УДК 616.15-07-092:[577.112.856:616-008.6]

Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Коршунова Е.Ю.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИСФУНКЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ (СООБЩЕНИЕ 2)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Резюме. *Исследования последних лет показали, что в патогенезе развития атеросклеротических поражений сосудов и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний значительная роль принадлежит модифицированным ЛПВП. Модифицированные ЛПВП называются дисфункциональными. Такие ЛПВП теряют свои антиатерогенные, антиоксидантные, противовоспалительные свойства. Изменения структуры липопротеинов затрагивают не только белковую часть, но и липидную: изменяется структура некоторых липидов и изменяется нормальное соотношение липидов в ЛПВП, в них накапливается сывороточный амилоид А, вследствие чего эти частицы становятся провоспалительными и атерогенными. Большое значение в модификации липидов имеет активация ферментов фосфолипазы A_2 и миелопероксидазы. Многие негативные изменения в ЛПВП обусловлены действием этих ферментов. Изменения затрагивают не только белки и липиды, формирующие ЛПВП, но также нарушается процесс обратного транспорта холестерина от сосудистой стенки к печени, изменяется структура и функция белков, принимающих участие в этом процессе. К наиболее значимым белкам, подвергающимся модификации при этих заболеваниях, относятся: АТФ-связывающие кассетные транспортеры А-1 и G-1, рецептор-мусорщик В1.*

Ключевые слова: дисфункциональные ЛПВП, атерогенез, SR-B1, фосфолипаза A_2, SAA, параоксоназа, сердечно-сосудистые заболевания.

Gutsol L.O., Egorova I.E., Korshunova E.Yu.

MECHANISMS OF FORMATION OF HIGH DENSITY LIPOPROTEINS DYSFUNCTION (MESSAGE 2)

Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Russia, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstanya Street, 1.

Abstract. *Recent studies have shown that in the pathogenesis of atherosclerotic vascular lesions and, consequently, cardiovascular diseases, modified HDL play a significant role. Modified HDL are called dysfunctional. Such HDL lose their anti-atherogenic, antioxidant, anti-inflammatory properties. Changes in the structure of lipoproteins affect not the protein part only, but also the lipid part: the structure of some lipids changes and the normal ratio of lipids in HDL shifts, they accumulate serum amyloid A, for which reason these particles become proinflammatory and atherogenic. Of great importance in the modification of lipids is the activation of phospholipase A2 and myeloperoxidase. Many negative changes in HDL are caused by the action of these enzymes. The changes affect not only HDL-forming proteins and lipids, but the process of reverse cholesterol transport from the vascular wall to the liver is disturbed, and the structure and function of the proteins have part in this process also changes. The most significant proteins undergoing modifications in these diseases are: ATP-binding cassette transporters A-1 and G-1, receptor-scavenger B1.*

Key words*: dysfunctional HDL, atherogenesis, SR-B1, phospholipase A2, SAA, paraoxonase, cardiovascular diseases.*

Изменения липидов в дисфункциональных липопротеинах высокой плотности.

К дисфункции ЛПВП может привести как изменение в структуре белков липопротеинов, так и модификация липидов. Основными составляющими липидома ЛПВП являются фосфолипиды (ФС) (главным образом фосфотидилхолин и сфингомиелин), которые составляют 40–60%, 30–40% составляют эфиры холестерина (ЭХс), 5–12% — триглицериды (ТГ) и 5–10% — холестерин (Хс). Эти компоненты пространственно организованы в соответствии с их биохимическими свойствами: ФС и Хс образуют внешний гидрофильный монослой, который заключает в себе гидрофобное ядро, богатое ЭХс и ТГ. ЛПВП также несут другие ли-

пиды с важными качествами, включая сфингозин-1-фосфат, который является антиоксидантом и регулирует тонус сосудов и функцию эндотелия, и жирорастворимые витамины [1, 2].

В дисфункциональных ЛПВП содержится на 25% меньше липидов, чем в нативных. В таких ЛПВП уменьшается содержание сфингомиелина, фосфатидилинозитола и фосфотидилхолина и повышено содержание лизофосфатидилхолина, а 50% Хс заменено на ТГ [3]. Эти изменения липидов оказывают влияние на антиатерогенные свойства ЛПВП. Реорганизация липидных компонентов, вызванная повышенной активностью БПЭХс, которая формируется, например, на фоне резистентности к инсулину, изменяет соотношение ЭХс/ТГ в ЛПВП, которое фундаментально важно для антиоксидантной активности и циркуляции ЛПВП [4]. Более высокое содержание ТГ в липидном ядре также ухудшает передачу ЭХс через рецептор-мусорщик B1 (scavengerreceptor, SR-B1), препятствуя обратному транспорту холестерина (ОТХ) [5].

Во время острого воспаления активируется фосфолипаза A_2. Этот фермент гидролизует фосфолипиды в ЛПВП, высвобождая большое количество ненасыщенных жирных кислот и модифицированных ФЛ, например, таких как лизофосфатидилхолин. Этот липид обладает провоспалительными свойствами и в больших количествах определяется в атероматозных бляшках. Подтверждено его участие в атерогенезе. Он воздействует на различные клетки — моноциты, макрофаги, клетки эндотелия и гладких мышц — вызывая окислительный стресс и способствуя хемотаксису этих клеток посредством экспрессии молекул адгезии и воспалительных медиаторов, включая ИЛ-1β, ФНОγ и MCP-1 [6, 7, 8].

Более высокие уровни ненасыщенных жирных кислот в ЛПВП также могут негативно действовать на ABCA-1, ингибируя его экспрессию в клеточных мембранах и увеличивая скорость его деградации. В результате ОТХ из сосудистой стенки снижается и это способствует атерогенезу [9, 10].

Кроме того, ненасыщенные жирные кислоты могут подавлять транскрипционные факторы LXR/RXR, которые способствуют синтезу ABCA-1 и активировать протеинкиназу Cα/βI, которая фосфорилирует остатки серина в ABCA-1, дестабилизируя его структуру [11, 12].

Гидролиз фосфолипазой A_2 фосфолипидов в поверхностном монослое ЛПВП приводит также к перераспределению ЭХс от сердцевины к поверхностному монослою частиц, уменьшая его текучесть, нарушая отток холестерина в ОТХ, давая возможность Хс высвобождаться в периферические ткани и уменьшая антиоксидантную активность ЛПВП [7,13,1].

Фосфолипаза A_2 является важным ферментом внутри атероматозной бляшки, не только способствуя модификации ЛПВП и вызывая образование нескольких провоспалительных метаболитов, но и окисляя ЛПНП. Окисленные ЛПНП являются мощным индуктором атерогенеза благодаря своей роли в эндотелиальной дисфункции и образовании пенистых клеток, т. к. служат мощным хемоаттрактантом для привлечения моноцитов в субэндотелиальное пространство [14].

В нормальных условиях ЛПВП обладают антиоксидантными свойствами и предотвращают окисление ЛПНП, и таким образом формируют кардиозащитный эффект. Однако в провоспалительных средах ЛПВП модифицируются: они теряют способность ингибировать миграцию моноцитов в пределах артериальной стенки и, таким образом, утрачивают свое антиоксидантное действие на частицы ЛПНП [4, 15, 16].

Факторы, способствующие формированию дисфункциональных липопротеинов высокой плотности**.**

Элементы окружающей среды, а также различные патологические состояния играют важную роль в формировании дисфункции ЛПВП.

Дисфункциональные ЛПВП и аутоиммунные заболевания. Структура и функции ЛПВП изменяются при аутоиммунных заболевания, например, при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Измененые ЛПВП не могут предотвращать накопление окисленных ЛПНП и это приводит к ускорению развития атеросклероза у таких больных [17].

Дисфункциональные ЛПВП и воспаление. Системные состояния, такие как реакция острой фазы, могут вызывать значительные изменения в частице ЛПВП. Провоспалительные

цитокины, такие как ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα, способствуют изменениям в структуре белков плазмы, в том числе частиц ЛПВП. Эти цитокины высвобождаются во время реакции острой фазы и способствуют синтезу сывороточного амилоида А (SAA) и секреторной фосфолипазы A_2, которые действуют как провоспалительные молекулы. SAA взаимодействует с ЛПВП и может привести к более быстрому клиренсу частиц ЛПВП, что приводит к снижению уровней ЛПВП и apoA-I в плазме. Кроме того, SAA способствует потере противовоспалительной активности ЛПВП и делает частицы ЛПВП провоспалительными [18, 19].

Активация фосфолипазы A_2, как уже говорилось выше, способствует расщеплению фосфолипидов ЛПВП с последующим накоплением проатерогенных и провоспалительных липидных продуктов, которые также могут нарушать структуру белка ЛПВП [7].

Кроме того, при воспалительных состояниях apo-AI становится субстратом для миелопероксидазы (МПО). Этот белок секретируется макрофагами, моноцитами и нейтрофилами и катализирует хлорирование или нитрование остатков тирозина молекул apoA-I в ЛПВП. МПО способствует окислительному повреждению частицы ЛПВП и это приводит к значительному снижению ее противовоспалительных свойств, т. е. приводит к дисфункции ЛПВП [20].

Цитокины, высвобождаемые в большом количестве при системном воспалении, подавляют экспрессию ABCA1 и ABCG1 в макрофагах и таким образом уменьшают отток холестерина и способствуют прогрессированию атеросклероза. С другой стороны, у окисленных apo-AI в очаге воспаления нарушаются взаимодействия с ферментами ОТХ, и это способствует усугублению и ускорению атерогенеза [21, 22].

Дисфункциональные ЛПВП и сердечно-сосудистые заболевания. Высокие уровни провоспалительных ЛПВП наблюдаются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Дисфункция ЛПВП при сердечно-сосудистых заболеваниях связана с изменениями белкового или липидного состава частиц. Описан широкий спектр дисфункций ЛПВП у пациентов с ССЗ, включая сниженную способность к оттоку холестерина из макрофагов и других клеток, нарушения антиоксидантных эффектов, сниженную способность подавлять экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках, отсутствие нормальной способности стимулировать биодоступность эндотелиального оксида азота [23, 24]. В основе этих изменений лежит более низкая способность к оттоку холестерина из макрофагов и ослабленная активность параоксоназы-1 (PON-1) в ЛПВП. В результате ингибируется антиоксидантная способность ЛПВП и ЛПВП превращаются в провоспалительные частицы [25].

В исследованиях было обнаружено, что частицы ЛПВП, выделенные у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), неспособны ингибировать окисление ЛПНП в стенке артериальных сосудов, не могут предотвращать хемотаксический эффект ЛПНП на моноциты и не снижают способность окисленных фосфолипидов, полученных из ЛПНП, стимулировать адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам [26].

Кроме того, ЛПВП от пациентов с ССЗ не стимулировали продукцию $NO^{\bullet}$ эндотелиальными клетками из-за ингибирования активации эндотелиальной $NO^{\bullet}$-синтазы, и это приводило к потере эндотелиальной противовоспалительной и репаративно-стимулирующей функции ЛПВП у пациентов с ИБС [27, 28].

Также было показано, что очень высокие уровни ЛПВП в плазме (≥ 70 мг/дл) и очень крупные частицы ЛПВП (>9,53 нм) создают повышенный риск развития ИБС, при этом уровни apo-AI и apo-B сохраняются неизменными. Предполагают, что очень большие частицы ЛПВП, обогащенные холестерином, могут становиться донорами холестерина, а не акцепторами и, таким образом, приобретать проатерогенные свойства [29].

Отмечается, что ЛПВП у пациентов с острым коронарным синдромом обогащены белками, участвующими в реакции острой фазы, такими как сывороточный амилоид А (SAA) и комплемент С3. SAA — это белок острой фазы, синтезируемый печенью в ответ на воспалительные цитокины. Во время воспалительного ответа избыточный SAA может вытеснять апо-AI с поверхности ЛПВП и, в некоторых случаях, SAA может составлять до 80% белков ЛПВП [30].

Эксперименты показали, что способность ЛПВП удалять холестерин из макрофагов человека значительно снижается, когда SAA составляет по меньшей мере 50% общего белка в ЛПВП. Такие измененные ЛПВП менее эффективно участвуют в ОТХ, т. к. избыточное содержание SAA нарушает соединение ЛПВП с SR-B1. В результате в гепатоцитах снижается поглощение из ЛПВП холестериновых эфиров. Также наличие в ЛПВП SAA снижает его противовоспалительное, вазопротекторное и антиоксидантное действие. Было показано, что у SAA-модифицированных ЛПВП нарушается способность стимулировать синтез оксида азота эндотелиоцитами. Также такие ЛПВП теряют большую часть своего PON1 и ацетилгидролазу фактора активации тромбоцитов — ферментов, которые составляют антиоксидантный потенциал ЛПВП.

Дисфункция ЛПВП у пациентов с ССЗ, особенно в условиях гипертриглицеридемии, также может быть вызвана увеличением содержания ТГ в ЛПВП. Высокая активность белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХс), при гипертриглицеридемических состояниях способствует повышенному переносу сложных эфиров Хс из ЛПВП в аро-В-содержащие липопротеины в обмен на ТГ, тем самым генерируя относительно триглицерид-обогащенные частицы ЛПВП [31, 32]. Одновременно с обогащением ТГ в составе ЛПВП снижается уровень холестериновых эфиров. Повышенные концентрации ТГ в составе ЛПВП влияют на SR-B1-опосредованное селективное поглощение холестериновых эфиров из ЛПВП в гепатоцитах [33, 34, 35].

Существует несколько примеров дисфункции, при которых ЛПВП проявляли не только потерю или снижение нормальной функциональности, но и приобретали атипичные функции. Например, было обнаружено, что ЛПВП пациентов с ИБС скорее ингибируют, чем стимулируют выработку оксида азота, поскольку приобрели способность взаимодействовать с лектиноподобным окисленным рецептором ЛПНП LOX-1 и Toll-подобными рецепторами TLR2 и TLR4 соответственно [36, 37].

Дисфункциональные ЛПВП и курение. Курение оказывает негативное влияние на все этапы метаболизма ЛПВП. Нарушение биосинтеза проявляется уменьшением синтеза белка апоА-I. Для нормального функционирования ЛПВП количество apoA-I должно составлять приблизительно 70% ЛПВП. Поскольку apoA-I является кофактором ЛХАТ, дефицит этого белка приводит к нарушению ОТХ и снижению уровня холестерина в ЛПВП.

Также нарушается внутрисосудистое ремоделирование ЛПВП. В этих условиях изменяется активность белка переноса эфира холестерина, что приводит к изменению нормального соотношения субфракций ЛПВП в крови. Табачный дым содержит большое количество газа, радикалов смоляной фазы и других окислителей, которые могут вызывать окислительный стресс, поэтому ЛПВП подвержены окислительным модификациям. Курение сигарет может окислительно модифицировать ЛПВП не только за счет образования реактивных кислородных радикалов, но также за счет ослабления антиоксидантных ферментов в ЛПВП. PON-1 представляет собой связанный с ЛПВП фермент с антиоксидантной функцией, который может защищать липопротеины от окислительных модификаций. Курение сигарет оказывает негативное влияние на активность и концентрацию PON-1 в сыворотке. В результате этих изменений ЛПВП становятся дисфункциональными и утрачивают атеропротективные свойства.

Таким образом, курение сигарет оказывает негативное влияние как на количество, так и на функцию ЛПВП, что отчасти может объяснить повышенный риск ССЗ у курильщиков [32, 38].

Дисфункциональные ЛПВП и ожирение. Ожирение связано с резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией и изменениями в синтезе адипокинов. При ожирении гипертрофированные адипоциты секретируют несколько воспалительных цитокинов (таких как адипокины, ФНОα и ИЛ-1b), которые влияют на уровни ЛПВП в крови. Также с увеличением массы тела в крови возрастает синтез SAA. Таким образом люди с избыточным весом и ожирением подвергаются воздействию воспалительной среды, которая влияет на антиатерогенные свойства ЛПВП и может повысить риск развития ССЗ [39].

Дисфункциональные ЛПВП и сахарный диабет. При сахарном диабете (СД) формируются дислипопротеидемия: снижается количество ЛПВП, нарушаются их функции, повышается уровень ТГ и ЛПНП. Окисление и гликирование белков, связанных с ЛПВП, делает их неактивными. Изменяется экспрессия и активность ферментов, метаболизирующих ЛПВП. Метаболические нарушения, связанные с СД, снижают эффективность ОТХ. Наконец, хроническое воспаление приводит к значительным изменениям протеома ЛПВП так, что липопротеин превращается в проатерогенную частицу. Гипертриглицеридемия возникает в результате инсулинорезистентности, гипергликемии и гиперинсулинемии. Эти факторы вызывают ускоренный липолиз, увеличивается доступность жирных кислот, активируется синтез ТГ в печени. В результате масса и активность БПЭХс также увеличивается. В этих условиях действие БПЭХс приводит к обогащению частиц ЛПВП ТГ и одновременному уменьшению в них эфиров Хс. В результате снижается содержание холестерина в ЛПВП. Печеночная липаза обладает повышенной активностью в условиях повышенной резистентности к инсулину и быстро метаболизирует ЛПВП, богатые ТГ. В результате образуются небольшие частицы, которые подвергаются ускоренному клиренсу. Изменения в липидном составе ЛПВП также дестабилизируют apoA-I. Также было обнаружено, что дисфункциональные ЛПВП у пациентов с СД ингибируют активность эндотелиальной NO*-синтазы с последующим снижением продукции NO* в эндотелиальных клетках и ослаблением процессов вазодилатации. Показано, что у пациентов с СД типа 2 активность PON1 снижается примерно на 40%, что сопровождается потерей способности предотвращать окисление ЛПНП [37, 40, 41, 42].

Заключение. Исследования последних лет показывают, что при некоторых патологических состояниях структура и состав ЛПВП могут изменяться. Такие измененные ЛПВП теряют свои антиатерогенные, противовоспалительные и другие свойства и превращаются в дисфункциональные ЛПВП. Таким образом, при исследовании ЛПВП необходимо определять не только содержание этих липопротеинов в крови, но и определять их функциональность и степень модификации. Понимание механизмов, приводящих к измененным эффектам ЛПВП, может дать возможность разработки новых подходов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература:

1. Kontush A., Lhomme M., Chapman M.J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. Journal of Lipid Research. 2013. 54. 11. 2950-2963.
2. Fazio S.,Pamir N. HDL Particle Size and Functional Heterogeneity. Circ. Res. 2016. 119(6). 704–707. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309506.
3. Pruzanski W., Stefanski E., de Beer F.C., de Beer M.C., Ravandi A., Kuksis A. Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. Journal of Lipid Research. 2000. 41. 7. 1035–1047.
4. Brites F., Martin M., Guillas I.,Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. BBA Clin. 2017. 8. 66-77. DOI: 10.1016/j.bbacli.2017.07.002.
5. Greene D.J., Skeggs J.W., Morton R.E. Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I (SR-BI). The Journal of Biological Chemistry. 2001. 276. 7. 4804–4811.
6. Law S.-H., Chan M.-L.,Marathe G.K.,Parveen F., Chen C.-H., Ke L.-Y. An Updated Review of Lysophosphatidylcholine Metabolism in Human Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2019. 20(5). 1149. DOI: 10.3390/ijms20051149.
7. Shridas P., Webb N.R. Diverse Functions of Secretory Phospholipases A_2. Am Advances in Vascular Medicine [Internet]. 2014. Article ID 689815, [cited. 2014 uly 15]. 2014. [about 11 p.]. Available from: http://dx.DOI:org/10.1155/2014/689815.
8. Kar S., Patel M.A., Tripathy R.K., Bajaj P., Suvarnakar U.V., Pande A.H. Oxidized phospholipid content destabilizes the structure of reconstituted high density lipoprotein particles and

changes their function. Biochimicaet Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2012. 1821. 9. 1200-1210.
9. Phillips M.C. Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux. J. of Biological Chemistry. 2014. 289. 35. 24020–24029. DOI: 10.1074/jbc.R114.583658.
10. Favari E., Chroni A., Tietge U.J., Zanotti I., Escolà-Gil J.C., Bernini F. Cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. Handbook of Experimental Pharmacology. 2015. 224. 181-206. DOI: 10.1007/978-3-319-09665-0_4.
11. Uehara Y., Miura S.-I., A. von Eckardstein A., Abe, S., Fujii A., Matsuo, Y., Saku, K. Unsaturated fatty acids suppress the expression of the ATP-binding cassette transporter G1 (ABCG1) and ABCA1 genes via an LXR/RXR responsive element. Atherosclerosis. 2007. 191. 1. 11–21.
12. Watanabe T., Kioka N., Ueda K., Matsuo M. Phosphorylation by protein kinase C stabilizes ABCG1 and increases cholesterol efflux. Am Journal of Biochemistry.[Internet]. 2019. May. Available from: https://DOI:org/10.1093/jb/mvz039. DOI: 10.1093/jb/mvz039.
13. SunC.-Q., ZhongC.-Y., SunW.-W., XiaoH., ZhuP., LinY.-Z., ZhangC-.L., Hao G.,SongZ.-Y. Elevated Type II Secretory Phospholipase A_2 Increases the Risk of Early Atherosclerosis in Patients with Newly Diagnosed Metabolic Syndrome.Scientific reports.2016. 6. 34929.DOI: 10.1038/srep34929.
14. Chen C., Khismatullin D.B. Oxidized low-density lipoprotein contributes to atherogenesis via co-activation of macrophages and mast cells. PLoS One. 2015. 10.3 e0123088.
15. SoranH., SchofieldJ.D., DurringtonP.N. Antioxidant properties of HDL. Front Pharmacol. 2015Oct. 16 (6) 6. 222. DOI: 10.3389/fphar.2015.00222.
16. Salazar J.,Olivar L.C., Ramos E., Chávez-Castillo M., Rojas J.,Bermúdez V.. Dysfunctional High-Density Lipoprotein: An Innovative Target for Proteomics and Lipidomics. Cholesterol. 2015 Nov. 2015. 296417. DOI: 10.1155/2015/296417.
17. Hahn B.H., Grossman J., Ansell B.J.Skaggs B.J., McMahon M. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis research &therapy.2008. 10(4). 213. DOI: 10.1186/ar2471.
18. Tölle M., Huang T., Schuchardt M., Jankowski V., Prüfer N., Jankowski J., van der Giet M. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory capacity by accumulation of pro-inflammatory-serum amyloid A. Cardiovascular Research. 2012. 94. 1. 154-162.
19. Eren E., Yilmaz N., Aydin O. High Density Lipoprotein and it's Dysfunction. The Open Biochemistry J. 2012. 6. 78–93. DOI: 10.2174/1874091X01206010078.
20. Huang Y., Wu Z., Riwanto M., Gao S., Levison B.S., Gu X., Fu X., Wagner M.A., Besler C., Gerstenecker G., Zhang R., Li X.M., DiDonato A.J., Gogonea V., Tang W.H., Smith J.D., Plow E.F., Fox P.L., Shih D.M., Lusis A.J., Fisher E.A., DiDonato J.A., Landmesser U., Hazen S.L. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. The J. of Clinical Investigation. 2013. 123(9). 3815-3828. DOI: 10.1172/JCI67478.
21. Yvan-Charvet L., Wang N., Tall A.R. The role of HDL, ABCA1 and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2010 Feb. 30(2). 139-143. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179283.
22. Zheng L., Nukuna B., Brennan M.L., Sun M., Goormastic M., Settle M., Ischiropoulos H. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and function impairment in subjects with cardiovascular disease. The Journal of Clinical Investigation. 2004. 114. 4. 529-541.
23. Riwanto M., Rohrer L., von Eckardstein A., Landmesser U. Dysfunctional HDL: from structure-function-relationships to biomarkers. Handb. Exp. Pharmacol. 2015. 224. 337-366. DOI: 10.1007/978-3-319-09665-0_1.
24. Annema W.,von Eckardstein A. High-density lipoproteins. Multifunctional but vulnerable protections from atherosclerosis. Circulation J. 2013. 77(10). 2432-2448.
25. Rached F., Lhomme M., Camont L., Gomes F., Dauteuille C., Robillard P., Kontush A. Defective functionality of small, dense HDL_3 subpopulations in ST segment elevation myocardial in-

farction: relevance of enrichment in lysophosphatidylcholine, phosphatidic acid and serum amyloid A. Biochimica et BiophysicaActa (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2015. 1851. 9. 1254–1261.
26. *Kosmas C.E.,Silverio D., Sourlas A., Montan P.D., Guzman E.*Dysfunctional high-density lipoprotein and atherogenesis.Open Access Review.[Internet]. 2019 Jan. Available from: https://vpjournal.net/article/view/2953.
27. Gomaraschi M., Ossoli A., Favan E., Adorni M.P., Sinagra G., Cattin L., Calabresi L. Inflammation impairs eNOS activation by HDL in patients with acute coronary syndrome. Cardiovascular Research. 2013. 100 (1). 36-43.
28. Kratzer A., Giral H., Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary artery disease. Cardiovascular Research. 2014. 103. 350-361.
29. van der Steeg W.A., Holme I., Boekholdt S.M., Larsen M.L., Lindahl C., Lindahl C., Stroes E.S., Pedersen T.R. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk. J. Am. Coll. Cardiol. 2008. 51. 634-642.
30. Alwaili K., Bailey D., Awan Z., Bailey S.D., Ruel I., Hafiane A., Genest J. The HDL proteome in acute coronary syn shifts to an inflammatory profile. Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2012. 1821(3). 405-415.
31. Kontush A., Lhomme M., Chapman M.J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. J. Lipid. Res. 2013. 54(11). 2950-2963.
32. Rosenson R.S., Brewer Jr H.B., Ansell B.J., Barter P., Chapman M.J., Heinecke J.W., Kontush A., Tall A.R., Webb N.R. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. Nature reviews cardiology. 2016. 13(1). 48-60. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.124.
33. Annema W., von Eckardstein A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implications for diagnostics and therapy.Translational Research. 2016. 173. 30-57. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.02.008.
34. Getz G.S., Krishack P.A., Reardon C.A. Serum amyloid A and atherosclerosis. Current opinion in lipidology. 2016. 27(5). 531-535. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000331.
35. Targońska-Stępniak B., Majdan M. Serum Amyloid A as a Marker of Persistent Inflammation and an Indicator of Cardiovascular and Renal Involvement in Patients with Rheumatoid Arthritis. Mediators of Inflammation. [Internet] 2014 Nov. Article ID 793628. [about 7 p.]. Available from: http://dx.DOI:org/10.1155/2014/793628.
36. Besler C., Heinrich K., Rohrer L., Doerries C., Riwanto M., Shih D.M., Mueller M. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. J. Clin. Invest. 2011. 121 (7). 2693-2708.
37. Speer T., Rohrer L., Blyszczuk P., Shroff R., Kuschnerus K., Kränkel N., Martin T. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. Immunity. 2013. 38(4). 754-768.
38. He B.M., Zhao S.P., Peng Z.Y. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: Implications for atherosclerosis. J. Cell. Biochem. 2013. 114(11). 2431–2436.
39. McEneny J., Blair S., Woodside J.V., Murray L., Boreham C., Young I.S. High-density lipoprotein subfractions display proatherogenic properties in overweight and obese children. Pediatric Research. 2013.74(3). 279–283.
40. Srivastava R.A.K. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. Mol. Cell. Biochem.2018 Mar. 440(1-2). 167-187. DOI: 10.1007/s11010-017-3165-z.
41. Morgantini C., Natali A., Boldrini B.,Imaizumi S, Navab M, Fogelman A.M, Ferrannini E, Reddy S.T. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes. Diabetes. 2011. 60. 10. 2617-2623.

42. Kota S.K., Meher L.K., Kota S.K., Jammula S., Krishna S.V.S., Modi K.D. Implications of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. Indian J. Endocrinol. Metab. 2013 May-Jun. 17(3). 402–412. DOI: 10.4103/2230-8210.111618.

References:

1. Kontush A., Lhomme M., Chapman M.J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. Journal of Lipid Research. 2013. 54. 11. 2950-2963.
2. Fazio S.,Pamir N. HDL Particle Size and Functional Heterogeneity. Circ. Res. 2016. 119(6). 704–707. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309506.
3. Pruzanski W., Stefanski E., de Beer F.C., de Beer M.C., Ravandi A., Kuksis A. Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. Journal of Lipid Research. 2000. 41. 7. 1035–1047.
4. Brites F., Martin M., Guillas I.,Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. BBA Clin. 2017. 8. 66-77. DOI: 10.1016/j.bbacli.2017.07.002.
5. Greene D.J., Skeggs J.W., Morton R.E. Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I (SR-BI). The Journal of Biological Chemistry. 2001. 276. 7. 4804–4811.
6. Law S.-H., Chan M.-L.,Marathe G.K.,Parveen F., Chen C.-H., Ke L.-Y. An Updated Review of Lysophosphatidylcholine Metabolism in Human Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2019. 20(5). 1149. DOI: 10.3390/ijms20051149.
7. Shridas P., Webb N.R. Diverse Functions of Secretory Phospholipases A_2. Am Advances in Vascular Medicine [Internet]. 2014. Article ID 689815, [cited. 2014 uly 15]. 2014. [about 11 p.]. Available from: http://dx.DOI:org/10.1155/2014/689815.
8. Kar S., Patel M.A., Tripathy R.K., Bajaj P., Suvarnakar U.V., Pande A.H. Oxidized phospholipid content destabilizes the structure of reconstituted high density lipoprotein particles and changes their function. Biochimicaet Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2012. 1821. 9. 1200-1210.
9. Phillips M.C. Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux. J. of Biological Chemistry. 2014. 289. 35. 24020–24029. DOI: 10.1074/jbc.R114.583658.
10. Favari E., Chroni A., Tietge U.J., Zanotti I., Escolà-Gil J.C., Bernini F. Cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. Handbook of Experimental Pharmacology. 2015. 224. 181-206. DOI: 10.1007/978-3-319-09665-0_4.
11. Uehara Y., Miura S.-I., A. von Eckardstein A., Abe, S., Fujii A., Matsuo, Y., Saku, K. Unsaturated fatty acids suppress the expression of the ATP-binding cassette transporter G1 (ABCG1) and ABCA1 genes via an LXR/RXR responsive element. Atherosclerosis. 2007. 191. 1. 11–21.
12. Watanabe T., Kioka N., Ueda K., Matsuo M. Phosphorylation by protein kinase C stabilizes ABCG1 and increases cholesterol efflux. Am Journal of Biochemistry.[Internet]. 2019. May. Available from: https://DOI:org/10.1093/jb/mvz039. DOI: 10.1093/jb/mvz039.
13. Sun C.-Q., Zhong C.-Y., Sun W.-W., Xiao H., Zhu P., Lin Y.-Z., Zhang C-.L., Hao G.,Song Z.-Y. Elevated Type II Secretory Phospholipase A_2 Increases the Risk of Early Atherosclerosis in Patients with Newly Diagnosed Metabolic Syndrome.Scientific reports.2016. 6. 34929.DOI: 10.1038/srep34929.
14. Chen C., Khismatullin D.B. Oxidized low-density lipoprotein contributes to atherogenesis via co-activation of macrophages and mast cells. PLoS One. 2015. 10.3 e0123088.
15. Soran H., Schofield J.D., Durrington P.N. Antioxidant properties of HDL. Front Pharmacol. 2015Oct. 16 (6) 6. 222. DOI: 10.3389/fphar.2015.00222.
16. Salazar J.,Olivar L.C., Ramos E., Chávez-Castillo M., Rojas J.,Bermúdez V.. Dysfunctional High-Density Lipoprotein: An Innovative Target for Proteomics and Lipidomics. Cholesterol. 2015 Nov. 2015. 296417. DOI: 10.1155/2015/296417.
17. Hahn B.H., Grossman J., Ansell B.J.Skaggs B.J., McMahon M. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated athe-

rosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis research &therapy.2008. 10(4). 213. DOI: 10.1186/ar2471.
18. Tölle M., Huang T., Schuchardt M., Jankowski V., Prüfer N., Jankowski J., van der Giet M. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory capacity by accumulation of pro-inflammatory-serum amyloid A. Cardiovascular Research. 2012. 94. 1. 154-162.
19. Eren E., Yilmaz N., Aydin O. High Density Lipoprotein and it's Dysfunction. The Open Biochemistry J. 2012. 6. 78–93. DOI: 10.2174/1874091X01206010078.
20. Huang Y., Wu Z., Riwanto M., Gao S., Levison B.S., Gu X., Fu X., Wagner M.A., Besler C., Gerstenecker G., Zhang R., Li X.M., DiDonato A.J., Gogonea V., Tang W.H., Smith J.D., Plow E.F., Fox P.L., Shih D.M., Lusis A.J., Fisher E.A., DiDonato J.A., Landmesser U., Hazen S.L. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. The J. of Clinical Investigation. 2013. 123(9). 3815-3828. DOI: 10.1172/JCI67478.
21. Yvan-CharvetL., WangN., Tall A.R. The role of HDL, ABCA1 and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2010 Feb. 30(2). 139-143. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179283.
22. Zheng L., Nukuna B., Brennan M.L., Sun M., Goormastic M., Settle M., Ischiropoulos H. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and function impairment in subjects with cardiovascular disease. The Journal of Clinical Investigation. 2004. 114. 4. 529-541.
23. Riwanto M., Rohrer L., von Eckardstein A., Landmesser U. Dysfunctional HDL: from structure-function-relationships to biomarkers. Handb. Exp. Pharmacol. 2015. 224. 337-366. DOI: 10.1007/978-3-319-09665-0_1.
24. Annema W.,von Eckardstein A. High-density lipoproteins. Multifunctional but vulnerable protections from atherosclerosis. Circulation J. 2013. 77(10). 2432-2448.
25. Rached F., Lhomme M., Camont L., Gomes F., Dauteuille C., Robillard P., Kontush A. Defective functionality of small, dense HDL_3 subpopulations in ST segment elevation myocardial infarction: relevance of enrichment in lysophosphatidylcholine, phosphatidic acid and serum amyloid A. Biochimica et BiophysicaActa (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2015. 1851. 9. 1254–1261.
26. Kosmas C.E.,Silverio D., Sourlas A., Montan P.D., Guzman E. Dysfunctional high-density lipoprotein and atherogenesis.Open Access Review.[Internet]. 2019 Jan. Available from: https://vpjournal.net/article/view/2953.
27. Gomaraschi M., Ossoli A., Favan E., Adorni M.P., Sinagra G., Cattin L., Calabresi L. Inflammation impairs eNOS activation by HDL in patients with acute coronary syndrome. Cardiovascular Research. 2013. 100 (1). 36-43.
28. Kratzer A., Giral H., Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary artery disease. Cardiovascular Research. 2014. 103. 350-361.
29. van der Steeg W.A., Holme I., Boekholdt S.M., Larsen M.L., Lindahl C., Lindahl C., Stroes E.S., Pedersen T.R. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk. J. Am. Coll. Cardiol. 2008. 51. 634-642.
30. Alwaili K., Bailey D., Awan Z., Bailey S.D., Ruel I., Hafiane A., Genest J. The HDL proteome in acute coronary syn shifts to an inflammatory profile. Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2012. 1821(3). 405-415.
31. Kontush A., Lhomme M., Chapman M.J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. J. Lipid. Res. 2013. 54(11). 2950-2963.
32. Rosenson R.S., Brewer Jr H.B., Ansell B.J., Barter P., Chapman M.J., Heinecke J.W., Kontush A., Tall A.R., Webb N.R. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. Nature reviews cardiology. 2016. 13(1). 48-60. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.124.

33. Annema W., von Eckardstein A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implications for diagnostics and therapy.TranslationalResearch. 2016. 173. 30-57. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.02.008.
34. Getz G.S., Krishack P.A., Reardon C.A. Serum amyloid A and atherosclerosis. Current opinion in lipidology. 2016. 27(5). 531-535. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000331.
35. Targońska-Stępniak B., Majdan M. Serum Amyloid A as a Marker of Persistent Inflammation and an Indicator of Cardiovascular and Renal Involvement in Patients with Rheumatoid Arthritis. Mediators of Inflammation. [Internet] 2014 Nov. Article ID 793628. [about 7 p.]. Available from: http://dx.DOI:org/10.1155/2014/793628.
36. Besler C., Heinrich K., Rohrer L., Doerries C., Riwanto M., Shih D.M., Mueller M. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. J. Clin. Invest. 2011. 121 (7). 2693-2708.
37. Speer T., Rohrer L., Blyszczuk P., Shroff R., Kuschnerus K., Kränkel N., Martin T. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. Immunity. 2013. 38(4). 754-768.
38. He B.M., Zhao S.P., Peng Z.Y. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: Implications for atherosclerosis. J. Cell. Biochem. 2013. 114(11). 2431–2436.
39. McEneny J., Blair S., Woodside J.V., Murray L., Boreham C., Young I.S. High-density lipoprotein subfractions display proatherogenic properties in overweight and obese children. Pediatric Research. 2013.74(3). 279–283.
40. Srivastava R.A.K. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. Mol. Cell. Biochem.2018 Mar. 440(1-2). 167-187. DOI: 10.1007/s11010-017-3165-z.
41. Morgantini C., Natali A., Boldrini B.,Imaizumi S, Navab M, Fogelman A.M, Ferrannini E, Reddy S.T. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes. Diabetes. 2011. 60. 10. 2617-2623.
42. Kota S.K., Meher L.K., Kota S.K., Jammula S., Krishna S.V.S., Modi K.D. Implications of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. Indian J. Endocrinol. Metab. 2013 May-Jun. 17(3). 402–412. DOI: 10.4103/2230-8210.111618.