асоційованих з ЛП. Структура та функції апопротеїнів

інтенсивно вивчаються (деякі властивості їх узагальнені в таблиці 2). Більшість апопротеїнів містять ділянки (домени), які багаті гідрофобними залишками амінокислот, що полегшує їх зв'язування (взаємодію) з ліпідами.

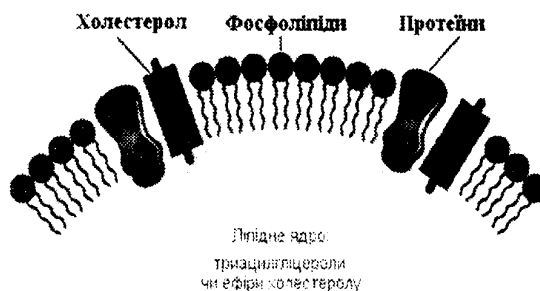


Рис. 1. Узагальнена структура ЛП плазми крові людини. ЛП сферичної форми з діаметром від 10 до 1000 нм залежно від вмісту білків та ліпідів. Кожний клас ЛП включає нейтральне ліпідне ядро, до складу якого входять ТГ і/або ефіри ХС. Навколо ядра розміщується шар білків, фосфоліпідів і ХС, які орієнтовані полярними групами до поверхні ЛП.

Таблиця 1

Склад і щільність ліпопротеїнів плазми крові людини

	Хіломікрони	ЛПДНЩ	ЛППЩ	ЛПНЩ	ЛПВЩ
Щільність (г/мл)	<0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
Діаметр (нм)	75-1,200	30-80	25-35	18-25	5-12
Склад (% сухої маси)					
Білки	1-2	10	18	25	33
Триацилгліцероли	83	50	31	10	8
Холестерол та ефіри холестеролу	8	22	29	46	30
Фосфоліпіди	7	18	22	22	29
Склад апопротеїнів	A-1, A-II, B-48 C-I, C-II, C-III	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E
Класифікація за електрофорезом	омега-ЛП	Пре-бета-ЛП	Між бета- і пре-бета-ЛП	бета-ЛП	альфа-ЛП

Властивості апопротеїнів юловних класів ліпопротеїнів плазми крові людини

Клас апопротеїнів	Відносна молекулярна маса, Mr	Концентрація в плазмі, мг/100мл	Характеристика
A-I	29016	90-120	Головний білок в ЛПВЩ (64%); налічує 245 амінокислотних залишків; не містить вуглеводів; активує лецитин: холестерол-ацилтрансферазу.
A-II	17400	30-50	Міститься переважно в ЛПВЩ (20% сухої маси); складається із двох ідентичних поліпептидних ланцюгів по 77 амінокислотних залишків у кожному, з'єднаних дисульфідними містками.
B-100	513000	80-100	Головний білок у ЛПНЩ; утворюється в печінці та зв'язується з рецепторами ЛПНЩ (рис.4).
B-48	241000	<5	Білок виявлений виключно в хіломікронах.
C-I	7000	4-7	Містить 57 амінокислотних залишків.
C-II	9000	3-8	Містить 80-85 амінокислотних залишків; активує ліпопротеїніпазу.
C-III	9300	8-15	Містить 79 амінокислотних залишків і інгібує ліпопротеїніпазу.
Д	19000	8-10	Пов'язаний із ЛПВЩ; функції не відомі.
Е	33000	3-6	Знайдений в ЛПДНЩ та хіломікронах і зв'язується з рецепторами ЛПНЩ (рис.4).

Ефіри ХС - запасна форма ХС в клітині - синтезуються з ХС і активної форми вищої жирної кислоти (ацил-КоА) за участю фермента ацил-КоА: холестерол-ацилтрансферази [КФ 2, 3,1.26], який локалізований на цитозольній поверхні ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР) печінки. Синтез апопротеїнів перебігає на рибосомах, що зв'язані з ЕПР. Біосинтез ХС, ТГ та фосфоліпідів також відбувається в ЕПР.

Яким чином різні компоненти ЛП зв'язуються та секретуються в плазму крові наразі не-

відомо. Вважається, що вони переміщуються з ЕПР в комплекс Гольджі, де формуються секреторні (оточені мембраною) везикули. Останні проникають через плазматичну мембрану та вивільняють ЛП у плазму крові (рис.2).

Приблизно 80% плазмових ЛП утворюються в печінці, решта - в кишечнику. Більшість компонентів ХМ, включаючи апопротеїн А, В-48, фосфоліпиди, ХС, його ефіри та ТГ синтезуються в клітинах кишечника. Синтезовані (сформовані) ХМ секретуються в лімфатичні капіляри, потім у кровеносну систему і далі

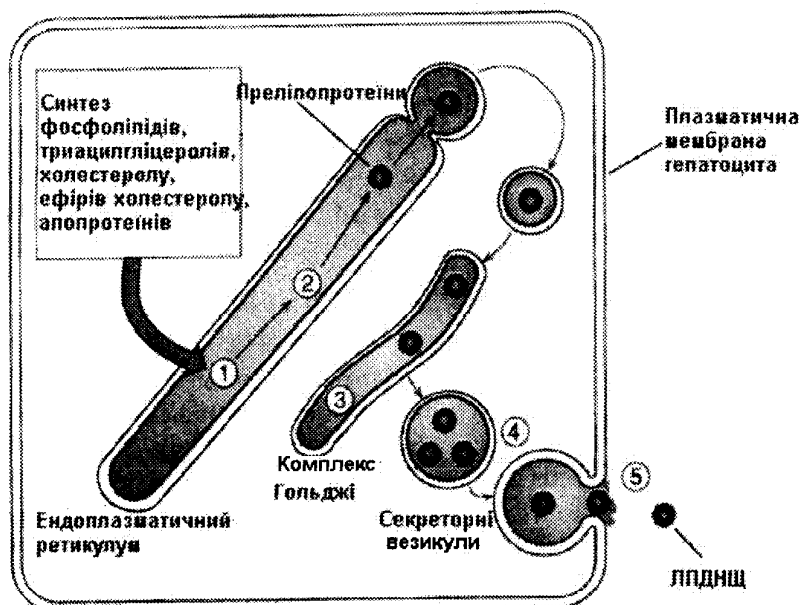


Рис. 2. Схема синтезу, формування і секреції ЛПДНЩ гепатоцитами. 1) синтез: апопротеїни, фосфоліпиди, ТГ, ХС і ефіри ХС синтезуються в ендоплазматичному ретикулумі; 2) формування: зборка преліпопротеїнових часток перебігає в порожнинах ендоплазматичного ретикулуму; 3) дозрівання (процесинг): частки направляються в комплекс Гольджі, де проходить включення фосфоліпідів, ХС і його ефірів; 4) формування пухирців: секреторні пухирці формують ліпопротеїнові частки і направляються до плазматичної мембрани; 5) секреція: ЛПДНЩ вивільняються в кровоток.

надходять до печінки. Остання є основним місцем утворення ЛПДНЩ і ЛПВЩ. ЛПНЩ формуються із ЛПДНЩ.

ХМ є транспортною формою ТГ та ефірів ХС із шлунково-кишкового тракту до інших тканин. ЛПДНЩ функціонують аналогічно - переносять вказані ліпіди із печінки. ХМ розпадаються під дією ліпопротеїнази [КФ 1.1.1.34] - екстраклітинного ферменту, який активний у капілярах жирової тканини, серця, скелетних м'язів та молочної залози, що лактує. Ліпопротеїназа активує гідроліз ТГ і специфічно активується апопротеїном С-II, який зв'язаний з ХМ та ЛПДНЩ. В результаті дії цього ферменту серце і жирова тканина забезпечуються жирними кислотами, які можуть бути використані, як енергетичний матеріал або запасатися у вигляді ТГ. Крім того, жирні кислоти можуть зв'язуватися з альбумінами і переноситися до інших органів і тканин.

Основна роль ЛПНЩ - забезпечення всіх клітин організму ХС, необхідного для утворення клітинних мембран, біосинтезу вітаміну D₃, стероїдних гормонів та жовчних кислот.

При зменшенні рівня ТГ в ЛП останні стають меншими за розмірами. Деякі поверхневі молекули ліпопротеїнових часток (апопротеїни, фосфоліпіди) переносяться до ЛПВЩ. Ремнанти (залишки), які утворюються із ХМ і ЛПДНЩ, поглинаються гепатоцитами з утворенням ЛППЩ. Ці частки перетворюються в ЛПНЩ під дією ліпопротеїнази та збагачуються ефірами ХС, які переносяться специфічними білками - переносниками з ЛПВЩ.

Кожний день приблизно 45% ЛПНЩ виводяться з плазми крові як печінкою (гепатоцитами), так і надпечінковими тканинами (наднирниками і жировою тканиною). Механізм цього процесу добре вивчений (рис.3). Частки ЛПНЩ зв'язуються із специфічними рецепторами плазматичної мембрани, що викликає її конформацію (вип'ячування, ендодитоз) з поглинанням ЛПНЩ. Останні з'єднуються з лізосомами, ферменти яких (протеази та кислі ліпази) гідролізують білкову і фосфоліпідну оболонку ЛП, ефіри ХС, що містяться в ядрі міцели. У результаті в клітинах зростає вміст вільного ХС, який або використовується для побудови клітинних мембран і синтезу стероїдних речовин (гормонів, вітаміну D₃, жовчних кислот), або депонується у вигляді ефірів ХС за участю ацил-КоА: холестерол-ацилтрансферази [КФ 2.3.1.26] (АХАТ). Підвищення вмісту ХС і/чи його похідних викликає пригнічення активності гідроксиметилглутарил-КоА - реду-

ктази [КФ 1.1.1.34] (ГМГ-КоА-Р) та зниження синтезу в клітинах білків-рецепторів до ЛПНЩ, і, таким чином, зменшує захоплення клітинами нових ліпопротеїнових часток.

За своєю хімічною природою рецептори ЛПНЩ є глікопротеїнами, що включають 839 залишків амінокислот та містять 5 доменів (ділянок) (рис.4). Домен 1 є зв'язуючим сайтом (місцем) для ЛП, що містять апо-В-100 та апо-Е. Домен 2 на 35% є гомологічним частині домену попередника епідермального фактора росту (ЕФР). Функція його невідома. Цитозольний домен (п'ятий) необхідний для конгрегації рецепторів ЛПНЩ на ділянках плазматичної мембрани. Число рецепторів на клітину лежить у межах 15-70 тисяч залежно від потреби клітини в ХС. Після зв'язування молекули ЛПНЩ з рецептором, цей комплекс включається в цитозоль шляхом ендодитозу (рис.3).

Транспорт ХС від клітин різних органів і тканин до печінки здійснюється за допомогою ЛПВЩ. Вони утворюються в печінці, надходять у кров і збирають надлишок ХС із поверхні периферичних клітин. Молекули вільного ХС із мембран надходять у зовнішню оболонку ЛПВЩ, де розміщуються між гідрофобними ланцюгами фосфоліпідів (рис.1).

У плазмі крові з ЛПВЩ зв'язується фермент лецитин: холестерол-ацилтрансфераза [КФ 2.3.1.43] (ЛХАТ). Цей фермент каталізує утворення ефірів ХС. Обидва субстрати, холінофосфатид (лецитин) і ХС, локалізовані поряд у зовнішній оболонці ЛПВЩ. Оскільки продукти реакції - ефіри ХС не мають гідрофільної частини вони переміщуються із оболонки ЛП в його ядро (рис.1). Внаслідок цього вміст ХС в оболонці ЛП зменшується і звільняється місце для надходження нових порцій ХС.

Обмін ХС і його ефірів здійснюється і між циркулюючими у крові ЛП, при цьому вільний ХС, а також фосфоліпіди і ТГ переносяться з ЛПДНЩ і ЛПНЩ до ЛПВЩ, а на їх місце стають ефіри ХС. Крім того, ЛП різних класів обмінюються білками (апо-білками), що входять до складу оболонки. Внаслідок цих перенесень ЛПВЩ, які надходять із печінки у формі диску, стають сферичними. Їх ядра містять велику кількість ефірів ХС. Саме ЛПВЩ сферичної форми захоплюються гепатоцитами печінки. Здатність ЛПВЩ забирати надлишок ХС від клітин й інших ЛП, переводити його в ефіри і транспортувати до печінки, де ХС зазнає подальших перетворень, забезпечує їх антиатерогенну дію. У печінці ЛПВЩ розпадаються, ХС вивільняється і поповнює загальний пул ХС.

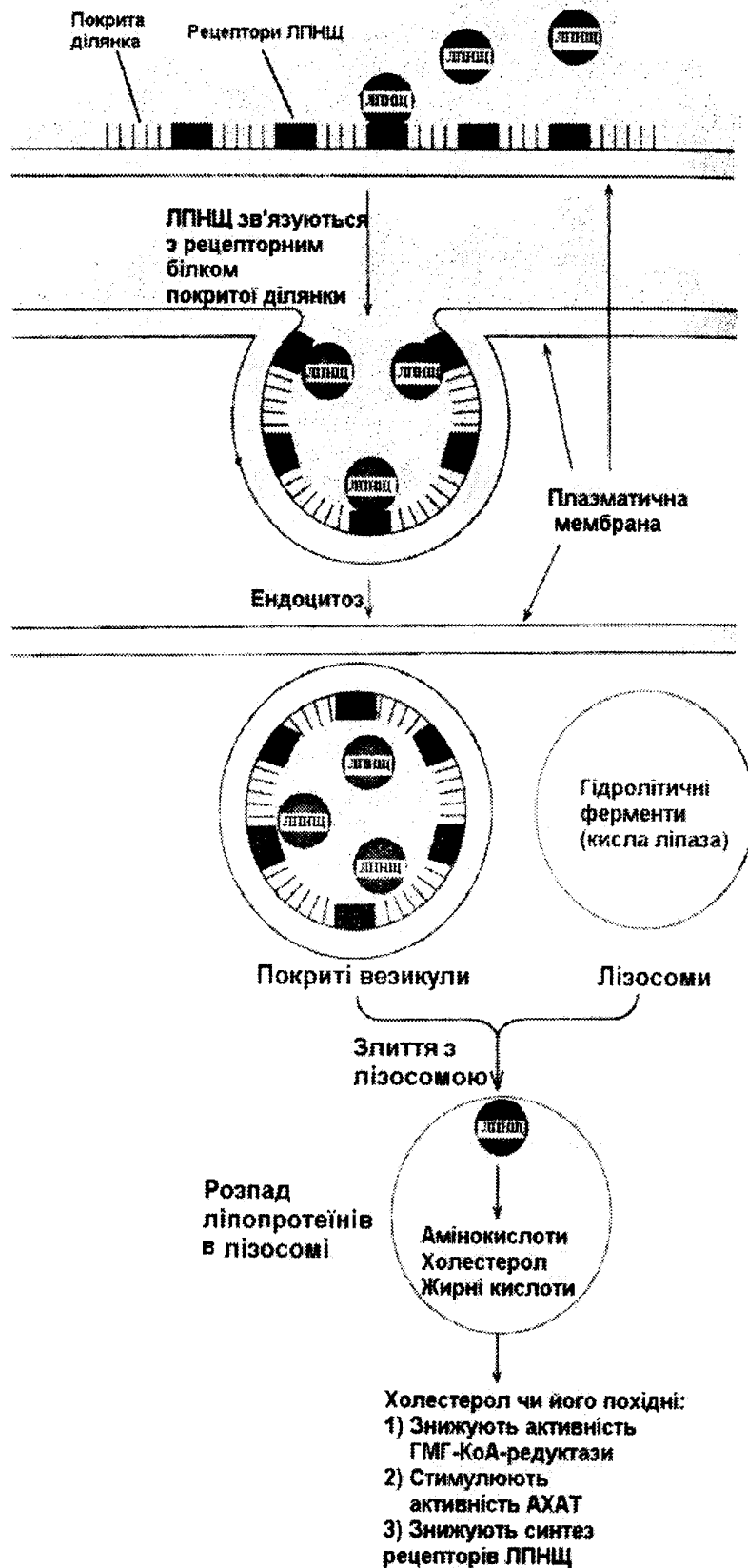


Рис. 3. Рецепторопосередковане поглинання ЛПНЩ фібробластами шкіри людини. Специфічні рецептори ЛПНЩ розміщені на поверхні плазматичної мембрани. Зв'язування ЛПНЩ призводить до поглинання шляхом ендоцитозу та утворення пухирців (везикул), які зливаються з лізосомами, що містять багато гідролітичних ферментів, що розщеплюють ЛП, вивільняючи ХС.

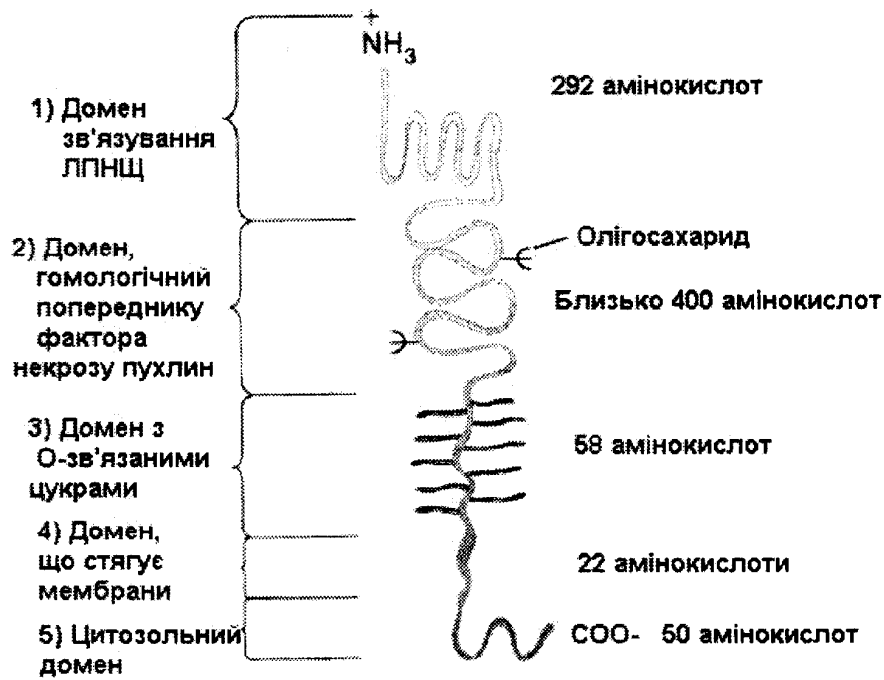


Рис. 4. Будова рецептора ЛПНЩ включає поліпептидний ланцюг із 5 ділянками (доменами). Цитозольна частина (домен 5) необхідна для закріплення рецептора на поверхні плазматичної мембрани. Як тільки ЛПНЩ зв'язується з рецептором, обидва швидко поглинаються шляхом ендоцитозу.

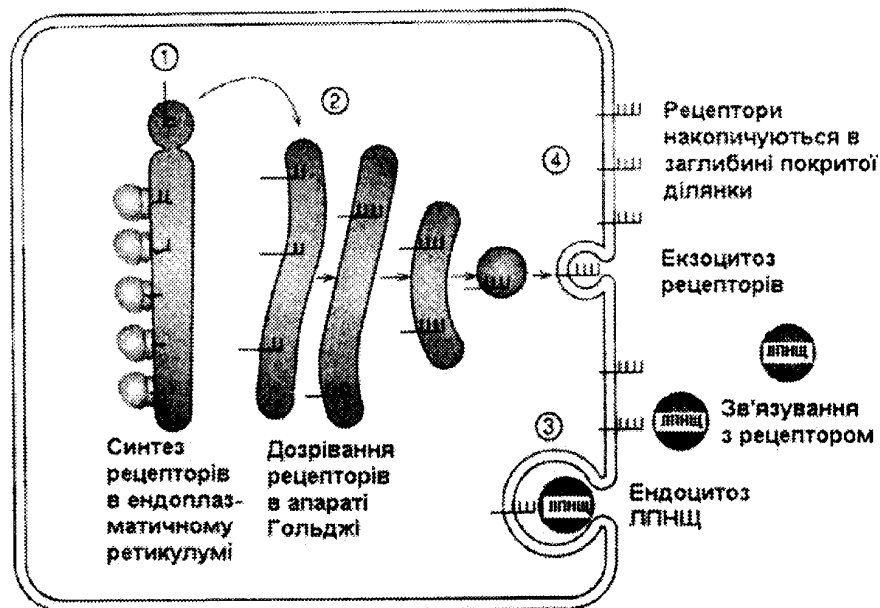


Рис. 5. Мутації, які можуть порушувати структуру та функції ліпопротеїнових рецепторів.

При цьому гальмується синтез у печінці ендогенного ХС, синтез білка - компонента ЛПДНЩ, а включається синтез білка - компонента ЛПВЩ. Тим самим пригнічується секреція ЛПДНЩ і стимулюється секреція ЛПВЩ.

Окиснювальна модифікація ліпопротеїнів плазми крові й атеросклероз.

Нині доведена ведуча роль певних класів ЛП у патогенезі атеросклерозу. Відома модифі-

кація вислову акад. М.М.Анічкова "без холестерину немає атеросклерозу" із врахуванням сучасних знань може бути представлена у формі "без атерогенних ЛП не може бути атеросклерозу". Дослідження останніх років показали, що ЛПНЩ і ЛПДНЩ атерогенністю не володіють. Атерогенність у цих класів ЛП виявляється лише тоді, коли їх частки зазнають хімічних змін ліпопротеїновими частками, що

може перебігати за рахунок окиснювальної модифікації ліпідів і білків, протеолізу білкової частини ЛП, агрегації ліпопротеїнових часток, утворення імунних комплексів та розвитку мутацій, які можуть порушувати структуру та функції ліпопротеїнових рецепторів (рис.5).

Кожен клас мутацій пов'язаний з окремим етапом синтезу рецепторів. Перший клас мутацій призводить до порушення синтезу рецептора в ЕПР. Мутації другого класу викликають порушення дозрівання рецепторів у комплексі Гольджі. Третій клас мутацій призводить до порушення структури рецепторнозв'язуючих ділянок (сайтів) для ЛПНЩ. Нарешті, четвертий клас мутацій пов'язаний з порушенням накопичення рецепторів на поверхні плазматичної мембрани.

Окиснювальна модифікація ЛП (ОМЛП) характеризується: 1) підвищенням електронегативності та електрофоретичної рухливості, а також збільшенням щільності ЛП; 2) гідролізом фосфатидилхоліну до лізофосфатидилхоліну під дією фосфоліпази А₂, що міститься в клітинах чи зв'язана з ЛПНЩ; 3) деградацією (розщепленням) чи хімічною модифікацією апоВ, що розпізнається чистильщиками („скевенджерями”) - рецепторами; 4) утворенням продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Характерною ознакою ОМЛП є їх висока цитотоксичність і швидке виведення з крові. Порушення цього процесу призводить до прояву атерогенних цитотоксичних властивостей ОМЛП і відповідних змін структури і функції судинної стінки.

ЛПНЩ в крові мають досить сильну систему антиоксидантного захисту: білки, насамперед, церулоплазмін; ферменти (глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансферази, екстрацелюлярна супероксиддисмутаза); водо- і жиророзчинні вітаміни (аскорбінова кислота, токоферолі, вітамін К, каротини); різноманітні біологічно активні речовини і сполуки, які здатні перехоплювати („гасити”) активні форми кисню (АФК) і ліпідні радикали (відновлений глутатіон, сечова кислота, білірубін, амінокислоти, комплексні сполуки міді з амінокислотами, пептиди, глюкоза тощо). До системи антиоксидантного захисту ЛПНЩ в плазмі крові відносяться і ЛПВЩ, що містять у своєму складі фермент арилдіалкілфосфатазу (параоксоназа, КФ 3.1.8.1), яка володіє високою антиоксидантною активністю.

Показано, що ОМЛП перебігає в декілька етапів. На першому етапі, який проходить безпосередньо в крові, утворюються т.з. мінімаль-

но модифіковані (ММ) ЛПНЩ з помірним підвищенням вмісту пероксидних сполук. Допускається, що цей ефект визначається здатністю ендотеліоцитів секвеструвати (ізолювати) ЛПНЩ шляхом усунення захисної дії плазмових антиоксидантів.

Характерною особливістю ММ ЛПНЩ є їх здатність зв'язуватися із скевенджер-рецепторами ендотеліоцитів і, завдяки цьому, легко долати ендотеліальний бар'єр, а вираженість клітинних ефектів ММ ЛПНЩ, зокрема цитотоксичність, знаходиться в прямій залежності від ступеня їх пероксидації.

Повна ОМЛПНЩ проходить в інтимі, в мікрозонах, ізолюваних від плазмових антиоксидантів, коли вони контактують із клітинами типу ендотеліоцитів і макрофагів чи зв'язуються з інтимальним матриксом.

Ліпідні компоненти ЛП проявляють різну стійкість до АФК. Насамперед окиснюються ацили жирних кислот, що містять подвійні зв'язки з утворенням гідропероксидів і лізофосфатидилхолінів. Далі окисненню піддається вільний ХС з утворенням 7-гідроксихолестеролу (не виключається окиснення й ефірів ХС - залишку ацилу і ХС). Ці етапи пероксидації характерні для ММ ЛПНЩ. На проміжному етапі ОМЛПНЩ в них утворюються оксистероли. Останні володіють високою токсичністю і зумовлюють загибель макрофагів. Кінцевим етапом є окиснювальна модифікація апоВ, в результаті чого ЛПНЩ набувають здатності розпізнаватися і зв'язуватися скевенджер-рецепторами макрофагів.

ОМЛПНЩ можуть піддаватися агрегації за рахунок утворення містків між малоновим альдегідом, антитілами чи протеогліканами. Глікозильовані ЛПНЩ легко окиснюються Fe²⁺, а звідси витікає, що підвищення в плазмі крові іонів двовалентного заліза спряжено з підвищенням ризиком розвитку атеросклерозу. Іони металів зі змінною валентністю, в першу чергу заліза і міді, можуть вивільнятися з феритину (депо заліза в організмі) і церулоплазміну (мідьвмісного білка плазми крові) під дією супероксидного аніон-радикалу.

У хворих на атеросклероз окиснювальний стрес є найважливішим фактором функціонального стану ендотелію коронарних судин. Основний медіатор цього процесу - лізофосфатидилхолін - утворюється при ОМЛПНЩ і пригнічує синтез NO (II). В результаті реципрокно посилюється утворення в ендотеліоцитах пероксиду водню, що призводить до підвищення проникності ендотелію до білків крові

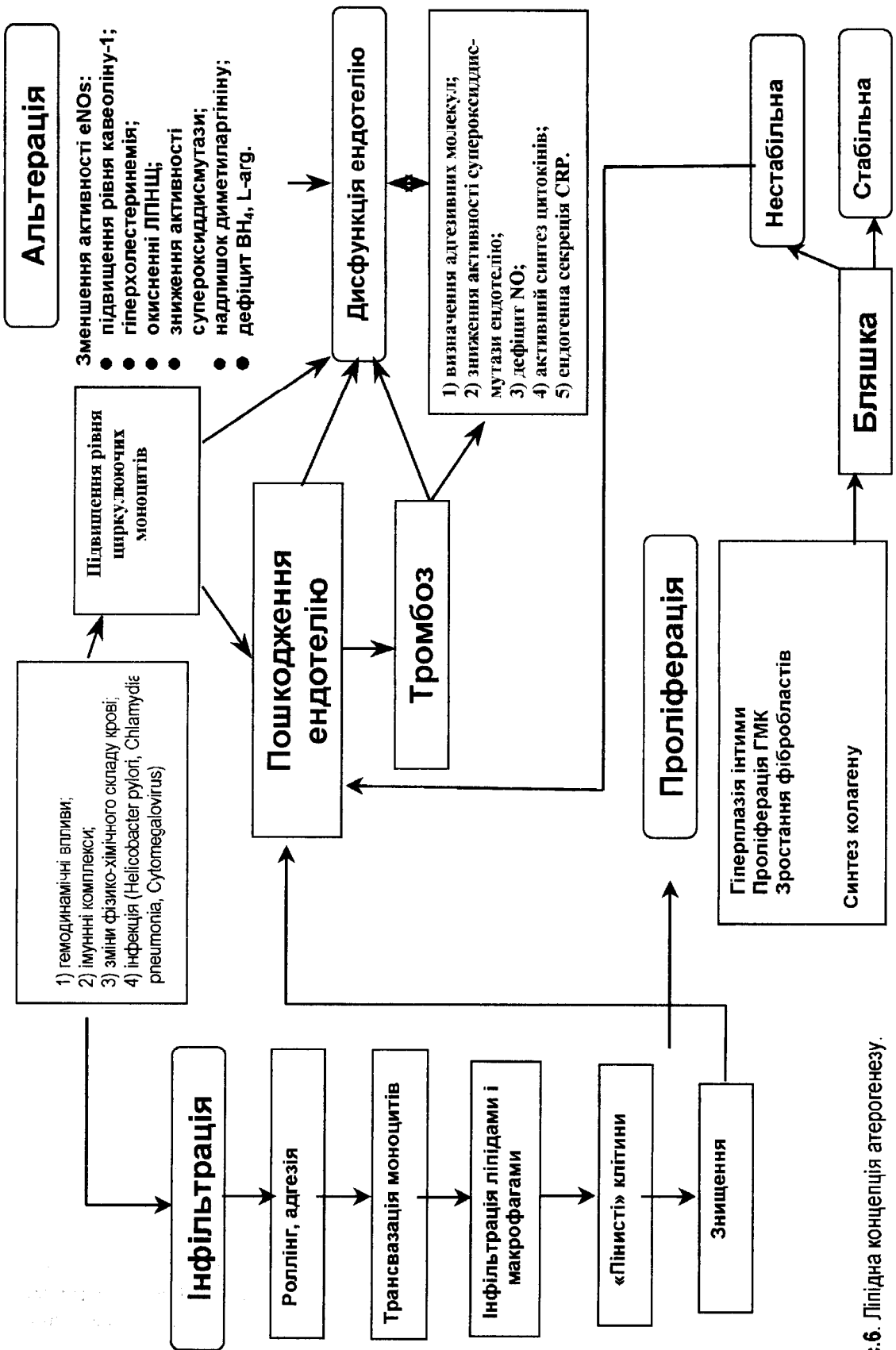


Рис.6. Лпідна концепція атерогенезу.

й зростання адгезії лейкоцитів до ендотелію. Це пов'язано з тим, що NO-синтеза [КФ 1.14.13.39] переносить електрони з НАДФН або на аргінін з утворенням оксиду азоту (II), або на кисень з утворенням O_2^- ($O_2 + e \rightarrow O_2^-$). А звідси витікає, що при виснаженні внутрішньоклітинного вмісту аргініну індуквана синтаза оксиду азоту переключається із синтезу NO (II) на утворення O_2^- . Всі ці ефекти блокуються каталазою, яка значно послаблює оксидативний стрес.

Клітиннозалежна ОМЛПНЩ пов'язана з секрецією в кров O_2^- та дією 15-ліпоксигенази (ЛОГ) [КФ 1.13.11.12], яка призводить до утворення ліпопероксидів. На цьому фоні наявність іонів металів зі змінною валентністю (донорів електронів) підсилює ланцюгову реакцію ПОЛ з утворенням первинних, проміжних і кінцевих продуктів (сполуки з ізольованими подвійними зв'язками, дієнові кон'югати, малоновий альдегід). Оскільки ЛОГ є цитозольним ферментом, то спочатку вона діє на внутрішньоклітинні ліпіди, включаючи і фосфоліпіди мембран, утворюючи ліпідні радикали чи ліпоперокси, які потім шляхом обміну переносяться до циркулюючих у плазмі крові ЛПНЩ і запускають ланцюгову реакцію їх пероксидного окиснення. Активація ЛОГ проходить за участі модифікованих ЛПНЩ.

ЛПНЩ в атерогенних концентраціях викликають в ендотеліоцитах підвищення утворення як O_2^- , так і NO (II). Взаємодіючи між собою, вони утворюють радикал пероксинітриту ($ONOO\cdot$). Останній здатний як самостійно здійснювати ОМЛПНЩ, так і спонтанно вивільняти гідроксильний радикал, що призводить до утворення гідрпероксидів ліпідів. Основним джерелом O_2^- в еритроцитах і гладеньком'язових клітинах є НАДН-НАДФН-оксидази.

Посилене утворення в ендотелії O_2^- за умов тривалої гіперхолестеринемії може бути вторинним механізмом підвищення інтенсивності ОМЛПНЩ крові й істотного порушення функціональних властивостей еритроцитів у результаті оксидативної деградації NO (II).

При атеросклерозі посилене утворення АФК фагоцитами проходить за рахунок активації НАДФН-оксидази, ксантиоксидази, ЛОГ і циклооксигенази (ЦОГ) [КФ 1.14.99.1]. Оксидативний стрес, що при цьому розвивається, призводить до пероксидації клітинних ліпідів із наступним запуском вільнорадикального окиснення ЛП, які знаходяться в позаклітинному просторі.

Синтезований макрофагами оксид азоту (II) здатний пригнічувати утворення в них O_2^- , а звідси витікає, що спроможність макрофагів викликати ОМЛПНЩ знаходиться в оберненій залежності від активності NO-синтази, яка міститься в них. Зниження її активності при нагромадженні в макрофагах ОМЛПНЩ, ще більше підвищує інтенсивність окиснення ЛПНЩ макрофагами. Цей ефект залежить від присутності іонів заліза та міді. Активація макрофагів з посиленням утворення АФК може виникнути і вторинно в результаті імунної реакції з ОМЛПНЩ. Це проходить в результаті взаємодії макрофагів з Т-лімфоцитами.

Клінічні аспекти атерогенезу крізь призму пошкодження ліпідної ланки гомеостазу

Формування пошкодження коронарних судин за розвитку гострих коронарних катастроф складається з наступних елементів: тромбоз коронарної артерії, що виникає на місці наявної атеросклеротичної бляшки з ушкодженою поверхнею, стеноз та вазоспазм. За класичними дослідженнями англійських морфологів M.J.Davies, A.Thomas (1984), в 74 з 100 секцій померлих від ішемічної хвороби серця (ІХС) у перші 6 год від розвитку симптомів визначені внутрішньосудинні тромби, що були розташовані в місцях розривів багатих на ліпіди атеросклеротичних бляшок. В аналогічній роботі E.Falk (1985), серед 25 раптово померлих хворих на нестабільну стенокардію внутрішньокоронарний тромбоз був виявлений практично в усіх пацієнтів, тромби розташовувалися в місцях розривів атеросклеротичних бляшок.

Отже, формування уяви про гострі коронарні синдроми (ГКС) пов'язане з порушеннями цілісності атеросклеротичних бляшок і тромбозу коронарної артерії, що дозволяє визначити ліпідну концепцію як базисну для розвитку процесів атерогенезу, яка схематично представлена на рисунку 6.

У розвитку атеросклеротичного процесу важливу роль відіграє ушкодження ендотелію. Серед факторів, що ушкоджують ендотелій, розглядають - гемодинамічні - травматизація ендотелію течією крові в розгалуженнях артеріального русла, яка особливо виражена у хворих з артеріальною гіпертензією. Ушкодженню ендотеліальних клітин сприяє гіперхолестеринемія, гіперглікемія, паління, підвищений вміст катехоламінів, імунних комплексів, а також інфекція.

Пошкодження ендотелію - початковий елемент. Ділянки ендотелію, що схильні до атеро-

генезу, характеризуються підвищеною проникливістю і субендотеліальним накопиченням білків плазми, ЛПНЩ і пізніше - появою моноцитів біля інтими. Процеси активно перебігають у разі гіперхолестеринемії та гіпертриацилгліцеролемії. У зонах пошкодження формуються, так звані, "пінисті" клітини. Цьому сприяє накопичення ЛП у стінці артерій, де ЛПНЩ модифікуються під впливом реакцій окиснення в сполуки, які посилюють хемотаксис моноцитів (макрофагів). Моноцити атакують ендотеліальні клітини і мігрують субендотеліально внаслідок хемотаксису, пізніше вони диференціюються в макрофаги. Останні захоплюють часточки окиснених модифікованих ЛПНЩ і трансформуються в багаті на ефіри ХС "пінисті" клітини з формуванням "жирових" смужок.

Основу "жирової" смужки складає накопичення "пінистих" клітин, що є макрофагами, заповненими ліпідами; колагенові і еластичні волокна та протеоглікани. Ендотелій зморщується, тоншає. Макрофаги, що доставили ліпіди в ядро бляшки, руйнуються і їхній вміст збільшує ядро бляшки, ліпідні часточки, які раніше містилися в середині "пінистих" клітин, виходять і переважають поза клітиною в субендотеліальному шарі до інтими. Постійно високий рівень ЛПНЩ підтримує цей процес. Сюди ж проникають клітини гладеньких м'язів, які також захоплюють часточки ЛПНЩ. Клітини гладеньких м'язів проліферують під впливом мітогенів, відбувається прогресування атерогенезу. "Жирова смужка" формується як фізіологічний процес, в якому макрофагальна система захищає судинну ланку від супероксидних аніонів часток ЛПНЩ, що цитотоксичні не тільки для ендотеліальних клітин і клітин гладеньких м'язів, а і для макрофагів. Більша частина ліпідів міститься в середині клітин, ознак некрозу мало або немає взагалі. Стадія ліпідних смуг відповідає динамічному балансу між надходженням і виведенням ліпідів із бляшки. На цьому етапі за впливу на фактори ризику можна домогтися зменшення надходження ліпідів у бляшку, сприяти розвитку екстрацелюлярного матриксу і рубцюванню бляшки. За відсутності позитивних впливів, коли надходження ліпідів переважає над виведенням, бляшка збільшується в розмірах, покриття стоншується і відбувається розвиток передатероми або стадії проміжного пошкодження, бляшка стає легко схильною до розривів. Плечові ділянки покриття бляшки найбільшою мірою піддаються навантаженню при

спазмі і дилатації артерій, вони найбільш тонкі з усієї покриття, і саме в плечових ділянках найчастіше відбуваються розриви. Бляшки бувають концентричними, що викликають фіксовану ступінь стенозу коронарної артерії, та ексцентричними – ступінь стенозування може варіювати, при ГКС ексцентричні стенози зустрічаються частіше. На цій стадії наявні елементи "жирової" смужки і значна кількість позаклітинно розміщених часток.

"Пінисті" клітини руйнуються через зумовлену процесом ПОЛ цитотоксичність, ліпідні частки і кристали ХС містяться поза клітиною. Посилюється процес утворення біологічно активних речовин, які викликають проліферацію гладеньком'язових клітин, синтезуються сполучнотканинні елементи, з'являється фрагментація інтимального ендотеліального шару. Тривають процеси міграції моноцитів усередину стінки.

Розрив покриття бляшок визначається впливом фізичних факторів і частіше спостерігається в місцях стоншення фіброзної покриття бляшки і її інфільтрації "пінистими" клітинами. Розрив бляшки не є чисто механічним процесом. У хворих на ГКС аналіз атеректомічного матеріалу показав наявність у бляшці ділянок багатих макрофагами. Макрофаги здатні руйнувати екстрацелюлярний матрикс за рахунок фагоцитозу і секретії протеолітичних ферментів, таких як активатори плазміногену, металопротеїнази (колагенази, желатинази, стромелізини), дія яких послабляє фіброзну покриття бляшки і сприяє її розриву. Металопротеїнази та їх тканинні інгібітори детермінують процеси ремоделювання судин. Можна припустити, що металопротеїнази, які містяться в бляшці і моноцитах, беруть участь у дестабілізації покриття бляшки у хворих на ГКС.

Вхід, виживаність і реплікація моноцитів (макрофагів) у бляшці також залежать від ендотеліальних адгезивних молекул (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), хемотаксичного білка моноцитів (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), колонієстимулювального фактора моноцитів (M-CSF) і лімфоцитарного інтерлейкіну-2.

Макрофаги в бляшці піддаються апоптозу – запрограмованій смерті - макрофаги одержують сигнал до загибелі, після якого в ядрі утворюються протеази, руйнується ДНК і клітина гине. Вважають, що апоптоз несе захисну функцію, запобігаючи нагромадженню ліпідів у судинній стінці. Не встановлено, чи є апоптоз причиною активації металопротеїнази, проте це

явище приводить до відшаровування поверхневих мікрочастинок клітин і експонуванню на їх поверхні фосфатидилсерину, що забезпечує потенційну прокоагулянтну активність.

Поверхневі мікрочастки макрофагів, що відшаровувалися, є джерелом тканинного фактора, активність якого в екстрактах бляшки є високою. Тканинний фактор є основним активатором каскаду коагуляції при розриві бляшки. У бляшках, що зруйнувалися, виявляють й інші елементи запалення, включаючи гладенькі клітини і нейтрофіли. Відомо, що гладенькі клітини секретують протеолітичні ферменти: триптазу і хімазу, які, у свою чергу, активують проферменти металопротеїназ. Роль нейтрофілів менш зрозуміла, їх зрідка знаходять в інтактних бляшках, схоже, що вони попадають у бляшку незабаром після розриву її покривки.

В результаті розриву пошкодженої бляшки, що супроводжується зміною її геометрії і тромбозом, утворюється “ускладнене пошкодження”. Швидка зміна геометрії атеросклеротичної бляшки при ГКС на ангиограмах виявляється повною чи частковою оклюзією коронарної артерії. Досить часто причиною швидких змін у геометрії атеросклеротичної бляшки є пристінковий тромбоз, який надалі може піддаватися організації і брати участь у прогресуванні атеросклерозу. При розриві бляшки у

формуванні тромбу беруть участь безліч локальних і системних факторів. До місцевих факторів тромбоутворення відносять ерозії та виразки поверхні бляшки, зміни її геометрії, що визначають ступінь стенозу артерії, склад (найбільш тромбогенними є багаті ліпідами бляшки). Важливо враховувати і величину поверхні тромбу з експонованими на ньому тромбогенними білками, що визначають його подальший ріст, а також спастичні реакції ураженого сегмента артерії. До системних тромбогенних факторів ризику відносять ХС, ЛП, рівень фібриногену, порушення фібринолізу (підвищення інгібітора тканинного активатора плазміногену I типу), активацію тромбоцитів і факторів згортання крові (VII фактор посилення тромбіноутворення), як наведено на рис. 7. Значна роль належить початковим етапам адгезії лейкоцитів, ролінгу моноцитів і Т-лімфоцитів, з попередженням ролінгу/активації моноцитів антитілами до Р-селектину і зниженням атерогенезу при його дефіциті; участі молекул міжклітинної адгезії-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) і рецепторів, що відповідають за адгезію тромбоцитів (VCAM-1) – сімейство імуноглобулінів з групи молекул клітинної адгезії, що регулюють трансендотеліальну міграцію лейкоцитів. Має значення вплив білка хемотаксису моноцитів (MCP-1), коло-

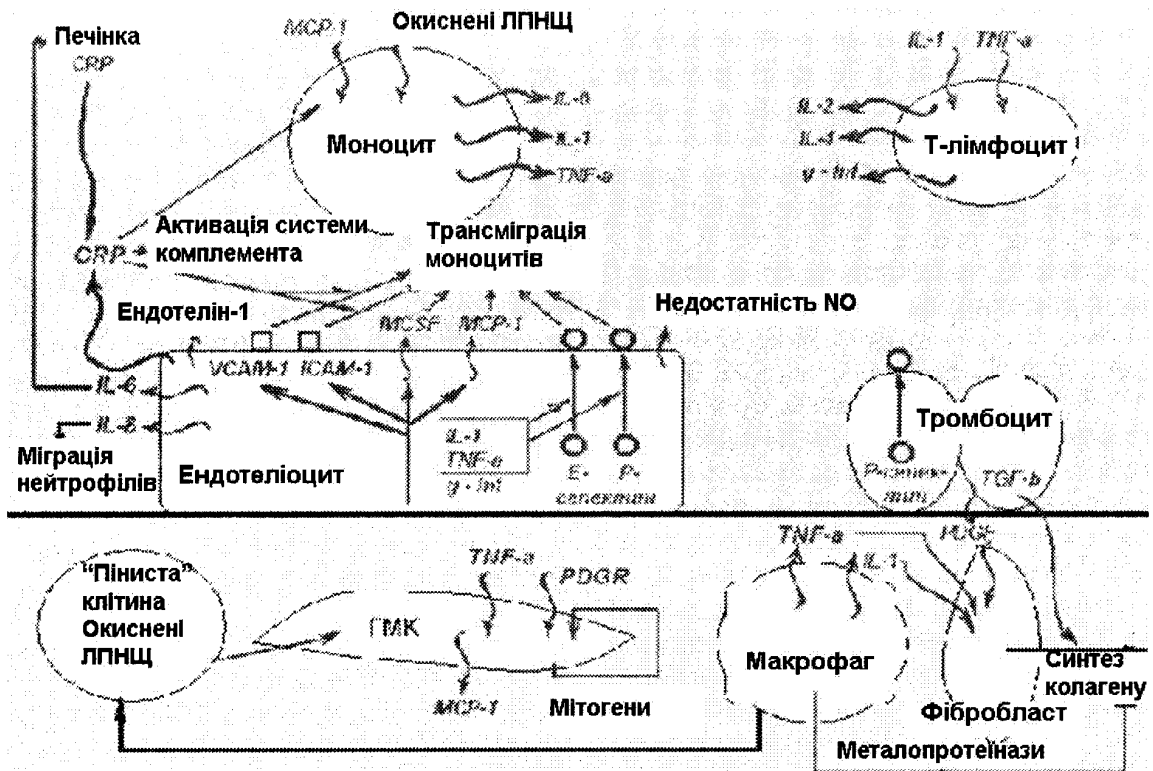


Рис. 7. Локальні і системні фактори атерогенезу.

ніестимульовального фактора моноцитів (M-CSF), плейотропного цитокіну TNF-альфа (туморнекротичного фактора альфа), що продукується різними клітинами, в тому числі макрофагами, клітинами ендотелію і гладеньком'язовими клітинами. С-реактивний протеїн (CRP) бере участь у гострій фазі запалення, активує систему комплемента і фагоцитоз. Не другорядну роль займають тромбоцитарний фактор росту (platelet-derived growth factor, PDGF), джерелом якого є тромбоцити, моноцити, пошкоджена судинна стінка; система інтерлейкінів: IL-1 або ендогенний піроген – фактор активації лімфоцитів, IL-6 – фактор, що стимулює В-клітини і гепатоцити, IL-8 – фактор хемотаксису нейтрофілів та багатофункціонального гама-інтерферону, який активує макрофаги.

В атерогенезі також обговорюється роль інфекційних агентів (*Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Helicobacter pylori*). У хворих на атеросклероз існує бактеріально-вірусна коаліція, лідером якої є вірус простого герпесу. Ймовірним механізмом ініціації запального процесу є окиснювання ЛПНЩ, що містяться у великих кількостях у складі ліпідного ядра бляшки з наступною активацією макрофагів і Т-лімфоцитів. Окиснено-модифіковані ЛПНЩ збільшують секрецію ендотеліну-1, найсильнішого вазоконстрикторного фактора, гальмують активність NO-синтази; зменшують активність фібринолізу, інгібують секрецію ендотеліальними клітинами тканинного активатора плазміногена і стимулюють продукцію його інгібітора, що посилює тромбоутворення. ХС ЛПНЩ пригнічує продукцію простацикліну, активного вазодилатора й інгібітора агрегації тромбоцитів, ХС ЛПВП, навпаки, посилює його синтез і секрецію. Найбільш атерогенною формою ЛПНЩ є ліпопротеїн (альфа), що складається з ЛПНЩ і специфічного апопротеїну (альфа), який є подібним до плазміногена, що дозволяє йому, за рахунок зв'язку з рецепторами для плазміногена на верхній ендотелію, конкурентно інгібувати перетворення плазміногена в плазмін, що посилює тромбоутворення. У 1985 році за дослідження механізму сповільнення виведення ЛПНЩ з кровообігу при сімейній гіперхолестеринемії при значному збільшенні загального ХС і ХС ЛПНЩ при дефіциті специфічних рецепторів, що визначають апопротеїн В у складі ЛПНЩ, J.L.Goldstein і M.S.Brown отримали Нобелівську премію в галузі фізіології і медицини.

Наслідком запалення бляшки і важливим предиктором її розриву є ослаблення покриття бляшки під впливом медіаторів, що виділяються з активованих макрофагів та запалення. У нормі збереженість сполучнотканинного матриксу покриття бляшки підтримується постійним новоутворенням колагену гладеньком'язовими клітинами стінки судини. В умовах запалення відбувається пригнічення експресії гена колагену в гладеньком'язових клітинах під впливом цитокінів, зокрема, гама-інтерферону, який продукується активованими Т-клітинами. Крім зниження експресії гена колагену до числа ефектів гама-інтерферону також відноситься пригнічення проліферації гладеньком'язових клітин, що також призводить до непрямой дестабілізуючої дії на покриття бляшки. Демонстрацією активної запальної реакції в середині бляшки є виявлення масивної макрофагальної і лімфоцитарної інфільтрації елементів бляшки. Останніми стадіями бляшкоутворення є атерома і фіброатерома (фіброзна бляшка). Дозріла фіброзна бляшка є атеромаю, в якій протеоглікановий шар змінив свій склад, тобто сформувався щільний матрикс за рахунок колагену (фіброзна капсула). Тут же можуть розміщуватися ділянки кальцифікації бляшки. Негативним наслідком даного процесу слід визнати останній етап атерогенезу – стадію ускладнень – некроз, тромбоз, ульceraцію.

У більшості випадків клінічні дослідження базуються на визначенні ліпідної тріади – ЗХС, ТГ і ЛПВЩ. Концентрація ХС ЛПНЩ є розрахунковою за формулою Friedwald, яка дійсна за рівня ТГ менше 5 ммоль/л (450 мг/дл): $\text{ХС ЛПНЩ, ммоль/л} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ})$; $\text{ХС ЛПНЩ, мг/дл} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,2 \times \text{ТГ})$. Рівень ХС ЛПДНЩ розраховується за формулою: $\text{ХС ЛПДНЩ, ммоль/л} = \text{ТГ}/2,2$; $\text{ХС ЛПДНЩ, мг/дл} = \text{ТГ}/5$.

При цьому вживаними сьогодні клінічними нормами є наступні співвідношення ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, індексу атерогенності: 1) $3\text{ХС} < 200$ мг/дл або 5,2 ммоль/л; 2) $\text{ТГ} < 150$ мг/дл або 1,7 ммоль/л; 3) $\text{ЛПНЩ} < 130$ мг/дл або 3,4 ммоль/л; 4) $\text{ЛПВЩ} > 45$ мг/дл або 1,2 ммоль/л; 5) Індекс атерогенності ($3\text{ХС}/\text{ЛПВЩ}$) $< 4,5$.

За даними академіка Р.С.Оганова, нормальний рівень ХС < 200 мг/дл ($< 5,2$ ммоль/л), помірна гіперхолестеринемія - 200-250 мг/дл (5,2-6,5 ммоль/л), значна - > 250 мг/дл ($> 6,5$ ммоль/л), гіпоальфахолестеринемія - < 36 мг/дл ($< 0,9$ ммоль/л). При цьому смертність від

Класифікація гіперліпідемій за Фредриксоном

Фенотипи	Ліпопротеїни, що є збільшеними	Рівень ХС	Рівень ТГ	Атерогенність
I	Хіломікрони	Норма або ↑	↑↑↑↑	Не визначено
IIa	ЛПНЩ	↑↑	Норма	+++
IIб	ЛПНЩ і ЛПДНЩ	↑↑	↑↑	+++
III	ЛППЩ	↑↑	↑↑↑	+++
IV	ЛПДНЩ	Норма або ↑	↑↑	+
V	ЛПДНЩ і хіломікрони	↑ або ↑↑	↑↑↑↑	+

ІХС за рік на 1000 чоловік при рівні ХС 40-200 мг/дл дорівнює 0, при 200 - 5, при 240-250 - 9, більше 300 - 17 випадків.

Для клініцистів вважається найбільш ефективною в оцінці ризику атерогенезу класифікація гіперліпідемій за Фредриксоном (табл.3). Вона базується на визначенні 5 типів гіперліпідемій (I, IIa, IIб, III, IV, V) залежно від збільшених рівнів фракцій ЛП – ЛПНЩ, ЛППЩ, ЛПДНЩ, динаміки загального ХС і ТГ. Зазначають, що I тип гіперліпідемії нехарактерний для розвитку атеросклерозу; IIa тип – корелює з раннім і вираженим атеросклерозом, IIб тип – також пов'язаний з розвитком атеросклерозу; III тип – супроводжується раннім і вираженим атеросклерозом, IV тип – також частий розвиток атеросклерозу; V тип – не завжди пов'язується з атеросклерозом.

Отже в реальності слід зазначити важливість наступних положень для розвитку атерогенезу:

1.Ліпідна концепція існує як провідна для патогенезу атеросклерозу впродовж останнього сторіччя, що в історичному аспекті демонструє наступну еволюцію поглядів: R. Virhov (1856) – теорія пошкодженого ендотелію з накопиченням елементів плазми в інтимі судин; K. Rokitansky (1852) – теорія „інкрустації” в ділянках артеріального пошкодження дрібними інтрамуральними тромбами; М.М.Аничков (1910) – інфільтраційна теорія атерогенезу з первинною ліпоїдною (холестериною) інфільтрацією внутрішньої оболонки артерій (ліпоїдоз) з наступним розвитком сполучної тканини (склероз); отже в основі атерогенезу лежить тріада – атеросклеротична бляшка, тромбоутворення, вазоспазм.

2.Дестабілізація атерогенезу можлива за ульцерації атеросклеротичної бляшки.

3.Рівень ЗХС, ТГ, ЛП різної щільності та розвитку різних типів гіперліпідемій є клінічними критеріями прогнозу перебігу атеросклерозу.

Мета-аналіз досліджень первинної профілактики ІХС при використанні гіполіпідемічної терапії свідчить про те, що існує зв'язок

зменшення загального холестерину на 15% і абсолютного ризику на 1,6% для нелетальних інфарктів міокарда, на 0,5% - для летальності від серцево-судинної патології, на 0,5% - для загальної летальності. Для випередження одного випадку нелетального інфаркту міокарда або смерті від серцево-судинної патології при гіполіпідемічній терапії треба пролікувати 53 хворих. У 23 дослідженнях за 4,9 років з вторинної профілактики ІХС зниження загального ХС на 18% призводить до зменшення абсолютного ризику на 6,4% (для випередження одного випадку смерті треба пролікувати 16 хворих), а зменшення абсолютного ризику смерті на 2,7% (для одного випадку – діапазон хворих, що проліковані, складає 37 пацієнтів). Перші спроби досягти гальмування розвитку ІХС і коронарного атеросклерозу пов'язані зі зміною способу життя. Сюди належать вегетаріанська дієта з низьким вмістом жиру, припинення паління, регулювання стресів, помірні фізичні навантаження. Коронарна ангіографія через рік виявляє у 82% осіб зворотний розвиток коронарного атеросклерозу. Одночасно в тих, хто не дотримувався дієти, триває прогресування стенозу. У випадку гіперліпідемії, що погано піддається немедикаментозній терапії, показано адекватне гіполіпідемічне лікування, при якому сучасна терапія складається з наступних препаратів:

1.Нікотинова кислота та її похідні (Niaspan, Merck Sharp & Dohme).

2.Секвестранти жовчних кислот.

3.Інгібітори 3-гідрокси-3метилглутарил-к-оензимА-редуктази або статини (аторвастатин, ліпримар, Pfizer); ловастатин (мевакор, Merck Sharp & Dohme; вазиліп, KRKA); правастатин (ліпостат, Bristol Mayer Scweeb); симвастатин (зокор, Merck Sharp & Dohme); флювастатин (лескол, Novartis); cerivastatin (baycol/lipobay® - Bayer); rosuvastatin (crestor, AstraZeneca); itavastatin (Kowa & Negma).

4.Похідні фібринової кислоти або фібрати – ципрофібрат (ліпанор, Sanofi-Aventis).

Вплив різних класів гіполіпемічних препаратів на ЗХС, ТГ і основні ліпідні фракції

	Препарати	ЗХС	ТГ	ЛПДНЩ	ЛПНЩ	ЛПВЩ
1	Іонообмін	-20-40%	0+15%	0+15%	-15%	0+5%
2	Нікотинова к-та	-10-20%	-30%	-30-15%	+20%	
3	Пробукоп	-15-25%	0+15%	0	-20%	-15%
4	Фібрати	-10%	-35%	-40%	0-10%	+15%
5	Статини	-20-35%	-10-20%	-10%	-20-40%	+7%

5. Антиоксиданти ЛП.

Такий підхід базується на наступних описаних ефектах гіполіпемічних препаратів щодо основних ланок корекції ліпідного гомеостазу (табл.4).

Ефективними і безпечними ліпідзнижувачими засобами є статини або препарати – інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (ловастатин-вазіліп і аторвастатин-ліпримар,). Ефект препаратів досягається за рахунок зниження синтезу ХС у печінці та активації рецепторів ЛПНЩ. Особливість полягає в тому, що вони знижують вміст ХС атерогенних фракцій ЛП, а також ТГ і підвищують вміст антиатерогенних фракцій ХС (ЛПВЩ). У випадках гіперхолестеринемії препаратами вибору є вазіліп (однократна добова доза 10-20 мг за 1 прийом) та ліпримар (добова доза 10-20 мг). Поширення також знайшов фібрат останньої генерації: ліпанор, застосування якого особливо доцільне у випадках гіпертриацилгліцеролемії (однократна добова доза 100 мг). Доза симвастатину 10 мг приблизно еквівалентна 20 мг ловастатину або правастатину та 40 мг флювастатину. Максимальна гіпохолестеринемічна активність в однаковій дозі належить симвастатину і аторвастатину. У дослідженні MIRACL (2001) оцінювали ефективність аторвастатину (80 мг на добу через 63 год після госпіталізації і протягом 16 тижнів) разом з дієтою порівняно з плацебо у 3086 рандомізованих пацієнтів, за “первинної кінцевої точки” (сума випадків смерті, нефатального інфаркту та повторної госпіталізації внаслідок посилення стенокардії) отриманий ефект на межі вірогідності (14.8% проти 17.4%, $p=0,0459$), кількість випадків смерті та інфаркту була подібною в обох групах: 10,1% проти 10,9%, але доведена різниця частота повторних госпіталізацій (6,2% проти 8,4%). У шведському реєстрі RIKS-HIA (2001, 2002) смертність протягом 1 року була меншою в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST на фоні терапії статинами, ніж без них. Вважають, що позитивний вплив статинів за поліпшення клінічного перебігу не обов’-

язково супроводжується регресом атеросклерозу, а може бути пов’язаним з деактивацією запаленої бляшки, зворотнім розвитком ендотеліальної дисфункції, зменшенням активності протромботичних факторів.

У практичній роботі слід дотримуватися рекомендацій Європейського товариства вивчення атеросклерозу. Пацієнтам з рівнем загального ХС більше 6,2 ммоль/л або рівнем ХС ЛПНЩ більше 4,9 ммоль/л треба призначити на термін до шести місяців антиатерогенну дієту та, особливо в разі відсутності ефекту від неї, – терапію гіполіпемічними препаратами. Мета такого лікування пацієнтів без факторів ризику – досягнення рівня загального ХС 5,2-5,6 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 4,0 ммоль/л. У разі наявності факторів ризику необхідно досягти ще більш значного зниження ліпідів: загального ХС до рівня нижче 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – нижче 3,5 ммоль/л. На випадок, коли діагностовано ІХС або інші атеросклеротичні захворювання, вимоги є ще жорсткішими – зниження загального ХС сироватки до рівня нижче 4,6 ммоль/л і ХС ЛПНЩ нижче 2,7 ммоль/л. Згідно Робочої групи з лікування гострого інфаркту міокарда Європейського товариства кардіологів (2003) [4], за результатами Ліонського дослідження впливу дієти на серце доведено, що середземноморська дієта (мала кількість насичених жирів, багато поліненасичених жирів, фруктів та овочів) зменшує частоту рецидивів (клас доказів I, рівень B) у пацієнтів, які перенесли перший інфаркт міокарда, принаймні протягом 4 років. Визнано, що прийом жирної риби двічі на тиждень або додавання до дієти омега-3-поліненасичених жирних кислот (клас доказів I, рівень B) з риб’ячого жиру (1 г на день), але не вітаміну E, зменшує ризик реінфаркту і смерті, однак немає доказів доцільності застосування харчових добавок, які містять антиоксиданти, після перенесеного інфаркту. Підсумком для використання статинів слід визнати рекомендації Робочої групи з лікування гострого інфаркту міокарда Європейського товариства

кардіологів (2003), за якими статини повинні призначатися (клас доказів I, рівень A) у випадку, якщо, незважаючи на дієтичні заходи, утримується рівень загального ХС і 190 мг/дл (4,9 ммоль/л) і/або ХС ЛПНЩ і 115 мг/дл (2,97 ммоль/л). Рекомендації щодо застосування статинів повинні поширюватися навіть на пацієнтів з нижчими рівнями ліпідів, включаючи літніх пацієнтів (дослідження HPS, 2001), а в пацієнтів з низькими рівнями ХС ЛПВЩ слід оцінити необхідність призначення фібрів (клас доказів IIa, рівень A), особливо якщо ХС ЛПВЩ ≥ 45 мг/дл (1,16 ммоль/л) і ТГ і 200 мг/дл (5,17 ммоль/л). Дані Шведського реєстру свідчать, що перевагу може мати раннє та інтенсивне лікування ліпідознижувачими засобами.

Узагальнення. Активізація ендотеліоцитів і клітин крові призводить до посиленого утворення активних форм кисню (АФК) (респіраторний вибух). АФК викликають активацію пероксидного окиснення ліпідів клітинних мембран, зумовлюючи руйнування останніх. Утворені АФК і гідропероксиди надходять у плазму крові, де викликають часткову модифікацію ЛПНЩ. ОМЛПНЩ набувають цитоксичність властивостей, здатності прискорено переноситися через ендотелій, пошкоджувати його і стимулювати синтез специфічних для моноцитів адгезивних білків. В інтимі мало модифіковані ЛПНЩ зв'язуються з колагеном, еластиком, білками міжклітинного матриксу, взаємодіють з моноцитами, які сюди мігрували і перетворюються в остаточно ОМЛПНЩ. Останні зв'язуються з скевенджер-рецепторами макрофагів, захоплюються ними з утворенням "пінистих" клітин. Модифіковані ЛПНЩ і клітини крові, що мігрували в судинну стінку проліферують і продукують білки, які утворюють фібринозний комплект атеросклеротичної бляшки. Весь цей процес істотно прискорюється за рахунок розвитку імунного компонента, оскільки ОМЛПНЩ володіють атерогенністю і викликають утворення антитіл та імунних комплексів, які в даному випадку є альтернативними активаторами моноцитів. Все це свідчить про те, що окиснювальна модифікація ЛПНЩ є

процесом, який ініціює розвиток атеросклерозу, а концепції попереднього сторіччя, згідно яких "необхідність полягає не в проведенні повторних досліджень, що вже були виконані, а в розповсюдженні отриманої інформації з її інтерпретацією про можливість використання людством переваг, що пов'язані з покращанням здоров'я в умовах зменшення рівня холестерину" (Law, Wald, Thompson) та "зменшити рівень холестерину свого хворого вже сьогодні" (M. Oliver, P. Poole-Wilson) безумовно залишаються актуальними.

Література. 1. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Липопротеины низкой плотности и воспаление как факторы риска ИБС. Плейотропные эффекты статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений // *Клин. фармакол. и терапия.* - 2003. - Т.12, № 3. - С.36-39. 2. Кухарчук В.В. Нарушение липидного обмена: подходы к профилактике и терапии // *Вестник РАМН.* - 2003. - №11. - С.61-64. 3. Мещишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окиснювальної модифікації білків // *Бук. мед. вісник.* - 1999. - Т.3, № 1. - С.196-205. 4. Фагер Г., Вуклунд О. Снижение уровня холестерина и его клиническое значение // *Международный мед. журн.* - 2003. - Т.6, № 3. - С.274-282. 5. Gotto A.M., Assmann G., Carmena R. et al. The ILIB lipid handbook for clinical practice: blood lipids and coronary heart disease. 2d ed. New York: International Lipid Information Bureau, 2000. - 201 p. 6. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. and al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // *Europ. Heart J.* - 2003. - Vol. 24, N 1. - P. 28-66.

ОБМЕН ЛИПОПРОТЕИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

В.П. Пишак, В.К. Ташчук, И.Ф. Мещишен, К.Г. Ташчук

Резюме. В статье представлен современный взгляд на липидную концепцию развития атеросклероза и роль нарушенной липидной гомеостаза в формировании острых коронарных катастроф.

Ключевые слова: холестерин, липидные нарушения, атеросклероз, инфаркт миокарда.

LIPOPROTEIN METABOLISM OF BLOOD PLASMA AND ATHEROSCLEROSIS

V.P. Pyshak, V.K. Tashchuk, I.F. Meshchysheh, K.G. Tashchuk

Abstract. A modern view on a lipid conception of the development of atherosclerosis and the role of disturbed lipid homeostasis in the development of acute coronal catastrophes is presented in the research.

Key words: cholesterol, lipid disorders, atherosclerosis, myocardial infarction.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2005. - Vol.4, №1. - P.130-143.

Надійшла до редакції 20.01.2005