

АДСОРБЦИЯ АЦИЛГИДРОПЕРОКСИ-ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ БИОМЕМБРАН ЛИПОПРОТЕИДАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

© 2023 В.З. Ланкин*, А.К. Тихазе, В.Я. Косач, Г.Г. Коновалова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Миздрова России, 121552 Москва, Россия; электронная почта: lankin0309@mail.ru

Поступила в редакцию 11.02.2023

После доработки 21.03.2023

Принята к публикации 21.03.2023

Установлено, что ацилгидроперокси-производные фосфолипидов окисленных митохондрий печени крысы при совместной инкубации с липопротеидами плазмы крови захватываются преимущественно частицами липопротеидов низкой плотности (ЛНП), но не липопротеидов высокой плотности (ЛВП), что опровергает ранее высказанную гипотезу об участии ЛВП в обратном транспорте окисленных фосфолипидов и подтверждает возможность различных механизмов накопления липогидропероксидов в ЛНП при окислительном стрессе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: окисленные фосфолипиды, трансмембранный перенос липопероксидов, липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП).

DOI: 10.31857/S0320972523050123, **EDN:** AZFLNP

ВВЕДЕНИЕ

Транспорт липидов в организме осуществляется липопротеидами плазмы крови, которые представлены двумя основными классами – липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и липопротеиды высокой плотности (ЛВП). Частицы (наночастицы по размеру) этих классов липопротеидов существенно различаются по метаболическим функциям, а также по размеру и химическому составу [1–4]. Частицы ЛВП содержат апопротеины A₁, C₂ и E [1–4], тогда как частицы больших по размеру ЛНП содержат только апопротеин В-100 [1–4]. ЛНП, образующиеся в печени, транспортируют липиды в периферические ткани, а ЛВП осуществляют обратный транспорт липидов в печень [5–8]. Показано, что накопление окисленных ЛНП является основным событием, приводящим к возникновению и прогрессированию атеросклероза [9–11]. В то же время высокий уровень ЛВП защищает от развития атеросклероза [12, 13].

Единственный белок частиц ЛНП (апопротеин В-100) может подвергаться химиче-

ской модификации с участием низкомолекулярных дикарбониллов, образующихся при свободнорадикальном окислении полиеновых липидов (таких, как малоновый диальдегид – МДА) и при ферментативном окислении или автоокислении глюкозы и других 6-атомных углеводов (таких, как глиоксаль и метилглиоксаль) [14–16]. Частицы дикарбонил-модифицированных ЛНП опознаются scavenger-рецепторами и захватываются клетками сосудистой стенки, вследствие чего они превращаются в обогащенные липидами «пенистые клетки» [11, 14–17]. Пенистые клетки образуют в стенке сосудов первичные предатерогенные липоидозные повреждения сосудов при атеросклерозе и диабете [11, 14–17]. Частицы окисленных ЛНП могут связываться также со scavenger-рецептором LOX-1 эндотелиоцитов, что индуцирует экспрессию NADPH-оксидазы и генерирование супероксидных анион-радикалов [15, 16, 18]. Гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) в конечном итоге стимулирует апоптоз и приводит к дисфункции эндотелия [15, 16, 18]. Таким образом, очевидно, что окислительные превращения липопротеидов могут играть ведущую роль в молекулярных механизмах повреждения стенки сосудов при атерогенезе и диабетогенезе [14, 15]. Исходя из результатов собственных исследований и литературных

Принятые сокращения: ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛООН – липогидропероксиды.

* Адресат для корреспонденции.

данных, нами была сформулирована гипотеза о едином механизме повреждения стенки сосудов при атеросклерозе и сахарном диабете, ведущую роль в котором играет накопление дикарбонил-модифицированных ЛНП [15, 19]. Частицы ЛНП весьма подвержены инициации свободнорадикального окисления в наружном фосфолипидном монослое, тогда как частицы ЛВП достаточно устойчивы к липопероксидации [20]. Тем не менее было показано, что частицы ЛВП могут не только ингибировать окисление ЛНП при совместной инкубации этих частиц *in vitro* [21], но и осуществлять антиоксидантный эффект (подавлять окисление ЛНП) в кровотоке *in vivo* [22, 23]. Кроме того, была высказана гипотеза о том, что частицы ЛВП способны акцептировать окисленные фосфолипиды с надмолекулярных липид-белковых комплексов (липопротеидов и биомембран) и транспортировать их в печень, где происходит ферментативная детоксикация липопероксидов [24]. К сожалению, эта гипотеза не получила строгого экспериментального подтверждения с использованием адекватных подходов и методов, позволяющих получить неопровержимые однозначные результаты [25, 26]. Исходя из вышесказанного, в настоящей работе с помощью оригинальной методологии исследовали способность частиц ЛНП и ЛВП адсорбировать гидроперокси-производные фосфолипидов с поверхности окисленных биомембран.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изолирование разных классов (ЛНП, ЛВП) и субфракций (ЛВП₂, ЛВП₃) липопротеидов при помощи препаративного ультрацентрифугирования. Препаративное выделение ЛНП, общей фракции ЛВП и подфракций ЛВП₂ и ЛВП₃, из плазмы крови практически здоровых доноров проводили методом центрифугирования в градиенте плотности NaBr на ультрацентрифуге Optima XPN-80 («Beckman», США) с использованием ранее описанной процедуры [20, 27]. Выделение липопротеидов разных классов проводили из трех образцов плазмы крови, полученных от трех разных здоровых доноров. Пробирки для отбора крови содержали ЭДТА (1 мМ) в качестве антикоагулянта и антиоксиданта. Содержание белка в образцах, изолированных и очищенных диализом липопротеидов [20], определяли по методу Лоури.

Выделение митохондрий печени крысы и их свободнорадикальное окисление. Для выделения митохондрий печень крыс (самцы линии WKY,

250–300 г) перфузировали охлажденным изотоничным раствором KCl и гомогенизировали (1 : 10, вес/объем) в гомогенизаторе Поттера с тефлоновым пестиком в среде, содержащей 0,25 М раствор сахарозы, 10 мМ MOPS и 1 мМ ЭДТА [28]. Ядра и дебрис осаждали при 700 g в течение 10 мин в рефрижераторной центрифуге Eppendorf 5804 R («Eppendorf», Германия), и супернатант подвергали повторному центрифугированию при 8000 g в течение 10 мин для осаждения «тяжелых» митохондрий [28]. Осадок ресуспендировали в среде выделения без ЭДТА и дважды переосаждали митохондрии, после чего органеллы вновь ресуспендировали (1 мг белка/мл) в изотоничном K/Na-фосфатном буфере (pH 7,4). Свободнорадикальное окисление полиеновых фосфолипидов митохондриальных мембран индуцировали внесением 0,5 мМ аскорбата для восстановления эндогенного железа. Кинетику свободнорадикального окисления митохондрий в аэробных условиях измеряли по накоплению липогидропероксидов (LOOH), содержащих конъюгированную двойную связь, по поглощению при 233 нм на спектрофотометре UV-2600 («Shimadzu», Япония) с интегрирующей сферой ISR-2600, позволяющей проводить анализы в мутных средах. После 4-часовой инкубации (достижение плато на кинетической кривой) окисление митохондрий ингибировали внесением ЭДТА до конечной концентрации 1 мМ.

Исследование переноса ацилгидроперокси-производных фосфолипидов окисленных мембран митохондрий в частицы липопротеидов при их совместной инкубации. Осадок окисленных митохондрий ресуспендировали в среде, содержащей изотоничный K/Na-фосфатный буфер (pH 7,4) и 1 мМ ЭДТА, дважды переосаждали при 8000 g в течение 10 мин, и осадок вновь ресуспендировали (1 мг белка/мл) в изотоничном K/Na-фосфатном буфере (pH 7,4), содержащем 1 мМ ЭДТА. После этого в среду с окисленными митохондриями вносили ЛНП, ЛВП или субфракции ЛВП₂ и ЛВП₃ (200 мкг белка/мл) и проводили инкубацию в течение 6 ч. Через определенные интервалы времени отбирали аликвоты инкубационной среды, центрифугировали при 10 000 g в течение 15 мин для осаждения митохондрий и фрагментов их мембран, а затем в супернатанте, содержащем только частицы липопротеидов, по поглощению конъюгированных диенов при 233 нм, измеряли содержание LOOH. Эксперименты повторяли три раза, используя в каждом опыте липопротеиды, полученные от отдельных доноров. Разработанная нами методология позволила

быстро отделять окисленные мембраны от частиц липопротеидов и наблюдать кинетику накопления LOOH в ЛНП и ЛВП. Расчеты количества LOOH на одну частицу ЛНП и ЛВП проводили, исходя из определения в них апопротеида В-100 и апопротеида А-1 соответственно, как описано ранее [20]. Содержание LOOH (ΔD_{233}) в частицах ЛНП и ЛВП рассчитывали, используя коэффициент молярной экстинкции $22\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Концентрацию LOOH на 1 частицу ЛНП и ЛВП рассчитывали, исходя из содержания апопротеина В-100 в частицах ЛНП и апопротеина А₁ в частицах ЛВП (каждый из этих апопротеинов присутствует в количестве 1 молекулы на частицу ЛНП и ЛВП соответственно). Содержание апопротеина В-100 и апопротеина А₁ измеряли на химическом анализаторе Architect С8000 («Abbott», США) при использовании соответствующих тест-наборов этой же фирмы [20].

Статистический анализ. Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакетов программного обеспечения STATISTICA 10 («Statsoft», США), MedCalc version 12.7.0.0 («MedCalc Software», Бельгия) и Microsoft Excel 2010, версия 14.0.7263.5000, представляя данные как среднее \pm ошибка среднего. Поскольку анализ данных показал, что распределение признаков во всех случаях отличается от нормального, для статистического анализа применяли непараметрические методы статистики. Анализ различий количественных показателей при межгрупповых сравнениях выполняли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

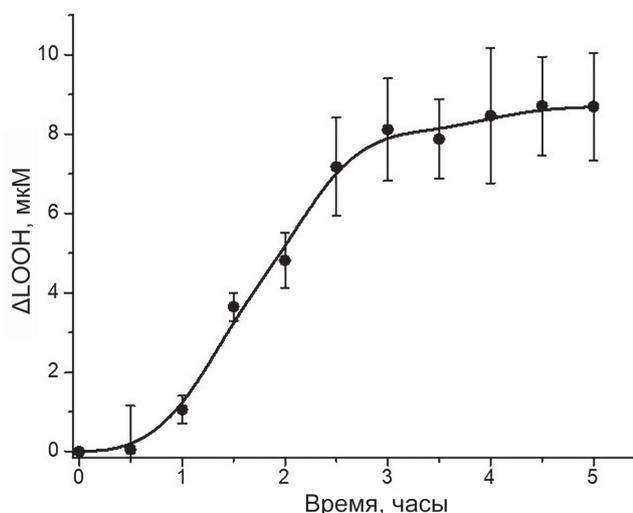


Рис. 1. Кинетика свободнорадикального окисления наружных мембран митохондрий печени крысы. Условия эксперимента приведены в разделе «Материалы и методы»

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Свободнорадикальное окисление наружных мембран митохондрий печени крысы. Кинетика свободнорадикального окисления наружных мембран митохондрий печени крысы представлена на рис. 1. Как видно из рассмотрения кинетической кривой, после 3-часовой инкубации дальнейшего окисления полиеновых фосфолипидов митохондриальных мембран практически не происходит (рис. 1).

В связи с этим через 3 ч после начала инкубации отбирали основное количество инкубационной среды, содержащей митохондрии, и их окисление останавливали добавлением ЭДТА до конечной концентрации 1 мМ для связывания катализирующих окисление ионов металлов переменной валентности. После 3-кратного переосаждения окисленных митохондрий для удаления фрагментов мембран и растворимых низкомолекулярных продуктов окисления полученные окисленные «тяжелые» митохондрии использовали для исследования абсорбции ацилгидроперокси-содержащих фосфолипидов митохондриальных мембран изолированными частицами неокисленных ЛНП и ЛВП.

Исследование кинетики абсорбции ацилгидроперокси-содержащих фосфолипидов митохондриальных мембран частицами ЛНП и ЛВП. Результаты исследования возможности переноса ацилгидроперокси-производных фосфолипидов с окисленных биомембран на частицы ЛНП и ЛВП представлены на рис. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что нативные частицы ЛНП при совместной

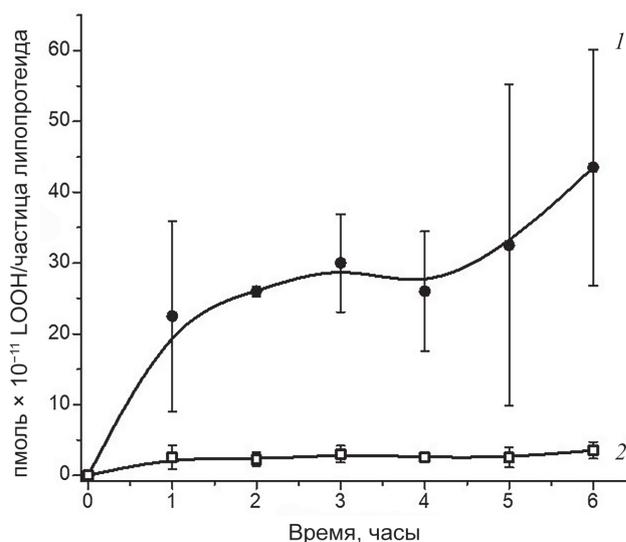


Рис. 2. Кинетика встраивания ацилгидроперокси-производных фосфолипидов из подвергнутых свободнорадикальному окислению мембран митохондрий печени крысы в частицы ЛНП (кривая 1) и ЛВП (кривая 2). Условия эксперимента приведены в разделе «Материалы и методы»

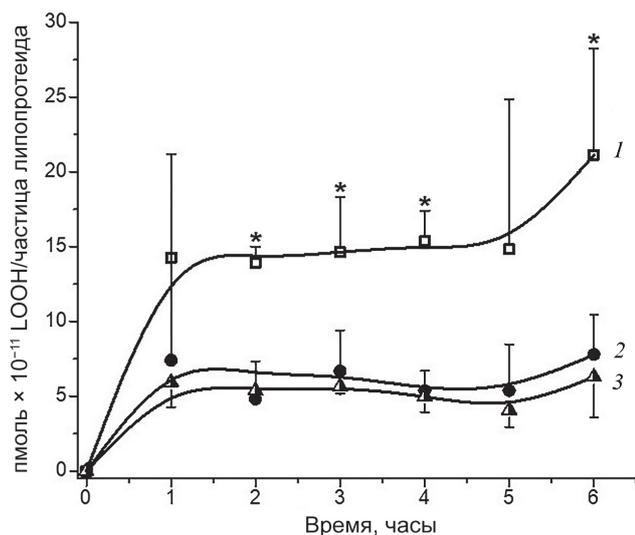


Рис. 3. Кинетика встраивания ацилгидроперокси-производных фосфолипидов из подвергнутых свободнорадикальному окислению мембран митохондрий печени крысы в общую фракцию частиц ЛВП (кривая 1), частицы ЛВП₂ (кривая 2) и ЛВП₃ (кривая 3). Отличия величин встраиваемых LOOH для частиц ЛВП₂ и ЛВП₃ статистически не достоверны на всех сроках наблюдения; * — отличия величин встраиваемых LOOH для общей фракции ЛВП и ЛВП₂ или ЛВП₃ статистически значимы при $p < 0,05$. Условия эксперимента приведены в разделе «Материалы и методы»

инкубации с окисленными митохондриями преимущественно захватывают ацилгидроперокси-производные фосфолипидов (рис. 2, кривая 1), тогда как скорость дрейфа окисленных фосфолипидов с биомембран на частицы ЛВП весьма незначительна (рис. 2, кривая 2). Кинетика абсорбции окисленных фосфолипидов субфракциями ЛВП — ЛВП₂ и ЛВП₃ — приведена на рис. 3.

Из рассмотрения рис. 3 можно сделать вывод, что абсорбция ацилгидроперокси-производных фосфолипидов окисленных митохондриальных мембран частицами ЛВП₂ и ЛВП₃ достоверно не отличается (рис. 3, кривые 2 и 3), но статистически значимо ниже абсорбции окисленных фосфолипидов частицами общей фракции ЛВП (рис. 3, кривая 1) на всех сроках наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты (рис. 2) противоречат высказанной ранее гипотезе о возможности обратного транспорта окисленных липидов частицами ЛВП в печень [24]. Следует отметить, что принципиальная возможность переноса ацилгидроперокси-производных фосфолипидов с окисленных мембран эритроцитов («теней» эритроцитов) на ЛНП при

совместной инкубации была продемонстрирована ранее [28] и не представляется чем-то необычным. Многочасовое окисление теней эритроцитов использовали и в других работах [29], тем не менее при длительной инкубации с инициаторами свободнорадикального окисления образуется большое количество вторичных продуктов альдегидной природы [16], наличие которых может быть источником артефактов [16]. Необходимо отметить, что мембраны эритроцитов не являются удачным объектом для такого рода экспериментов, поскольку, в отличие от микросом и митохондрий печени, эритроциты весьма резистентны даже к ферментативной липопероксидации [30]. В соответствии с полученными нами данными, частицы ЛНП, в отличие от ЛВП, способны не только легко подвергаться эффективному свободнорадикальному окислению [20], но и захватывать окисленные фосфолипиды с других липид-белковых надмолекулярных комплексов при контакте с ними (рис. 2). Деструкция накопленных в ЛНП гидроперокси-производных фосфолипидов, несомненно, должна вызывать атерогенную модификацию частиц ЛНП вторичными продуктами окисления — низкомолекулярными дикарбонилами, такими как 4-гидрокси-2-ноненаль и МДА [14, 16, 17], что способствует прогрессированию атерогенеза [14–17]. Тем не менее имеются данные о возможности активного переноса окисленных липидов из наружного фосфолипидного слоя частиц ЛНП в частицы ЛВП при их совместной инкубации, при этом окисленные липиды из гидрофобного ядра частиц ЛНП в ЛВП не транспортируются, причем окисленные ЛВП теряют способность адсорбировать липопероксиды окисленных ЛНП [31]. Действительно, ацилгидроперокси-производные фосфолипидов наружного слоя частиц ЛНП являются значительно более полярными, чем неокисленные фосфолипиды [32]. Гидропероксиацилы фосфолипидов вследствие этого «выдвинуты» в водную фазу [32] и, вероятно, могут более эффективно обмениваться с другими липид-белковыми надмолекулярными комплексами при их контакте. Несмотря на то что именно субфракциям ЛВП — ЛВП₂ и ЛВП₃ — приписывают кардиопротекторный эффект [33–35], согласно полученным нами данным (рис. 3), он, если и существует, по всей вероятности, не связан с предполагавшейся способностью этих липопротеидов [24–26] участвовать в детоксикации липогидропероксидов. При рассмотрении рис. 3 видно, что суммарная абсорбция LOOH субфракциями ЛВП₂ и ЛВП₃ ниже (кривые 2 и 3), чем абсорбция LOOH

общей фракцией ЛВП (кривая 1). Это кажущееся противоречие может быть связано с тем, что в общей фракции ЛВП количество субфракций не исчерпывается только ЛВП₂ и ЛВП₃ [33]. Кроме того, при процедуре препаративного выделения ЛВП₂ и ЛВП₃ могут удаляться окисленные формы этих субфракций, присутствующие в общей фракции ЛВП [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о существовании различных механизмов, приводящих к обогащению «атерогенных» частиц ЛНП первичными продуктами свободнорадикального окисления, что в конечном итоге лишней раз подтверждает опасность патогенетически важной окислительной трансформации этих частиц *in vivo* [14–16]. «Антиоксидантное» действие ЛВП [36] может быть связано с присутствием в частицах этих липопротеидов параоксоназы-1, способной восстанавливать липопероксиды в частицах ЛНП при их совместной инкубации с ЛВП [29, 37]. Очевидно, что для доказательства этого механизма утилизации липопероксидов в плазме крови *in vivo* необходимы убедительные результаты, свидетельствующие об эффективном обмене окисленных фосфолипидов частиц ЛНП с частицами ЛВП. К сожалению, в настоящее время такого рода данные в доступ-

ной литературе отсутствуют. Несомненно, одно – обогащение частиц ЛНП окисленными липидами, как показывают полученные нами результаты, может происходить как при их интенсивном свободнорадикальном окислении, так и при захвате окисленных липидов с мембран клеток крови (эритроцитов и т.д.). Оба эти процесса должны способствовать увеличению атерогенности окислительно модифицированных ЛНП, т.е. способствовать их вовлечению в процесс повреждения стенки сосудов [14–16].

Вклад авторов. Ланкин В.З. – руководство работой, обсуждение результатов; Тихазе А.К. – написание и редактирование статьи; Косач В.Я., Коновалова Г.Г. – проведение экспериментов, подготовка статьи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00013).

Благодарности. Авторы признательны А.В. Дорожку за помощь в проведении отдельных экспериментов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам учреждения, в котором проводились исследования, и утвержденным правовым актам РФ и международных организаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Tomkin, G. H. (2010) Atherosclerosis, diabetes and lipoproteins, *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, **8**, 1015-1029, doi: 10.1586/erc.10.45.
- Arnao, V., Tuttolomondo, A., Daidone, M., and Pinto, A. (2019) Lipoproteins in atherosclerosis process, *Curr. Med. Chem.*, **26**, 1525-1543, doi: 10.2174/0929867326666190516103953.
- Getz, G. S., and Reardon, C. A. (2020) Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins, *Curr. Opin. Lipidol.*, **31**, 286-290, doi: 10.1097/MOL.0000000000000704.
- Wang, H. H., Garruti, G., Liu, M., Portincasa, P., Wang, D. H. (2017) Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport, *Ann. Hepatol.*, **16** (Suppl. 1), s27-s42, doi: 10.5604/01.3001.0010.5495.
- Lee, J. M. S., and Choudhury, R. P. (2010) Atherosclerosis regression and high-density lipoproteins, *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, **8**, 1325-1334, doi: 10.1586/erc.10.108.
- Brewer, H. B. Jr. (2011) Clinical review: the evolving role of HDL in the treatment of high-risk patients with cardiovascular disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**, 1246-1257, doi: 10.1210/jc.2010-0163.
- Hernández, Á., Soria-Florido, M. T., Schröder, H., Ros, E., Pintó, X., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Arós, F., Serra-Majem, L., Martínez-González, Á. M., Fiol, M., Lapetra, J., Elosua, R., Lamuela-Raventós, R. M., and Fitó, M. (2019) Role of HDL function and LDL atherogenicity on cardiovascular risk: a comprehensive examination, *PLoS One*, **14**, e0218533, doi: 10.1371/journal.pone.0218533.
- Carr, S. S., Hooper, A. J., and Sullivan, D. R. (2019) Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment, *Pathology*, **51**, 148-154, doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.006.
- Steinberg, D., and Witztum, J. L. (2002) Is the oxidative modifications hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date reflect the hypothesis? *Circulation*, **105**, 2107-2111, doi: 10.1161/01.CIR.0000014762.06201.06.

10. Parthasarathy, S., Santanam, N., and Auye, N. (1998) Oxidised low-density lipoprotein: a two-faced Janus in coronary artery disease? *Biochem. Pharmacol.*, **56**, 279-284, doi: 10.1016/S0006-2952(98)00074-4.
11. Khatana, C., Saini, N. K., Chakrabarti, S., Saini, V., Sharma, A., Saini, R.V., and Saini, A. K. (2020) Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein induced atherosclerosis, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2020**, 1-14, doi: 10.1155/2020/5245308.
12. Barter, P. J., and Rye, K. A. (1996) High-density lipoproteins and coronary heart disease, *Atherosclerosis*, **121**, 1-12, doi: 10.1016/0021-9150(95)05675-0.
13. Rubins, H. B., Robins, S. J., Collins, D., Fye, C. L., and Anderson, J. W. (1999) Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group, *N. Engl. J. Med.*, **341**, 410-418, doi: 10.1056/NEJM199908053410604.
14. Lankin, V. Z., and Tikhaze, A. K. (2017) Role of oxidative stress in the genesis of atherosclerosis and diabetes mellitus: a personal look back on 50 years of research, *Curr. Aging Sci.*, **10**, 18-25, doi: 10.2174/1874609809666160926142640.
15. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K., and Melkumyants, A. M. (2022) Dicarbonyl-dependent modification of ldl as a key factor of endothelial dysfunction and atherosclerotic vascular wall damage, *Antioxidants*, **11**, 1565, doi: 10.3390/antiox11081565.
16. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K., and Melkumyants, A. M. (2023) Malondialdehyde as a important key factor of molecular mechanisms of vascular wall damage under heart diseases development, *J. Int. Mol. Sci.*, **24**, 128, doi: 10.3390/ijms24010128.
17. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K., and Kumskova, E. M. (2012) Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low density lipoprotein, *Mol. Cell Biochem.*, **365**, 93-98, doi: 10.1007/s11010-012-1247-5.
18. Sun, Y., and Chen, X. (2011) Ox-LDL-induced LOX-1 expression in vascular smooth muscle cells: role of reactive oxygen species, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **25**, 572-579, doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00885.x.
19. Lankin, V. Z., Konovalova, G. G., Tikhaze, A. K., Shumaev, K. B., Kumskova, E. M., and Viigimaa, M. (2014) The initiation of the free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injure in atherosclerosis and diabetes, *Mol. Cell. Biochem.*, **395**, 241-252, doi: 10.1007/s11010-014-2131-2.
20. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K., and Kosach, V. Ya. (2022) Comparative susceptibility to oxidation of different classes of blood plasma lipoproteins, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 1335-1341, doi: 10.1134/S0006297922110128.
21. Raveh, O., Pinchuk, I., Fainaru, M., and Lichtenberg, D. (2001) Kinetics of lipid peroxidation in mixtures of HDL and LDL, mutual effects, *Free Radic. Biol. Med.*, **31**, 1486-1497, doi: 10.1016/s0891-5849(01)00730-4.
22. Fumiaki, I., and Tomoyuki, I. (2020) High-density lipoprotein (HDL) triglyceride and oxidized HDL: new lipid biomarkers of lipoprotein-related atherosclerotic cardiovascular disease, *Antioxidants (Basel)*, **9**, 362, doi: 10.3390/antiox9050362.
23. Bowry, V. W., Stanley, K. K., and Stocker, R. (1992) High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 10316-10320, doi: 10.1073/pnas.89.21.10316.
24. Klimov, A. N., Nikiforova, A. A., Kuzmin, A. A., Kuznetsov, A. S., and Mackness, M. I. (1998) Is high density lipoprotein a scavenger for oxidized phospholipids of low density lipoprotein? In *Advances in Lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostics and Treatment*, Jena, Gustav Fisher Verlag, pp. 78-82.
25. Klimov, A. N., Kozhemyakin, L. A., Pleskov, V. M., and Andreeva, L. I. (1987) Antioxidative effect of high density lipoproteins in the oxidation of low density lipoproteins, *Bull. Expt. Biol. Med.*, **103**, 550-556, doi: 10.1007/BF00841817.
26. Klimov, A. N., Gurevich, V. S., Nikiforova, A. A., Shatilina, L. V., Kuzmin, A. A., Plavinsky, S. L., and Teryukova, N. P. (1993) Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo, *Atherosclerosis*, **100**, 13-18, doi: 10.1016/0021-9150(93)90063-z.
27. Lindgren, F. T. (1975) Preparative ultracentrifugal laboratory procedures and suggestions for lipoprotein analysis, in *Analysis of Lipids and Lipoproteins* (Perkins, E. G., ed) Champaign: Amer. Oil. Chemists Soc., pp. 204-224.
28. Vila, A., Korytowski, W., and Girotti, A. W. (2002) Spontaneous transfer of phospholipid and cholesterol hydroperoxides between cell membranes and low-density lipoprotein: assessment of reaction kinetics and prooxidant effects, *Biochemistry*, **41**, 13705-13716, doi: 10.1021/bi026467z.
29. Mastorikou, M., Mackness, B., Liu, Y., and Mackness, M. (2008) Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides, *Diabetic Med.*, **25**, 1049-1055, doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02546.x.
30. Lankin, V. (2003) The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation, in *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*, Amsterdam etc.: IOS Press, 2003, NATO Science Series, **344**, pp. 8-23.
31. Rasmiena, A. A., Barlow, C. K., Ng, T. W., Tull, D., and Meikle, P. J. (2016) High density lipoprotein efficiently accepts surface but not internal oxidised lipids from oxidised low density lipoprotein,

- Biochim. Biophys. Acta*, **1861**, 69-77, doi: 10.1016/j.bbaliip.2015.11.002.
32. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K., and Osis, Yu. G. (2002) Modeling the cascade of enzymatic reactions in liposomes including successive free radical peroxidation, reduction, and hydrolysis of phospholipid polyenoic acyls for studying the effect of these processes on the structural-dynamic parameters of the membranes, *Biochemistry (Moscow)*, **67**, 566-574, doi: 10.1023/a:1015502429453.
 33. Superko, H. R., Pendyala, L., Williams, P. T., Momary, K. M., King, S. B., and Garrett, B. C. (2012) High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease, *J. Clin. Lipidol.*, **6**, 496-523, doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.001.
 34. Williams, P. T., and Feldma, D. E. (2011) Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort, *Atherosclerosis*, **214**, 196-202, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.024.
 35. Honda, H., Hirano, T., Ueda, M., Kojima, S., Mashiba, S., Hayase, Y., Michihata, T., and Shibata, T. (2016) High-density lipoprotein subfractions and their oxidized subfraction particles in patients with chronic kidney disease, *J. Atheroscler. Thromb.*, **23**, 81-94, doi: 10.5551/jat.30015.
 36. Mackness, B., and Mackness, M. (2012) The antioxidant properties of high-density lipoproteins in atherosclerosis, *Panminerva Med.*, **54**, 83-90.
 37. Mackness, M., and Mackness, B. (2013) Targeting paraoxonase-1 in atherosclerosis, *Expert Opin. Ther. Targets.*, **17**, 829-837, doi: 10.1517/14728222.2013.790367.

ADSORPTION OF ACYLHYDROPEROXY-DERIVED PHOSPHOLIPIDS FROM BIOMEMBRANES BY BLOOD PLASMA LIPOPROTEINS

V. Z. Lankin*, A. K. Tikhaze, V. Y. Kosach, and G. G. Konovalova

*National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E. I. Chazov,
Ministry of Health of the Russian Federation,
121552 Moscow, Russia; e-mail: lankin0309@mail.ru*

It has been established that acylhydroperoxy derivatives of phospholipids of oxidized rat liver mitochondria during co-incubation with blood plasma lipoproteins are captured predominantly by LDL particles but not by HDL, which refutes the previously stated hypothesis about the involvement of HDL in the reverse transport of oxidized phospholipids and confirms the possibility of different mechanisms of lipohydroperoxide accumulation in LDL during oxidative stress.

Keywords: oxidized phospholipids, transmembrane transport of lipoperoxides, low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins (HDL)