

ЛИПОПРОТЕИНСОДЕРЖАЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

С.А. Серик, В.И. Волков, Т.А. Ченчик

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: липопротеинсодержащие иммунные комплексы, оксидативный стресс, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — основная причина смерти больных сахарным диабетом (СД). В эпидемиологических исследованиях показано, что при СД риск развития ИБС в 2-3 раза выше, чем у лиц без диабета, и риск фатальных коронарных событий у больных СД без ИБС сопоставим с риском у пациентов, которые уже имеют клинические проявления ИБС. А сочетание ИБС и диабета идентифицирует группу пациентов наиболее высокого риска коронарной смерти [14]. Несмотря на активные исследования, механизмы тесной взаимосвязи между диабетом и ИБС, обуславливающие раннее развитие и агрессивное течение коронарного атеросклероза, пока что окончательно не ясны.

Одним из патогенетических феноменов, ускоряющих развитие макрососудистых осложнений сахарного диабета, может быть увеличенное образование растворимых иммунных комплексов, включающих модифицированные липопротеины низкой плотности [1]. Атерогенные свойства липопротеинсодержащих иммунных комплексов (ЛПИК) обусловлены, главным образом, их способностью активировать макрофаги: ЛПИК могут способствовать накоплению моноцитов в атеросклеротических поражениях, вызывают трансформацию макрофагов в пенистые клетки, индуцируют секрецию провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, генерацию кислородных радикалов, активируют комплемент [3, 7, 12, 13, 15]. In vitro ЛПИК, выделенные от больных ИБС с диабетом, обладают большим атерогенным потенциалом, чем ЛПИК больных ИБС без диабета, индуцируя большее накопление холестерина в макрофагах [11]. У больных ИБС с СД 2 типа выявлены значительно более высокие уровни ЛПИК, чем у пациентов ИБС без диабета [5]. ЛПИК, как показано в достаточно крупном эпидемиологическом исследовании DCCT/EDIC, являются предиктора-

ми прогрессирования утолщения интимы-медии сонных артерий при диабете 1 типа [5, 11], тогда как в общей популяции, по данным исследования Bruneck, ЛПИК независимыми предикторами прогрессирования каротидного атеросклероза не оказались [9]. Вместе с тем есть сообщения об отсутствии различий в содержании ЛПИК у больных ИБС с диабетом и без него, на основании чего предполагается, что повышенные уровни ЛПИК могут быть общим фактором риска для всей популяции, включая и больных СД [17].

Цель работы — сравнительное исследование ЛПИК, включающих антитела IgG, IgM и IgA изотипов, у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа и без него в сопоставлении с показателями липидного обмена и выраженностью оксидативного стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследован 61 пациент с ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов и/или постинфарктным кардиосклерозом: 29 — СД 2 типа, 32 — без СД. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц. В исследование не включали пациентов с недавними (до 10 дней) эпизодами острой сердечной недостаточности, острым коронарным синдромом в течение предшествующих трех месяцев, воспалительными заболеваниями в стадии обострения.

ЛПИК определяли в сыворотке иммуноферментным методом с использованием антител к аполипопротеину-V100 из ЛПНП человека в качестве связывающих антител и конъюгатов антител к IgA, IgG, IgM с пероксидазой в качестве индикаторных антител (ЛП-IgA, ЛП-IgG, ЛП-IgM соответственно). Плоскодонные планшеты инкубировали с внесенными в лунки 0,1 мл раствора, содержащего 5 нг/мл антител к аполипопротеину-V100 из ЛПНП человека («Имтех», Россия) в 0,01 М карбонат-би-

карбонатном буфері (рН 9,6) в течение 16 ч при +4 °С (оптимальная концентрация антител была подобрана предварительно титрованием). После чего трижды промывали забуференным изотоническим раствором натрия хлорида (фосфатный буфер, 0,05 моль/л, рН 7,4), содержащем 0,05% твина-20 (ЗФР-Т). Для блокирования неспецифических сайтов лунки планшетов заполняли 0,2 мл 1% раствора бычьего сывороточного альбумина и инкубировали 30 мин при +37 °С. 0,1 мл сыворотки, разведенной 1:100 в ЗФР, разливали в лунки планшета в двух параллельных пробах. Инкубировали 60 мин при +37 °С. После чего вносили 0,1 мл конъюгатов антител к IgG или IgA, или IgM, с пероксидазой из корня хрена («Имтех», Россия), разведенных в 1:4000, 1:2000, 1:3000 раз соответственно в ЗФР-Т (степень разведения подобрана предварительно). Далее инкубировали при +37 °С 1 ч и вносили в лунки планшета по 0,1 мл субстратно-буферной смеси: ортофенилендиамин — 0,2 г/л, оксид водорода — 0,05%, цитратный буфер — рН 4,6, 0,05 моль/л. Реакцию фиксировали через 15—20 мин после инкубирования при комнатной температуре и остановки реакции 0,05 мл 50% серной кислоты на иммуноферментном фотометре-анализаторе Humagreader при длине волны 492 нм. После каждого этапа трехкратно отмывали планшеты ЗФР-Т. В качестве стандарта использовали пул донорских сывороток. Концентрацию ЛПИК выражали в стандартных единицах (ст. ед.). Общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативным методом. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald (1972). Маркер оксидативного стресса — малоновый диальдегид (МДА) определяли с использованием реакции с тиобарбитуровой кислотой. При анализе использована программа статистической обработки данных Statistica (Stat-Soft Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов без СД по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное повышение уровней ЛП-IgA ((1,26 ± 0,12) по сравнению с (0,95 ± 0,12) ст. ед., P < 0,05). У больных ИБС с СД уровни ЛП-IgA ((1,57 ± 0,10) ст. ед.) были больше

не только, чем в контрольной группе (P < 0,01), но и чем у больных без сахарного диабета (P < 0,05). Кроме того, при СД установлено достоверное увеличение по отношению к контролю концентраций ЛП-IgG ((1,29 ± 0,11) по сравнению с (1,01 ± 0,09) ст. ед., P < 0,05), тогда как у больных без диабета повышение ЛП-IgG ((1,11 ± 0,11) ст. ед.) не было достоверным (табл. 1).

ЛПИК, как и свободные антитела к модифицированным ЛПНП, рассматриваются в качестве маркера модифицированных ЛПНП, которым сегодня отводится важнейшая роль в развитии и прогрессировании атеросклеротических поражений [2]. Как известно, циркулирующие иммунные комплексы образуются при избытке антигена. Следовательно, более высокие уровни ЛПИК у больных ИБС с диабетом свидетельствуют о более интенсивных процессах образования модифицированных ЛПНП при диабете. С другой стороны, развитие иммунного ответа на модифицированные ЛПНП с образованием антител и последующим формированием иммунных комплексов имеет и патогенетические последствия. В настоящее время нет однозначной точки зрения на патогенетическое значение антител к модифицированным липопротеинам. Потенциально эти антитела обладают иммунопротективной функцией, регулируя количество модифицированных липопротеинов [16]. Но антитела высокой avidности, более вероятно, являются провоспалительными и в присутствии достаточного количества антигена образуют растворимые ЛПИК, которые оказывают атерогенное действие, вызывая накопление эфиров холестерина в клетках и трансформацию макрофагов в пенные клетки, индуцируют секрецию провоспалительных цитокинов. В связи с этим есть основания предполагать, что определение не свободных антител, а ЛПИК дает клинически более значимую информацию [6].

Атерогенные, провоспалительные свойства ЛПИК зависят от изоформа антител, входящих в их состав, и связаны с антителами IgG изоформа 1 и 3 субклассов. ЛПИК с этими антителами активируют комплемент и взаимодействуют с Fcγ-рецепторами моноцитов, опосредуя активацию моноцитов и секрецию ими цитокинов, фагоцитоз ЛПИК и накопление холестерина в макрофагах, их трансформацию в пенные клетки [6]. В этой связи необходимо отметить, что *in vivo* поглоще-

Таблица 1. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы у больных ИБС с СД 2 типа и без него (M ± m)

Группа обследованных	n	ЛП-IgG, ст. ед.	ЛП-IgA, ст. ед.	ЛП-IgM, ст. ед.
Контроль (К)	15	1,02 ± 0,09	0,98 ± 0,10	0,99 ± 0,10
ИБС	32	1,11 ± 0,11	1,25 ± 0,11	1,15 ± 0,13
ИБС с СД	29	1,28 ± 0,11	1,55 ± 0,12	1,19 ± 0,09
P _К — ИБС		> 0,05	< 0,05	> 0,05
P _К — ИБС с СД		< 0,05	< 0,01	> 0,05
P _{ИБС} — ИБС с СД		> 0,05	< 0,05	> 0,05

Примечание. P — достоверность отличий с указанием сравниваемых групп.

ние модифицированных ЛПНП происходит скорее именно через Fcγ-рецепторы, а не через сквенджер-рецепторы [8], как это демонстрировалось ранее в многочисленных исследованиях *in vitro*. Атерогенный потенциал ЛПИК, оцениваемый по накоплению эфиров холестерина в макрофагах, ассоциирован и с IgA антителами [10], но механизмы этой ассоциации пока не ясны. Что касается комплексов ЛП-IgM, то им отводится протективная роль: ЛП-IgM могут тормозить захват модифицированных ЛПНП и ЛПИК макрофагами, конкурентно взаимодействуя со сквенджер-рецепторами и Fcγ-рецепторами. Кроме того, IgM антитела могут ингибировать захват и процессинг модифицированных ЛПНП антигенпродуцирующими клетками, необходимый для продукции IgG антител [8]. Однако атеропротективные свойства ЛП-IgM не нашли пока окончательного подтверждения и являются предметом дискуссии [6].

В настоящем исследовании у пациентов с ИБС без диабета выявлено повышение уровней лишь ЛП-IgA, тогда как при диабете достоверно увеличивались не только значения ЛП-IgA, но и наиболее атерогенный пул — ЛП-IgG. Существенных изменений потенциально атеропротективных комплексов ЛП-IgM ни у больных ИБС без диабета, ни у пациентов с ним не установлено.

Таким образом, при ИБС с СД иммунный ответ на модифицированные ЛПНП более выражен, более атерогенен, чем у больных без диабета. Вероятно, образование избыточных количеств ЛПИК при диабете может быть одним из факторов, которые обуславливают большую агрессивность атеросклеротического процесса.

При сравнительном исследовании показателей липидного обмена у пациентов ИБС в зависимости от наличия СД нами установлено, что группа больных с диабетом отличалась от больных без него более высоким уровнем триглицеридов ($P < 0,05$) и более низким содержанием ХС ЛПВП ($P < 0,05$) (табл. 2), что типично для диабетической дислипидемии. При корреляционном анализе выявленные взаимосвязи между ЛПИК и липидными показателями в обследованных группах отличались: у больных без диабета выявлена только одна корреляция — уровни ЛП-IgA отрицательно коррелировали с ХС ЛПВП ($r = -0,38$ ($P < 0,05$)), тогда как при диабете уровни этих иммунных комплексов коррелировали не только с ХС ЛПВП ($r = -0,39$, $P < 0,05$), но и с ОХС ($r = -0,46$, $P < 0,05$) и ХС ЛПНП ($r = -0,49$, $P < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ИБС и диабетом наблюдалась более тесная взаимосвязь ЛПИК с липидными показателями, при этом только при диабете ЛП-IgA коррелировали с ХС ЛПНП. Как известно, для СД характерно наличие особо атерогенных малых плотных ЛПНП. Они подвержены модификации в большей степени. Этот факт, с учетом отмеченной корреляции, может быть объяснением более высоких уровней ЛП-IgA при диабете.

Анализ изменений маркера оксидативного стресса МДА показал, что уровни МДА были повышенными как у больных с диабетом, так и у пациентов без него: ($9,65 \pm 0,42$) мкмоль/л и ($7,27 \pm 0,57$) мкмоль/л соответственно, тогда как в контрольной группе — ($4,01 \pm 0,68$) мкмоль/л ($P < 0,01$, $P < 0,001$ соответственно). При этом показатели МДА у больных ИБС с диабетом достоверно превышали таковые в группе пациентов без диабета ($P < 0,01$), что указывает на возрастание оксидативного стресса при сочетании ИБС с СД.

При СД оксидативный стресс может индуцироваться посредством нескольких механизмов: аутоокисление глюкозы, образование конечных продуктов гликозилирования, активация полиольного пути. Кроме того, повышенные при СД уровни свободных жирных кислот и лептина также усиливают генерацию кислородных радикалов [4]. Среди патогенетических последствий оксидативного стресса при диабете важное место занимает образование окисленного модифицированных ЛПНП, являющихся проатерогенными, провоспалительными и иммуногенными (то есть индуцирующими выработку антител и формирование иммунных комплексов).

Анализ корреляционных связей между маркером оксидативного стресса МДА и ЛПИК выявил разный характер соотношения между степенью оксидативного стресса и иммунным ответом на ЛПНП: у больных без диабета уровень МДА положительно коррелировал с ЛП-IgA ($r = +0,41$, $P < 0,05$), при сахарном диабете корреляций между МДА и ЛП-IgA не установлено, но отмечено появление новой корреляционной связи — между МДА и ЛП-IgG ($r = +0,39$, $P < 0,05$).

Установленные корреляции свидетельствуют о том, что антигенная составляющая ЛПИК у больных ИБС с диабетом и без диабета может отличаться. Положительная связь между ЛП-IgA и МДА у пациентов без диабета указывает на то, что важное значение в формировании ЛП-IgA у этой категории больных имеют оксидативные модифи-

Таблица 2. Показатели липидного обмена у больных ИБС с СД 2 типа и без него ($M \pm m$)

Показатели	ИБС (n = 32)	ИБС с СД (n = 29)	P
ОХС, ммоль/л	$5,18 \pm 0,21$	$5,17 \pm 0,25$	$> 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,52 \pm 0,19$	$3,40 \pm 0,22$	$> 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,96 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,03$	$< 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,52 \pm 0,13$	$2,02 \pm 0,18$	$< 0,05$
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	$4,22 \pm 0,21$	$4,32 \pm 0,26$	$> 0,05$

кації ліпопротеїнів, а відсутність кореляції між ЛП-IgA і МДА при діабеті може свідчувати про те, що посилення оксидативного стресу не є домінуючим фактором збільшення кількості цього пула ЛПІК при СД. Дійсно, в дослідженнях ЛПІК, виділених від хворих діабетом, виявлено ще декілька імуногенних модифікацій ЛПНП. Крім окислювальної, найбільш значимою модифікацією ЛПНП, викликаючою формування ЛПІК, є модифікація ЛПНП кінцевими продуктами глікозилювання [18]. Разом з цим окислення ліпопротеїнів, ймовірно, є основною детермінантою формування при діабеті надлишкових кількостей комплексів найбільш атерогенного типу ЛПІК — ЛП-IgG, рівні яких при діабеті суттєво підвищуються в порівнянні з групою хворих без діабета і позитивно корелюють з МДА.

Таким чином, при ІБС незалежно від наявності СД встановлено підвищення сировоточних концентрацій ЛП-IgA. У хворих з діабетом ви-

явлені більш високі значення цього типу ЛПІК і достовірне збільшення показників ще і ЛП-IgG на фоні більш вираженого оксидативного стресу.

ВИВОДИ

У пацієнтів з ІБС і цукровим діабетом 2 типу виявлені підвищені по порівнянню з хворими без діабета рівні ЛПІК, що свідчує про більш інтенсивних процесах формування модифікованих ЛПНП і більшої вираженості імунної активації.

Специфічною особливістю ІБС при цукровому діабеті є збільшене формування найбільш атерогенних комплексів ЛП-IgG, обумовлене посиленням оксидативного стресу.

Виявлені відмінності в взаємозв'язках між ЛПІК, з однієї сторони, і показателями ліпідного обміну, оксидативного стресу, з іншої, вказують на різні механізми формування модифікацій ЛПНП і розвитку імунної відповіді на них у хворих ІБС з діабетом і без нього.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Eckel R.H., Wassef M., Chait A. et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes // *Circulation*.— 2002.— Vol. 105, N 18.— P. e138—e143.
2. Fraley A.E., Tsimikas S. Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2006.— Vol. 17, N 5.— P. 502—509.
3. Hammad S.M., Taha T.A., Nareika A. et al. Oxidized LDL immune complexes induce release of sphingosine kinase in human U937 monocytic cells // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*— 2006.— Vol. 79, N 1-2.— P. 126—140.
4. Jay D., Hitomi H., Griendling K.K. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications // *Free Radic. Biol. Med.*— 2006.— Vol. 40, N 2.— P. 183—192.
5. Lopes-Virella M.F., McHenry M.B., Lipsitz S. et al.; DCCT/EDIC Research Group. Immune complexes containing modified lipoproteins are related to the progression of internal carotid intima-media thickness in patients with type 1 diabetes // *Atherosclerosis*.— 2007.— Vol. 190, N 2.— P. 359—369.
6. Lopes-Virella M.F., Thorpe S.R., Derrick M.B. et al. The immunogenicity of modified lipoproteins // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2005.— N 1043.— P. 367—378.
7. Lopes-Virella M.F., Virella G. The role of immune and inflammatory processes in the development of macrovascular disease in diabetes // *Front. Biosci.*— 2003.— N 8.— P. s750—s768.
8. Matsuura E., Kobayashi K., Tabuchi M. et al. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis // *Prog. Lipid. Res.*— 2006.— Vol. 45, N 6.— P. 466—486.
9. Mayr M., Kiechl S., Tsimikas S. et al. Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies, chronic infections, and carotid atherosclerosis in a population-based study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 47, N 12.— P. 2436—2443.
10. Mironova M., Virella G., Virella-Lowell I. et al. Anti-modified LDL antibodies and LDL-containing immune com-

plexes in IDDM patients and healthy controls // *Clin Immunol Immunopathol.*— 1997.— Vol. 85, N 1.— P. 73—82.

11. Mironova M.A., Klein R.L., Virella G.T. et al. Anti-modified LDL antibodies, LDL-containing immune complexes, and susceptibility of LDL to in vitro oxidation in patients with type 2 diabetes // *Diabetes*.— 2000.— Vol. 49, N 6.— P. 1033—1041.

12. Nagarajan S. Anti-OxLDL IgG blocks OxLDL interaction with CD36, but promotes FcγR, CD32A-dependent inflammatory cell adhesion // *Immunol. Lett.*— 2007.— Vol. 108, N 1.— P. 52—61.

13. Oksjoki R., Kovanen P.T., Lindstedt K.A. et al. OxLDL-IgG immune complexes induce survival of human monocytes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2006.— Vol. 26, N 3.— P. 576—583.

14. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al.; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28, N 1.— P. 88—136.

15. Saad A.F., Virella G., Chassereau C. et al. OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages // *J. Lipid. Res.*— 2006.— Vol. 47, N 9.— P. 1975—1983.

16. Shoenfeld Y., Wu R., Dearing L. D. et al. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? // *Circulation*.— 2004.— Vol. 110, N 17.— P. 2552—2558.

17. Turk Z., Sesto M., Skodlar J. et al. Soluble LDL-immune complexes in type 2 diabetes and vascular disease // *Horm. Metab. Res.*— 2002.— Vol. 34, N 4.— P. 196—201.

18. Virella G., Thorpe S.R., Alderson N.L. et al. Definition of the immunogenic forms of modified human LDL recognized by human autoantibodies and by rabbit hyperimmune antibodies // *J. Lipid Res.*— 2004.— Vol. 45, N 10.— P. 1859—1867.

ЛІПОПРОТЕЇНВІСНІ ІМУННІ КОМПЛЕКСИ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

С.А. Серик, В.І. Волков, Т.О. Ченчик

Досліджено ліпопротеїнівмісні імунні комплекси (ЛПІК), що включають антитіла IgG, IgM и IgA ізотопів, у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з цукровим діабетом 2 типу та без нього порівняно з показниками ліпідного обміну та вираженістю оксидативного стресу. У хворих на ІХС і з діабетом, і без нього виявлено підвищення рівнів комплексів ліпопротеїн-IgA. Але у хворих з діабетом були вищі рівні цього типу ЛПІК, а також вірогідне підвищення комплексів ліпопротеїн-IgG на тлі зростання ознак оксидативного стресу. У хворих з діабетом рівні ліпопротеїн-IgA тісніше корелювали з ліпідними показниками. Маркер оксидативного стресу — малоновий діальдегід — у хворих без діабету позитивно корелював з рівнем комплексів ліпопротеїн-IgA, а у хворих без діабету — з комплексами ліпопротеїн-IgG. Таким чином, ІХС при цукровому діабеті характеризується підвищенням рівнів комплексів ліпопротеїн-IgA та ліпопротеїн-IgG, асоційованих з посиленням оксидативного стресу.

LIPOPROTEIN-CONTAINING IMMUNE COMPLEXES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

S.A. Serik, V.I. Volkov, T.A. Chenchik

The aim of the study was the comparative investigation of lipoprotein-containing immune complexes (Lp-IC) with antibodies of the IgG, IgM, IgA isotypes in patients with ischemic heart disease with and without type 2 diabetes mellitus in juxtaposition with lipid indices and oxidative stress intensity. Serum level of lipoprotein-IgA complexes was increased in both non-diabetic and diabetic patients in comparison with the controls. However patients with diabetes had the higher levels of this type of Lp-IC as well as significant elevation of lipoprotein-IgG complexes against the background of augmentation of oxidative stress. In patient with diabetes lipoprotein-IgA complexes levels correlated with lipid indices more closely. The oxidative stress marker (malonicdialdehyde) positively correlated with lipoprotein-IgA complexes in patient with diabetes and with lipoprotein-IgG complexes in patients without diabetes. Thus, IHD in patients with diabetes mellitus is characterized by the elevated levels of lipoprotein-IgA and lipoprotein-IgG complexes, associated with oxidative stress enhancement.