

РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ДЕРЕВЯНЧУК Олеся Дмитриевна

студент

Медицинский институт

Пензенский государственный университет

г. Пенза, Россия

Согласно современным представлениям о патогенезе атеросклероза накопление липопротеинов в интиме артерий является основополагающим фактором развития данной болезни. Липопротеины представляют из себя комплекс липидов и белков, которые осуществляют перенос холестерина и других жирорастворимых веществ в крови. Атерогенными считаются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), обеспечивающие формирование атеросклеротических бляшек. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), наоборот, препятствуют развитию атеросклероза, перемещая холестерин из тканей обратно в печень для его удаления. В статье также отдельно рассматривается роль триглицеридов, обогащенных холестерином, в формировании атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, теория, атеросклеротическая бляшка, эндотелиальная дисфункция, инфильтрация.

Липопротеины представляют собой сферические макромолекулярные сложные частицы, которые в первую очередь транспортируют гидрофобные липидные молекулы в плазме крови. Подобно мицелле, липопротеины содержат больше гидрофобных липидов (например, триглицеридов и этерифицированного холестерина) в своем ядре и больше гидрофильных липидов (например, фосфолипидов и неэтерифицированного холестерина) на своей поверхности. Липопротеины имеют различные физические и химические характеристики, поскольку они содержат различные пропорции основных липидов и поверхностных липидов и белков. Они также содержат один или несколько аполипопротеинов для того, чтобы 1) поддерживать структуру частиц липопротеинов, 2) способствовать поглощению липопротеинов клетками посредством распознавания рецепторами и 3) активировать или ингибировать ферменты в метаболических путях. Липопротеины классифицируются в основном на основе их плотности, определяемой с помощью ультрацентрифугирования. Основные фракции липопротеинов включают хиломикроны, ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности), ЛПНП (липопротеины промежуточной плотности), ЛПНП (липопротеины низкой плотности), ЛПВП (липопротеины высокой плотности) [3]. Различные липопротеи-

ны связывают различные пропорции триглицеридов и холестерина и связаны с различными типами аполипопротеинов. Уникальный состав каждого липопротеина определяет его специфическую функцию в поддержании баланса липидного обмена. Различные липопротеины работают вместе сплоченно, поддерживая здоровье сосудистой системы, включая коронарные артерии [7].

В последние годы множество генетических, эпидемиологических, молекулярно-биологических и клинических исследований выявили надежную связь между уровнями сывороточных триглицеридов (ТГ) и липидов, богатых триглицеридами, (ТРЛ) и остаточным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективный транспорт триглицеридов *in vivo* обеспечивает быстрое выведение ТРЛ, поддерживая низкие уровни плазматических ТРЛ. И наоборот, когда плазменные ТГ чрезмерно накапливаются, происходит нарушение эффективности транспорта ТГ, что способствует аномальному накоплению циркулирующих ТРЛ и их остатков в стенках артерий, нарушает сосудистый гомеостаз и ускоряет развитие АС [5].

Именно накопление липопротеинов в артериальной интиме, согласно текущему консенсусу, является ключевым элементом в начале и развитии атеросклероза. Липопротеи-

ины очень низкой плотности (ЛПОНП), синтезируемые гепатоцитами, попадают в кровь через поры в эндотелиальных клетках синусоидов печени и попадают в капилляры, где они вступают в контакт с хиломикронами, чтобы доставить холестерин и жирные кислоты к апикальной мембране эндотелиальных клеток. После доставки холестерина ЛПОНП трансформируются в липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые транспортируются и проникают через непрерывный эндотелий в интиму туники. Обычно непрерывный эндотелий, выстилающий артерии, непроницаем для ЛПНП, но отверстия внутри него могут быть созданы из-за наличия турбулентности или механического напряжения [9].

Роль триглицеридов, богатых холестерином, в развитии атеросклероза. Как жизненно важный источник энергии для клеточного метаболизма, синтез и транспорт триглицеридов (ТГ) подлежат сложной и точной регуляции с помощью множества механизмов *in vivo* [6]. Существует два основных источника триглицеридов плазмы: экзогенные ТГ, синтезируемые эпителиальными клетками кишечника при абсорбции переваренного пищевого жира, и эндогенные ТГ, синтезируемые путем поглощения печенью и использования циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК) [15]. Экзогенные ТГ вместе с другими липидами в клетках кишечника могут преобразовываться в хиломикроны. В то время как печень получает циркулирующие СЖК различными путями, включая захват остатков хиломикронов, липогенез *de novo*, где глюкоза и другие нелипидные предшественники преобразуются в жирные кислоты, захват неэтерифицированных жирных кислот в плазме и жирных кислот, высвобождаемых из липидных капель гепатоцитов, впоследствии обрабатываемых и собираемых для преобразования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [2]. Липопротеиды, богатые триглицеридами (ТРЛ), представляют собой хиломикрон (ХМ), полученный из кишечника, и ЛПОНП, произведенные печенью, а остатки ТГЛ являются продуктами липолиза ХМ и ЛПОНП [12]. В процессе липолиза ХМ и ЛПОНП наиболее важную роль играет фермент липопротеинлипаза (ЛПЛ), катализируя внутрисосудистый гидролиз их триглицеридов [13].

Аполипопротеины (Апо) выполняют функ-

цию переносчиков, облегчающих транслокацию липидов и опосредующих липидный метаболизм посредством взаимодействия с ферментами и клеточными рецепторами. АпоВ является основным структурным белком ТГЛ, существующим в двух формах – АпоВ100 и АпоВ48 – необходимым для внутриклеточной сборки и секреции ЛПОНП и хиломикронов. АпоВ100, синтезируемый рибосомами, прикрепленными к шероховатой эндоплазматической сети (ЭР) гепатоцитов, образует предшественников липопротеинов очень низкой плотности (пре-ЛПОНП) в просвете ЭР, впоследствии преобразуясь в высокоатерогенный ЛПОНП. АпоВ48, вырабатываемый в клетках кишечника, участвует в сборке и секреции хиломикронов [14].

В настоящее время широко признано, что ТРЛ способствуют атеросклерозу за счет содержания холестерина в их остатках, потенциально оказывая большее влияние на развитие болезни по сравнению с ЛПНП, общепризнанным фактором риска атеросклероза [10]. Это объясняется повышенным содержанием холестерина в остатках ТРЛ, чему способствует быстрое очищение ТГ, опосредованное ЛПЛ, и опосредованный СЕТР (транспортным белком сложного эфира холестерина) обмен ТГ на холестерин с ЛПВП. Следовательно, остатки ТРЛ содержат более высокие уровни холестерина по сравнению с *de novo* хиломикронами или ЛПОНП [14]. Более того, гипертриглицеридемия нарушает перенос апобелков в ЛПВП во время нормального катаболизма ТРЛ, а также увеличивает продукцию апобелков, связанную с ЛПОНП, в печени [10]. Повышенные уровни АпоСIII ингибируют активность ЛПЛ и поглощение печенью остатков ЛПОНП, продлевая удержание остатков ТРЛ в плазме и усиливая связывание холестерина [4]. Таким образом, остатки ТРЛ могут содержать в 5-20 раз больше холестерина, чем ЛПНП. Хотя остатки ТРЛ быстро пересекают эндотелиальный слой, они демонстрируют замедленный отток, что делает их более склонными к субэндотелиальному накоплению [5]. Кроме того, в отличие от ЛПНП, остатки ТРЛ могут фагоцитироваться макрофагами без необходимости окислительной модификации или ферментативной обработки, тем самым способствуя образованию пенных клеток и прогрессиру-

нию бляшек. Этот особый механизм еще раз подчеркивает значительный вклад остатков ТРЛ в патогенез атеросклероза [11].

АpoB выступает в качестве основного игрока в проатерогенном каскаде. Взаимодействуя с протеогликанами во внеклеточном матриксе, АpoB способствует удержанию и агрегации избыточных липопротеинов, богатых холестерином, в субэндотелии артериальной стенки – важный начальный шаг в формировании атеросклероза [7]. Липопротеины, содержащие АpoB с диаметром менее 70 нм могут эффективно пересекать неповрежденный эндотелий, позволяя продуктам метаболизма ТРЛ, за исключением хиломикроннов *de novo*, накапливаться под сосудистым эндотелием. Даже минимальное количество АpoB, поступающее в артериальную стенку, может спровоцировать селективный механизм удержания, вызывая локальное накопление остатков ТРЛ, тем самым способствуя прогрессированию атеросклероза [1].

ТРЛ и их остатки, секвестрированные в артериальной стенке, подвергаются различным модификациям, таким как окисление, ферментативное или неферментативное расщепление и агрегация, что делает их провоспалительными. Это вызывает активацию сосудистого эндотелия, что приводит к секреции хемокинов и экспрессии адгезивных молекул, что облегчает притяжение и связывание моноцитов. Кроме того, в провоспалительной среде ТРЛ и их остатки накапливаются в субэндотелиальном слое, напрямую взаимодействуя с эндотелиальными клетками в просвете. ТРЛ и их остатки могут способствовать тромбозу, влияя на статус эндотелиального тромбопластина, а холестерин в остатках ТРЛ ускоряет старение эндотелиаль-

ных клеток-предшественников, тем самым вызывая эндотелиальную дисфункцию. Затем моноциты мигрируют из эндотелиальных клеток сосудов в субэндотелиальное пространство, где они дифференцируются в макрофаги, фагоцитируя накопленные липопротеины и образуя пенистые клетки. По мере развития бляшек макрофаги и пенистые клетки секретируют дополнительный внеклеточный матрикс, еще больше способствуя удержанию ТРЛ и их остатков. Кроме того, на поздних стадиях избыточно накопленные остаточные липопротеины вызывают стресс эндоплазматического ретикулума в макрофагах, запуская последующий их апоптоз. Апоптотические макрофаги высвобождают остатки ТРЛ и другие воспалительные продукты, образуя некротические ядра внутри бляшек, называемых «хрупкими бляшками», подверженных разрыву и образованию тромбов, что приводит к острым сердечно-сосудистым событиям [14].

Более того, другие аполипопротеины могут моделировать взаимодействие АpoB с протеогликанами артериальной стенки, тем самым способствуя накоплению остатков ТРЛ [14]. В свою очередь аномальное накопление остатков ТРЛ вызывает фагоцитоз активированными макрофагами, индуцированными АpoB, вызывая сложный иммуновоспалительный ответ, который ускоряет прогрессирование атеросклероза [7].

Таким образом, липидная инфильтрация является основой формирования бляшек и ведущим звеном патогенеза атеросклероза. Ключевая атерогенная роль обычно присваивается ЛПНП, однако в современных исследованиях сейчас активно изучается и влияние триглицеридов, богатых холестерином, в формировании атеросклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C.J., Daemen M.J., Demer L.L., Hegele R.A., Nicholls S.J., Nordestgaard B.G., Watts G.F., Bruckert E., Fazio S., Ference B.A., Graham I., Horton J.D., Landmesser U., Laufs U., Masana L., Pasterkamp G., Raal F.J., Ray K.K., Schunkert H., Taskinen M.R., van de Sluis B., Wiklund O., Tokgozoglu L., Catapano A.L., Ginsberg H.N. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020 Jun 21; 41(24): 2313-2330. doi:10.1093/eurheartj/ehz962. PMID: 32052833; PMCID: PMC7308544.
2. Borén J., Taskinen M.R., Björnson E., Packard C.J. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Sep; 19(9): 577-592. doi:10.1038/s41569-022-00676-y. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35318466.

3. Doi T., Langsted A., Nordestgaard B.G. Lipoproteins, Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in East Asians and Europeans. *J AtherosclerThromb.* 2023 Nov 1; 30(11): 1525-1546. doi:10.5551/jat.RV22013. Epub 2023 Sep 14. PMID: 37704428; PMCID: PMC10627775.
4. Duran E.K., Pradhan A.D. Triglyceride-Rich Lipoprotein Remnants and Cardiovascular Disease. *Clin Chem.* 2021 Jan 8; 67(1): 183-196. doi:10.1093/clinchem/hvaa296. PMID: 33409533.
5. Ginsberg H.N., Packard C.J., Chapman M.J., Borén J., Aguilar-Salinas C.A., Averno M., Ference B.A., Gaudet D., Hegele R.A., Kersten S., Lewis G.F., Lichtenstein A.H., Moulin P., Nordestgaard B.G., Remaley A.T., Staels B., Stroes E.S.G., Taskinen M.R., Tokgözoğlu L.S., Tybjaerg-Hansen A., Stock J.K., Catapano A.L. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021 Dec 14; 42(47): 4791-4806. doi:10.1093/eurheartj/ehab551. PMID: 34472586; PMCID: PMC8670783.
6. Heeren J., Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *MolMetab.* 2021 Aug;50:101238. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101238. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33892169; PMCID: PMC8324684.
7. Li Y., Luo X., Hua Z., Xue X., Wang X., Pang M., Wang T., Lyu A., Liu Y. Apolipoproteins as potential communicators play an essential role in the pathogenesis and treatment of early atherosclerosis. *Int J Biol Sci.* 2023 Aug 21; 19(14): 4493-4510. doi:10.7150/ijbs.86475. PMID: 37781031; PMCID: PMC10535700.
8. Lu Y, Cui X., Zhang L., Wang X., Xu Y., Qin Z., Liu G., Wang Q., Tian K., Lim K.S., Charles C.J., Zhang J., Tang J. The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy. *Aging Dis.* 2022 Apr 1; 13(2): 491-520. doi:10.14336/AD.2021.0929. PMID: 35371605; PMCID: PMC8947823.
9. Mironov A.A., Sesorova I.S., Dimov I.D., Karelina N.R., Beznoussenko G.V. Intracellular transports and atherogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2020 Mar 1; 25(7): 1230-1258. doi:10.2741/4854. PMID: 32114431.
10. Packard C.J. Remnants L.D.L. and the Quantification of Lipoprotein-Associated Risk in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *CurrAtheroscler Rep.* 2022 Mar; 24(3): 133-142. doi:10.1007/s11883-022-00994-z. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35175548; PMCID: PMC8983627.
11. Raja V., Aguiar C., Alsayed N., Chibber Y.S., ElBadawi H., Ezhov M., Hermans M.P., Pandey R.C., Ray K.K., Tokgözoğlu L., Zambon A., Berrou J.P., Farnier M. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis.* 2023 Oct; 383: 117312. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312. Epub 2023 Sep 30. PMID: 37826864.
12. Salinas C.A.A., Chapman M.J. Remnant lipoproteins: are they equal to or more atherogenic than LDL? *CurrOpinLipidol.* 2020 Jun; 31(3): 132-139. doi:10.1097/MOL.0000000000000682. PMID: 32332433.
13. Wu S.A., Kersten S., Qi L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. *Trends EndocrinolMetab.* 2021 Jan; 32(1): 48-61. doi:10.1016/j.tem.2020.11.005. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33277156; PMCID: PMC8627828.
14. Xu D., Xie L., Cheng C., Xue F., Sun C. Triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 May 31; 15: 1409653. doi:10.3389/fendo.2024.1409653. PMID: 38883601; PMCID: PMC11176465.
15. Zhao Y., Liu L., Yang S., Liu G., Pan L., Gu C., Wang Y., Li D., Zhao R., Wu M. Mechanisms of Atherosclerosis Induced by Postprandial Lipemia. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Apr 29; 8: 636947. doi:10.3389/fcvm.2021.636947. PMID: 33996937; PMCID: PMC8116525.

THE ROLE OF LOW-DENSITY LIPOPROTEINS IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

DEREVYANCHUK Olesya Dmitrievna

Student
Medical Institute
Penza State University
Penza, Russia

According to modern views on the pathogenesis of atherosclerosis, the accumulation of lipoproteins in the intima of the arteries is a fundamental factor in the development of this disease. Lipoproteins are a complex of lipids and proteins that transport cholesterol and other fat-soluble substances in the blood. Low-density lipoproteins (LDL) are considered atherogenic, as they contribute to the formation of atherosclerotic plaques. High-density lipoproteins (HDL), on the other hand, prevent the development of atherosclerosis by transporting cholesterol from tissues back to the liver for removal. The article also discusses the role of cholesterol-rich triglycerides in the development of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, theory, atherosclerotic plaque, endothelial dysfunction, infiltration.

ПРАВО

УГОЛОВНО-ПРАВОВАЯ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА КАРТЕЛЬНЫЙ СГОВОР

ИВАНОВА Анна Александровна

кандидат юридических наук, доцент кафедры уголовного права и процесса

ШАМАГИНА Мария Николаевна

кандидат юридических наук, доцент кафедры уголовного права и процесса

Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского

г. Нижний Новгород, Россия

Поднимается проблема ответственности за наиболее опасную форму ограничения конкуренции – картель. Небольшое число осужденных в России по статье 178 Уголовного кодекса Российской Федерации свидетельствует не об отсутствии в России картельных соглашений, наносящих ущерб экономике государства и представляющих угрозу национальной безопасности, а о нереализованном потенциале статьи. Дается ответ на вопрос о возможности привлечения к ответственности лица, освобожденного от уголовного наказания в связи с деятельным раскаянием.

Ключевые слова: ограничение конкуренции, картели, картельный сговор, экономика государства, принцип двойной ответственности.

Ограничение конкуренции ставит под угрозу существование конкуренции на рынках, причиняет вред государству, результатом данного явления также становится неэффективное расходование бюджетных средств. Ответственность за ограничение конкуренции