

Didelio tankio lipoproteinų antioksidacinė funkcija širdies ir kraujagyslių ligų kontekste

Edis Baubonis¹, Linas Černiauskas^{2,3}, Dovilė Karčiauskaitė^{2,3}

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Lithuanian University of Health Sciences

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

³ Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Transliacinių sveikatos mokslų instituto Biožymenų tyrimo laboratorija

Biomarker Research Laboratory, Institute of Translational Health Research, Faculty of Medicine, Vilnius University

El. paštas: edis.baubonis@stud.lsmu.lt

Santrauka

Tyrimo tikslas. Apžvelgti didelio tankio lipoproteinų (DTL) antioksidacinės funkcijos mechanizmus ir įvertinti jų reikšmę širdies ir kraujagyslių ligų patogenezėje remiantis naujausia mokslinė literatūra.

Metodai. Buvo atlikta mokslinių publikacijų paieška PubMed, Cochrane Library, Medline ir Google Scholar duomenų bazėse. Paieškai naudoti raktiniai žodžiai ir frazės: *high-density lipoproteins, antioxidant function, antioxidant enzymes, oxidative stress, cardiovascular disease*. Į apžvalgą

įtraukti moksliniai ir klinikiniai tyrimai bei anglų kalba publikuotos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės, kuriose nagrinėjamos DTL dalelių sudėtyje esančių antioksidacinių fermentų funkcijos ir jų ryšys su oksidaciniu stresu sergant širdies ir kraujagyslių ligomis.

Rezultatai. Literatūros analizė atskleidė, kad DTL antioksidacinė funkcija daugiausia priklauso nuo jų sudėtyje esančių antioksidacinių fermentų aktyvumo. Pagrindiniai antioksidaciniai fermentai, siejami su DTL dalelių antioksidacine funkcija, yra paraoksonazė-1 (PON1), lecitino cholesterolaciltransferazė (LCAT) bei glutatono peroksidazė (GSPx arba GPx). Šių fermentų kiekio bei aktyvumo sumažėjimas yra siejamas su didesniu oksidaciniu stresu ir padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizika.

Išvados. DTL antioksidacinė funkcija yra vienas iš šių dalelių galimų ateroprotekcinio mechanizmo. Disfunkcinės DTL dalelės siejamos su didesne širdies ir kraujagyslių ligų rizika dėl DTL dalelėse esančių antioksidacinių fermentų kiekio bei aktyvumo sumažėjimo. Vykdamas tolesnius klinikinius tyrimus reikėtų atsižvelgti į DTL dalelių antioksidacinį aktyvumą bei galimybes taikyti šį rodiklį tobulinant ankstyvų bei pažengusių ŠKL rizikos vertinimo algoritmus.

Reikšminiai žodžiai: aterosklerozė, didelio tankio lipoproteinai, paraoksonazė, lecitino cholesterolaciltransferazė, glutatono peroksidazė.

ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) išlieka viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių visame pasaulyje, nepaisant reikšmingos pažangos, susijusios su šių ligų prevencija, diagnostika ir gydymu. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, ŠKL kasmet lemia apie 32 % visų mirčių, o šių ligų paplitimas nuolat didėja dėl senėjančios visuomenės, netinkamos gyvensenos ir didėjančio sergamumo įvairiais metaboliniais sutrikimais [1]. Vienas iš pagrindinių ŠKL patofiziologinių mechanizmo yra aterosklerozė – lėtinė uždegiminė, progresuojanti kraujagyslių liga, kuriai būdingas lipidų kaupimasis, imuninės sistemos ląstelių infiltracija ir kalcifikuotų plokštelių formavimasis arterijų sienelėje [2].

Aterosklerozės vystymasis glaudžiai susijęs su lipidų apykaitos sutrikimais, ypač lipoproteinų pusiausvyros pokyčiais. Tradiciškai manoma, kad didelio tankio lipoproteinai (DTL) yra ateroprotekciniai dėl jų gebėjimo dalyvauti atgalinėje cholesterolio pernašoje. Šis procesas užtikrina,

kad cholesterolio perteklius būtų pašalinamas iš periferinių audinių: DTL dalelės prisijungia cholesterolį ir perneša jį į kepenis, kur jis gali būti metabolizuojamas, pašalinamas iš organizmo arba nukreipiamas į steroidogeninius audinius, kuriuose naudojamas steroidinių hormonų sintezei [3]. Šis mechanizmas laikomas esminiu antiaterogeniniu veiksmu, mažinančiu lipidų kaupimąsi kraujagyslių sienelėse. DTL pasižymi ir kitomis apsauginėmis funkcijomis: antioksidacinėmis – neutralizuoja laisvuosius radikalus ir taip mažina oksidacinį stresą kraujagyslių sienelėse; uždegimą malšinančiomis – slopina uždegiminių citokinų išsiskyrimą ir mažina lėtinio uždegimo sukeltą endotelio pažeidimą; antitrombozinėmis – padeda slopinti trombocitų agregaciją ir fibrino susidarymą; bei endotelį apsaugančiomis – palaiko azoto monoksido gamybą, gerina kraujagyslių tonusą ir užtikrina jų pralaidumą [4].

Pastaraisiais dviem dešimtmečiais vis daugiau tyrimų rodo, kad DTL poveikis nėra vien tik apsauginis. Tam tikromis pataloginėmis sąlygomis, esant sisteminiam uždegimui,

oksidaciniam stresui, metaboliniam sindromui ar cukriniam diabetui, DTL struktūra ir sudėtis gali pakisti [5]. Tokie pokyčiai lemia funkcinį savybių praradimą, DTL ne tik praranda apsauginį poveikį, bet ir gali įgyti proaterogeninių savybių, kurios prisideda prie aterosklerozės progresavimo [6]. Vis dažniau keliama hipotezė, kad vien DTL cholesterolio koncentracija nėra tinkamas rodiklis vertinant DTL ryšį su ŠKL rizika. Manoma, jog lemiamas veiksnys gali būti ne jų koncentracija, o funkcionalumas. Be to, yra įrodymų, kad DTL gali tapti disfunkciniai nepriklausomai nuo šių dalelių koncentracijos [7]. Šis reiškinys tampa vis svarbesniu tyrimų objektu, siekiant geriau suprasti DTL vaidmenį širdies ir kraujagyslių ligų kontekste. Atliekant mokslinius tyrimus vis daugiau dėmesio skiriama ne tik DTL koncentracijai kraujyje, bet ir šių dalelių funkcijai, vertinant jų antioksidacinę funkciją bei atgalinės cholesterolio pernašos gebą.

DTL STRUKTŪRA

Didelio tankio lipoproteinai yra sferos formos dalelės, sudarytos iš lipidų ir baltymų. DTL dalelės pasižymi heterogeniškumu, jos tarpusavyje skiriasi dydžiu, tankiu, baltymine ir lipidine sudėtimi. DTL dalelės yra skirstomos į kelis pogrupius, iš kurių dažniausiai išskiriami DTL2 ir DTL3. DTL2 dalelės yra didesnio skersmens, mažesnio tankio ir jų sudėtyje nustatomas didesnis lipidų kiekis, o DTL3 yra mažesnės, didesnio tankio ir joms būdingas didesnis baltymų kiekis [8]. Nepaisant šių skirtumų, abu potipiai dalyvauja atgalinėje cholesterolio pernašoje, tačiau DTL3 laikomos efektyvesnėmis pradiniam ląstelinės cholesterolio išnašos žingsnyje, o DTL2 svarbesnės pernešant cholesterolį į kepenis [9].

DTL struktūrą sudaro dvi pagrindinės dalys: lipidinė šerdis ir fosfolipidų monosluoksnis. Lipidinė šerdis yra hidrofobinė vidinė dalis, kurioje kaupiamas esterifikuotas cholesterolis ir trigliceridai [10]. Šerdis veikia kaip rezervuaras, leidžiantis DTL dalyvauti cholesterolio pernašoje iš periferinių audinių į kepenis, taip prisidedant prie atgalinės cholesterolio pernašos. Fosfolipidų monosluoksnis sudaro DTL paviršių ir yra sudarytas iš fosfolipidų, laisvojo cholesterolio bei įvairių baltymų ir fermentų. Ši paviršinė struktūra ne tik stabilizuoja DTL formą, bet ir sudaro sąlygas šių dalelių sąveikai su ląstelių receptoriais bei fermentais, dalyvaujančiais lipidų apykaitoje [11].

DTL paviršiuje esantys baltymai ir fermentai atlieka biologines funkcijas, susijusias su antioksidaciniais procesais. Tarp jų svarbiausi yra paraoksonazė-1 (PON1), lecitino cholesteroliltransferazė (LCAT) ir glutatono peroksidazė (GSPx), kurie apsaugo lipoproteinus nuo oksidacinės pažeidimo, palaiko lipidų sudėtį ir dalyvauja cholesterolio esterifikacijoje. DTL sudėtyje aptinkama ir mažiau ištirtų fermentų, tokių kaip paraoksonazė-3 (PON3), fosfolipidų pernašos baltymas (PLTP) ir cholesterolio esterų pernašos baltymas (CEPB), kurie dalyvauja lipidų apykaitoje [12]. Apsauginiai DTL procesai apima reaktyviųjų deguonies bei azoto formų neutralizavimą, uždegiminių signalų slopinimą bei endotelio ląstelių apsaugą nuo oksidacinio streso ir pažeidimų. Šios funkcijos yra ypač svarbios ateroprotekcijai, nes

padeda mažinti kraujagyslių sienelės pažeidimo riziką ir kartu aterosklerozės progresavimą [11].

Lipidų kiekis DTL dalelėse siekia apie 50 % jų masės, iš kurių didžiausią dalį sudaro fosfolipidai (apie 30–40 %), cholesterolio esteriai (apie 10–20 %), laisvasis cholesterolis (apie 5–10 %) ir trigliceridai (apie 5 %) [13]. Fosfolipidai ir laisvasis cholesterolis sudaro stabilų monosluoksnį dalelės paviršiuje, o cholesterolio esteriai ir trigliceridai yra dalelės hidrofobinėje lipidinėje šerdyje. Būtent tokia sudėtis lemia šių dalelių gebėjimą dalyvauti lipidų apykaitoje, sąveikauti su ląstelių membranomis bei jose esančiais receptoriais ir atlikti įvairias apsaugines funkcijas.

Pagrindinis DTL dalelių baltymas yra apolipoproteinas A-I (apoA-I), jis sudaro apie 70 % visų DTL baltymų ir yra būtinas dalelių struktūros stabilumui bei funkcijoms palaikyti [5]. Apo A-I yra pagrindinis struktūrinis DTL dalelių baltymas, dalyvaujantis atgalinės cholesterolio pernašos procese, sąveikaudamas su ABCA1 baltymu ir skatindamas cholesterolio bei fosfolipidų pernašą iš ląstelių į besiformuojančias DTL daleles [14]. Be apo A-I, DTL dalelėse aptinkami ir kiti apolipoproteinai, tokie kaip apolipoproteinas A-II (apo A-II), apolipoproteinas C (apo C), apolipoproteinas E (apo E) ir apolipoproteinas M (apo M), kurie prisideda prie šių dalelių funkcijų reguliavimo, sąveikos su receptoriais ir dalyvavimo lipidų pernašoje. DTL sudėtyje taip pat nustatyta įvairių baltymų, susijusių su uždegimo reguliavimu, antioksidacine apsauga ir imuniniais procesais, įskaitant serumo amiloidą A, komplemento komponentus, klasteriną ir transferiną [15].

ANTIOKSIDACINIAI DTL FERMENTAI

Didelio tankio lipoproteinai yra dalelės, apsaugančios nuo oksidacinio streso, o jų antioksidacinė geba, manoma, siejasi su lėtesniu aterosklerozės progresavimu. DTL geba prisijungti ir neutralizuoti reaktyviasias deguonies formas bei lipidų peroksidacijos produktus, slopinti mažo tankio lipoproteinų (MTL) oksidaciją ir mažinti endotelio uždegiminius procesus. Šias funkcijas lemia ne vien lipidų ir apolipoproteinų sandara, bet ir DTL paviršiuje esantys fermentai. Naujausi darbai aiškiai rodo, kad klinikinių ar ikiklinikinių širdies ir kraujagyslių ligų atvejais DTL dažniau būna „disfunkciniai“, praradę antioksidacines ir uždegimą slopinančias savybes. Būtent dėl to įprastai vertinant tik DTL cholesterolio koncentraciją kraujyje nežinoma, ar šios dalelės yra funkcionalios [7].

PON1 yra glaudžiai susijusi su apolipoproteinu A-I ir katalizuoja oksiduotų fosfolipidų bei lipidų hidroperoksidų hidrolizės reakcijas. PON1 aktyvumas *in vitro* ir *in vivo* siejamas su mažesne MTL oksidacija bei mažesne aterosklerozinių įvykių rizika, o genetiniai bei įgyti PON1 aktyvumo svyravimai padeda paaiškinti individualius atsako į oksidacinį stresą skirtumus. Sergant sisteminėmis ligomis, pavyzdžiui, lėtine inkstų liga, PON1 aktyvumas dažnai sumažėja, o tai laikoma vienu iš esminių mechanizmų, lemiančių sutrikusią DTL funkciją [16].

Lecitino cholesteroliltransferazė (LCAT) tradiciškai laikoma pagrindiniu DTL brendimo ir atgalinės cholesterolio

pernašos baltymu. Esminė LCAT funkcija yra laisvojo cholesterolio esterifikacija, susidarant brandžioms DTL dalelėms, kurios gali prisijungti daugiau cholesterolio iš periferinių audinių. Be šios „klasikinės“ funkcijos, LCAT prisideda prie antioksidacinės DTL gebos, nes sumažina oksiduotų fosfolipidų kaupimąsi DTL dalelėse ir stabilizuoja DTL struktūrą, reikalingą kitiems fermentams, įskaitant PON1, optimaliai veikti [17]. Klinikiniai ir genetiniai tyrimai parodė, kad LCAT funkcijos sutrikimai tiesiogiai siejami su disfunkciniu DTL dalelių profiliu ir didesne širdies ir kraujagyslių ligų rizika [18].

Glutathiono peroksidazė (GPx) bei jos tirpi forma GPx3 sąveikauja su DTL dalelėmis ir jų paviršiuje katalizuoja lipidų hidroperoksidų ir vandenilio peroksido redukcijos reakcijas. Manoma, jog šio fermento katalizinis aktyvumas mažina lipidų peroksidaciją kraujyje. Epidemiologiniais ir klinikiniais tyrimais nustatyta, kad mažas GPx3 aktyvumas siejasi su didesne širdies ir kraujagyslių įvykių bei mirtinumo rizika, ypač asmenims, kurių DTL cholesterolio koncentracija yra maža [19–21].

Visi šie fermentai yra svarbūs DTL antioksidacinėms savybėms palaikyti. PON1 hidrolizuoja oksiduotus fosfolipidus ir mažina MTL oksidaciją. LCAT dalyvauja DTL dalelių brendime ir mažina oksiduotų fosfolipidų susidarymą bei sudaro palankų pagrindą PON1 veikti. GPx tiesiogiai dalyvauja hidroperoksidų neutralizacijos reakcijose, vykstančiose DTL paviršiuje ir kraujyje. Metabolinio sindromo, cukrinio diabeto ar lėtinės inkstų ligos atveju dažnai nustatomas PON1, LCAT bei GPx katalizinio aktyvumo sumažėjimas, o tai siejama su DTL disfunkcija ir proaterogeninių procesų intensyvėjimu [20]. Šie atradimai patvirtina, kad vertinant DTL kaip rizikos žymenį prioritetas turėtų būti teikiamas jų funkcijai ir fermentų aktyvumui, o ne koncentracijai.

PARAOKSONAZĖS (PON)

Paraoksonazės yra fermentų šeima, kurią žmogaus organizme sudaro trys izofermentai – PON1, PON2 ir PON3. Jie pasižymi esterazių ir laktonazių aktyvumu bei dalyvauja reguliuojant oksidacinius procesus žmogaus organizme. PON1 yra geriausiai ištirtas šios šeimos fermentas, aptinkamas kraujo plazmos DTL dalelėse, dėl savo sąveikos su apolipoproteinu A-I [22, 23]. Tokia lokalizacija leidžia PON1 tiesiogiai dalyvauti neutralizuojant oksiduotus lipidus ir taip užtikrinti vieną pagrindinių DTL antiaterogeninių funkcijų. PON3 taip pat cirkuliuoja kraujo plazmoje, jungiasi prie DTL, tačiau jos katalizinis aktyvumas skiriasi nuo PON1 [24]. Priešingai nei PON1 ir PON3, PON2 neaptinkama kraujyje, nes ji yra viduląstelinis fermentas. Itin svarbu, kad šis fermentas randamas endotelio ir makrofagų ląstelėse ir pasižymi stipriu antioksidaciniu poveikiu viduląsteliniam lygmenyje [25].

Paraoksonazių biologinė funkcija glaudžiai susijusi su lipidų oksidacijos ir peroksidacijos procesais. PON1 geba hidrolizuoti oksiduotus fosfolipidus ir lipidų peroksidus, taip apsaugodama lipidus nuo oksidacinio pažeidimo. Be to, PON1 katalizuoja homocisteino tiolaktono hidrolizės reakciją, taip sumažindama homocisteino prijungimą prie

baltymų, siejamą su aterosklerozės progresavimu [22, 23]. PON2 aptinkama ląstelių viduje, mažina reaktyviųjų deguonies formų susidarymą mitochondrijose ir apsaugo endotelio ląsteles nuo oksidacinio streso. PON3, nors ir mažiau ištirta nei PON1, taip pat slopina MTL oksidaciją ir mažina aterosklerozinių pažeidimų vystymąsi gyvūnų modeliuose [24, 25].

Daugybė mokslinių tyrimų patvirtino glaudų PON aktyvumo bei širdies ir kraujagyslių ligų ryšį. Epidemiologiniai duomenys rodo, kad sumažėjęs PON1 aktyvumas serume siejamas su padidėjusia koronarinės širdies ligos, miokardo infarkto bei insulto rizika. Perspektyvieji klinikiniai tyrimai nustatė, kad mažesnis PON1 aktyvumas padeda prognozuoti ne tik aterosklerozės progresavimą, bet ir didesnę kardiovaskulinių įvykių riziką [23]. Be to, PON1 genetiniai polimorfizmai, ypač Q192R ir L55M, turi įtakos fermento aktyvumui bei specifiškumui oksiduotų substratų atžvilgiu. Pavyzdžiui, Q192R polimorfizmas lemia didesnę katalizinį aktyvumą hidrolizuojant paraoksoną, tačiau šis polimorfizmas siejamas su mažesne apsauga nuo lipidų oksidacijos [26, 27]. Metaanalizės patvirtino, kad L55M polimorfizmas didina ŠKL riziką Europoje ir Azijoje, o Q192R kai kuriais atvejais gali turėti net apsauginį poveikį [27, 28].

Eksperimentiniai tyrimai su gyvūnų modeliais taip pat patvirtina PON šeimos fermentų svarbą. PON1 ar PON2 genų delecija pelių modeliuose lemia padidėjusį aterosklerozinių plokštelių formavimąsi, o PON1 raiškos padidėjimas pasižymi aterosklerozę slopinančiu poveikiu [25]. Šiuolaikiniai tyrimai atskleidžia, kad PON aktyvumo sumažėjimas pasireiškia ne tik sergant ateroskleroze, bet ir metaboliniu sindromu, cukriniu diabetu bei lėtinėmis uždegiminėmis ligomis. Tokios būklės ne tik tiesiogiai slopina PON raišką ir aktyvumą, bet ir keičia DTL dalelių sudėtį, dėl ko mažėja jų apsauginės savybės. Būtent dėl šių priežasčių paraoksonazės laikomos ne tik antioksidaciniais fermentais, bet ir potencialiais DTL antioksidacinės funkcijos biožymenimis [22, 23].

LECITINO CHOLESTEROL-ACILTRANSFERAZĖ (LCAT)

Lecitino cholesterolaciltransferazė (LCAT) yra daugiausia kepenyse sintetinamas fermentas, cirkuliuojantis kraujo plazmoje bei glaudžiai susijęs su didelio tankio lipoproteinais [17]. Jis atlieka esminį vaidmenį cholesterolio apykaitoje, katalizuodamas laisvo cholesterolio esterifikacijos reakcijas. Vykstant šioms reakcijoms susidaro cholesterolio esteriai, kurie kaupiasi lipoproteinų dalelių lipidinėje šerdyje. Šio proceso metu mažos disko formos *pre-β* DTL dalelės subręsta tapdamos brandžiomis sferos formos DTL dalelėmis [29, 30].

LCAT fermentas sudarytas iš 416 aminorūgščių ir priklauso serino esterazių šeimai. Jo aktyvumui būtina sąveika su apolipoproteinu A-I, kuris DTL paviršiuje veikia kaip fermento kofaktorius [31]. Be sąveikos su apoA-I LCAT fermentas negali efektyviai katalizuoti cholesterolio esterifikacijos reakcijos. LCAT taip pat katalizuoja cholesterolio esterifikacijos reakcijas ir kitų lipoproteinų dalelėse, tačiau fiziologiškai reikšmingiausia jo funkcija išlieka DTL dalelėse [32].

LCAT funkcija glaudžiai siejama su širdies ir kraujagyslių ligomis. Tyrimai rodo, kad sumažėjęs fermento aktyvumas lemia sutrikusį DTL brendimą bei atgalinės cholesterolio pernašos efektyvumą ir skatina aterosklerozės vystymąsi [30]. Gerai ištirtinėtos ligos, kai sutrinka LCAT veikla, yra paveldimos LCAT nepakankamumo ligos, tokios kaip šeiminė LCAT stoka ir vadinamoji „žuvies akies“ liga (angl. *fish-eye disease*). Abiem ligoms būdingas labai mažas esterifikuoto cholesterolio kiekis, pakitęs lipoproteinų metabolizmas, ankstyva katarakta, hemolizė bei progresuojanti inkstų liga [18]. Tačiau šių retų ligų atveju retai nustatoma padidėjusi koronarinės širdies ligos rizika, kas rodo, jog LCAT vaidmuo aterosklerozėje yra kompleksiškas ir gali priklausyti nuo kitų lipidų apykaitos komponentų bei genetinių veiksnių [33].

Epidemiologiniai tyrimai nagrinėja ryšį tarp LCAT aktyvumo ir ŠKL rizikos. Kai kurių perspektyviųjų tyrimų metu nustatyta, kad mažesnis LCAT aktyvumas serume siejamas su didesne aterosklerozės ir miokardo infarkto rizika, tačiau kiti tyrimai šių rezultatų nepatvirtino [17]. Tai galima paaiškinti tuo, jog LCAT aktyvumas priklauso ne tik nuo genetinių veiksnių, bet ir nuo DTL kokybinės sudėties, uždegiminių būklių bei tokių gretutinių ligų, kaip diabetas ar inkstų ligos [34]. Naujausi duomenys rodo, kad, sergant metaboliniu sindromu bei cukriniu diabetu, LCAT aktyvumas dažnai būna sumažėjęs, o tai gali prisidėti prie sumažėjusio DTL funkcionalumo. Be to, kai kurie tyrimai rodo, kad LCAT aktyvumo sumažėjimas yra nepriklausomas blogesnės ŠKL prognozės biožymuo [33].

Gyvūnų modelių tyrimai papildomai patvirtino LCAT svarbą lipidų apykaitoje. Pelėms, kurios neturi LCAT, nustatomas labai mažas esterifikuoto cholesterolio kiekis, sumažėjusi DTL koncentracija bei įvairūs lipoproteinų struktūros pokyčiai. Įdomu tai, kad atliekant tokius tyrimus ne visuomet nustatomas didesnis aterosklerozės progresavimas gyvūnams, neturintiems LCAT [33]. Taip pat tyrimų duomenys rodo, kad žymus LCAT kiekio ar aktyvumo padidėjimas gali lemti cholesterolio esterių kaupimąsi LMTL ir MTL dalelėse, kas kai kuriais atvejais gali skatinti ateroskleroze [32, 17].

GLUTATIONO PEROKSIDAZĖ (GSPx)

Glutationo peroksidazė (GSPx arba GPx) yra svarbus antioksidacinis fermentas, kuris apsaugo ląsteles nuo oksidacinio streso, katalizuodamas vandenilio peroksido ir organinių hidroperoksidų redukcijos reakcijas [35, 36]. Šis fermentas savo aktyviajame centre turi selenocisteino aminorūgšties liekaną, kuri yra būtina šio fermento katalizinei funkcijai.

GPx šeima apima kelis izofermentus, iš kurių labiausiai ištirti yra GPx1, GPx2, GPx3 ir GPx4. GPx1 randama visoje somatinėse ląstelėse, ypač eritrocituose ir hepatocituose, ir dalyvauja ląstelinės antioksidacinės gynybos procesuose [37]. GPx2 lokalizuota daugiausia žarnyno epitelio ląstelėse ir dalyvauja oksidacinio streso reguliacijoje virškinamajame trakte, o GPx3 yra plazmoje, veikianti kaip endogeninis antioksidacinis fermentas kraujotakoje. GPx4 išsiskiria savo gebėjimu neutralizuoti lipidų hidroperoksitus

membranose, taip apsaugodama ląstelių lipidus nuo oksidacinės pažeidimo [38].

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad GPx aktyvumo sumažėjimas siejamas su padidėjusia oksiduotų MTL koncentracija bei didesne širdies ir kraujagyslių ligų rizika [36, 39]. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad asmenims, sergantiems miokardo infarktu ar išemine širdies liga, dažnai nustatomas labai sumažėjęs plazmos GPx3 aktyvumas [39, 40]. GPx1 genetiniai polimorfizmai keičia fermento raišką ir aktyvumą, o tai gali turėti įtakos aterosklerozės progresavimui [37].

Eksperimentiniai tyrimai su gyvūnų modeliais patvirtina GPx svarbą ŠKL patogenezėje. Pelėms, neturinčioms šio fermento, nustatyta padidėjusi lipidų peroksidacija, didesnis oksiduotų MTL kiekis ir ankstyvas aterosklerozės vystymasis. GPx4 stoka ląstelėse sukelia lipidų hidroperoksidų kaupimąsi, ląstelių komponentų pažeidimą ir uždegiminių procesų vystymąsi [40], o GPx3 kiekio ar aktyvumo padidėjimas mažina oksidacinę pažeidimą kraujagyslių endotelio ląstelėse ir slopina aterosklerozinių plokštelių susidarymą [40, 41].

Be tiesioginės antioksidacinės funkcijos, GPx taip pat netiesiogiai dalyvauja reguliuojant uždegimines reakcijas. Laisvųjų radikalų padidėjimas aktyvuoja uždegiminius signalinius kelius, skatinančius prouždegiminių citokinų gamybą. Dėl gebėjimo sumažinti laisvųjų radikalų kiekį ir taip reguliuoti signalinius kelius GPx laikoma ne tik svarbiu antioksidaciniu fermentu, bet ir netiesioginiu uždegimo modulatoriumi [35, 36]. Šiuolaikiniai tyrimai rodo, kad GPx aktyvumo įvertinimas plazmoje gali būti papildomas biožymu vertinant širdies ir kraujagyslių ligų riziką bei stebint terapijos efektyvumą.

IŠVADOS

Manoma, jog širdies ir kraujagyslių ligų patogenezėje didelio tankio lipoproteinai (DTL) atlieka antioksidacinę apsauginę funkciją, kurią lemia jų sudėtis ir su jais susijusių fermentų antioksidacinis aktyvumas. Nors tradiciškai DTL laikomi ateroprotekciniais dėl gebėjimo dalyvauti atgalinėje cholesterolio pernašoje, naujausi duomenys rodo, kad jų funkcija gali būti sutrikusi patologinių būklių, sisteminio uždegimo ar oksidacinio streso metu. Dėl šios priežasties vien DTL cholesterolio koncentracija kraujyje nėra pakankamai šių dalelių funkciją atspindintis biožymuo.

Antioksidaciniai fermentai, tokie kaip paraoksonazė-1 (PON1), lecitino cholesteroliltransferazė (LCAT) ir glutathiono peroksidazė (GPx), lemia DTL antioksidacinę ir priešuždegiminę funkciją, o jų aktyvumo sumažėjimas siejamas su disfunkcinėmis DTL dalelėmis ir padidėjusia aterosklerozės progresavimo rizika. Paraoksonazės mažina lipidų oksidaciją ir peroksidaciją, LCAT katalizuoja cholesterolio esterifikacijos reakcijas ir lemia DTL dalelių brendimą, o GPx neutralizuoja hidroperoksitus bei netiesiogiai dalyvauja reguliuojant uždegimą. Šių fermentų sąveika lemia DTL apsauginę antioksidacinę poveikį, o įvairios patologinės būklės šių funkcijų sutrikdo.

Naujausių tyrimų duomenimis, DTL funkcionalumo vertinimas, įskaitant jų fermentų aktyvumą, yra svarbesnis nei vien šių dalelių koncentracijos įvertinimas kraujyje.

DTL antioksidacinės funkcijos tyrimai gali padėti geriau suprasti individualią ŠKL riziką, nustatyti disfunkcinį DTL dalelių fenotipą ir tiksliau prognozuoti aterosklerozės progresavimą. DTL tyrimai turėtų apimti ne tik jų kiekybinę analizę, bet ir kokybinius bei funkcinis aspektus, kas gali tapti pagrindu tikslingesnėms širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos ir terapijos strategijoms.

Gauta: 2025 10 27 **Priimta spaudai:** 2025 11 13

Summary

THE ANTIOXIDANT FUNCTION OF HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS IN THE CONTEXT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

**Edis Baubonis, Linas Černiauskas,
Dovilė Karčiauskaitė**

Objective. To review the mechanisms underlying the antioxidant functions of high-density lipoproteins (HDL) and to assess their significance in the pathogenesis of cardiovascular diseases based on the latest scientific literature.

Methods. A search of scientific publications was conducted in the PubMed, Cochrane Library, Medline, and Google Scholar databases. The search utilised the following keywords and phrases: high-density lipoproteins, antioxidant function, antioxidant enzymes, oxidative stress, and cardiovascular disease. The review included scientific and clinical studies, as well as systematic reviews and meta-analyses published in English, that examined the functions of antioxidant enzymes present in HDL particles and their relationship with oxidative stress in the context of cardiovascular diseases.

Results. The literature analysis revealed that the antioxidant function of HDL primarily depends on the activity of the antioxidant enzymes contained within these particles. The main antioxidant enzymes associated with the antioxidant function of HDL are paraoxonase-1 (PON1), lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), and glutathione peroxidase (GSPx or GPx). A decrease in the concentration or activity of these enzymes is linked to increased oxidative stress and a higher risk of cardiovascular diseases.

Conclusions. The antioxidant function of HDL represents one of the potential atheroprotective mechanisms of these particles. Dysfunctional HDL particles are associated with an increased risk of cardiovascular diseases due to a reduction in the quantity and activity of antioxidant enzymes within HDL particles. Future clinical studies should consider the antioxidant activity

of HDL particles and explore its potential application in improving algorithms for assessing both early and advanced cardiovascular risk.

Keywords: atherosclerosis, high-density lipoproteins, paraoxonase, lecithin-cholesterol acyltransferase, glutathione peroxidase.

LITERATŪRA

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). WHO Fact Sheet. 2024.
2. Barter P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7(suppl_F): F4–F8. doi:10.1093/eurheartj/sui036.
3. Casula M, Colpani O, Xie S, Catapano AL, Baragetti A. HDL in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: In Search of a Role. *Cells* 2021; 10(8): 1869. doi:10.3390/cells10081869.
4. Durrington PN, Bashir B, Soran H. How Does HDL Participate in Atherogenesis? Antioxidant Activity Versus Role in Reverse Cholesterol Transport. *Antioxidants* 2025; 14(4): 430. doi:10.3390/antiox14040430.
5. Jakubowski H. The Molecular Bases of Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Properties of Paraoxonase 1. *Antioxidants* 2024; 13(11): 1292. doi:10.3390/antiox13111292.
6. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Biological Consequences of Dysfunctional HDL. *Curr Med Chem* 2019; 26(9): 1644–64. doi:10.2174/0929867325666180530110543.
7. Vergeer M, Holleboom AG, Kastelein JJP, Kuivenhoven JA. The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis? *J Lipid Res* 2010; 51(8): 2058–73. doi:10.1194/jlr.R001610.
8. Ertorun I, Akalın Çiftçi G, Alataş İÖ. High-density lipoprotein: Quality is more important than quantity! *Eur J Life Sci* 2022; 1(1): 35–41. doi:10.55971/EJLS.1099595.
9. Morvaridzadeh M, Zoubdane N, Heshmati J, Alami M, Berrougui H, Khalil A. High-Density Lipoprotein Metabolism and Function in Cardiovascular Diseases: What about Aging and Diet Effects? *Nutrients* 2024; 16(5): 653. doi:10.3390/nu16050653.
10. von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, Catapano AL. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J* 2023; 44(16): 1394–407. doi:10.1093/eurheartj/ehac605.
11. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. *Front Pharmacol* 2015; 6: 222. doi:10.3389/fphar.2015.00222.
12. Ndrepepa G. High-density lipoprotein: a double-edged sword in cardiovascular physiology and pathophysiology. *J Lab Precis Med* 2021; 6. doi:10.21037/jlpm-21-32.
13. Kontush A, Lhomme M, Chapman MJ. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J Lipid Res* 2013; 54(11): 2950–63. doi:10.1194/jlr.R036095.
14. Hassan HH, Denis M, Lee DYD, Iatan I, Nyholt D, Ruel I, et al. Identification of an ABCA1-dependent phospholipid-rich plasma membrane apolipoprotein A-I binding site for nascent HDL formation: implications for

current models of HDL biogenesis. *J Lipid Res* 2007; 48(11): 2428–42. doi:10.1194/jlr.M700206-JLR200.

15. Cervellati C, Marsillach J. Impact of Antioxidant and Anti-Inflammatory Functions of HDL in Diseases—2nd Edition. *Antioxidants* 2025; 14(3): 358. doi:10.3390/antiox14030358.

16. Samouilidou EC, Liaouri A, Kostopoulos V, Nikas D, Grapsa E. The importance of paraoxonase 1 activity in chronic kidney disease. *Ren Fail* 2024; 46: 2376930. doi:10.1080/0886022X.2024.2376930.

17. Gao H, Wu J, Sun Z, Zhang F, Shi T, Lu K, et al. Influence of lecithin cholesterol acyltransferase alteration during different pathophysiologic conditions: A 45 years bibliometrics analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1062249. doi:10.3389/fphar.2022.1062249.

18. Yang K, Wang J, Xiang H, Ding P, Wu T, Ji G. LCAT-targeted therapies: Progress, failures and future. *Biomed Pharmacother* 2022; 147: 112677. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112677.

19. Ling P, Shan, W, Zhai G, Qiu C, Liu Y, Xu Y, et al. Association between glutathione peroxidase-3 activity and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Brain Behav* 2020; 10: e01773. doi:10.1002/brb3.1773.

20. Baez-Duarte BG, Mendoza-Carrera F, García-Zapén A, Flores-Martínez SE, Sánchez-Corona J, Zamora-Ginez I, et al. Glutathione Peroxidase 3 Serum Levels and GPX3 Gene Polymorphisms in Subjects with Metabolic Syndrome. *Arch Med Res* 2014; 45(5): 375–82. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.05.001.

21. Alexander J, Aaseth JO, Schomburg L, Chillon TS, Larsson A, Alehagen U, et al. Circulating Glutathione Peroxidase-3 in Elderly—Association with Renal Function, Cardiovascular Mortality, and Impact of Selenium and Coenzyme Q10 Supplementation. *Antioxidants* 2024; 13(12): 1566. doi:10.3390/antiox13121566.

22. Kowalska K, Socha E, Milnerowicz H. Review: The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45(2): 226–33. PMID: 25887882.

23. Durrington PN, Bashir B, Soran H. Paraoxonase 1 and atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1065967. doi:10.3389/fcvm.2023.1065967.

24. Ma LZ, Liu WS, He Y, Zhang Y, You J, Feng JF, et al. Plasma proteomics identify novel biomarkers and dynamic patterns of biological aging. *J Adv Res* 2025; doi: 10.1016/j.jare.2025.05.004.

25. Abelló D, Sancho E, Camps J, Joven J. Exploring the Role of Paraoxonases in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2014; 15(11): 20997–21010. doi:10.3390/ijms151120997.

26. Shih DM, Lusi AJ. The roles of PON1 and PON2 in cardiovascular disease and innate immunity. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20(4): 288–92. doi:10.1097/MOL.0b013e32832ca1ee.

27. Zhang J, Jiang Y, Hu S, Jin Z, Yang H, Jiang G, et al. Association between PON1 L55M polymorphisms and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 46 case-control studies. *Int J Clin Exp Med* 2019; 12(7): 7948–63. doi: IJCEM0090756; ISSN: 1940-5901.

28. Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, González-Castro TB, Rodríguez-Pérez C, López-Narváez ML, et al. Effects of paraoxonase 1 gene polymorphisms on heart diseases: Systematic review and meta-analysis of 64 case-control studies. *Medicine* 2016; 95(44): e5298. doi:10.1097/MD.00000000000005298.

29. Rousset X, Vaisman B, Amar M, Sethi AA, Remaley AT. Lecithin: cholesterol acyltransferase—From biochemistry to role in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16(2): 163–171. doi:10.1097/med.0b013e328329233b.

30. Calabresi L, Simonelli S, Gomaschi M, Franceschini G. Genetic lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2012; 222(2): 299–306. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.034.

31. Yokoyama K, Tani S, Matsuo R, Matsumoto N. Association of lecithin-cholesterol acyltransferase activity and low-density lipoprotein heterogeneity with atherosclerotic cardiovascular disease risk: a longitudinal pilot study. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 224. doi:10.1186/s12872-018-0967-1.

32. Dullaart RPF, Perton F, Kappelle PJWH, de Vries R, Sluiter WJ, van Tol A. Plasma lecithin:cholesterol acyltransferase activity modifies the inverse relationship of C-reactive protein with HDL cholesterol in nondiabetic men. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2010; 1801(1): 84–88. doi: 10.1016/j.bbalip.2009.09.019.

33. Stadler JT, Bärnthaler T, Borenich A, Emrich IE, Habisch H, Rani A, et al. Low LCAT activity is linked to acute decompensated heart failure and mortality in patients with CKD. *Journal of Lipid Research* 2024; 65(9). doi: 10.1016/j.jlr.2024.100624.

34. Ossoli A, Pavanello C, Calabresi L. High-Density Lipoprotein, Lecithin: Cholesterol Acyltransferase, and Atherosclerosis. *Endocrinol Metab* 2016; 31(2): 223–9. doi:10.3803/EnM.2016.31.2.223.

35. Sherin GR, SharathBabu BN, Manikanta K, Girish KS, Mughes G, et al. Vanadia Nanozymes Inhibit Platelet Aggregation, Modulate Signaling Pathways and Prevent Pulmonary Embolism in Mice. *Angew Chem Int Ed* 2025; 64(29): e202503737. doi:10.1002/anie.202503737.

36. Handy DE, Loscalzo J. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med* 2022; 188: 146–61. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004.

37. Qiao M, Zhang L, Wu Y, Ma B. Glutathione peroxidase 3 antagonizes oxidative stress and inflammation in diabetic retinopathy via Nrf2/NF- κ B pathway. *Int Ophthalmol* 2025; 45: 231. doi:10.1007/s10792-025-XXX.

38. Tan M, Yin Y, Ma X, Zhang J, Pan W, Tan M, et al. Glutathione system enhancement for cardiac protection: pharmacological options against oxidative stress and ferroptosis. *Cell Death Dis* 2023; 14: 131. doi:10.1038/s41419-023-05645-y.

39. Zuzak E, Horecka A, Kiełczykowska M, Dudek A, Musik I, Kurzepa J, et al. Glutathione level and glutathione reductase activity in serum of coronary heart disease patients. *J Pre Clin Clin Res* 2017; 11(2): 103–5. doi:10.26444/jpccr/81277.

40. Wickremasinghe D, Peiris H, Chandrasena LG. Case control feasibility study assessing the association between severity of coronary artery disease with Glutathione Peroxidase-1 (GPX-1) and GPX-1 polymorphism (Pro198Leu). *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 111. doi:10.1186/s12872-016-0280-9.

41. Maremonti F, Tonnus W, Gavali S, Bornstein S, Shah A, Giacca M, et al. Ferroptosis-based advanced therapies as treatment approaches for metabolic and cardiovascular diseases. *Cell Death Differ* 2024; 31: 1104–12. doi:10.1038/s41418-024-01350-1.