

О.Н. Потеряева, И.Ф. Усынин

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ АНТИАТЕРОГЕН- НОЙ ФУНКЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.25

УДК [612.82:577.17:611.81]-092.9

Антиатерогенная функция липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) связана с их участием в обратном транспорте избытка холестерина из периферических тканей в печень. Исследованиями последних лет показано, что антиатерогенная функция ЛПВП при различных патологических состояниях может изменяться, что приводит к появлению дисфункциональных ЛПВП, неспособных выполнять в организме защитные функции. Настоящий обзор посвящён анализу современных подходов, направленных как на повышение уровня ЛПВП в плазме крови, так и на сохранение и восстановление их функциональных свойств.

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеины высокой плотности, антиатерогенная функция.

A low level of high density lipoproteins (HDLs) in blood plasma is considered to be an important risk factor for the development of atherosclerosis. The antiatherogenic function of HDLs is associated with their participation in the reverse transport of excess cholesterol from peripheral tissues to the liver. In addition, they have antioxidant, anti-inflammatory, antithrombotic and anti-infectious properties, which also contribute to their atheroprotective effect. Recent studies have shown that the structure and composition of HDLs can change under various pathological conditions, thus leading to the appearance of dysfunctional HDLs, which cannot perform protective functions in the body. This review is devoted to the analysis of modern approaches aimed both at increasing the level of HDLs in blood plasma and at maintaining and restoring their native functional properties.

Keywords: atherosclerosis, high density lipoproteins, antiatherogenic function.

Введение. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали обратную связь между концентрацией сывороточного холестерина (ХС) в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП) и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Каждое увеличение ХС-ЛПВП на 0,026 ммоль/л снижает риск развития ИБС на 2–3% [56]. В связи с этим были разработаны различные подходы для повышения уровня ХС-ЛПВП. Однако исследования последних лет, в том числе по оценке переноса эфиров ХС (эХС) с применением ингибитора белка-переносчика эфиров ХС (Cholesteryl ester transfer protein, CETP) показали, что повышение только уровня ЛПВП и ХС-ЛПВП не приводит к снижению сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ [48]. В настоящее время внимание исследователей нацелено не на уровень ЛПВП и ХС-ЛПВП, а на оценку их функционального состояния.

Основная антиатерогенная функция ЛПВП связана с обратным транспортом ХС (ОТХ), но кроме этого они обладают антиоксидантной, противовоспалительной, антитромботической и противоинфекционной функциями, которые также обуславливают их атеропротективное действие [6,8]. ЛПВП

увеличивают выработку оксида азота (NO), стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, подавляют процессы воспаления и апоптоза [39]. Ферменты параоксаназа-1 (ПОН-1), лецитинхолестеринацил-трансфераза (ЛХАТ), PAF-АН (ацетилгидролаза фактора тромбоцитов), миелопероксидаза, ассоциированные с ЛПВП, отвечают за антиоксидантные функции [45]. Обсуждаются антидиабетическая [22,38] и кардиопротективная функции ЛПВП [6].

Цель данного обзора – провести анализ терапевтических подходов, направленных на восстановление нативных структурно-функциональных свойств ЛПВП. Среди них физические нагрузки и низкокалорийная диета; ингибиторы CETP; увеличение уровня апопротеина А-I (апо А-I) при воздействии рекомбинантных ЛПВП (рЛПВП) или пептидов-миметиков апоА-I.

Физические нагрузки. Регулярные упражнения и диета повышают не только уровень ХС-ЛПВП, но и улучшают функциональные свойства липопротеиновых частиц, в том числе ЛПВП [29]. В разных исследованиях показано, что после тренировочной нагрузки уровни ЛПВП значительно увеличиваются. У спортсменов наблюдали более высокое максимальное потребление кислорода (VO_{2max}), выше были концентрации ХС-ЛПВП и апоА-I в плазме крови, наряду с этим повышалась эффективность ОТХ за счёт увеличения числа крупных зрелых частиц $\alpha 1$ -ЛПВП, которые доставляют

эХС в печень. Активность выведения ХС оценивалась по выходу меченого ХС из мышечных макрофагов при инкубировании их с ЛПВП плазмы крови, увеличение выхода свидетельствует об активации ОТХ [20,29]. У женщин с ожирением после выполнения значительной физической нагрузки (5 сеансов в неделю, в течение 9 нед.) наблюдали уменьшение массы тела, снижение концентрации триглицеридов (ТГ), апоВ, при этом общий ХС, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП достоверно не изменялись. Однако было обнаружено улучшение ОТХ, которое оценивали по способности ЛПВП удалять ^{14}C -ХС из клеток моноцитарно-макрофагальной линии человека THP-1 [42]. Перенос *in vitro* четырёх липидов изучали у бегунов-марафонцев, у которых концентрации ХС-ЛПНП, апо В и ТГ не отличались от контрольной группы, ведущей сидячий образ жизни. Однако у марафонцев были выше уровни ХС-ЛПВП и апоА-I, при этом наблюдали увеличение переноса меченых липидов (ХС, эХС, ТГ, фосфолипиды - ФЛ) из донорской эмульсии в ЛПВП [53].

В результате физических упражнений улучшалось защитное действие ЛПВП на эндотелий сосудов, продемонстрированное у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). У больных в начале исследования (до физических упражнений) отмечали значительное снижение эндотелиальной продукции NO, что было обнаружено при инкубации ЛПВП, полученных от больных ХСН,

с эндотелиальными клетками аорты человека (HAEC). ЛПВП от больных вызывали низкую стимуляцию фосфорилирования Ser(1177), Thr(495), PKC- β II-Ser(660) и p70S6K-Ser(411) эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Уровень продукции оксида азота (NO) был практически сведён к нулю. Ежедневные тренировки в течение 15 нед. значительно улучшали способность ЛПВП активировать eNOS и продукцию NO в клетках HAEC [2]. У пациентов с метаболическим синдромом (МС) в плазме крови были обнаружены высокий уровень ТГ, низкая концентрация ХС-ЛПВП и низкая активность ПОН-1 в составе ЛПВП по сравнению с контрольной группой. Через 3 мес. тренировок средней интенсивности без какой-либо специфической диеты наблюдали снижение уровня ТГ без изменения ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП. Однако физические упражнения увеличивали перенос свободного ХС в ЛПВП и способствовали повышению активности ПОН-1 в них [12].

Между аэробными упражнениями и ферментами, участвующими в регуляции ОТХ (ЛХАТ, СЕТР, липопротеидлипазы - ЛПЛ) была обнаружена положительная взаимосвязь [29]. Важная роль в ОТХ принадлежит транспортерам ABCA1, ABCG1 и рецепторам SR-B1. В экспериментальных моделях, выполненных на крысах Wistar, через 6 нед. аэробных тренировок с физической нагрузкой было показано увеличение концентрации ХС-ЛПВП, apoA-I, частиц пре- β -ЛПВП и ЛХАТ в плазме крови. В печени и кишечнике животных наблюдали увеличение экспрессии мРНК транспортера ABCA1. После 12 нед. аэробных тренировок экспрессия гена ABCA1 повышалась и в сердце [17]. У крыс с удаленными яичниками было показано повышение экспрессии генов SR-B1 и ABCA1 после 8 нед. аэробных тренировок [33]. Физически активные люди имеют более высокие концентрации мРНК ABCA1 в лейкоцитах, чем люди, ведущие малоподвижный образ жизни. Была установлена положительная корреляция между ABCA1 в лейкоцитах с пре- β -ЛПВП и активностью ЛХАТ, а также между apoA-I и ОТХ [21]. У мышей с моделью сахарного диабета (СД) 2-го типа физическая тренировка также вызвала увеличение экспрессии гена ABCA1 [55].

Показано, что физические нагрузки способствуют повышению экспрессии генов и содержания белка PPAR-альфа (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α) в печени, что играет важную роль в улучшении функ-

ций ЛПВП [55]. Ядерные транскрипционные факторы PPAR повышают синтез основных белков, входящих в состав ЛПВП, что способствует усилению ОТХ. Кроме того, PPAR- α усиливают захват ЛПВП печенью [7]. PPAR- α также принимают участие в регуляции процессов воспаления, экспрессии молекул адгезии, выработке факторов хемотаксиса, а также подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток и активность фибробластов, непосредственно участвуя в процессах атерогенеза. Их активация может способствовать регрессу атеросклеротических бляшек [7]. Аэробные упражнения низкой интенсивности в течение длительного времени у людей, ведущих малоподвижный образ жизни, активируют PPAR γ и приводят к положительной модуляции рецепторов CD36, транспортеров ABCA1 и ABCG1, непосредственно участвующих в ОТХ [10].

Таким образом, физические нагрузки улучшают функциональные свойства ЛПВП, в первую очередь за счёт ускорения ОТХ, что осуществляется благодаря увеличению концентрации apoA-I, активности ферментов (ЛХАТ, ЛПЛ), экспрессии АТФ-связывающих кассетных транспортеров ABCA1, ABCG1, ядерных факторов PPAR, участвующих в этом процессе. Увеличение физической активности улучшало способность ЛПВП активировать eNOS и продукцию NO, что влияет на состояние эндотелий-зависимой вазодилатации. Физические нагрузки повышают антиоксидантную способность субфракций ЛПВП и активность ПОН-1 в ЛПВП.

Низкокалорийная диета. Диета и питание играют решающую роль в метаболизме липопротеинов, включая ЛПВП. При снижении массы тела на каждый килограмм наблюдается увеличение ХС-ЛПВП на 0,01 ммоль/л (0,4 мг/дл). Аэробные физические нагрузки, такие как быстрая ходьба, на 25-30 км в неделю (или эквивалентная активность), способствуют снижению веса и повышению уровня ХС-ЛПВП на 0,08-0,15 ммоль/л (3,1-6 мг/дл) [1]. У женщин с ожирением после выполнения значительной физической нагрузки наблюдали уменьшение массы тела в среднем от 2,3 до 15,5 кг. Была обнаружена значительная корреляция между количеством потерянного веса и ОТХ [42].

В рандомизированном контролируемом исследовании PREDIMED в течение года изучали функции ЛПВП после приема, богатой антиоксидантами, традиционной средиземноморской

диеты. В результате диеты наблюдали увеличение ОТХ относительно исходного уровня, снижение активности СЕТР, увеличение активности ЛХАТ, ПОН-1 и способности ЛПВП индуцировать высвобождение NO в эндотелиальных клетках. Таким образом, средиземноморская диета улучшала атеропротекторные функции ЛПВП у человека [20]. У мужчин с избыточной массой тела и ожирением после приёма низкокалорийной диеты в течение 12 нед. снижалась не только масса тела, но и достоверно уменьшался уровень микроРНК (miR-223) в составе ЛПВП. MiR-223 – небольшие эндогенные некодирующие РНК, связанные с метаболическими нарушениями при ожирении [46].

Значительное снижение веса можно достичь при использовании бариатрической операции, которая также приводит к восстановлению функции ЛПВП. Бариатрическая операция - обходной желудочный анастомоз по Ру (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB), является хирургической операцией, в результате которой значительно уменьшается объем желудка, объем всасываемых питательных веществ. Ретроспективное обсервационное наблюдение среди взрослых пациентов с ожирением и СД 2-го типа показало, что в группе после RYGB частота макро- и микрососудистых осложнений СД сокращалась [3]. В экспериментальных моделях было продемонстрировано, что RYGB способствует раннему улучшению функции ЛПВП, включая способность ОТХ, антиапоптотическую, антиоксидантную и противовоспалительную активность. RYGB также быстро восстанавливает эндотелиальную дисфункцию, повышая способность ЛПВП продуцировать NO. Восстановление функции ЛПВП после бариатрической операции было стабильным в течение длительного времени [36].

Таким образом, значительное снижение избыточной массы тела с помощью низкокалорийного питания, богатого антиоксидантами, или RYGB являются мероприятиями, направленными на повышение уровня ЛПВП, усиление ОТХ и снижение активности СЕТР. При этом также увеличивается активность ферментов ЛХАТ, ПОН-1, повышается способность ЛПВП к высвобождению NO в эндотелиальных клетках.

Влияние ниацина (никотиновая кислота - НК, витамин В3). Основными органами-мишенями НК являются печень и жировая ткань. В печени НК ингибирует диацилглицерол-ацилтранс-

ферилазу-2, что ведет к уменьшению секреции ЛПОНП и снижению уровня ЛПНП в плазме крови. Но, прежде всего, НК способствует повышению уровня ХС-ЛПВП и апоА-I за счёт стимуляции продукции апоБелка в печени [1].

Ранняя оценка монотерапии ниацином для уменьшения риска ССЗ оказалась многообещающей. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Coronary Drug Project) в течение 15-летнего наблюдения были продемонстрированы преимущества монотерапии НК: уменьшение частоты возникновения ССЗ, снижение риска смертельных исходов [11]. Согласно данным метаанализа, опубликованного в 2010 г., длительное применение НК уменьшало частоту сердечно-сосудистых осложнений на 25% [9], а в сочетании со статинами способствовало регрессу атеросклероза, оцениваемому по изменениям толщины интимедиа сонной артерии [6]. Однако в результате дальнейших исследований не было выявлено положительного клинического эффекта от монотерапии препаратом, более того, было обнаружено увеличение количества серьезных нежелательных эффектов (приливы крови к коже головы, шеи и верхней части туловища). Побочные действия НК были обусловлены высвобождением в коже простагландина D₂ (ПГД₂), из-за чего терапия ниацином не стала популярной [52]. Современные формы ниацина замедленного высвобождения в комбинации с ларопипрантом (селективный антагонист рецептора ПГД₂) были разработаны для уменьшения побочного эффекта. Однако в исследовании, изучавшем эффективность препарата "Tredaptiv" (НК+ ларопипрант), не было обнаружено дополнительных преимуществ при добавлении препарата к терапии статинами. Кроме того, в группе, получавшей ниацин+ларопипрант, усиливалась инсулинорезистентность и увеличивался риск развития диабета на 32%, чем в группе плацебо. Лечение препаратом "Tredaptiv" увеличивало риск других побочных эффектов, включая миопатию, желудочно-кишечное кровотечение, инсульт и инфекции [52].

В исследовании здоровых добровольцев было показано, что терапия препаратом (НК+ларопипрант) в дозе 2 г/день в течение 16 нед. оказывала типичное влияние на липиды (ХС-ЛПВП увеличился на 16%; ХС-ЛПНП снижался на 20%, ТГ снижались на 15%), но вызывала протеомное ремоделирование ЛПВП с заменой апоА-I на SAA [19]. Частицы ЛПВП, обогащен-

ные SAA, являются дисфункциональными, утрачивают атеропротекторные свойства ЛПВП и могут иметь провоспалительную активность [40]. Ниацин не оказывал существенного влияния на отток ХС по сравнению с исходным уровнем, что было показано *in vitro* на клетках макрофагов J774 и первичных эндотелиальных клетках аорты крупного рогатого скота. Ниацин не действовал на активацию фосфорилирования eNOS (Ser1179) и Akt (Ser473), а следовательно, он не влиял на способность ЛПВП улучшать функцию эндотелия. Возможно, этим объясняется, отсутствие кардиозащитного действия при терапии НК [19].

В настоящее время не одобрено к применению ни одного лекарственного препарата, содержащего НК [52].

Роль ингибиторов СЕТР. Белок, переносчик эХ (СЕТР) - гликопротеин, который синтезируется в печени и играет важную роль в двунаправленном переносе сложных эХС и ТГ между липопротеинами. Сложные эХС переносятся с ЛПВП на потенциально атерогенные частицы ЛПОНП и ЛПНП, которые затем удаляются с помощью печеночных рецепторов ЛПНП (LDLR). Ингибирование СЕТР снижает скорость передачи эХС из ЛПВП в ЛП, богатые ТГ, в результате увеличивается содержания эХС в ЛПВП. Ингибирование СЕТР или нокаутирование гена СЕТР у кроликов приводит к снижению выраженности атеросклероза аорты и коронарных артерий даже при кормлении пищей с высоким содержанием ХС [48]. Генетический полиморфизм, обуславливающий низкий уровень или активность СЕТР, сопровождается более высокой концентрацией ХС-ЛПВП, а также низкой концентрацией ХС-ЛПНП в крови, при этом снижается риск развития ИБС. Это послужило основанием для разработки лекарственных препаратов, относящихся к классу ингибиторов (иСЕТР), применение которых, как предполагалось, может привести к снижению риска развития осложнений ССЗ [6, 24, 48].

Четыре иСЕТР прошли испытания III фазы, но результаты двух из них – дальцетрапиба и торцетрапиба – были отрицательными. Исследование ILLUMINATE у больных ССЗ, принимающих торцетрапиб, несмотря на повышение ХС-ЛПВП и апоА-I (основного белка ЛПВП), было преждевременно прекращено. У больных наблюдали нарушение электролитного состава, увеличение концентрации альдостерона в плазме крови, повышение артериального давления, учащение

сердечных приступов по сравнению с контрольной группой, получающей аторвастатин [5]. В исследовании dal-OUTCOMES терапия иСЕТР, дальцетрапибом, не снижала риск осложнений и смертность от ССЗ, несмотря на отсутствие побочных эффектов по сравнению с торцетрапибом. Испытание также было прекращено досрочно из-за очевидной неэффективности препарата [43].

В исследовании ACCELERATE изучали эффективность мощного иСЕТР – эвацетрапиба. Назначенный в большой дозе (500 мг/сут) в виде монотерапии, он повышал уровень ХС-ЛПВП и снижал ХС-ЛПНП. Однако наблюдение также было остановлено примерно через 2 года из-за отсутствия эффективности в снижении сердечно-сосудистых событий [27].

В исследованиях REVEAL исследовали действие анацетрапиба. Использование анацетрапиба приводило к увеличению ХС-ЛПВП более чем в два раза, апоА-I на 36%. Эффективность и безопасность препарата исследовали на протяжении 4 лет. За время лечения анацетрапибом не наблюдали побочных эффектов. Анацетрапиб показал умеренное снижение основных сердечно-сосудистых осложнений уже в течение первого года лечения и значительное снижение в течение 4 лет по сравнению с плацебо [51]. Механизм благоприятного действия анацетрапиба связывают с улучшением качества ЛПВП. У лиц, получавших анацетрапиб, ЛПВП повышали ОТХ из макрофагов, нагруженных ХС, в 1,5–2 раза [48]. Другой иСЕТР, эвацетрапиб, увеличивал скорость ОТХ на 34%, а приём нового иСЕТР (ТА-8995) - на 50% [6]. Кроме того, ЛПВП после приема иСЕТР сохраняли свои противовоспалительные и антиоксидантные эффекты [6,51]

Дополнительным бонусом к применению иСЕТР стало уменьшение частоты новых случаев диабета, снижение уровня гликированного гемоглобина, глюкозы и индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Таким образом, иСЕТР противодействуют продиабетогенному действию статинов и терапии ниацином [30]. В связи с этим изучение и восстановление функциональных свойств ЛПВП при помощи ингибирования СЕТР продолжается.

Влияние рекомбинантных ЛПВП. Фосфолипидные комплексы апоА-I с низким содержанием липидов, так называемые рекомбинантные ЛПВП (рЛПВП), ранее были изучены в экспериментальных моделях на живот-

ных. Трансгенное увеличение апоА-I или внутривенное введение рЛПВП способствовали усилению ОТХ из макрофагов и выраженной регрессии атеросклероза у мышей и кроликов [6, 13, 37].

Одним из первых рЛПВП изучали комплекс нативного апоА-I с соевым лецитином - CSL-111. При введении CSL-111 в дозе 80 мг/кг однократно наблюдали уменьшение объема и изменение ультразвуковых характеристик бляшки [13]. Аналогичные результаты были получены при введении 4 еженедельных инфузий CSL-111 в дозе 40 мг/кг у пациентов с коронарным атеросклерозом [44]. У больных после атеротромботического инсульта или острого ИМ 4 еженедельные инфузии по 40 мг/кг CSL-111 увеличивали мобилизацию эндотелиальных прогениторных клеток, что приводило к восстановлению эндотелия и неоваскуляризации [16]. У пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий нижних конечностей даже однократное введение препарата через 5–7 дней приводило к значительному снижению содержания ХС и экспрессии молекул клеточной адгезии (VCAM-1) в бляшках, вырезанных при атерэктомии [14]. Переформулированная версия CSL-111, так называемая CSL-112, в четыре раза увеличивала ABCA1-опосредованный отток ХС. Начаты клинические исследования внутривенного введения CSL-112 [18].

В настоящее время изучается действие рЛПВП, CER-001, модифицированной отрицательно заряженной липопротеиновой частицы, содержащей рекомбинантный человеческий апоА-I и природные фосфолипиды. У мышей, находящихся на диете с высоким содержанием ХС, CER-001 способствовал усилению ОТХ [50]. У пациентов с семейной гипо- α -липопротеинемией терапия CER-001 приводила не только к увеличению содержания ХС в ЛПВП, но и ускоряла ОТХ. Кроме того было обнаружено значительное снижение активности воспаления в аортальных и каротидных бляшках, уменьшение толщины стенок сонной артерии [26]. Аналогичный эффект был получен у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [23]. У пациентов с ОКС 6 еженедельных инфузий CER-001 в дозе 3 мг/кг способствовали снижению общего объема атеромы по сравнению с плацебо [25, 31, 49].

Большой интерес представляют рЛПВП, содержащие апоА-I *Milano* (ETC-216), который отличается от

апоА-I дикого типа заменой аминокислоты цистеин на аргинин в положении 173 и характеризуется более длинным периодом полураспада. Мутация апоА-I *Milano* впервые обнаружена в когорте итальянцев с низкой распространенностью атеросклероза, несмотря на очень низкий уровень ХС-ЛПВП [47]. Внутривенное введение ETC-216 приводило к значительному снижению содержания липидов в атероматозной бляшке и вызывало быструю и значительную регрессию атеросклероза у кроликов и мышей [49]. Внутривенное введение 5 еженедельных инфузий ETC-216 в дозе 15 мг/кг пациентам с ОКС также приводило к значительному снижению объема и средней максимальной толщины атеромы коронарных сосудов [35]. Однако в более поздних исследованиях, инфузия рЛПВП с апоА-I *Milano* не показала убедительную клиническую пользу. В исследованиях, проведенных в 22 больницах Канады и Европы, внутривенное введение стандартизированного рЛПВП, содержащего апоА-I *Milano* (MDCO-216), у пациентов с ОКС, получавших статины, не приводило к регрессии атеросклеротических бляшек [31].

В настоящее время апробируется новая форма рЛПВП, названная Тетранектин-апоА-I (ТН-апоА-I), созданная путем слияния трёх молекул апоА-I с белком тетранектина человека и фосфолипидами в различных соотношениях. Комплекс ТН-апоА-I не фильтруется почками и имеет более длительный период полувыведения, что потенциально повышает его эффективность. Было показано, что рЛПВП, ТН-апоА-I стимулируют ОТХ, активируют ЛХАТ и оказывают противовоспалительный эффект [37]. У кроликов однократная внутривенная инфузия ТН-апоА-I способствовала стабилизации атеросклеротических поражений за счёт значительного снижения миграции моноцитов и содержания макрофагов в бляшках сонных артерий. Количественная оценка ОТХ образцов плазмы кроликов, проводимая на мышинных макрофагах J774, показала, что ТН-апоА-I вызывают заметное увеличение оттока ХС через ABCA1-опосредованный путь. Кроме того, инфузия рЛПВП значительно снижала эндотелиальную экспрессию молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1 и MCP-1), проявляя противовоспалительный эффект и оказывая защитное действие на эндотелиальные клетки [37]. Предполагают, что рЛПВП индуцируют антиоксидантный белок 24-дегидрохолестеринредуктазу

(DHCR24) в эндотелиальных клетках, что приводит к усилению их противовоспалительных свойств [41].

Таким образом, исследования показывают, что инфузии рЛПВП являются эффективными акцепторами высвобождения ХС из макрофагов, усиливают ОТХ и оказывают противовоспалительное действие на стенку артерии. Эти программы продолжают проходить клинические испытания.

Использование миметиков апоА-I. Пептиды-миметики апоА-I представляют собой серию синтезированных пептидов, которые обладают биологическими функциями нативного апоА-I. Среди пептидов-миметиков наиболее изученным и эффективным препаратом является D-4F, содержащий 4 остатка фенилаланина (F) [54]. D-4F – пептид, состоящий из 18 аминокислот, не разлагается пищеварительными ферментами и проникает в плазму перорально [15]. Показано, что D-4F проявляет антиатерогенные эффекты, аналогичные ЛПВП: ускорял образование пре- β -ЛПВП, повышал ОТХ, увеличивал экспрессию eNOS и продукцию NO, снижал окислительный стресс. Механизм антиоксидантного действия D-4F связан с экспрессией индуцибельного фермента гемоксигеназы 1 (HO-1). Последний нейтрализует АФК, образованные окисленными ЛПНП, предотвращая воспаление и апоптоз в клетках, что в итоге способствует восстановлению эндотелия и его функций. D-4F, ингибируя экспрессию молекул адгезии, а также хемотаксический фактор моноцитов-1 (MCP-1), способствует миграции и репарации эндотелиальных клеток НАЕС [28].

RVX-208 – так же небольшая синтетическая молекула, известная как RVX000222, разработанная в лаборатории Resverlogix Corporation (Калгари, АВ, Канада) для лечения ОКС, атеросклероза и болезни Альцгеймера. Пероральный препарат RVX-208 избирательно активирует ядерный фактор транскрипции, который увеличивает печеночную и кишечную продукцию апоА-I. В клетках HepG2 препарат RVX-208 индуцировал синтез мРНК апоА-I и белка, что приводило к повышению уровня пре- β -ЛПВП и α -ЛПВП [34]. У африканских зеленых обезьян, получавших RVX-208 (в дозе 7,5; 15 и 30 мг/кг 2 раза в день или 60 мг/кг 1 раз в сут в течение 2 мес.), в сыворотке крови повышался уровень апоА-I и ЛПВП на 57 и 92, соответственно. При этом инкубация сыворотки крови с мышинными макрофагами усиливала ОТХ [4]. Результаты исследований в фазе

Ib/Ila испытаний демонстрируют безопасность и хорошую переносимость RVX-208. У здоровых добровольцев было выявлено значительное увеличение количества пре-β-ЛПВП, апоА-I и усиление оттока ХС из макрофагов [34]. К сожалению, значительного увеличения уровня апоА-I (как у обезьян) не было выявлено у пациентов с ИБС даже при назначении высокой дозы RVX-208. При этом максимальная доза препарата повышала уровень трансминаз в 3 раза. Обнадёживающим результатом в исследовании было улучшение ОТХ (примерно на 20%) за счет ускоренного созревания ЛПВП [32].

Таким образом, повышение уровня апоА-I за счет экзогенного введения рЛПВП или с использованием пептидов-миметиков апоА-I обеспечивает положительное влияние на ОТХ, функцию эндотелия и регрессию атеросклеротической бляшки. Улучшение функции эндотелия происходит за счет ингибирования апоптоза, воспаления и увеличения продукции NO.

Заключение. Исследования последних лет показали, что в патогенезе атеросклеротических поражений сосудов и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний, значительная роль принадлежит модифицированному или дисфункциональному ЛПВП. Такие ЛПВП теряют свои антиатерогенные, антиоксидантные, противовоспалительные свойства. Существует несколько подходов к восстановлению утраченных функций ЛПВП. Среди них простые, но весьма эффективные: повышение повседневной физической активности, диета, способствующая снижению избыточной массы тела. В последние годы для коррекции обмена липопротеинов предлагается использовать ингибиторы СЕТР, пептиды-миметики апоА-I, рЛПВП и ЛПВП, содержащие апоА-I Milano.

Такие терапевтические подходы позволяют не только повысить уровень ЛПВП и апоА-I в плазме крови, но и усилить их антиатерогенное действие через ускорение ОТХ, повышение активности ферментов ЛХАТ и ПОН-1, восстановление функций эндотелия сосудов. Однако для оценки безопасности и эффективности этих подходов необходимы дополнительные клинические испытания.

Литература

1. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(5): 3826. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826
2. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian J. Cardiology*. 2020; 25(5):3826. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826
3. Adams V, Besler C, Fischer T, Riwanto M, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties. *Circ Res*. 2013; 113(12): 1345–55. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.113.301684
4. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA*. 2019; 322: 1271–82. DOI: 10.1001/jama.2019.14231
5. Bailey D, Jahagirdar R, Gordon A, et al. RVX-208: a small molecule that increases apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol in vitro and in vivo. *JACC*. 2010; 55: 2580–2589. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.035
6. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *NEJM*. 2007; 357(21): 2109–2122. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628
7. Barter PJ, Rye KA. Targeting High-density Lipoproteins to Reduce Cardiovascular Risk: What Is the Evidence? *Clin Ther*. 2015; 37: 2716–2731. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.07.021
8. Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ., Deckers J, Ray DW, Staels B, De Bosscher K. Molecular actions of PPARα in lipid metabolism and inflammation. *Endocr Rev*. 2018; 39(5): 760–802. DOI: 10.1210/er.2018-00064. PMID: 30020428
9. Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clinical*. 2017; 8: 66–77. DOI: 10.1016/j.bbcli.2017.07.002
10. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; (2): 353–61. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.023
11. Butcher LR, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPAR-γ. *Med Sci Sports Exerc*. 2008; 40: 1263–1270. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31816c091d
12. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of Niacin in Patients With Versus Without the Metabolic Syndrome and Healed Myocardial Infarction (from the Coronary Drug Project). *AM J Cardiol*. 2006; 97(4): 477–479. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.08.070
13. Casella-Filho A, Chagas AC, Maranhão RC, et al. Effect of exercise training on plasma levels and functional properties of high-density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2011; 107(8): 1168–1172. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.014
14. Chen W, Wu Y, Lu Q, Wang S, Xing D. Endogenous ApoA-I expression in macrophages: a potential target for protection against atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 505: 55–59. DOI: 10.1016/j.cca.2020.02.025
15. DeGoma EM, Rader DJ. Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(5): 266–277. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.200
16. Dunbar RL, Movva R, Bloedon LT, et al. Oral apolipoprotein A-I mimetic D-4F lowers HDL-inflammatory index in high-risk patients: a first-in-human multiple-dose, randomized controlled trial. *Clin Transl Sci*. 2017; 10: 455–469. DOI: 10.1111/cts.12487
17. Gebhard C, Rheume E, Berry C, et al. Beneficial effects of reconstituted high-density lipoprotein (rHDL) on circulating CD34+ cells in patients after an acute coronary syndrome. *PLOS ONE*. 2017; 12(1): e0168448. DOI: 10.1371/journal.pone.0168448
18. Ghanbari-Niaki A, Ghanbari-Abarghoi S, Rahbarizadeh F, Zare-Kookandeh N, Gholizadeh M, Roudbari F, Zare-Kookandeh A. Heart ABCA1 and PPAR-α genes expression responses in male rats: effects of high intensity treadmill running training and aqueous extraction of black crataegus-pentaegyna. *Res Cardiovasc Med*. 2013; 2(4): 153–159. DOI: 10.5812/cardiovasc-med.13892
19. Gilte A, D'Andrea D, Tortorici MA, Hartel G, Wright SD. CSL112 (apolipoprotein A-I [human]) enhances cholesterol efflux similarly in healthy individuals and stable atherosclerotic disease patients highlights. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38(4): 953–963. DOI: 10.1161/atvbaha.118.310538
20. Gordon SM, Amar MJ, Jeiran K, Stagliano M, Staller E, Playford MP, Mehta NN, Vaisar T, Remaley AT. Effect of niacin monotherapy on high density lipoprotein composition and function. *Lipids Health Dis*. 2020; 19(1):190. DOI: 10.1186/s12944-020-01350-3
21. Hernaez A, Castaner O, Elosua R, Pinto X, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, Arós F, Serra-Majem L, Fiol M, Ortega-Calvo M, Ros E, Martínez-González MA, de la Torre R, López-Sabater MC, Fitó M. Mediterranean diet improves high-density lipoprotein function in high-cardiovascular-risk individuals: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2017; 135(7): 633–643. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023712
22. Hoang A, Tefft C, Duffy SJ, Formosa M, Henstridge DC, Kingwell BA, et al. ABCA1 expression in humans is associated with physical activity and alcohol consumption. *Atherosclerosis*. 2008; 197: 197–203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.017
23. Hou L, Tang S, Wu BJ, Ong KL, Westerterp M, Barter PJ, Cochran BJ, Tabet F, Rye KA. Apolipoprotein A-I improves pancreatic β-cell function independent of the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1. *FASEB J*. 2019; 33(7): 8479–8489. DOI: 10.1096/fj.201802512RR
24. Hovingh GK, Smits LP, Stefanutti C, et al. The effect of an apolipoprotein A-I-containing high-density lipoprotein mimetic particle (CER-001) on carotid artery wall thickness in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: the modifying orphan disease evaluation (MODE) study. *Am Heart J*. 2015; 169: 736–742.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.01.008
25. Jomard A, Osto E. High density lipoprotein: metabolism, function, and therapeutic potential. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7(39): 1–12. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00039
26. Kataoka Y, Andrews J, Duong M, et al. Regression of coronary atherosclerosis with infusions of the high-density lipoprotein mimetic CER-001 in patients with more extensive plaque burden. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7: 252–63. DOI: 10.21037/cdt.2017.02.01
27. Kootte RS, Smits LP, van der Valk FM, et al. Effect of open-label infusion of an apoA-I-containing particle (CER-001) on RCT and artery wall thickness in patients with FHA. *J Lipid Res*. 2015; 56: 703–712. DOI: 10.1194/jlr.M055665
28. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *NEJM*. 2017; 376(20): 1933–1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1609581
29. Liu D, Ding Z, Wu M, Xu W, et al. The apolipoprotein A-I mimetic peptide, D-4F, alleviates ox-LDL-induced oxidative stress and promotes endothelial repair through the eNOS/HO-1 pathway.

- way. *JMCC*. 2017; 105: 77-88. DOI:10.1016/j.jmcc.2017.01.017
29. Marques LR, Diniz TA, Antunes BM, Rossi FE, Caperuto EC, Lira FS, Gonçalves DC. Reverse cholesterol transport: molecular mechanisms and the non-medical approach to enhance HDL cholesterol. *Front Physiol*. 2018; 9: 526. DOI: 10.3389/fphys.2018.00526
30. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Huerin M, Molinero G, Valero R, Nogueira JP. Therapy with cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors and diabetes risk. *Diabetes Metab*. 2018; 44: 508-513. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.02.005
31. Nicholls SJ, Andrews J, Kastelein JJP, et al. Effect of serial infusions of CER-001, a pre- β high-density lipoprotein mimetic, on coronary atherosclerosis in patients following acute coronary syndromes in the CER-001 atherosclerosis regression acute coronary syndrome trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(9): 815-822. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2121
32. Nicholls SJ, Puri R, Wolski K, et al. Effect of the BET protein inhibitor, RVX-208, on progression of coronary atherosclerosis: results of the phase 2b, randomized, double-blind, multicenter, ASSURE trial. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16(1): 55-65. DOI: 10.1007/s40256-015-0146-z
33. Ngo Sock SE, Chapados NA, Lavoie JM. LDL receptor and Pcsk9 transcripts are decreased in liver of ovariectomized rats: effects of exercise training. *Horm Metab Res*. 2014; 46: 550-555. DOI: 10.1055/s-0034-1370910
34. Nikolic D, Rizzo M, Mikhailidis DP, Wong NC, Banach M. An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015; 24(10): 1389-1398. DOI:10.1517/13543784.2015.1083010
35. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant apoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(17): 2292-2300. DOI: 10.1001/jama.290.17.2292
36. Osto E, Doytcheva P, Corteville C, Buetter M, Dorig C, Stivala S, et al. Rapid and body weight-independent improvement of endothelial and high-density lipoprotein function after Roux-en-Y gastric bypass: role of glucagon-like peptide. *Circulation*. 2015; 131(10): 871-881. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011791
37. Parolini C, Adorni MP, Busnelli M, Manzini S, Cipollari E, Favari E, Lorenzon P, Ganzetti GS, Fingerle J, Bernini F, Chiesa G. Can infusions of large synthetic HDL containing trimeric apoA-I stabilize atherosclerotic plaques in hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiol*. 2019; 35(10): 1400-1408. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.05.033
38. Poteryaeva ON, Usynin IF. Antidiabetic role of high density lipoproteins. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2019; 13(2): 113-121. DOI: 10.1134/S1990750819020070
39. Riwayto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. *J. Lipid. Res*. 2013; 54: 3227-3243. DOI: 10.1194/jlr.R037762
40. Rosenson RS, Brewer HB, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13(1): 48-60. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.124
41. Rye K-A, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res*. 2013; 55(2): 168-179. DOI: 10.1194/jlr.R039297
42. Schmiedtova M, Heczkova M, Kovar J, Kralova LI, Poledne R. Reverse transport of cholesterol is the reason for resistance to development of atherosclerosis in Prague hereditary hypercholesterolemic (PHHC) rat. *Physiol Res*. 2014; 63(5): 591-6.
43. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *NEJM*. 2012; 367: 2089-2099. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797
44. Shaw JA, Bobik A, Murphy A, et al. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaque. *Circ Res*. 2008; 103(10): 1084-1091. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.182063
45. Soran H, Schofield J D, Durrington P. N. Antioxidant properties of HDL. *Front Pharmacol*. 2015; 6: 222. DOI: 10.3389/fphar.2015.00222
46. Tabet F, Cuesta Torres LF, Ong KL, Shrestha S, Choteau SA, Barter PJ, Clifton P, Rye R-A. High-density lipoprotein-associated miR-223 is altered after diet-induced weight loss in overweight and obese males. *PLoS ONE*. 2016; 11(3): e0151061. DOI: 10.1371/journal.pone.0151061
47. Takata K, Di Bartolo BA, Nicholls SJ. High-density lipoprotein infusions. *Cardiol Clin*. 2018; 36(2): 311-315. DOI:10.1016/j.ccl.2017.12.012
48. Tall AR., Rader DJ. Trials and tribulations of CETP inhibitors. *Circ Res*. 2018; 122(1): 106-12. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311978
49. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, et al. Effects of the high density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(46): 3277-3286. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu171
50. Tardy C, Goffinet M, Boubekour N, et al. HDL and CER001 inverse-dose dependent inhibition of atherosclerotic plaque formation in apoE-/- mice: evidence of ABCA1 down-regulation. *PLoS ONE*. 2015; 10:e0137584. DOI: 10.1371/journal.pone.0137584
51. The HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *NEJM*. 2017; 377(13): 1217-1227. DOI: 10.1056/NEJMoa1706444
52. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014; 371(3): 203-212. DOI: 10.1056/NEJMoa1300955
53. Vaisberg M, Bachi AL, Latrilha C, Dioguardi GS, Bydlowski SP, Maranhão RC. Lipid transfer to HDL is higher in marathon runners than in sedentary subjects, but is acutely inhibited during the run. *Lipids*. 2012; 47: 679-686. DOI: 10.1007/s11745-012-3685-y
54. Xu W, Qian M, Huang C, et al. Comparison of mechanisms of endothelial cell protections between high-density lipoprotein and apolipoprotein A-I mimetic peptide. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 817. DOI: 10.3389/fphar.2019.00817
55. Zhang S, Liu Y, Li Q. et al. Exercise improved rat metabolism by raising PPAR- α . *Int J Sports Med*. 2011; 32: 568-573. DOI: 10.1055/s-0031-1271755
56. Zhao Q, Li J, Yang J, Li R. Association of total cholesterol and HDL-C levels and outcome in coronary heart disease patients with heart failure. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(9):e6094. DOI: 10.1097/MD.0000000000006094