

Научный обзор
УДК 616: 612.017.1
DOI: 10.17816/pmj40178-93

ДИСЛИПИДЕМИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ: ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Артеменков

Череповецкий государственный университет, Россия

PLASMA DYSLIPIDEMIA: PATHOGENESIS AND DIAGNOSTIC VALUE. LITERATURE REVIEW

A.A. Artemenkov

Cherepovets State University, Russian Federation

Рассматривается проблема диагностики атеросклероза с позиции необходимости разработки новых подходов и новых принципов более эффективного выявления данного заболевания на ранних стадиях его развития у человека. Указываются недостаточно изученные основные этапы и механизмы обмена липидов, которые в дальнейшем могут иметь диагностическую ценность. Дается оценка липидному составу плазмы крови и ее фракциям, с которыми связан высокий риск возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Делается акцент на определение роли холестерина, липопротеинов и аполипопротеинов в патогенезе атеросклероза, на широкую изменчивость атерогенного липидного профиля и его непосредственную связь с кальциевым обменом при атеросклеротическом повреждении сосудистой стенки. Наглядно показывается, что в основе дислипидемий и болезней цивилизации (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет) лежит расстройство механизмов нейрогуморальной регуляции липидного обмена. Достаточно подробно обсуждаются иммунологические механизмы патогенеза атеросклеротического процесса и признаки-маркеры, идентифицирующие этот процесс. Приводится обобщенная схема перекисной модификации липопротеинов плазмы крови и последующие молекулярно-клеточные этапы формирования атеросклеротических бляшек в интиме сосудистой стенки. Кратко описываются существующие современные методы диагностики дислипидемий и отмечаются гиполипидемические эффекты некоторых лекарственных средств, дается прогноз о создании новых, более эффективных статинов. В заключение подтверждается важность изуче-

© Артеменков А.А., 2023
тел. +7 911 516 21 40
e-mail: aartemenkov@chsu.ru

[Артеменков А.А. – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой теоретических основ физической культуры, спорта и здоровья факультета биологии и здоровья человека, ORCID iD: 0000-0001-7919-3690].

© Artemenkov A.A., 2023
tel. +7 911 516 21 40
e-mail: aartemenkov@chsu.ru

[Artemenkov A.A. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Theoretical Basis of Physical Culture, Sport and Health of the Faculty of Biology and Human Health, ORCID iD: 0000-0001-7919-3690].

ния качественного состава липидов и расширения физико-химических и молекулярно-генетических диагностических методов исследования обмена веществ.

Ключевые слова. Холестерин; липопротеины; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; диагностика.

This review discusses the problem of diagnostics of atherosclerosis from the standpoint of the need of developing new approaches and principles for more effective detection of this disease at the early stages of its course in the humans. The insufficiently studied basic stages and mechanisms of lipid metabolism are indicated, which in the future may have diagnostic value. The lipid composition of blood plasma and its fractions, which are associated with a high risk of the occurrence and development of cardiovascular disease (CVD) is assessed. The determining of the role of cholesterol, lipoproteins and apolipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis, a wide variability of the atherogenic lipid profile and its direct relationship with calcium metabolism in atherosclerotic damage of the vascular wall is accentuated. It is shown that the basis of dyslipidemia and civilization diseases (atherosclerosis, obesity, diabetes mellitus) is a disorder of the mechanisms of neurohumoral regulation of lipid metabolism. The immunological mechanisms of the pathogenesis of atherosclerotic process and the marker signs that identify this process are discussed in details. A generalized scheme of peroxidation of blood plasma lipoproteins and the subsequent molecular-cellular stages of the formation of atherosclerotic plaques in the intima of the vascular wall is presented. The current modern methods of diagnosing dyslipidemia are briefly described and the lipid-lowering effects of certain drugs are noted, a forecast is given for the creation of new, more effective statins. In conclusion, the work confirms the importance of studying the qualitative composition of lipids and the expansion of physico-chemical and molecular genetic diagnostic methods for studying metabolism.

Keywords. Cholesterol, lipoproteins, atherosclerosis, cardiovascular disease, diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз различной локализации и по настоящее время является основной причиной возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как в нашей стране, так и во всем мире. Проблема его выявления непосредственно связана с совершенствованием методов ранней диагностики данного заболевания. Имеющихся в распоряжении клинико-диагностических лабораторий унифицированных биохимических методов исследования липидного обмена сегодня явно недостаточно, чтобы в полной мере выявить молекулярные механизмы, лежащие в основе атеросклеротического повреждения сосудистой стенки. Сегодня как никогда нужны новые подходы и новые принципы лабораторной диагностики атеросклероза, которые охватывали бы не только определение атерогенных фракций плазмы крови, но и включали бы диагностику переваривания и всасывания липи-

дов в желудочно-кишечном тракте, определение компонентов транспорта липидов по системе крови, контроль промежуточного обмена (процессов биосинтеза и распада) простых и сложных липидов в тканях организма человека. Несомненно, необходимо определять в крови модифицированные липиды, возникшие в процессе перекисного окисления, расширять диапазон применения физико-химических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования нарушений метаболизма липидов. Сегодня не в полной мере проводится так необходимая диагностика нарушений нервно-гуморальной регуляции липидного обмена. А ведь хорошо известно, что даже эмоциональный стресс или физическая нагрузка увеличивают выброс в кровь адреналина и норадреналина, которые, усиливая в организме процессы липолиза, способствуют выходу жирных кислот из жировой ткани, повышая содержание их в плазме крови.

Конечно, нет никакого сомнения в том, что основной причиной формирования в организме атеросклероза является изменение липидного состава плазмы крови и нарушение иммунных свойств организма. Но подобные нарушения, пожалуй, являются лишь небольшой частью общей картины патологических изменений при формировании атеросклеротической бляшки. Существующие современные теории атеросклероза (липидная, аутоиммунная, воспалительная, моноклональная, инфекционная, эндотелиальная, нервно-метаболическая, тромбогенная и другие), рассматривая с разных сторон данную проблему, пытаются найти новые специфические подходы к диагностике, лечению и профилактике атеросклероза, так как на сегодняшний день ССЗ являются одной из основных причин смертности и инвалидизации в современном обществе. В связи с этим продолжают попытки поиска новых, более эффективных диагностических подходов для раннего выявления атерогенеза и признаков-маркеров этого заболевания.

И хотя уже сегодня имеются достаточно четкие представления о диагностическом значении показателей липидов плазмы крови, но мы все же недостаточно четко осознаем функциональную роль каждого из компонентов липидного обмена и метаболические пути, приводящие к формированию атеросклеротического патологического воспалительного очага. Остаются не в полной мере ясными молекулярно-клеточные, иммунобиохимические механизмы возникновения и развития атеросклероза и истинная роль Т- и В-лимфоцитов в этом процессе. Следует также уточнить роль белка плазмы крови аполипопротеина А-1 (апоА-1) в атеросклеротическом процессе.

И если сегодня иммунобиохимические методы не в полной мере могут диагностировать развитие атеросклероза на ранних стадиях его формирования, то необходимо

разрабатывать и внедрять в практику новые методы молекулярной диагностики атеросклероза. Исходя из этого, мы имеем полное основание говорить о необходимости доработки системы диагностики атеросклероза на основе новых принципов и новых подходов медико-биологической науки.

Цель исследования – на основе данных литературы обобщить сведения о патогенетических механизмах возникновения и развития дислипидемий плазмы крови у больных атеросклерозом и показать их значение в иммунобиохимической диагностике нарушений липидного обмена у человека.

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

При клинико-лабораторной диагностике ишемических нарушений, связанных с атеросклерозом, обычно проводят биохимическое исследование липидного состава сыворотки крови: определение холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [1; 2]. И это в определенной степени оправданно, поскольку повышение уровня простых и сложных липидов в сыворотке крови является показателем атеросклеротического поражения сосудистой стенки. В настоящее время общепризнано, что липидные профили плазмы крови являются базовыми критериями оценки риска развития ССЗ. Например, не так давно [3] выделены подгруппы людей с различными профилями липопротеинов и соответственно – разным риском возникновения ишемической болезни сердца. Определено, что подгруппа лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, имела самые высокие концентрации липопротеинов в плазме крови, а не страдающих – самые низкие. Интересно заметить, что не все молекулы липидов про-

являют выраженные атерогенные свойства в организме человека. Имеются данные о том, что значительная часть риска ишемических нарушений связана преимущественно с частицами липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (апоВ).

Однако холестериновая теория атеросклероза отводит ведущую роль в этом процессе холестерину. Но, заметим, что в организме человека гомеостаз холестерина имеет большое значение в жизнедеятельности, поскольку в процессе эволюции эукариотических клеток сложился дивергентный набор путей для удовлетворения потребностей организма в холестерине. Одним из таких путей является перенос амфифильных липидов на клеточную мембрану после контакта частиц липопротеина с мембранным образованием. Таким образом, в организме человека происходит постоянный обмен амфифильными липидами между частицами липопротеинов и клеточной мембраной [4]. Но каким же образом выполняющий в организме важнейшие функции холестерин начинает играть ключевую роль в атерогенезе? По-видимому, в этом процессе главную роль играет эндогенный холестерин, который синтезируется в печени и транспортируется в составе ЛПНП к органам и тканям организма. И действительно, повышенные уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП в плазме крови статистически ассоциированы с увеличением частоты возникновения ССЗ и, наоборот, снижение уровня липопротеинов в плазме приводит к положительному влиянию липидного состава крови на сосудистую стенку и уменьшает риск ССЗ [5].

Заметим, что циркулирующие в крови стеринны образуются в результате биосинтеза холестерина либо поставляются в результате кишечного всасывания и в основном они этерифицированы. Между тем установлено, что интенсивно накапливаются в атероскле-

ротических бляшках именно стеролы, поэтому особенное клинико-диагностическое значение имеет соотношение их уровней. Однако имеются данные о том, что молекулы холестерина как и стероинов, менее этерифицированы в бляшках, чем в плазме крови [6].

Отметим, еще одно важное обстоятельство, заключающееся в том, что атерогенный липидный профиль плазмы крови у человека может существенно меняться в зависимости от состояния здоровья и физиологического состояния организма. Так, повышенный риск возникновения липидных нарушений и атерогенной дислипидемии был обнаружен более чем у половины женщин после наступления менопаузы [7]. Тем не менее здесь мы видим ослабление влияния эстрогенов на липидный метаболизм, и повышенное отложение жира в жировой клетчатке может служить показателем ослабления эстрогенной активности. Однако в ряде случаев сочетанное поражение каротидных и коронарных артерий сопровождается изменениями фракционного спектра липопротеинов плазмы крови, что является дополнительным маркером атерогенности липидного профиля [8]. Напротив, при локализации атеросклероза в сосудах нижних конечностей выявляется высокая концентрация в сыворотке крови липопротеина (а) (ЛП(а)) и С-реактивного белка (СРБ) в лейкоцитарных супернатантах [9]. С другой стороны, при ишемии сосудов головного мозга у пациентов активный процесс воспаления сосудистой стенки сопровождается повышением уровня моноцитарного хемоактивного протеина-1 и СРБ [10].

Имеющиеся в литературе данные указывают на взаимосвязь показателей окислительно-антиоксидантного статуса, липидного и углеводного обменов при формировании атеросклероза у лиц мужского пола. Проведенная лабораторная диагностика показала наличие в крови у таких больных по-

вышение концентрации ХС ЛПНП, ТГ, apoB, изменение соотношения apoB/apoA, ЛП(а), СРБ и снижение ХС ЛПВП, уровня ретинола, β -каротина и уменьшение резистентности ЛПНП к окислению [11]. Ведь, действительно, доказано, что антиоксидантные свойства ЛПВП могут ослабляться в богатой кислородной среде артериальной крови. Поэтому частицы ЛПВП из плазмы артериальной крови обладают менее выраженными антиоксидантными свойствами по сравнению с частицами венозного происхождения, что согласуется с развитием атеросклероза именно в артериальной стенке [12].

Также имеются убедительные доказательства того, что повышенный уровень ЛП(а) плазмы крови повышает риск ССЗ, так как, подобно частицам ЛПНП, молекулы ЛП(а) содержат холестерин, что способствует развитию атеросклероза [13]. Кроме того, липидные фракции плазмы крови, независимые от ХС ЛПНП, вносят значительный вклад в риск ССЗ, поскольку циркулирующие липопротеины составляют лишь небольшую долю общего холестерина, имеющегося в организме человека. Следовательно, мобилизация и выделение холестерина из плазмы крови и тканевого пула может быть важным фактором риска ССЗ, что является своего рода защитным средством от возникновения и развития атеросклероза. Таким образом, обратный путь транспорта холестерина, включающий кишечник и плазму крови, а также тканевый холестериновый пул могут быть детерминантой риска возникновения ССЗ [14].

С другой стороны, немаловажную роль в метаболизме липопротеинов при атеросклерозе играет у человека метаболически активная бурая жировая ткань. Так, активированные адипоциты интенсивно используют свои внутриклеточные запасы триглицеридов для образования и окисления жирных кислот [15]. Тем не менее избыточное

накопление адипоцитами жировых включений при ожирении способствует снижению защитных функций ЛПВП и увеличивает риск атеросклеротической нагрузки на организм [16].

И еще хотелось бы остановиться на вопросе взаимосвязи основных показателей кальциевого и липидного обменов у лиц с атеросклерозом. По данным [17], у мужчин с коронарным атеросклерозом при биохимическом анализе крови выше нормы оказались уровни кальция, магния, кальцитонина, щелочной фосфатазы и триглицеридов и ниже референтных значений – уровень ХС ЛПВП. Подобные взаимосвязи указывают на непосредственное влияние кальция на атеросклеротический очаг повреждения артериальных сосудов. Доказательством тому служат имеющиеся в литературе данные, свидетельствующие об активном участии остеогенных прогениторных клеток в развитии атеросклеротической кальцификации сосудистой стенки [18].

Таким образом, обобщение вышеизложенных данных показывает, что суть нормального липидного метаболизма в организме при атеросклерозе заключается в том, что одни липиды должны накапливаться и выполнять свои физиологические функции, а другие – удаляться из организма для достижения идеального состояния сосудистой стенки. Но в патогенезе атеросклероза еще требуется конкретизировать атерогенные свойства липидов и молекулярные механизмы, ответственные за их накопление и снижение в плазме крови [19].

Механизмы, управляющие обменом липидов между клетками, клеточными органеллами и плазмой крови, напрямую участвуют в развитии дислипидемий. И эти механизмы липидного гомеостаза могут легко нарушаться вследствие расстройства нейрогуморальных механизмов регуляции переваривания, всасывания и промежуточного об-

мена липидов. Возбуждение вегетативной нервной системы усиливает мобилизацию жира из депо в кровь, а затем в печень, где они окисляются. В свою очередь инсулин усиливает липогенез и превращение углеводов в жиры, тормозит окисление жирных кислот. Контринсулярные гормоны, напротив, активируют обратные процессы и стимулируют липолиз. Иными словами, расстройство процессов регуляции, особенно с возрастом, приводит к дислипидемиям и метаболическим болезням цивилизации: атеросклерозу, ожирению, сахарному диабету. В работе [20] нами представлена модель сосудистого старения, в основе которой лежит дезадаптивное повреждение всех слоев сосудистой стенки (интимы, медиа и адвентиции) при старении организма вследствие нарушений нейрогуморальной регуляции функций под влиянием целого ряда факторов внешней и внутренней среды. Также ранее [21] описана закономерность, заключающаяся в снижении метаболизма клеток при воздействии на организм неблагоприятных факторов среды. В связи с этим сделан вывод, что в условиях нарушения регулирующих влияний на орган метаболизм устанавливается на уровне незавершенной физиолого-биохимической адаптации (принцип лимитирования клеточного метаболизма). Таким образом, мы считаем, что атеросклероз связан с нарушением всего обмена веществ и нервно-гуморального аппарата, регулирующего кровообращение и питание сосудистой стенки.

ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ – МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

К настоящему времени хорошо известно, что в развитии атеросклероза принимают участие многочисленные иммунокомпетентные клетки (макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты), а также эндотелиаль-

ные и гладкомышечные клеточные элементы, которые взаимодействуют с липопротеинами плазмы крови. При этом процессе циркулирующие в крови CD₄⁺ Т-лимфоциты дифференцируются преимущественно в клетки Th1, которые реагируют на специфические антигены (окисленные ЛПНП). Однако к настоящему времени не совсем понятно, зависит ли развитие атеросклероза от сбалансированного участия регуляторных Т-клеток (Treg) с супрессорной активностью, поскольку имеются данные о снижении содержания Treg у пациентов с выраженным атеросклерозом [22]. Из сказанного видно, что окисленные ЛПНП и антитела к ним играют ключевую роль в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе. Иначе говоря, окисленные ЛПНП являются аутоантигенами, индуцирующими локальный иммунный ответ в артериальных кровеносных сосудах. Именно окислительная модификация преобразует ЛПНП в форму, захватываемую макрофагами в десятки раз быстрее, чем нативные ЛПНП, что способствует прогрессированию атеросклеротического процесса. В упрощенном виде окислительную модификацию ЛПНП и ЛПОНП в кровяном русле и в артериальной стенке можно представить следующим образом: под влиянием активных форм кислорода (O₃, ¹O₂, O₂⁻, HO[•], H₂O₂) липопротеины, как и другие липиды, подвергаются перекисному окислению с образованием гидроперекисей (ROOH), малонового диальдегида (CH₂(CHO)₂) и других продуктов перекисидации. В дальнейшем перекисно-модифицированные липопротеины приобретают аутоиммунные свойства, к которым в организме человека образуются антитела. Химически модифицированные липопротеины и аутоиммунные комплексы «липопротеин – антитело» в артериальной стенке активно захватываются макрофагами. Макрофаги накапливают в цитоплазме большое количество холестерина и превра-

щаются в так называемые пенистые клетки, которые в последующем разрушаются, и холестерин в большом количестве попадает в интиму артериальных сосудов. В последующем в данной области сосуда формируется фиброзно-холестериновая бляшка с последующей кальцификацией (рисунок).

В связи с этим уровень окисленных ЛПНП в сыворотке крови может являться прогностическим признаком риска возникновения ССЗ, а антитела к ним могут считаться маркерами окисления ЛПНП и предиктором прогрессирования атеросклеротического процесса [23].

Напомним, что ЛПНП активно транспортируют холестерин к тканям и органам нашего тела, где он подвергается различным превращениям и используется для нужд клеток. Но каким образом холестерин стал играть существенную роль в иммунологических реакциях при атеросклерозе, протекающих *in vivo*, пока не совсем понятно? И все же на этот счет имеются некоторые дан-

ные, указывающие, что, например, у больных с ишемической болезнью сердца, по сравнению со здоровыми лицами, повышен уровень холестерина циркулирующих иммунных комплексов (ХС ЦИК) и снижен уровень антител (IgM) к гипохлорит-ЛПНП [24]. Нам хорошо известно, что холестерин вызывает воспаление артериальной стенки и многоуровневый клеточный иммунный ответ у человека. Так, в экспериментах *in vitro* доказано, что холестерин накапливается в гемопоэтических стволовых и прогениторных клетках человека. Полученные данные предполагают наличие воспалительного компонента в атерогенности холестерина, способствующего повышению риска возникновения ССЗ [25]. И хотя развитие атеросклероза в значительной степени сопровождается накоплением липидов в стенках сосудов, оно также связано с апоптозом макрофагов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов [26]. И в этом процессе, пожалуй, немаловажную роль играет

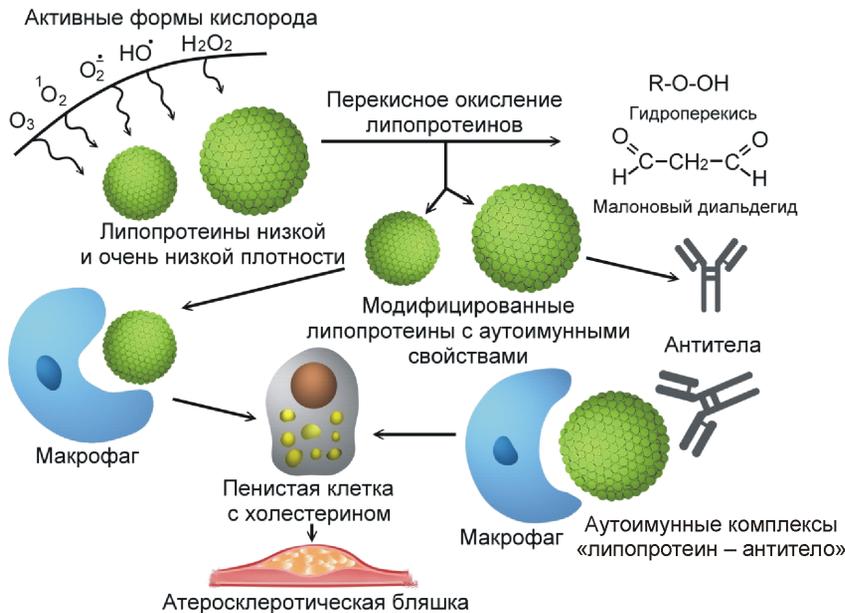


Рис. Схема иммунобиохимических процессов, лежащих в основе образования атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах

избыточное накопление жировых включений в клетках жировой ткани (адипоцитах), что, по-видимому, также активирует дегенеративно-дистрофический процесс во всех слоях сосудистой стенки. Доказательством этого является факт того, что на фоне висцерального ожирения при ишемической болезни сердца происходит изменение адипокино-цитокинового профиля адипоцитов эпикардиальной жировой ткани. Результаты работы показали наличие «метаболического воспаления», связанного с вовлечением адипоцитов в патогенез ишемической болезни за счет формирования адипокинозного дисбаланса и активации противовоспалительных реакций в организме человека [27].

Таким образом, нет сомнения в том, что атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием, возникающим в результате взаимодействия липопротеинов, макрофагов, Т-лимфоцитов и других клеточных элементов в сосудистой стенке. Причем, производные макрофагов, пенистые клетки, играют в этом процессе ключевую роль как на ранней стадии развития заболевания, так и на поздней [28]. Однако заметим, что в ответ на атеросклеротическое повреждение сосудистой стенки в организме человека формируются защитно-приспособительные иммунологические реакции, предотвращающие эти процессы. Так, не так давно стало известно, что В-лимфоцитарно-опосредованный иммунитет в организме играет защитную роль при атеросклерозе. В-клетки крови стали важными модуляторами противовоспалительных эффектов при атеросклерозе [29].

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Итак, большое многообразие иммунобиохимических процессов, участвующих в атеросклеротическом повреждении сосудистой стенки, предполагает направленный по-

иск диагностических маркеров для раннего установления локализации этого патологического процесса. Проведенный сравнительный анализ биохимических маркеров при сочетанном атеросклерозе показывает, что хорошим лабораторно-диагностическим критерием атеросклероза являются повышенные концентрация ХС и ЛПНП, которые сопровождаются прогрессивным ростом СРБ и индекса атерогенности. Имеющиеся результаты свидетельствуют о существенном влиянии атерогенных липидов и острофазных воспалительных белков на атеросклеротический воспалительный процесс [30]. С другой стороны, сейчас для диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца разработана информационная панель, включающая довольно значимые лабораторные показатели. Такими лабораторными биохимическими факторами являются уровень шаперонной активности и концентрация гомоцистеина в сыворотке крови, а также повышение СРБ и активности фермента супероксиддисмутазы [31].

В литературе, посвященной диагностике атеросклероза, имеются сведения о том, что люди с концентрацией ЛП(а) в плазме крови > 200 мг/л имеют повышенный риск возникновения ССЗ ввиду его участия в атерогенезе, тромбогенезе и воспалении. К тому же доподлинно известно, что длительно циркулирующий в крови ЛП(а) может взаимодействовать с компонентами коагуляционного каскада и таким образом влиять на процесс свертывания крови усиливая развитие атеросклеротического процесса. Поэтому для диагностики атеросклероза сейчас очень важно определить молекулярные пути, с помощью которых ЛП(а) воздействует на сосудистую стенку, поскольку молекулы ЛП(а) очень устойчивы к гипополипидемическим методам лечения [32].

Итак, нет сомнения в том, что нарушение липидного обмена действительно является

значимым фактором риска развития ССЗ. Поэтому в диагностике ишемической болезни или другой сердечно-сосудистой патологии традиционно проводится определение уровня общего холестерина ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ. Однако в последние годы клиницисты и врачи-биохимики стали пристальное внимание уделять проблеме пересечения метаболических путей биосинтеза холестерина и сфинголипидов. Это связано с тем, что повышение уровня церамида и сфингозина, которое наблюдается при ишемии, и снижение уровня сфингозин-1-фосфата (S-1-P) в плазме крови может быть важным клинико-диагностическим фактором в развитии атеросклероза. Таким образом, для ранней диагностики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии предлагается определять уровень сфинголипидов в плазме крови [33].

Оправданным является также использование в лабораторной диагностике атеросклероза и дислипидемий других биомаркеров. Заметим, что в настоящее время проводятся исследования по следующим маркерам атеросклероза: липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2, СРБ, ЛП(а), ассоциированный с беременностью плазменный белок А, асимметричный диметиларгинин [34; 35].

Сегодня уже созданы мультимаркерные диагностические панели для неинвазивной детекции коронарного атеросклероза, названные атеромаркерами: 1) коэффициент *K*, отражающий соотношение между атерогенными и физиологически активными субфракциями липопротеинов; 2) дуплексные диагностические комплексы в виде отношения адипонектин/эндотелин; 3) интегрированный бимаркер неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза (i-BIO) [36].

В последние годы интенсивно проводятся молекулярно-генетические исследования, результаты которых проецируются на лечебно-диагностический процесс. Обсуждается роль микро-РНК, которая может ис-

пользоваться в качестве биомаркера атерогенеза ввиду того, что молекулы микро-РНК имеют достаточно высокую стабильность и косвенно отражают уровень экспрессии генов, участвующих в развитии атеросклероза [37]. Изучается процесс метилирования ДНК, который является одним из важнейших эпигенетических механизмов, изменяющих экспрессию генов. Причем, этот механизм играет важную роль в инициации и развитии атеросклероза у человека [38].

Давно известно, что сердечно-сосудистыми факторами риска развития атеросклеротических поражений сосудов у пациентов являются также мужской пол, курение, артериальная гипертензия, положительный семейный анамнез гиперлипидемии и повышенный уровень ЛП(а) [39]. Также выявляется зависимость между повышенной массой тела и уровнем ЛП(а) в плазме крови и риском ССЗ [40]. Новые результаты клинико-лабораторных исследований показывают, что уровень ЛП(а) и особенно его низкомолекулярного фенотипа апоА является фактором риска коронарного атеросклероза. А липид-аферез является основной гиполипидемической терапией у пациентов, страдающих дислипидемией [41].

Таким образом, нарушение физико-химических параметров ЛПОНП является немаловажным патогенетическим фактором развития гиперлипопротеинемии и атеросклероза. Согласно филогенетической теории общей патологии В.Н. Титова, афизиологичная индукция субстратом связана с высоким содержанием в пище пальмитиновой жирной кислоты и пальмитиновых форм триглицеридов, что возникает при употреблении большого количества мясной пищи и недостаточном потреблении углеводов. А каковы пути противодействия развитию атеросклероза? Для нормализации биологической функции эндозекологии необходимо соблюдение следующих условий: во-первых,

уменьшить поступление в интиму кровеносных сосудов безлигандных пальмитиновых ЛПНП и, во-вторых, ингибировать атеросклероз, нормализовав биологическую функцию питания (то есть необходимо уменьшить количество мясной пищи, заменив ее рыбой) и увеличить потребление растительных продуктов питания [42]. В наше время дислипидемии могут интенсивно сформироваться в случае, если травоядный в филогенезе *Homo sapiens* начнет злоупотреблять мясной пищей. При этом нарушится биологическое, энергетическое и кинетическое совершенство и в человеческой популяции начнут преобладать такие метаболические пандемии, как атеросклероз и атероматоз, резистентность к инсулину, ожирение и жировая инфильтрация печени [43].

И, действительно, сегодня во всем мире нормализация обмена липидов является частью глобальной профилактики ССЗ, вызванных атеросклерозом. Но сейчас необходим поиск новых статинов, способных эффективно изменять уровень липопротеинов в плазме крови в нужную сторону. В этом отношении сегодня используются новые комбинации лекарственных препаратов оказывающие липидный модифицирующий эффект (статины+эзетимиб) и снижающие уровень общего холестерина ХС ЛПНП, апоВ, ТГ и одновременно повышающие уровень ХС ЛПВП у пациентов с гиперхолестеринемией. Инновациями в области гиполипидемической терапии является также применение моноклональных антител против пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) (ингибиторы PCSK9), позволяющих достаточно быстро снизить уровень холестерина в крови, а также использование специфических олигонуклеотидных последовательностей, блокирующих трансляцию определенного белка, применение ингибиторов микросомального белка – переносчика триглицеридов [44].

Выводы

Таким образом, основной причиной возникновения дислипидемий при атеросклерозе является нарушение равновесия между количеством распавшихся и вновь синтезированных липидов. Поэтому существенное значение в диагностике атеросклероза приобретает изучение качественных особенностей отдельных липидов (триглицеридов, липопротеинов) и определение жирнокислотного состава хиломикрон. Неблагоприятное действие на развитие атеросклероза оказывают триглицериды богатые насыщенными жирными кислотами и ЛПНП, накопление которых приводит к выраженной гиперхолестеринемии и атероматозу. Поэтому на ранних стадиях развития атеросклероза немаловажное диагностическое значение имеет определение не только содержания холестерина в крови, но и широкого спектра липидных фракций плазмы крови.

Остается еще недостаточно изученной роль макрофагов, которые играют основную роль в патогенезе атеросклероза. Сегодня мы четко знаем, что в структуре атеросклеротической бляшки содержится множество компонентов, контролирующих активность макрофагов. Проведенное комплексное картирование широкого спектра макрофагов и их фенотипов, находящихся в атеросклеротической артериальной стенке, позволило рассматривать их как специфические маркеры атеросклероза. Глубокое изучение фенотипа иммунных клеток в атеросклеротической бляшке является основой для создания новых подходов к диагностике и лечению атеросклероза.

Таким образом, сейчас необходимо расширять использование физико-химических методов исследования (методы электрофореза, жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии, ядерной магнитной резонансной спектроскопии) в диагностике атеросклероза,

которые позволят с высокой эффективностью выявлять патологию липидного обмена и изучать дислипидемии различного генеза. Большие надежды в перспективе связывают с использованием методов молекулярной биологии (полимеразной цепной реакции) в диагностике атеросклероза на ранних стадиях его развития. Мы надеемся, что в конечном счете все передовые технологии биологии и медицины позволят сохранить биохимический гомеостаз организма на постоянном уровне и продлить человеку жизнь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ковалева Ю.В., Пырх О.В. Изменения биохимических показателей сыворотки крови при атеросклерозе сосудов различной локализации. Актуальные научные исследования в современном мире 2018; 11–6 (43): 20–23.
2. Пишибиева С.В., Сижажева А.М., Шогенова Р.С., Хулаев И.В. Применение различных лабораторных методов при диагностике атеросклероза ишемической болезни сердца. Современные проблемы науки и образования 2016; 2: 53.
3. Obukainen P., Kuusisto S., Kettunen J. et al. Data-driven multivariate population subgrouping via lipoprotein phenotypes versus apolipoprotein B in the risk assessment of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2019; 294: 10–15. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.009.
4. Axmann M., Strobl W.M., Plochberger B., Stangl H. Cholesterol transfer at the plasma membrane. *Atherosclerosis* 2019; 290: 111–117. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.022.
5. Pašková U. Lipid profile and risks of cardiovascular diseases in conditions of rheumatoid arthritis. *Ceska Slov Farm* 2019; 68 (6): 219–228.
6. Ceglarek U., Dittrich J., Leopold J. et al. Free cholesterol, cholesterol precursor and plant sterol levels in atherosclerotic plaques are independently associated with symptomatic advanced carotid artery stenosis. *Atherosclerosis* 2019; 295: 18–24. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.018.
7. Krakowiak J., Raczkiewicz D., Wdowiak A. et al. Atherogenic lipid profile and health behaviours in women post-menopause working in agriculture. *Ann Agric Environ Med*. 2019; 26 (4): 585–591. DOI: 10.26444/aaem/105391.
8. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Озерова И.Н. и др. Особенности субфракционного спектра алипопротеин В-содержащих липопротеинов у больных с каротидным и/или коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал* 2016; 10 (138): 64–70. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-64-70
9. Мишланов В.Ю., Владимирский В.Е. Лейкоцитарные и сывороточные факторы риска у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 1 (1): 1306.
10. Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Тарасова Ю.С., Терешкина Н.Е. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга. *Медицинский альманах* 2018; 5 (56): 41–43.
11. Капитанова Е.В., Черняковский А.М., Полонская Я.В. и др. Исследование комплекса биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал* 2016; 2 (130): 60–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-60-64
12. Bonnefont-Rousselot D., Benouda L., Bittar R. et al. Antiatherogenic properties of high-density lipoproteins from arterial plasma are attenuated as compared to their counterparts of venous origin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30 (1): 33–39. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.07.022.
13. Vuorio A., Watts G.F., Schneider W.J., Tsimikas S. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein (a): double heritable risk

and new therapeutic opportunities. *J Intern Med*. 2020; 287 (1): 2–18. DOI: 10.1111/joim.12981.

14. *Lin X., Racette S.B., Ma L. et al.* Endogenous Cholesterol Excretion Is Negatively Associated With Carotid Intima-Media Thickness in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37 (12): 2364–2369. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310081.

15. *Hoeke G., Koopman S., Boon M.R. et al.* Role of Brown Fat in Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118 (1): 173–182. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306647.

16. *De Lima-Junior J.C., Virginio VWM., Moura F.A. et al.* Excess weight mediates changes in HDL pool that reduce cholesterol efflux capacity and increase antioxidant activity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30 (2): 254–264. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.09.017.

17. *Полонская Я.В., Каушанова Е.В., Мурашев И.С. и др.* Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015; 1 (18): 24–29.

18. *Мичурова М.С., Калашиников В.Ю., Смирнова О.М. и др.* Значение циркулирующих прогениторных клеток с остеогенной активностью в развитии атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Ожирение и метаболизм* 2019; 16 (1): 62–69. DOI: 10.14341/omet9831

19. *Sposito A.C., Zimetti F., Barreto J., Zanotti I.* Lipid trafficking in cardiovascular disease. *Adv Clin Chem*. 2019; 92: 105–140. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.04.002.

20. *Артеменков А.А.* Деадаптивный нейрпатологический синдром старения кровеносных сосудов. *Российский кардиологический журнал* 2019; 24 (9): 33–40. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-33-40

21. *Артеменков А.А.* Деадаптивные нарушения регуляции функций при старении. *Успехи геронтологии* 2018; 31 (5): 696–706.

22. *Козлов В.А.* Клетки супрессоры – основа иммунопатогенеза атеросклероза. *Атеросклероз* 2015; 11 (2): 37–42.

23. *Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Карпов А.М. и др.* Роль окислительных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммуно-воспалительном процессе при атеросклерозе. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015; (2): 17–21.

24. *Белик И.В., Иванцова А.А., Мамедова З.Э., Денисенко А.Д.* Содержание антител к модифицированным липопротеинам низкой плотности и их комплексов в крови пациентов с различными проявлениями атеросклероза. *Биомедицинская химия* 2016; 62 (4): 471–475.

25. *Bernelot Moens S.J., Verweij S.L., Schnitzler J.G. et al.* Remnant Cholesterol Elicits Arterial Wall Inflammation and a Multilevel Cellular Immune Response in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37 (5): 969–975. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308834.

26. *Paone S., Baxter A.A., Hulett M.D., Poon I.K.H.* Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76 (6): 1093–1106. DOI: 10.1007/s00018-018-2983-9.

27. *Gruzdeva O.V., Borodkina D.A., Akbabsheva O.E. et al.* Adipokino-cytokine profile of adipocytes of epicardial adipose tissue in coronary heart disease on the background of visceral obesity. *Obesity and metabolism* 2017; 14 (4): 38–45. DOI: 10.14341 / OMET2017438-45

28. *Yang X.J., Liu F., Feng N. et al.* Berberine Attenuates Cholesterol Accumulation in Macrophage Foam Cells by Suppressing AP-1 Activity and Activation of the Nrf2/HO-1 Pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020; 75 (1): 45–53. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000769.

29. *Upadhye A, Sturek J.M., McNamara C.A.* 2019 Russell Ross Memorial Lecture in Vascular Biology: B Lymphocyte-Mediated Protective Immunity in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40 (2): 309–322. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313064.

30. *Билютин-Асланян С.Р., Хайцев Н.В., Балашиов Л.Д., Кравцова А.А.* Роль дислипид-

демии и воспалительных белков в развитии изолированного и мультифокального атеросклеротического повреждения сосудов головного мозга и сердца. Российские биомедицинские исследования 2017; 2 (4): 26–32.

31. Котова Ю.А., Зуёкова А.А., Страхова Н.В., Красноруцкая О.Н. Разработка информационной панели для лабораторной диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит 2019; 1 (9): 33–37.

32. Labudovic D., Kostovska I., Tosbeska Trajkovska K. et al. Lipoprotein (a) – Link between Atherogenesis and Thrombosis. Prague Med Rep. 2019; 120 (2–3): 39–51. DOI: 10.14712/23362936.2019.9.

33. Alessenko A.V., Zateyshchikov D.A., Lebedev A.T., Kurochkin I.N. Participation of Sphingolipids in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Kardiologiya 2019; 59 (8): 77–87. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.10270.

34. Залова Т.Б. Роль липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в развитии сосудистого ремоделирования и атеросклероза магистральных артерий. Вестник КРСУ 2016; 16 (7): 89–91.

35. Соловьева Л.Н. Лабораторные тесты и биопсихосоциальный подход при обследовании пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2017; 16-2 (62): 4–16.

36. Метельская В.А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (8): 65–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-65-72

37. Магрук М.А., Мосилян А.А., Бабенко А.Ю. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления. Российский кардиологический журнал 2019; 24 (12): 148–152. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-12-148-152

38. Tabaei S., Tabaei S.S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2019; 47 (1): 2031–2041. DOI: 10.1080/21691401.2019.1617724.

39. Schatz U., Fischer S., Müller G. et al. Cardiovascular risk factors in patients with premature cardiovascular events attending the University of Dresden Lipid Clinic. Atheroscler Suppl. 2019; 40: 94–99. DOI: 10.1016/j.atherosclerossup.2019.08.044.

40. Varvel S., McConnell J.P., Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp (a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532 359 Patients in the United States. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016; 36 (11): 2239–2245.

41. Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С. и др. Липопротеин (а) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы. Вестник Российской военно-медицинской академии 2017; 1 (57): 219–225.

42. Тутов В.Н., Щекотова А.П. Олеиновые, пальмитиновые триглицериды, липопротеины очень низкой плотности. Атеросклероз, атероматоз артерий и патогенез ишемической болезни сердца. Пермский медицинский журнал 2019; 36 (1): 102–117. DOI: 10.17816/pmj361102-117

43. Тутов В.Н., Сажина Н.Н., Евтеева Н.М. Озон окисляет олеиновую жирную кислоту с наиболее высокой константой скорости реакции, пальмитиновую же не окисляет вообще. Развитие физико-химических параметров субстратов и роль в филогенезе. Клиническая лабораторная диагностика 2019; 64 (3): 132–139.

44. Vrblík M. Current and future trends in the treatment of dyslipidemias. Vnitř Lek. 2019; 65 (10): 643–650.

REFERENCES

1. Kovaleva Yu.V., Pyrkh O.V. Changes in the biochemical parameters of blood serum

with atherosclerosis of blood vessels of various localization. *Actual scientific research in the modern world* 2018; 11–6 (43): 20–23 (in Russian).

2. *Pshibieva S.V., Sizhazbeva A.M., Shogenova R.S., Kbulaeu I.V.* The use of various laboratory methods in the diagnosis of atherosclerosis of coronary heart disease. *Modern problems of science and education* 2016; 2: 53 (in Russian).

3. *Obukainen P., Kuusisto S. Kettunen J. et al.* Data-driven multivariate population subgrouping via lipoprotein phenotypes versus apolipoprotein B in the risk assessment of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2019; 294: 10–15. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.009.

4. *Axmann M., Strobl W.M., Plochberger B., Stangl H.* Cholesterol transfer at the plasma membrane. *Atherosclerosis* 2019; 290: 111–117. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.022.

5. *Pašková U.* Lipid profile and risks of cardiovascular diseases in conditions of rheumatoid arthritis. *Ceska Slov Farm.* 2019; 68 (6): 219–228.

6. *Ceglarek U., Dittrich J., Leopold J. et al.* Free cholesterol, cholesterol precursor and plant sterol levels in atherosclerotic plaques are independently associated with symptomatic advanced carotid artery stenosis. *Atherosclerosis* 2019; 295: 18–24. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.018.

7. *Krakowiak J., Raczkiwicz D., Wdowiak A. et al.* Atherogenic lipid profile and health behaviours in women post-menopause working in agriculture. *Ann Agric Environ Med.* 2019; 26 (4): 585–591. DOI: 10.26444/aaem/105391.

8. *Gavrilova N.E., Metelskaya V.A., Ozerova I.N. et al.* Features of the subfraction spectrum of alipoprotein B-containing lipoproteins in patients with carotid and / or coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology* 2016; 10 (138): 64–70. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-64-70 (in Russian)

9. *Misblanov V.Yu., Vladimirsky V.E.* Leukocyte and serum risk factors in patients with arteriosclerosis obliterans of the lower limb arteries. *Modern problems of science and education* 2015; 1–1: 1306 (in Russian).

10. *Voskresenskaya O.N., Zakharova N.B., Tarasova Yu.S., Tereshkina N.E.* Biomarkers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. *Medical almanac* 2018; 5 (56): 41–43 (in Russian).

11. *Kashtanova E.V., Chernyakovsky A.M., Polonskaya Y.V. et al.* Study of a complex of blood biomarkers in men with coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology* 2016; 2 (130): 60–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-60-64 (in Russian)

12. *Bonnefont-Rousselot D., Benouda L., Bittar R. et al.* Antiatherogenic properties of high-density lipoproteins from arterial plasma are attenuated as compared to their counterparts of venous origin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30 (1): 33–39. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.07.022.

13. *Vuorio A., Watts G.F., Schneider W.J., Tsimikas S.* Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein (a): double heritable risk and new therapeutic opportunities. *J Intern Med.* 2020; 287 (1): 2–18. DOI: 10.1111/joim.12981.

14. *Lin X., Racette S.B., Ma L. et al.* Endogenous Cholesterol Excretion Is Negatively Associated With Carotid Intima-Media Thickness in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37 (12): 2364–2369. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310081.

15. *Hoeke G., Kooijman S., Boon M.R. et al.* Role of Brown Fat in Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118 (1): 173–182. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306647.

16. *de Lima-Junior J.C., Virgíno VWM., Moura F.A. et al.* Excess weight mediates changes in HDL pool that reduce cholesterol efflux capacity and increase antioxidant activity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30 (2): 254–264. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.09.017.

17. Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Murashev I.S. and others. The relationship of the main indicators of calcium and lipid metabolism with atherosclerosis of the coronary arteries. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2015; 1 (18): 24–29 (in Russian).
18. Michurova M.S., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M. et al. Importance of circulating progenitor cells with osteogenic activity in the development of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism* 2019; 16 (1): 62–69. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet9831> (in Russian)
19. Sposito A.C., Zimetti F., Barreto J., Zanotti I. Lipid trafficking in cardiovascular disease. *Adv Clin Chem.* 2019; 92: 105–140. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.04.002.
20. Artemenkov A.A. Maladaptive neuropathological syndrome of blood vessel aging. *Russian Journal of Cardiology* 2019; 24 (9): 33–40. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-33-40 (in Russian)
21. Artemenkov AA. Disadaptive violations of the regulation of functions during aging. *Advances in gerontology* 2018; 31 (5): 696–706 (in Russian).
22. Kozlov V.A. Suppressor cells are the basis of atherosclerosis immunopathogenesis. *Atherosclerosis* 2015; 11 (2): 37–42 (in Russian).
23. Shogenova M.Kh., Zhetisheva R.A., Karpov A.M. et al. Role of oxidative low-density lipoproteins and antibodies to them in the immuno-inflammatory process in atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2015; (2): 17–21 (in Russian).
24. Belik I.V., Ivantsova A.A., Mamedova Z.E., Denisenko A.D. The content of antibodies to modified low density lipoproteins and their complexes in the blood of patients with various manifestations of atherosclerosis. *Biomedical chemistry* 2016; 62 (4): 471–475 (in Russian).
25. Bernelot Moens S.J., Verweij S.L., Schnitzler J.G. et al. Remnant Cholesterol Elicits Arterial Wall Inflammation and a Multilevel Cellular Immune Response in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37 (5): 969–975. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308834.
26. Paone S., Baxter A.A., Hulett M.D., Poon I.K.H. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76 (6): 1093–1106. DOI: 10.1007/s00018-018-2983-9.
27. Gruzdeva O.V., Borodkina D.A., Akbasheva O.E. et al. Adipokino-cytokine profile of adipocytes of epicardial adipose tissue in coronary heart disease on the background of visceral obesity. *Obesity and metabolism* 2017; 14 (4): 38–45. DOI: 10.14341 / OMET2017438-45
28. Yang X.J., Liu F., Feng N. et al. Berberine Attenuates Cholesterol Accumulation in Macrophage Foam Cells by Suppressing AP-1 Activity and Activation of the Nrf2/HO-1 Pathway. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 75 (1): 45–53. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000769.
29. Upadhye A, Sturek J.M., McNamara C.A. 2019 Russell Ross Memorial Lecture in Vascular Biology: B Lymphocyte-Mediated Protective Immunity in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40 (2): 309–322. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313064.
30. Bilyutin-Aslanyan S.R., Khaitsev N.V., Balashov L.D., Kravtsova A.A. The role of dyslipidemia and inflammatory proteins in the development of isolated and multifocal atherosclerotic damage to the vessels of the brain and heart. *Russian biomedical research* 2017; 2 (4): 26–32 (in Russian).
31. Kotova Yu.A., Zuykova A.A., Strakbova N.V., Krasnorutskaya O.N. Development of an information panel for laboratory diagnosis of myocardial infarction risk in patients with stable coronary heart disease. *Medical alphabet.* 2019; 1 (9): 33–37 (in Russian).
32. Labudovic D., Kostovska I., Tosbeska Trajkovska K. et al. Lipoprotein (a) – Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Med Rep.* 2019; 120 (2–3): 39–51. DOI: 10.14712/23362936.2019.9.

33. Alessenko A.V., Zateysbchikov D.A., Lebedev A.T., Kurochkin I.N. Participation of Sphingolipids in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Kardiologiya* 2019; 59 (8): 77–87. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.10270.
34. Zalova T.B. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the development of vascular remodeling and atherosclerosis of the main arteries. *Bulletin of KRSU* 2016; 16 (7): 89–91 (in Russian).
35. Solovieva L.N. Laboratory tests and a biopsychosocial approach for examining patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries. *Regional blood circulation and microcirculation* 2017; 16–2 (62): 4–16 (in Russian).
36. Metelskaya V.A. Atherosclerosis: multi-marker diagnostic panels. *Russian Journal of Cardiology* 2018; 23 (8): 65–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-65-72 (in Russian)
37. Magruk M.A., Mosikyan A.A., Babenko A.Yu. Biomarkers associated with atherogenesis: current status and promising directions. *Russian Journal of Cardiology* 2019; 24 (12): 148–152. DOI: 10.15829 / 1560-4071-2019-12-148-152 (in Russian)
38. Tabaei S., Tabaei S.S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019; 47 (1): 2031–2041. DOI: 10.1080/21691401.2019.1617724.
39. Schatz U., Fischer S., Müller G. et al. Cardiovascular risk factors in patients with premature cardiovascular events attending the University of Dresden Lipid Clinic. *Atheroscler Suppl.* 2019; 40: 94–99. DOI: 10.1016/j.atherosclerosissup.2019.08.044.
40. Varvel S., McConnell J.P., Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp (a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532 359 Patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36 (11): 2239–2245.
41. Zueva I.B., Baratashvili G.G., Krivososov D.S. et al. Lipoprotein (a) as a factor of cardiovascular risk. The current state of the problem. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2017; 1 (57): 219–225 (in Russian).
42. Titov V.N., Schekotova A.P. Oleic, palmitic triglycerides, very low density lipoproteins. Atherosclerosis, atherosclerosis of the arteries and the pathogenesis of coronary heart disease. *Perm Medical Journal* 2019; 36 (1): 102–117. DOI: 10.17816/pmj361102-117 (in Russian)
43. Titov V.N., Sazhina N.N., Evteeva N.M. Ozone oxidizes oleic fatty acid with the highest reaction rate constant, while palmitic acid does not oxidize at all. The development of physicochemical parameters of substrates and the role in phylogenesis. *Clinical laboratory diagnostics* 2019; 64 (3): 132–139 (in Russian).
44. Vrablík M. Current and future trends in the treatment of dyslipidemias. *Vnitř Lek.* 2019; 65 (10): 643–650.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 14.12.2022

Одобрена: 28.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Артеменков, А.А. Дислипидемии плазмы крови: патогенез и диагностическое значение. Обзор литературы / А.А. Артеменков // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 78–93. DOI: 10.17816/pmj40178-93

Please cite this article in English as: Artemenkov A.A. Plasma dyslipidemia: pathogenesis and diagnostic value. Literature review. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 78-93. DOI: 10.17816/pmj40178-93