**Содержание:**

**1.0 Введение 2**

**2.0 Влияние витамина Е на атеросклероз 3**

**3.0 Антиоксидантные витамины и сердечно сосудистая**

**болезнь, критический обзор эпидемиологии и клинические опытные данные 10 3.1 β-каротин 19**

**3.11 Итоги и ограничения 21**

**3.2 Витамин Е в комбинации с другими антиоксидантами 25**

**3.21 β-каротин 26**

**3.22 Витамин С 27 3.3 Итог завершённых перемешанных испытаний 27**

**3.31 Безопасность антиоксидантных витаминов 30**

**3.4 Итог 32**

**4.0 О классификации липопротеидов 33**

**Таблица1 Основные аполипопротеиды плазмы крови**

**человека 46**

**Литература 48**

**1.0 Введение.**

В последнее десятилетие широко изучается группа веществ, известная под названием антиоксиданты. Их свойства и механизмы действия вызывают интерес физиков, химиков и биологов, а также тех врачей и фармацевтов, которые сталкиваются с ними в своей практике. Как было доказано, антиоксиданты влияют на процессы свободно радикального окисления липидов биологических мембран, замедляя и прекращая их. С этими процессами связаны многие патологии организма, в том числе и развитие атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и канцерогенеза.

В настоящей работе приведены данные о том, какое влияние оказывают антиоксиданты на патогенез этих заболеваний. Эти данные ничто иное как анализ и синтез материала о новейших исследованиях по данной теме в различных странах мира.

**2.0 Влияние витамина Е на атеросклероз.**

В последнее время для первичной и вторичной профилактики атеросклероза широко применяется витамин Е (альфа-токоферол). Механизм действия этого препарата связан с торможением перекисного окисления липопротеидов низкой плотности, способствующего их проникновению и накоплению в сосудистой стенке. В нескольких исследованиях, в том числе, у больных сахарным диабетом, было непосредственно показано, что назначение витамина Е делает липопротеиды низкой плотности, полученные из крови больных, менее подверженными окислению. Однако в литературе все чаще появляются сомнения в эффективности такой меры профилактики атеросклероза. Они связаны с тем, что действие этого препарата подтверждалось пока лишь в некоторых из популяционных исследований (т. е. тех, которые изучали риск развития атеросклероза у групп больных, исходно различающихся по потреблению витамина Е в силу их диетических привычек). Однако в этом случае нельзя было исключить возможное влияние других особенностей диеты исследуемых лиц. В ожидании окончательного решения проблемы большие надежды возлагались на уже начатые рандомизированные исследования, в которых витамин Е назначался пациентам, по всем параметрам сходным с группой контроля. В 1996 году опубликованы результаты одной из таких работ, Кембриджского исследования по применению антиоксидантов в кардиологии, которое охватило 2002 пациентов с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий. Исследование было рандомизированным, двойным слепым, плацебо контролируемым. Применялись достаточно высокие дозы витамина Е. Средняя продолжительность наблюдения составила 510 дней. 546 больных постоянно получали витамин Е в суточной дозе 800 МЕ (1088 мг), еще 489 - в дозе 400 МЕ (544 мг), а оставшиеся 967 - плацебо. В результате выяснилось, что у больных, принимавших витамин Е, достоверно реже случались инфаркты миокарда (нефатальные) - 14 против 41 случая. Относительный риск составил 23%, p менее 0,005. Общая же смертность от сердечно-сосудистых заболеваний не снизилась. Среди принимавших препарат она была даже несколько выше, но эти различия были недостоверны (27 против 23 случаев, p=0,61). Общая смертность среди принимавших витамин Е, также была недостоверно выше (3.5 против 2.8%). Данные этого исследования позволяют говорить лишь о том, что у больных с достоверным (ангиографически подтвержденным) коронарным атеросклерозом прием витамина Е снижает риск нефатального инфаркта миокарда. Учитывая, что благоприятный эффект проявляется лишь после годичного приема препарата, необходимы дальнейшие исследования в течение длительного времени с участием различных групп больных.

Липиды - один из важнейших классов сложных молекул, присутствующих в клетках и тканях животных. В состав этих малорастворимых в воде соединений, разнообразных по структуре, как правило, входят жирные кислоты или их производные В организме животных липиды выполняют ряд важных функций. Триацилглицериды (триацилглицеролы) служат энергетическим депо клетки. Фосфолипиды и гликолипиды входят в состав мембран, причем гликолипиды особенно важны при образовании миелиновой оболочки нервных клето. Производные жирных кислот - простаноиды (простагландины, простациклины, тромбоксаны) и лейкотриены, опосредуют межклеточные взаимодействия. Разнообразны функции стероидов. Так холестерин (холестерол), ключевой промежуточный продукт синтеза стероидов, является также компонентом клеточной мембраны Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина и способствуют эмульгированию липидов при переваривании пищи. В форме желчных кислот холестерин выводится из организма Стероидные гормоны (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые гормоны) являются важнейшими регуляторами процессов жизнедеятельности организма. Витамин Д (кальциферол) регулирует всасывание кальция в пищеварительном тракте. Разнообразие и уровень липидов в клетках, тканях и органах определяются, включающими их транспорт, поглощение, использование клетками, синтез de novo, разрушение и выведение.  
Один из источников липидов в организме - их потребление с пищей с последующим всасыванием через стенки тонкого кишечника. Кроме того, эндогенные липиды синтезируются из более простых соединений - продуктов метаболизма белков и углеводов. Благодаря транспортным белкам липиды перемещаются по лимфо- и кровотоку и перераспределяются между органами и тканями. Процесс транспорта включает: 1) транспорт экзогенных липидов, поступающих с пищей, в печень; 2) транспорт эндогенных липидов, секретируемых печенью, в другие органы и ткани; 3) обратный транспорт липидов (в том числе холестерина) из периферических тканей в печень.  
Важную роль в транспорте липидов играют аполипопротеины и сывороточные амилоидные белки. При связывании липидов с аполипопротеинами образуются липопротеины высокой (ЛВП), низкой (ЛНП), очень низкой плотности (ЛОНП), а также хиломикроны. В такой форме малорастворимые липиды переносятся по лимфо- и кровотоку разнообразны. Участвуя в формировании липопротеинов, они способствуют переносу липидов от одних органов и тканей к другим. Аполипопротеины влияют на активность ферментов липидного обмена - липазы и лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ), повышая или понижая ее. Они также являются лигандами для рецепторов клеточной поверхности, опосредующих поступление липидов в клетку. Связывание аполипопротеинов В и Е с этими рецепторами запускает перенос липидов внутрь клетки Сывороточные амилоидные белки (SAA) также участвуют в транспорте липидов. При острофазном ответе содержание многих SAA в плазме повышается и они замещают аполипопротеин АI в ЛВП. В свою очередь, это влияет на процессы обратного транспорта липидов из периферических тканей в печень.   
Существенную роль в системе липидного метаболизма играют наиболее значимыми среди которых являются: 1)липогенез - образование жирных кислот (ЖК) из более простых предшественников с участием ацетил-КоА; 2) эстерификация жирных кислот, приводящая к образованию липидов; 3) мевалонатный путь синтеза стероидов, использующий в качестве исходных соединений ацетил-КоА и ацетоацетил-КоА; 4) модификация жирных кислот, приводящая к образованию простагландинов, простациклинов и тромбоксанов.  
К числу ключевых реакций относятся: 1) липолиз - расщепление липидов с образованием жирных кислот; 2) бета-окисление жирных кислот, одним из продуктов которого является ацетил-; 3) кетогенез - распад ацетил-КоА с образованием кетоновых тел. 4) катаболизм холестерина, происходящий в печени, и приводящий к образованию желчных кислот. Окончательные продукты распада липидов выводятся из организма в форме солей желчных кислот, нейтральных стероидов и кетоновых тел.  
 В значительной степени эта связь осуществляется - через ацетил-КоА, который является структурной единицей при построении углеводного скелета жирных кислот и стероидов, а кроме того - одним из продуктов распада как самих липидов, так углеводов и аминокислот. Синтез и разрушение липидов происходят практически во всех тканях организма. Вместе с тем, ряд тканей выполняют специализированные функции. Так, поглощение экзогенных липидов происходит в стенках тонкого кишечника; запасание - в жировой ткани; выведение продуктов распада липидов - в кишечнике, почках, легких. Центральное место в ЛМ занимает печень, в которой происходит пересечение путей метаболизма липидов, углеводов и белков. Здесь же синтезируется основная масса белков транспорта липидов, а также продукты деградации липидов, выводящиеся из организма.  
Процессы липидного метаболизма происходят при участии множества белков с различными функциями, которые, как и, также являются компонентами системы липидного метаболизма.

**3.0 Антиоксидантные витамины и сердечно-сосудистая болезнь, критический обзор эпидемиологии и клинические опытные данные**

Цель: просмотр эпидемиологических данных и смешанных испытаний относительно влияния антиоксидантов (витамин E и C и β- каротин) на предотвращении сердечно-сосудистой болезни, с подчеркиванием различий в результатах, получаемых этими двумя типами опытов.

Источники Данных: Автоматические и ручные поиски литературы по антиоксидантам и сердечно-сосудистой болезни.

Ожидаемые эпидемиологические данные и смешанные испытания, которые включали 100 или больше участников и предусмотрены определять количество ввода антиоксидантов.

Синтез Данных: Сравнения относительных уменьшений риска (RRR) через наблюдения и смешанные испытания, включая, оценку отношений ответа доза.

Результаты: Все три больших эпидемиологических опыта когорты витамина E отметили, что ввод или дополнение витамина E связывалось со значимым уменьшением в сердечно-сосудистой болезни (RRR область, 31% на 65%), как измерено различными фатальными и не фатальными сердечно-сосудистыми конечными точками. Для того чтобы достигнуть этих уменьшений, витамин E должен вводиться по крайней мере 2 года. Менее последовательные уменьшения были увидены в опытах с β- каротином (RRR область, -2% на 46%) и витамином C (RRR область, -25% на 51%). Значительные смещения в наблюдениях, как например, другие изменения здоровья лиц, использующих антиоксидант, могут принять во внимание наблюдаемую пользу. О контрасте: ни одно из завершенных смешанных испытаний не показало любое ясное уменьшение в сердечно-сосудистой болезни с витамином E, витамином C, или β- каротином дополнение. Испытания особо не разрабатывались, чтобы оценить сердечно-сосудистую болезнь, не обеспечивались данные в не фатальных сердечно-сосудистых конечных точках, возможно, имеется недостаточная длительность обработки, и использованная подоптимальная доза витамина E. Окончательные испытания показали, что истинная терапевтическая польза витамина E и других антиоксидантов в уменьшении фатальной сердечно-сосудистой болезни (польза выживания пока 5 лет) вероятно более скромна, чем предлагают эпидемиологические данные.

Вывод: эпидемиологические данные показывают, что антиоксиданты уменьшили сердечно-сосудистую болезнь, с самым ясным эффектом для витамина E; тем не менее, завершенные смешанные испытания не поддерживают это обнаружение. Значительная часть этой дискуссии должна решаться продолжением крупномасштабных и долгосрочных смешанных испытаний разработанных особо, чтобы оценить эффекты в сердечно-сосудистой болезни.

Сердечно-сосудистая болезнь ответственна за: около 40% смертей в индустриализированных странах и многих смертях в развивающихся странах. Простая, доступная, и экономически выгодна профилактическая терапия, что уменьшает инцидентность сердечно-сосудистой болезни, могла бы существенно повлиять на здравоохранение. Надежный интерес недавно сфокусировал на гипотезе, о том, что естественно появление антиоксидантов таких как, например, витамин E, витамин C, и b-каротин может предохранить от инфаркта миокарда, прохождение венечного заболевание сердца, или сгладить его. Критически рассматриваются опыты с антиоксидантами (витамин E и C и b-каротин) в сердечно-сосудистой болезни, выделяя различия в методах и результатах двух разработок анализа.

Источники Данных Методов

Я нашёл научную литературу для большинства эпидемиологических данных и смешанных клинических испытаний для антиоксидантов (использование витамина E, витамина C, β- каротина) и сердечно-сосудистой болезни (использование венечного заболевание сердца, цереброваскулярной болезни, периферийная сосудистая болезнь, атеросклероз). Я также проверил все сообщения в раковой литературе, чтобы определить любые занятия эффектов для антиоксидантов на общем выходе из строя или других возможных сердечно-сосудистых результатах. Я нашёл базу данных MEDLINE и Индекс Ссылки Науки для статей опубликованных от 1965 до 1994. Я определил дополнительные данные, проверяя, библиографии исходных статей и обзорные статьи.

Я включил только данные, которые особо определяют ввод антиоксиданта, данные, которые определяли количество компонентов при диетического вводе или использования в качестве дополнения. Я исключил данные, которые не определяли количество употребления (как например, употребление плодов и овощей). Я использовал стандартные определения, чтобы определить эпидемиологические данные и не рассматривал случайную серию.

Я только выбирал ожидаемые данные когорты; разумным обоснование для этого решения было соответствующее обсуждение эпидемиологической причинности. Эпидемиологические данные когорты изменялись существенно с точки зрения разработки анализа, объекта выборки, и оценки употребления антиоксидантов. Чтобы последовательно суммировать результаты этих данных, я подчеркнул согласованность уменьшения в риске оценивая через данные и антиоксидантные группы; когда возможно, я просмотрел отношения ответа дозы. Я исключил ретроспективные данные, поскольку они не могут определить независимо зарегистрированный антиоксидантный ввод или изменения биологических уровней разработкой сердечно-сосудистой болезни. Я также исключил широкие географические корреляция населения для антиоксидантов и сердечно-сосудистые показатели болезни, поскольку такие корреляции ретроспективные по происхождению; кроме того, экстраполяция этих результатов в индивидуальных клинических решениях трудна. Эти два типа данных были просмотрены прежде.

Я включил все смешанные испытания более чем со 100 участниками; только пять смешанных испытания имело меньше чем 100 участников. Эти пять испытаний состояли из итога 268 пациентов, и все испытания имели максимальную длительность обработки 6 месяцев. Таким образом, их исключение не изменило наши результаты.

Механизмы для антиоксидантов.

Проведённые эксперименты показывают: чтобы окисление липопротеидов низкой-плотности (ЛНП) - входит в патогенез для атеросклероза. Различные распространительные механизмы ведут к жировым полоскам и позже к артеросклеротических повреждениях. Это важно в инициации и прохождении эритроцита или увеличивают риск для разрыва эритроцита. основные липид-растворимые антиоксиданты - витамин E (α-токоферол) и β-каротин, предшественник витамина A. Основной водно-растворимый аниоксидант - витамин C (аскорбиновая кислота). Витамин E важен в предохранении окисления ЛНП холестерола. В опытах in vitro стало ясно, что этот процесс не начинается пока окислительный прцесс не истощит содержание витамина E (II β-каротин предотвращает окисление ЛНП холестерола), хотя это обнаружение - противоречиво. Витамин C предотвращает окисление ЛНП холестерола и сохраняет витамин E и β-каротин в течение окислительного процесса.

Комбинация антиоксиданта не считается, несомненно более эффективной в предохранении окисления ЛНП холестерола, чем определенный антиоксидант один. Дополнение с ежедневными дозами больше чем 200 IU витамина E, 1000 мг витамина C, и 25 мг β-каротина, приводят к увеличению в крови уровня соответствующего витамина в том же размере как делают высшие дозы этих витаминов (1.49 IU витамин E равного 1 мг; 10 IU β-каротина эквивалентные 1 мг ретинола. Витамин C выражается в мг, а не IU). Антиоксидантные витамины возможно оказывают свои эффекты через защиту окисления; тем не менее, некоторые данные показали, что витамины могут также сохранить эндотелиальную функцию , повлиять на гемостаз, и снижние уровня ЛНП холестерола и кровяного давления .

Эпидемиологические данные антиоксидантных витаминов и сердечно-сосудистой болезни:

В ожидаемых данных велось наблюдение за большой группой лиц и случаями сердечно-сосудистой болезни у лиц с высоким употреблением антиоксидантов или высоким уровнем антиоксидантных витаминов в крови были сравнены с инцидентность на пациентах с меньшим употреблением или уровнем. В главных данных , уровни витаминов в образцах крови собранных в базовой строке сравнивались среди лиц, которые впоследствии сделали и не развивалась сердечно-сосудистая болезнь.

В ожидаемом анализе 87000 женщин наблюдались в среднем 8 лет. Около 13% женщин обычно используют витамин E в качестве добавки. Эти женщины имели статистически значимый RRR 31% (95% Ст, 3% на 51%) для нефатального инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистой болезни по сравнению с женщинами, которые не использовали добавки, после установки для возраста, курение, употребление алкоголя, климактерического статуса, использования гормонов, упражнения, использования аспирина, гипертонии, холестеролового ввода, диабета, тепловой ввод, и ввод витамина C и β-каротина.

Уменьшенный риск был зафиксирован с витамином E в качестве добавки (по крайней мере 100 IU/d) и без использования мультивитаминов (около 30 IU витамина E за день). Никакой зависимости результата от времени не было увидено с повышением длительности использования, возможно из-за небольшого количества женщин, которые использовали витамин E на пролонгированный период. Тем не менее, только использование витамина E за 2 года связывалось со значимыми уменьшениями в риске для сердечно-сосудистой болезни. Незначительное уменьшение в ишемическом ударе было увидено с использованием витамина E в качестве добавки (RRR, 29% [Ст, -31% на 61%]).

При использование витамина E в добавках обнаружилось: чтобы предложить аналогичную защиту в другой анализируемой группе в котором 3900 мужчин наблюдались в течение 4 лет. Около 17% мужчин применяли витамин E в качестве добавки. Абсолютное уменьшение риска было 6.0 за 10 лет (50.9 по сравнению с 44.9 за 10 лет) среди лиц, использующих витамин E в добавках. Использование витамина E в добавках в течении менее чем 2 лет не связывалось с уменьшенным риском для сердечно-сосудистых заболеваний (RRR, 5%; P > 0.05 ).

В ожидаемом анализе когорты в Финляндии, 2748 мужчин и 2385 женщин употребляли средства в течении 14 лет. В течение этого периода, 186 мужчин и 58 женщин умерли от венечного заболевания сердца. Только 3% от этой группы использовали витамин. По сравнению с мужчинами с самым низким вводом (ввод витамина через диету и добавки, <4.5 IU/d), мужчины с самым высоким вводом витамина E (средство, >6.0 IU/d) имели незначительный RRR 34% (после определения для возраста, уровня курения, уровня холестерола, гипертонии). По сравнению с женщинами самым низким вводом витамин E (средство, <3.5 IU/d), женщины с самом высоким вводом (средство, >4.7 IU/d) имели RRR 65% (Ст, 12% на 86%). Длительный наблюдаемый период для этого анализа (14 лет) показывает, что продолжительные различия были увидены в вводе витамина E между лицами, которые умирали от венечного заболевание сердца и те кто не умирал от него; тем не менее, такие различия не были сообщены.

Изучались архивные образцы крови у пациентов, которые впоследствии приобрели сердечно-сосудистую болезнь и тех кто не приобрёл её. Никакой анализ не обнаруживал содержание витамина E, чтобы быть значительно нижним на лицах, которые разрабатывали болезнь. Тем не менее, кровь тестировали более чем 7 лет спустя после сбора. Поскольку содержание антиоксидантных витаминов стремится уменьшаться со временем в архи визированной крови, эти данные вероятно недооценивают прочность связи между антиоксидантными витаминами и сердечно-сосудистой болезнью. Кроме того, единственные кровяной размеры не могу различить краткосрочное использование от долгосрочного использования, различия, которое кажется, необходимо должно измерить эффект в сердечно-сосудистой болезни.

**3.1 β- каротин**.

В анализе фармацевтических служащих мужчин, выход из строя от венечного заболевание сердца был незначительно выше на мужчинах с низкой базовой строкой содержания каротина. В небольшом ожидаемом анализе 1299 пожилой резидентов лечебница, риск для смерти от сердечно-сосудистой болезни уменьшался среди резидентов с высоким диетическим ввод β-каротина (RRR, 46% [Ст, 13% на 66%]). Анализ не показал значимые уменьшения риска связанные с вводом каротина, единичный ввод витамина E и C учитывался.

В анализе в котором использовалис архивные образцы крови, содержание β-каротина было не высрким среди пациентов, которые имели инфаркт миокарда чем среди госпитализированных больных. Расследование двух других аналогичных групп данных не нашло любую связь между смертью от венечного заболевание сердца и основным содаржанием витамина С. В ожидаемом анализе населения (11348 взрослых людей), расследователь обнаруживающих 34% нижним нормализующее ставку выхода из строя (Ст, 18% на 47%) среди лиц, которые получали 50 мг витамина C за день или более (с диетой или добавками) по сравнению с лицами, которые получали меньше витамина C. Тем не менее, эти исследователи не рассматривали ввод витамина E; ввод этого витамина был согласован с вводом витамина C. В небольшом анализе группы 730 пожилых лиц, в Объединенном Королевстве, наблюдаемых в течение 20 лет, удар среди лиц с самым высоким уровнем витамина С в крови(средство, >45 мг/д) значительно был уменьшен (RRR, 50% [Ст, 20% на 70%]) по сравнению с самым низким уровнем (средство, <28 мг/д); тем не менее, никакое такое уменьшение не было увидено при смерти от венечного заболевания сердца (RRR, 20% [Ст, -20% на 40%]). Тем не менее, в анализе, лица, использующие витамин C не имели значительное снижение риска для инфаркта миокарда или смерти от венечного заболевание сердца, еденичный ввод витамина E учитывался. Аналогично, анализ другой группы, не показал никакого уменьшенния риска для инфаркта миокарда, или смерти от венечного заболевание сердца среди лиц, использующих витамин C (избыток RRR, -25% [Ст, -71% на 9%]) после установки для сердечно-сосудистой болезни показателей риска и ввода витамин E.

В Финском анализе, ввод витамина C связывался с значительнм уменьшеннием риска для смерти от венечного заболевание сердца среди женщин (RRR, 51% [Ст, 2% на 76%] для различий между лицами, получающими 91 мг/д и те получая <61 мг/д) . Тем не менее, никакое такое уменьшение не было увидено для мужчин (RRR, 0% [Ст, -45% на 32%] для различий между мужчинами, получающими 91 мг/д и те получая <61 мг/д). Исследователь Финского анализа не регулировались для ввода витамина E или каротина.

Три других небольших группы занимавшихся среди взрослых в Калифорнии, Швейцарии, и Швеции не показали никаких уменьшений в риске для смерти от венечного заболевание сердца -с вводом витамина C. Витамин C не был изучен в вложенных данных управления здравохранения поскольку содержание витамина C быстро уменьшалось в загруженных образцах .

**3.11 Итоги и ограничения:**

Сложно определить величину пользы от эпидемиологических данных, чтобы точно оценить из-за различий в разработке анализа оценки ввода антиоксидантов и конечных точкек. Тем не менее, мы пришли к согласию по вопросу уменьшения риска, связываемого с высокими уровнями ввода антиоксидантов могут быть проверены. На основе подтверждения во всех независимых, больших (>50 лет исследований), и ожидаемые занятия когорта, наиболее последовательный и надежный эффект увиден с витамин E, или с дополнением или сравнительно высокими уровнями диетического ввод. RRR Для различных сердечно-сосудистых конечных точек кажется, колеблется от 31% на 65%. Этот ввод очевидно должен поддерживаться в течение по крайней мере 2 годов прежде, чем уменьшения риска смогут быть обнаружены. Использование β-каротина менее несомненно связанно с уменьшенным риском; β-каротин обнаруживался, чтобы обеспечить значимую защиту только в одной из трёх больших опытных групп. β-каротин предусмотрел противоречивую защиту в меньших опытных группах. RRR для больших и небольших опытов колебавшихся от -2% до 46%. Витамин C несомненно уменьшил риск в только одной из больших опытных групп, в которой ввод витамина E не устанавливался, и в ни одной из небольших опытных групп. RRR в этих опытах колебался от -25% до 51%.

Эти сведение не обеспечивают неопровержимое доказательство, что витамин E уменьшает сердечно-сосудистую болезнь, поскольку опыты имеют потенциально важные методологические проблемы, которые ограничивают их интерпретацию. Сначала, образ жизни и диетические образцы вероятно отличаются значительно между лицами, которые использовали и не использовали антиоксидантные витамины. Например, в четырех больших опытах, лица, использующие антиоксидантные витамины были, на 24% менее вероятно, чтобы они были постоянными курильщиками, и 10% менее вероятно, чтобы они имели гипертонию, чем лица, которые не использовали витамины. Лица, использующие антиоксидантные витамины также могли употреблять больше спирта.

Во-первых, эти сведение показывают, что лица, использующие антиоксидантные витамины, возможно, имеют другое здоровье и ведут другой образ жизни, которые уменьшают их риск для сердечно-сосудистой болезни. Абсолютное различие в этих поведениях не достаточно, чтобы значительно изменить уменьшение риска увиденное для ввода витамина E или витамина C; кроме того, эти различия были учтены в большинстве опытных групп, которые мы проверили, или стратификацией или установкой в статистических моделях. Тем не менее, такая установка может быть ненадежной если эти другие переменные были измерены слабо (как например, единственный ненадежный параметр:кровяной давления). Кроме того, невозможно отрегулироваться для неизмеренных параметров здоровья, что вероятно существование, дающее более здоровый профиль лиц, использующий антиоксидантные витамины. Относительная однородность образцов анализа подтверждалась меньшими различиями в поведениях здоровья между лицами у этих образцов, которая использовала и не использовала дополнения витаминов, чем среди участников в национально представительном анализе. Хотя эта однородность стремится увеличивать внутреннюю достоверность уменьшения риска, связываемую с витамином E, он ограничивает обобщение в более широких размерах.

Во-вторых, ввод витамина E могжет быть только маркером для ввода другого как-все еще неопознанного профилактического показателя. Тем не менее, что польза была увидена особо для витамина E, а не для витамина C или β-каротина в двух самых больших опытах частично спорит против этой теории. Кроме того, исследователь двух самых больших опытов корректирующий их риск оценивает для измеренных диетических показателей как например, волокно и тепловой ввод. Тем не менее, ввод витамина E может все еще согласоваться наилучшим образом с вводом неопределенного профилактического показателя, В ожидаемом анализе 805 мужчин старше 65 лет или более старых, вводили флавоноиды, естественные антиоксиданты обнаруживающиеся в относительно больших колличествах в той же пище как витамин E, обратно согласовывался с выходом из строя от венечного заболевание сердца (P = 0.015 для направления). Ввод витамина E, витамина C, и β-каротина был значительно выше на лицах с самым верхним вводом флавоноидов. Хотя значение как флавоноидов, так и ксантина, в предохранении сердечно-сосудистой болезни неясное, они позволяют показывать, что антиоксидантные витамины могут быть маркерами для других профилактических показателей. В дальнейшем косвенное подтверждение было предусмотрено наблюдательными опытами антиоксидант и рак, которое отметило, что поскольку широкое употребление свежих плодов и овощей больше защищает, чем специфический ввод β-каротина и витамина C.

**3.2 Витамин Е в комбинации с другими**

**антиоксидантами.**

На Китайском испытании, комбинация витамина E с β-каротином и селеном привела к краево значимому уменьшению на выходе из строя (RRR, 9% [Ст, 0% на 17%]); тем не менее, это уменьшение было в основном, из-за уменьшений в номере рака желудка. Направление по отношению к уменьшению на выходе из строя от цереброваскулярной болезни также было увидено (RRR, 9% [Ст, -8% на 24%]). Это невозможно, тем не менее, чтобы оценить какая субстанция-β-каротин, витамин E, или селен-участвуют в большинстве в направлении по отношению к нижнему выходу из строя от цереброваскулярной болезни.Хотя содержание витамина E не было сообщено, он вероятно, чтобы, как в Раковом Анализе Противодействия (РАП), 30-мг ежедневный доза витамина E не увеличил уровня сыворотки. Дальнейшее ограничение этого испытания было, только 1% смертей в этой группе вызывались венечным заболевание сердца (или только около 10% на 15% ставки в общем население этого возраста группировать); это обнаружение ограничивает полномочия испытания, чтобы оценить этот венечный результат. Наконец,, Китайское испытание было сделано в области с низким антиоксидантным вводом, значительно менее чем, что в западных странах, которые ограничивают обобщающие сведения в группах с высоким вводом антиоксидантов.

**3.21 β-Каротин**

На РАП испытаниях, дополнение β-каротина привело к значимому увеличению в итоге выход из строя (RRR, -9% [Ст, -17% на -2%) и незначительное увеличение на выходе из строя от сердечно-сосудистой болезни (RRR, -11% [Ст, -23% на 1%]). Никакие значимые уменьшения не были увидены на выходе из строя от удара или другой сердечно-сосудистой болезни. 20-мг β-каротина- доза возрастающего уровня сыворотки, предлагая, что подоптимальный доза не вызвал недостаток пользы. Возможное ограничение этого испытания, возможно, было неслепение b-каротин использования. Желтеющая кожа была увидена на 34% лиц в β-каротин группе и на 7% лиц в группе плацебо. Группа присвоенная приемнику β-каротина, возможно, почувствовала защищенным и следовательно возрастающее их табачное использование или другие неблагоприятные поведения, которые в свою очередь провели к сердечно-сосудистой болезни

**3.22 Витамин C**

На Китайском испытании (комбинация витамин C и молибден не уменьшил общий выход из строя (RRR, -1% [Ст, -10% на 7%]) или выход из строя от цереброваскулярной болезни (RRR, -4% [Ст, -24% на 12%]). 120-мг витамина C- доза привёдшая к значимому пятикратному увеличению на уровни сыворотки витамина C, предлагая, что подоптимальный доза не вызвала недостаток пользы. В небольшом опыте над 578 пациентами помещёнными в гериатрическую больницу, дополнение с 200 мг витамина C не уменьшило общего выхода из строя в 6 месяцах.

**3.3 Итог Завершенных Перемешанных Испытаний**

Завершенные перемешанные испытания, первоначально разработанные для раковых результатов, не показали никакого ясного уменьшения на выходе из строя от сердечно-сосудистой болезни, с дополнением продолжающимся пока 6 лет для витамина E, β-каротина или витамина C. Различные показатели могут объяснить эти сведения "негатива". Сначала, доза витами E использованная на больших испытаниях была вероятно не достаточна, чтобы обнаружить уменьшения в риске заболевания сердечно-сосудистой болезнью. На контрасте, β-каротина и витамина C доза использованная на этих испытаниях была достаточна, уступая надежному увеличению содержания в крови.

Второе, в эпидемиологических опытах, была увидена польза как для нефатальных, так и для фатальных исходов. Испытания были достаточны размером и статистическим полномочием, чтобы обнаружить уменьшения в риске смерти от сердечно-сосудистой болезни, которые были так же большими как и те, которые были обнаружены в эпидемиологических опытах (приблизительно 30%). Тем не менее, в отличие от эпидемиологических опытов, испытания не сообщили сведения о нефатальном инфаркте миокарда.

Третье, ни одно из испытаний особо не разрабатывалось, чтобы обнаружить различия в исходах сердечно-сосудистых заболеваний. Результат измерения и определения объекта выборки не разрабатывался для сердечно-сосудистых конечных точкек, и пропорция сердечно-сосудистого конца указывает на общие конечные точки на этих испытаниях могут быть ниже, чем идеальные. Кроме того, механизм пользы антиоксидантного витамина может отличаться между раковой и сердечно-сосудистой болезнью.

Наконец, важно иметь в виду, что перемешанные испытания оценивают уменьшение в сердечно-сосудистой болезни, когда вспомогательные антиоксидантные витамины используются для определенной длительности (обычно несколько лет), обычно начиная в среднем возрасте, когда атеросклероз может хорошо быть установлен. Контрастом, эпидемиологических опытов служит отношение уменьшения в болезни, когда высоко диетический ввод (включая дополнение) антиоксидантных витаминов поддерживается для значительно более длительныхных периодов (по крайней мере несколько лет или ровные десятилетия), часто начиная в значительно младшем возрасте, что является ранней частью атеросклерозного прохождения. Таким образом, эпидемиологические результаты вероятно также отражают различия в поведениях здоровья и диетических привычках между лицами, которые используют и не используют противоокислительные витамины. Эти результаты могут также отразить отличие эффектов антиокислительного дополнения в инициации, или в прохождении, или в разрыве атеросклерозной пластинки. Эти данные подтверждают, что польза увиденная в эпидемиологических данных (область 20%-60%) вероятно больше, чем величина правдоподобной терапевтической пользы, ожидаемая от дополнений витамина E, β-каротина, и витамина C, некоторой летней длительности. Это может в дальнейшем указать, что длительность дополнения, возможно, должна расшириться на 6 лет прежде, чем уменьшения смогут быть обнаружены.

**3.31 Безопасность антиоксидантных витаминов**

В большинстве стран, витамины были обычно доступны в течение многих лет и связываются с несколькими основными боковыми эффектами. Предшествующие краткосрочные испытания и эпидемиологические опыты считают, что антиоксидантное дополнение витаминов (в дозах значительно ниже чем те, что были протестированны на испытаниях) - безопасны. На РАП испытаниях, было замечено явное увеличение рака легких и смертей от сердечно-сосудистой болезни с добавками β-каротина, и избыточный гемморагический удар был замечен с дополнением витамина E. Тем не менее, неясно что это - реальные или случайные данные.

Различные крупномасштабные перемешанные испытания уже начали вербовку или около завершения; эти испытания особо указывают эффективность различных противоокислительных витаминов в сердечно-сосудистую болезнь. Анализ здоровья мужчин сравнивает β-каротин и плацебо в среднем 12 лет у 21100 здоровых мужчин, и каротин и ретинол Испытание Эффективности сравнивает с β-каротином и витамином в факторном плане на 17700 постоянных курильщиках или мужчинах с асбестовым раскрытием наблюдавшихся в среднем 9 лет. Результаты от этих испытаний должны быть доступны в следующих 2 годах и помогут решить дискуссию о дополнении β-каротина, которое всплыло на поверхность с РАП испытанием.

Анализ Защиты Сердца ВЕЛИКОБРИТАНИЯ испытает комбинацию витамин E, β-каротин, и витамин C на 20 000 пациентах с установленной сердечно-сосудистой болезнью. Сердечная Защита Анализа Результатов оценивает витамин E на 9000 аналогичных пациентах. Сердечно-сосудистый Анализ испытает факториал витамина E, витамина C, и β-каротина на 8000 женщин с установленной сердечно-сосудистой болезнью. Во всех опытах над витамином E используется доза больше чем 300 IU/d; такая доза должна быть достаточна, чтобы увеличить уровень сыворотки по крайней мере в два или три раза. Будущие мета-анализы или систематический обзор совокупных чисел от этих испытаний ( предполагаемые 40000 пациентов получают второстепенное предотвращение и 86000 пациентов получают первичное предотвращение) были бы к концу десятилетия, обеспечивая ясные ответы о эффективности и безопасности различных противоокислительных витаминов. Такой обзор должен также обеспечить данные в размере эффекта, длительности обработки и эффекты в других группах (например, мужчины по сравнению с женщинам; более старые пациенты по сравнению с младшими пациентами; курильщики по сравнению с некурящими; диабетические пациенты по сравнению с недиабетическими пациентами).

**3.4 Итог:**

Эпидемиологические данные показывают, что высокие уровни ввода витамина E, или от диеты или, более вероятно, от добавок витамина, которые поддерживаются до двух или более лет, связываются с уменьшением риска для фатальной и нефатальной сердечно-сосудистой болезни. Использование β-каротина или витамина C несомненно связаны с несколько меньшим уменьшением риска. Тем не менее, недостатки эпидемиологических опытов, как например, различия в поведении здоровья и диетического ввода между лицами использующими антиоксидантные витамины и лицами не использующими их, могут объяснить значительную часть наблюдаемого уменьшения в риске.

**4.0 О классификации липопротеидов.**

Благодаря гетерогенности, обусловленной значительными различиями по ряду физико-химических параметров (размер частиц, их заряд, плотность, природа апобелка и др.), ЛП могут разделяться и классифицироваться несколькими путями.В настоящее время получили распространениедве классификации ЛП: одна, основанная на важнейшем физико-химическом параметре ЛП - их плотности (физико-химическая классификация), и вторая, основанная на идентификации белка(апопротеина), участвующего в формировании индивидуального ЛП (химическая классификация). Первая классификация опирается на использование ультрацентрифугирования, вторая-иммуноаффинной хроматографии с использованием антител против индивидуальных апопротеинов.

Согласно первой классификации, различают хиломикроны (ХМ), ЛП очень низкой, промежуточной, низкой и высокой плотности (ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и ЛПВП, соответственно). Согласно второй классификации, различают первичные (простые) ЛП, например, ЛП-А, ЛП-В, ЛП-С и т.д., и вторичные (сложные) ЛП, к которым относят ассоциаты первичных ЛП. Примерами таких вторичных ЛП могут быть ЛП-В:С, ЛП-В:С:Е, ЛП-А:В:С:Д:Е и др. Так как многие апопротеины отличаются гетерогенностью, то названия первичных и вторичных ЛП часто уточняют и пишут как ЛП-А-1, ЛП-А-11, ЛП-В-100 и Т.Д.

Химическая классификация ЛП более физиологична. Использование ее дает возможность оценить реальное содержание первичных и вторичных ЛП и их соотношение в плазме крови. Кроме того, связывая название ЛП с определенным апопротеином, входящим в ее состав,

химическая классификация дает большую информативность о первичных и вторичных ЛП, исходя из свойств апопротеынов.Так, например, когда с помощью иммуноаффинной хроматографии удалось из ЛПВП выделить ЛП-А-1 и ЛП-А-11, для специалистов не был неожиданностью тот факт, что ХС-акцепторная способность и ЛХАТ активность оказались преимущественно сосредоточенными в ЛП-А-1. Широкое применение химической классификации, однако, тормозится из-за сложности выделения первичных ЛП. Но за ней, несомненно, будущее. Напротив, физико-химическая классификация получила исключительно широкое распространение, и подавляющая часть исследований выполнена с ее использованием. Физико-химическая классификация удобна в операционно-методическом отношении и к ней, кроме того,привыкли. Недостаток физико-химической классификации состоит в том, что она отражает не только то, что представляют собой ЛП плазмы, взятой для анализа, но и то, что произошло с ними при длительном многочасовом ультрацентрифугировании в концентрированном солевом растворе при заданной величине плотности. Применение ряда других методов позволяет субфракционировать ЛП как в рамках приведенных классификаций, так и независимо от них. Так, среди липопротеидов высокой плотности выделяют α- ЛПВП и пре-β-ЛПВП, причем последням субфракцим связана с ЛХАТ и обладает ХС-акцепторними свойствами. Использование свободно-проточном изотахофореза позволило разделить ЛПВП на три субфракции, различающиеся по скорости миграцыи и по характеру взаимодействия с клетками.

По-видимому, еще длительное время различные классификации ЛП будут существовать одновременно, и для специалистов, работающих в этой области, очень важно применять тот или иной методический подход адекватно поставленной задаче.

К строению липопротеидной частицы. При описании липопротеидной частицы обычно упоминается, что ее наружная оболочка образована фосфолипидным монослоем, неэстерифицированными пре-β-ЛПВП, причем последням субфракцим связана с ЛХАТ и обладает ХС-акцепторними свойствами. Использование свободно-проточном изотахофореза позволило разделить ЛПВП на три субфракции, различающиеся по скорости миграцыи и по характеру взаимодействия с клетками.

По-видимому, еще длительное время различные классификации ЛП будут существовать одновременно, и для специалистов, работающих в этой области, очень важно применять тот или иной методический подход адекватно поставленной задаче.

К строению липопротеидной частицы. При описании липопротеидной частицы обычно упоминается, что ее наружная оболочка образована фосфолипидным монослоем, неэстерифицированнымхолестерином (НЭХС) и белками (апопротеинами), а внутреннее мдро - триглицеридами (ТГ) и эфирами холестерина (ЭХС). Однако, такое одностороннее представление о строении липопротеидной частицы затрудняет понимание тех превращеный, которые происходжг на ее поверхности и в глубине. Так, гидролиз ТГ при воздействии липопротеидлипазы (ЛПЛ) происходит не в ядре частицы, где содер-

жатся эти липидм, а на ее поверхности, В равной мере, в результате лецитин-холестерин-ацилтрансферазной (ЛХАТ) реакции ЭХС образуются не в ядре частицы, где им "улловлено" место, а также на ее поверхности. Исследования последних лет показали, что в фосфолипидном монослое мохет растворяться небольшое количество ТГ. При этом два крайних ацильных радикала ТГ, вероятно, образуют водородные связи с молекулами води. Образование таких связей можно представить себе тогда, когда атомы кислорода ацильных радикалов повернуты в водную среду. Располохение ТГ в поверхностном слое явлмется идеальным для действия ЛПЛ вследствие наличия воды, необходимой для гидролитическом расщепления этих липидов. По мере гидролиза поверхностных ТГ происходит перемещение ядерных ТГ к поверхности частицы и обеднение последней этими липидами. Уменьшенная в обьеме частица становится богатой ЭХС. При этом в ремныглых частицах ХМ и ЛПОНП, наряду с аккумуляцией ЭХС в ядре, происходит и их небольшое накопление в оболочке. Этого оказывается достаточно, чтоби растворимость ТГ в фоа~ипидном монослое снизилась с 3-4 до 0,15% и стало невозмохным дальнейшее протекание ЛПЛ реакции. Наличие небольших количеств ЭХС и ТГ в оболочке липопротеидной частицы и их подвихность внутри частицы делают возможным обмен этыми липидами и между отдельными классами ЛП при участии липидпереносящих белков.В ядре липопротеидной частищю обнарухены небольшие количества НЭХС, растворенном в ТГ. Значение этом факта пока не ясно. Холестерин-транспортные функции ЛПНП. На протяжении более чем четверти столетия подчеркивается, что ЛПНП - самые богатые холестерином частицы - осуществляют транспорт ХС из печени в органы и ткани. Исследования М.Вгожа и Э.бо1бз1еiп показали, как осуществляется этот транспорт в клетку. Сначала в печени образуются богатые триглицеридами, но не ХС, частицы ЛПОНП, затем эти частицы в капиллярном русле подвергаются атаке со стороны ЛПЛ и печеночной триглицеридлипазы, в результате чего частицы лишаются подавляющей части ТГ, теряют апопротеины С и Е и становятся богатыми ЭХС. При этом сначала образуются частицы ЛППП, а затем - ЛПНП. Подавляющая часть и тех и других частиц (не менее 75 %) взаимодействует с апоВ, Е-рецепторами печени и поступает в этот орган, унося в него все, что осталось в этих частицах, в том числе содержащийся в них ХС. Можно сказать, что печеночный ХС был прежде всего необходим для формирования богатых ТГ частиц и после того как эти частицы выполныли ТГ-транспортную функцию, он снова поступил в печень. Сходную ситуацию мы встречаем при секреции желчи, когда большая часть секретируемых желчных кислот и ХС подвергается реабсорбции в кишечнике ц снова поступает в печень. Из этого следует, что печень экономно расходует свой стериновый пул.

Что касается других органов и тканей, то их клетки, как и гепатоциты, обладают способностью синтезировать свой собственный ХС, хотя и не в столь значительных размерах. Наличие в периферических клетках апоВ, Е-рецепторов можно рассматривать как дополнительный или резервный путь поступления ЛПНП и содержащегося в них ХС в клетку. Таким образом, согласно высказанной точке зрения, богатые триглицеридами апоВ-содержащие ЛП (ЛПОНП и ЛППП) прежде всею выполняют ТГ-транспортную роль; главная функция ЛПНП, являющихся по существу ремнантами ЛПОНП, заключается в возвращении ХС в печень и дополнительная функция - в доставке ХС в периферические органы и ткани, если последние по какой-то причине не обеспечивают себя своим синтезированным ХС. Эта точка зрения подкрепляется данными, согласно которым сильнейшим стимулом образования ЛПОНП является повышение концентрации в крови неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и их доставка в печень.

Все апоВ-содержащие ЛП, включая ХМ и их ремнанты, выполняют также роль акцепторов эфиров ХС. Последние передаются ЛПВП при участии специальных белков, переносящих эти эфиры (ЭХС-ПБ). В связи с этим напомним, что основная функция ЛПВП захват избыточного ХС из периферических тканей и транспорт его в эстерифицированной форме в печень для окисления. Не преследует ли перенос ЭХС с ЛПВП на апоВсодержащие ЛП эту же самую цель? Об атерогенных и антиатерогенных ЛП. До сих пор считается, что ЛПНП-самый богатый холестерином класс липопротеидов- является наиболее атерогенным (допускается, что некоторой атерогенностью обладают ЛПОНП). Кроме того, в крови циркулирует минорная и независимая от других классов ЛП фракция, обозначаемая как ЛП (а), также обладающая высокой атерогенностью. На ее долю приходится всеголишь 1-2% от общего пула апоВ-содержащих ЛП. Поэтому основное внимание приковано к ЛПНП. О высокой атерогенности этого класса ЛП говорит не только эксперименты на животных, но и многочисленные клинические и популяционные данные о положительной корреляции между уровнем ЛПНП в крови и распространенностью и выраженностью ишемической болезни сердца.

Эта, казалось бы, незыблемая истина в настоящее время подвергается серьезной проверке и уточнению. Эксперименты, проведенные на клеточных культурах, показывают, что превращение макрофага в пенистую клетку, являющуюся, как известно, "предшественницей", "виновницей" и "спутницей" атеросклеротических поражений артерий, происходит при инкубации макрофагов не с нативными, а с так называемыми модифицированными ЛПНП.

В крови людей обнаружено несколько разновидностей модифицированных ЛПНП: перекисно-модифицированные, гликозилированные, десиалированные, а также ЛПНП, входящие в состав автоиммунных комплексов. Характерно, что уровень всех перечисленных модифицированных форм ЛП у больных ишемической болезнью сердца повышен. Одновременно при этом заболевании вофракции ЛПНП обнаружены минорние субфракции, отличающиеся измененными физико-химическими параметрами. Сюда относятся так называемые "мелкие, плотные ЛПНП" (d=1,044-1,064 г/мл), а также субфракции, характеризующиесм более отрицательным зарядом, обогащенностью продуктами перекисном окисления липидов, способностью легко образовывать агрегаты. Надо полагать, что мрдификационные изменения не затрагивают все частицы ЛПНП (равно, как и атерогенность не распределена между ними поровну), а только какую-то небольшую субфракцию. Если согласиться с точкой зрения, что атерогенность присуща только модифицированным ЛПНП, то усилия врачей должны быть направлены не стк»ко на снижение уровня ЛПНП, схолько на снижение уровня модифицированных ЛПНП или, что еще лучше, на прщотвращение их образовдния. По всей видимости, существует йржяя зависимость между уровнем ЛПНП в крови и количеством образующихся модифицированных форм, что оправдывает применение и того и другого подхода. Нельзя исключить, что те модификации ЛП, которые мы обнаруживаем в крови, являются всем лишь предвестниками последующих более глубоких модификаций, происходящих в артериальной стенке и ведущих, собственно, к развитию атеросклероза. В крови могут циркулировать лишь слабо модифицированные или предмодифицированные ЛП, т.к. все ЛП, подвергшиеся глубокой модификации, будут быстро захватываться

клетками РЭС. Так, если кролику ввести внутривенно ацетилированные ЛПНП или иммунный комплекс ЛПНП-IgG, то будет происходить чрезвычайно быстрая, почти мгновенная их элиминация из кровотока.

Как бы то ни было, требует уточнения вопрос, какие частицы ЛПНП подвергаются модификациям в плазме крови и какие - в артериальной стенке. Самая распространенная модификация ЛПНП - их повреждение, связанное с перекисным окислением липидов. Эксперименты на кроликах Ватанабе показали, что если у этих животных затормозить перекисную модификацию ЛП с помощью пробукола, то атеросклероз у них развивается значительно медленнее, несмотря на высокую гиперхолестеринемию. Показательно, что кролики Ватанабе, получавшие пробукол, оставались в живых, тогда как контрольные животные погибали от инфаркта. Значит, "виноватыми" в развитии атеросклероза, инфаркта миокарда и в смерти животных явились не нативные ЛП, а ЛП, подвергшиеся перекисной модификации. Об антиатерогенном действии ЛПВП. Антиатерогенность ЛПВП связывают со способностью этих ЛП осуществлять "обратный" транспорт ХС из клеток периферических тканей в печеньдля последующего окисления в желчные кислоты. По данным ряда популяционных исследований существует строгая отрицательная корреляция между уровнем ЛПВП в крови и распространенностью ишемической болезни сердца, а клинические наблюдения однозначно показывают, что низкий уровень этих липопротеидов характерен для данного заболевания.

По всей видимости, "обратный" транспорт ХС не является единственной причиной антиатерогенного действия этих ЛП. По данным нашей лаборатории, ЛПВП, как in vitro, так и in vivo задерживают перекисную модификацию ЛПНП . Выявлена отрицательная корреляция между уровнем ЛПВП в крови и содержанием продуктов перекисного окисления липидов. Не исключено, что в циркулирующей крови, где на одну частицу ЛПНП приходится около 30 частиц ЛПВП, последние оказывают на ЛПНП стабилизирующее действие. Этому способствует постоянно протекающий переход ЭХС из ЛПВП на апоВ-содержащис ЛП, обеспечивающий поддержание липопротеидами наиболее устойчивой сферической формы. В целом эволюция наших знаний относительно липопротеидной концепции атерогенеза шла примерно следующим путем:

- без холестерина не может быть атеросклероза (Н.Н.Аничков 1915 г.)

- холестерин крови связан с развитием атеросклероза (двадцатые-тридцатые годы);

-ЛП, как переносчики холестерина, ответственны за развитие атеросклероза (сороковые-пятидесятые годы);

- ЛПНП и ЛПОНП являются атерогенными, а ЛПВП - антиатерогенными и защищают организм от атеросклероза (шестидесятые - семидесятые годы);

- модифицированые ЛПНП и ЛПОНП, а также независимая от них фракция ЛП (а) повинны в развитии атеросклероза (восьмидесятые - девяностые годы).

Завершая хронологический подход к рассматриваемой проблеме, можно выразить надежду, что наши знания о роли ЛП, их фракций и субфракций в атерогенезе к столетию создания холестериновой модели атеросклероза (2013 год) пополнятся новыми фундаментальными данными.

**Таблица 1 Основные аполипопротеиды плазмы крови**

**человека.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Обозначение | Место синтеза | ЛП, где данный апо явл. Главным белком или проявляет специфическую функцию. | Функция |
| A-I  A-II  A-IV  B-100  B-48  C-I  C-II  C-III  D  E  F,H,J | Кишечник, печень  Печень, кишечник  Кишечник, печень  Печень  Кишечник, печень  Печень  Печень  Печень и многие др. ткани  Печень и многие др. ткани, в т.ч. макрофаги  Мало изучены | ЛПВП  ЛПВП  ХМ, ЛПВП, свободная форма  ЛПОНП, ЛПППП, ЛПНП  ХМ,  ХМ,ЛПОНП  ХМ, ЛПОНП, ЛПВП  ХМ, ЛПОНП  ЛПВП  ХМ, ЛПВП | Лиганд для апо А-1-рецептора. Кофактор ЛХАТ. Участие в "обратном" транспорте ХС  Связывание ФЛ. Активация ЛПЛ и ПТГЛ  Активация ЛХАТ. Участие в "обратном" транспорте ХС.  Лиганд для апо В,Е-рецептора. Секреция ЛПОНП.  Секреция ХМ. Активация ЛХАТ. Ингибирование фосфолипазы А2.  Активация ЛХАТ.  Ингибирование ЛПЛ  Транспорт ЭХС  Лиганд для апо В,Е- и апо Е-рецепторов. Участие в "обратном" транспорте ХС. |

**Литература:**

1. Физико-химические аспекты атерогенеза. Сборник научных трудов. М.1986г.
2. VI Симпозиум по биохимии липидов. С.-Петербург,1994г.
3. Dujvne C. Drug intervention trials in dyslipidemia: the past and the future. Clin Cardiol. 1991;14:148-52
4. Hoffman RM, Gaweral HS. Antyoxidants and the prevention of coronary heart disease. Arch Intern Med. 1995;155:241-6
5. Elinder LS, Walldius G. Antioxidants and the atherosclerosis progression: unresolved questions. Curr Opin Lipidol. 1994;5:265-8
6. Steinberg D. Clinical trials of anioxidants in atherosclerosis:are we doing the right thing? Lancet. 1995;346:36-8
7. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R? Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortalyin a longitudinal population study. Am J Epidemiol. 1994;139:180-90