

© ПОТЕРЯЕВА О.В., УСЫНИН И.Ф., 2022

Потеряева О.Н., Усынин И.Ф.

ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ: ОТ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ К ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ И ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Научно-исследовательский институт биохимии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, 630117, г. Новосибирск, Россия

Антиатерогенная роль липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) связана, прежде всего, с их участием в обратном транспорте избытка холестерина из периферических тканей в печень. Эффективность данного механизма зависит от способности аполипопротеина А-I (apoA-I) – основного белкового компонента ЛПВП, захватывать холестерин из клеток. Как известно, акцепторные свойства данного белка могут изменяться под влиянием различных факторов. В обзоре обсуждаются современные подходы, направленные как на повышение уровня ЛПВП в плазме крови, так и на сохранение их нативных функциональных свойств. В качестве одного из ключевых критериев функциональности ЛПВП предлагается определять способность ЛПВП осуществлять отток холестерина из макрофагов. Исследования показали, что введение в организм реконструированных ЛПВП или пептидов-миметиков apoA-I ускоряет отток холестерина из периферических тканей, улучшает состояние эндотелия сосудов и приводит к регрессии атеросклеротической бляшки. Таким образом, терапия с использованием реконструированных ЛПВП и/или apoA-I-миметиков может стать эффективным способом лечения сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных накоплением холестерина в сосудистой стенке. Поиск литературы проведён по базам данных: Scopus, Web of Science, MedLine, Pubmed, Consilium medicum, CyberLeninka, Pubfacts, MedBookAide, Mediasphera.ru, SpringerLink, BioMedSearch.com., ResearchGate.net., Google Scholar, РИНЦ.

Ключевые слова: атеросклероз; липопротеины высокой плотности; обратный транспорт холестерина; ингибиторы БПЭХ; рекомбинантные ЛПВП; apoA-I-миметики; обзор.

Для цитирования: Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Липопротеины высокой плотности: от количественных показателей к функциональной оценке и терапии (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (7): 381-390. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-7-381-390>

Для корреспонденции: Потеряева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. механизмов межклеточных взаимодействий; e-mail: olga_Poteryaeva@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 122032300152-3 с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ» (соглашение №075-15-2021-691)).

Поступила 14.12.2021

Принята к печати 25.01.2022

Опубликовано 18.07.2022

Poteryaeva O.N., Usynin I.F.

HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS: FROM QUANTITATIVE MEASURES TO FUNCTIONAL ASSESSMENT AND THERAPY (REVIEW OF LITERATURE)

Institute of Biochemistry, Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine, Novosibirsk, 630117, Russia

The antiatherogenic role of high-density lipoproteins (HDL) is associated primarily with their participation in the reverse transport of excess cholesterol from peripheral tissues to the liver. The efficiency of this mechanism depends on the ability of apolipoprotein A-I (apoA-I), the main protein component of HDL, to capture cholesterol from cells. It is known that the acceptor properties of this protein can change under the influence of various factors. This review discusses modern approaches aimed both at increasing the plasma level of HDL and preserving their native functional properties. As one of the key criteria of HDL functionality it is proposed to determine the ability of HDL to accept labeled cholesterol from macrophages. Studies have shown that injection of recombinant HDL or apoA-I mimetic peptides accelerates cholesterol efflux from peripheral tissues, improves vascular endothelial state, and leads to regression of atherosclerotic plaque. Thus, therapy with recombinant HDL/apoA-I may become an effective way to treat cardiovascular diseases caused by cholesterol accumulation in the vascular wall.

Key words: atherosclerosis; high-density lipoproteins; reverse cholesterol transport; CETP inhibitors; recombinant proteins; apoA-I mimetics.

For citation: Poteryaeva O.N., Usynin I.F. High-density lipoproteins: from quantitative measures to functional assessment and therapy (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (7): 381-390 (in Russ.). DOI:<https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-7-381-390>

For correspondence: Poteryaeva O.N., Dr. Sci. Med., lead researcher of the laboratory of intercellular interactions; e-mail: olga_Poteryaeva@mail.ru

Information about authors:

Poteryaeva O.N., <https://orcid.org/0000-0003-1068-2431>;

Usynin I.F., <https://orcid.org/0000-0003-1752-9034>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (theme № 122032300152-3).

Received 14.12.2021

Accepted 25.01.2022

Published 18.07.2022

Введение. Фрамингемское исследование в 1986 г. было первым знаменательным событием, которое выявило положительную связь между ишемической болезнью сердца (ИБС) и низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Повышение холестерина (ХС) ЛПВП на 1 мг/дл (0,026 ммоль/л) ассоциируется со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 2-3% [1]. Концентрация ХС-ЛПВП считалась надёжным, независимым, обратным предиктором ССЗ. Его определение в сыворотке крови человека входит в список традиционных биомаркеров ССЗ [2]. Действительно, множество экспериментальных исследований подтверждают, что основная антиатерогенная функция ЛПВП связана с обратным транспортом холестерина (ОТХ), но кроме этого они обладают антиоксидантной, противовоспалительной, антитромботической и противоишемической функциями [3, 4]. ЛПВП увеличивают выработку оксида азота (NO), стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, подавляют процессы воспаления и апоптоза в сосудистой стенке. Параоксоназа 1 (ПОН1), фермент, связанный с ЛПВП, отвечает за его антиоксидантные функции [5]. Обсуждаются антидиабетическая [6, 7] и кардиопротекторная функции ЛПВП [8].

Однако результаты эпидемиологических наблюдений, проведённые в последние годы с использованием менделевской рандомизации, показали, что связь между концентрацией ХС-ЛПВП и ССЗ довольно сложная и, на самом деле, не является линейной, а количество частиц ЛПВП не отражает их функциональное состояние [9, 10]. Растет количество литературных источников, указывающих на существование модифицированных, дисфункциональных и провоспалительных частиц ЛПВП, у которых нарушается способность к ОТХ, утрачиваются атеропротективные свойства [11, 12]. Замена основного белка ЛПВП – апо-липопротеина А-I (апоА-I) на провоспалительные белки, такие, как сывороточный амилоид А, комплемент 3 или липополисахарид-связывающий белок при системном хроническом воспалении сопровождается нарушением нативных функциональных свойств ЛПВП [13]. Парадоксальное повышение уровня апоА-I у некоторых больных сахарным диабетом (СД) 2 типа сопровождается окислительной модификацией белка с появлением у ЛПВП провоспалительных и проатерогенных свойств [14]. Было показано, что чрезвычайно высокая концентрация ХС-ЛПВП связана с возрастанием общей смертности. У мужчин и женщин с ХС-ЛПВП 2,5–2,99 ммоль/л отношение шансов по всем причинам смертности почти в два раза меньше, чем с ХС-ЛПВП $\geq 3,0$ ммоль/л [15].

Цель данного обзора – провести анализ современных технологий, направленных как на коррекцию уровня ЛПВП и апоА-I в плазме крови, так и на восстановление их нативных функциональных свойств.

Процесс обратного транспорта холестерина. Согласно современным представлениям, одной из причин развития атеросклероза является нарушение ОТХ, осуществляемого ЛПВП. В связи с этим считается, что эффективность оттока ХС на ЛПВП лучше отражает риск развития ССЗ, чем стандартные количественные показатели уровня ХС-ЛПВП [1, 8]. Высказано предположение, что терапевтические подходы, направленные на увеличение оттока ХС из атероматозной бляшки, будут способствовать её регрессии и приводить к снижению развития ИБС [16]. На рис.1. представлена схема ОТХ (адаптировано из [17]).

Процесс ОТХ начинается с переноса свободного ХС из нагруженных липидами макрофагов (перифери-

ческих клеток) в дисковидную частицу пре- β 1-ЛПВП, которая синтезируется в печени и кишечнике из апоА-I с добавлением фосфолипидов. Частицы пре- β 1-ЛПВП захватывают свободный ХС с клеточных мембран через АТФ-связывающий кассетный транспортёр А1 (АВСА1), превращаясь в α 4-ЛПВП (рис.1, путь А). Созревая, такие частицы захватывают ещё больше свободного ХС из клеток (включая макрофаги) через АВСГ1 (рис.1, путь В). Далее свободный ХС превращается в сложные эфиры ХС под действием фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ), который добавляет жирную кислоту от фосфатидилхолина к свободному ХС с образованием сферических плотных и мелких α 3-ЛПВП частиц (рис.1, путь С).

По мере захвата новых молекул ХС и их этерификации ЛПВП увеличиваются в размере, постепенно трансформируясь в зрелые α 2- и α 1-ЛПВП. Часть эфиров ХС при помощи белка-переносчика эфиров ХС (БПЭХ) переходит в апоВ-содержащие липопротеины в обмен на триглицериды (рис.1, путь Е). Зрелые частицы α -ЛПВП через скэвенджер-рецептор В1 (SR-B1) доставляют эфиры ХС в печень (рис.1, путь D), где они снова преобразуются в свободный ХС, который в составе желчных кислот выделяется в кишечник. Потенциальным маркером усиления ОТХ является повышение ХС в кале. АпоВ-содержащие ЛП (ЛПНП, ЛПОНП), обогащенные эфирами ХС, через рецептор липопротеинов низкой плотности (LDL-R) также захватываются гепатоцитами (рис.1, путь F). Ранее предполагали, что зрелые, крупные α -ЛПВП частицы обладают большей защитной активностью и связаны с уменьшением сердечно-сосудистого риска [18]. Однако последние данные опровергают эту концепцию. Ниацин или ингибиторы белка, БПЭХ, при добавлении к терапии статинами не обеспечили значимого снижения ССЗ, несмотря на повышение ХС-ЛПВП (ингибиторы БПЭХ и ниацин повышают преимущественно уровень крупных частиц ЛПВП). Перегруженные холестерином ЛПВП становятся функционально аномальными, что оказывает негативное влияние на отток ХС из периферических тканей и/или снижает их селективное поглощение рецептором SR-B1 в печени. Это приводит к потере атеропротективной функции ЛПВП и повышению риска ССЗ [19]. С другой стороны, мелкие плотные частицы ЛПВП являются более функциональными, эффективнее осуществляют захват ХС из нагруженных липидами макрофагов и проявляют более мощную антиоксидантную, провоспалительную и цитопротекторную активность по сравнению с крупными частицами [19, 20].

Исследованиями последних лет было показано, что физические нагрузки и значительное снижение избыточной массы тела улучшают функциональные свойства ЛПВП; в первую очередь, за счёт ускорения ОТХ, осуществляемого при увеличении концентрации апоА-I, активности ферментов (ЛХАТ, липопротеинлипазы), экспрессии АТФ-связывающих кассетных транспортеров АВСА1, АВСГ1 и ядерных факторов РРАР, участвующих в этом процессе. Физические нагрузки и диета повышают антиоксидантную способность ЛПВП и активность ПОН-1 [18,21].

В настоящее время ведутся активные исследования по поиску новых стратегий, которые могли бы улучшить обратный транспорт ХС, повысить функциональность ЛПВП и потенциально снизить сердечно-сосудистый риск. Среди таких стратегий изучаются ингибито-

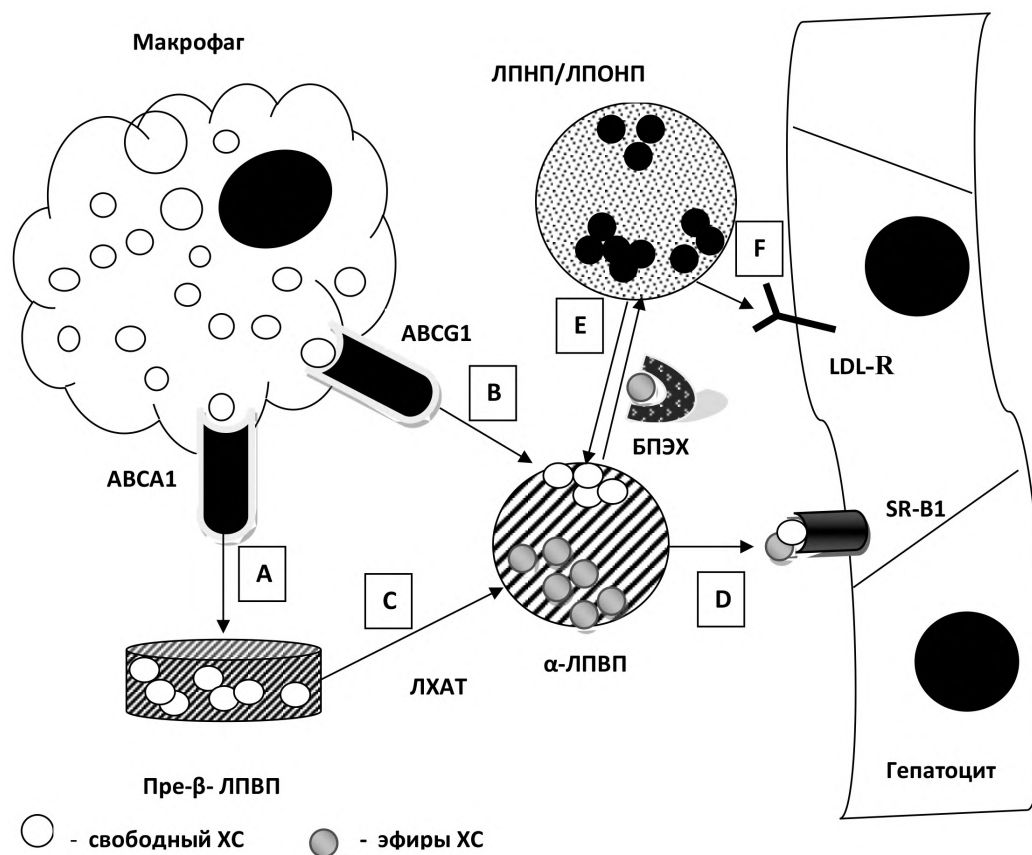


Рис. 1. Механизм обратного транспорта холестерина (адаптировано из [17]).

ры БПЭХ; увеличение уровня апоА-I при воздействии рекомбинантных (реконструированных) ЛПВП или пептидов-миметиков апоА-I. Улучшение функциональности ЛПВП оказалось сложной задачей.

Ингибиторы БПЭХ. БПЭХ – гидрофобный гликопротеин с молекулярной массой 74 кДа; синтезируется в печени и оттуда попадает в кровь, где, в основном, связан с ЛПВП. БПЭХ участвует в двустороннем переносе эфиров ХС и триглицеридов между липопротеинами (см. рис.1). БПЭХ представляет собой асимметричный белок в форме банана, образующего мост между ЛПВП, ЛПНП или ЛПОНП. N-терминальный домен БПЭХ проникает в ЛПВП, а С-концевой домен взаимодействует с ЛПНП/ЛПОНП, соединяя их в тройной комплекс, приводящий к его конформационному изменению, в результате чего формируется гидрофобный туннель, по которому эфиры ХС переносятся из ЛПВП в ЛПНП [22].

Основным эффектом ингибирования БПЭХ является снижение скорости передачи эфиров ХС из ЛПВП в липопротеины, богатые триглицеридами, что приводит к увеличению содержания эфиров ХС в ЛПВП и образованию более крупных, медленно катаболизирующих частиц. Антиатерогенный эффект ингибирования БПЭХ подтверждается большинством экспериментальных исследований. Ингибирование БПЭХ или нокаутирование гена БПЭХ у кроликов (животные, которые естественным образом экспрессируют БПЭХ) неизменно приводило к снижению выраженности атеросклероза аорты и коронарных артерий даже при кормлении пищей с

высоким содержанием ХС [23]. Генетический полиморфизм, обуславливающий низкий уровень или активность БПЭХ, сопровождается более высокой концентрацией ХС-ЛПВП, а также более низкой концентрацией ХС-ЛПНП в крови, при этом снижается риск развития ИБС [1]. Это послужило основанием для разработки лекарственных препаратов, относящихся к классу ингибиторов БПЭХ, применение которых, как предполагалось, может привести к снижению риска развития осложненного ССЗ [2, 23, 24]. Структура ингибиторов БПЭХ, их фармакокинетика и фармакодинамика подробно представлены в обзоре N. Ferri и соавт. [22].

Четыре препарата, ингибиторы БПЭХ, проходили испытания III фазы, но результаты двух из них – дальцетрапиба и торцетрапиба – были отрицательными. В исследовании ILLUMINATE у пациентов (15 067 человек), принимающих торцетрапиб, уровень ХС-ЛПВП повышался примерно на 70%, апоА-I на 25%, а концентрация ХС-ЛПНП снижалась на 20% и более. Однако торцетрапиб не продемонстрировал благоприятного влияния на объем атеромы и регресс атеросклероза, оцениваемые по толщине интимы сонных артерий при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ). Испытание было преждевременно прекращено из-за нарушения у пациентов электролитного состава крови, увеличения концентрации альдостерона и повышения артериального давления. Также наблюдали учащение сердечных приступов, увеличивалось количество смертей от рака и инфекций по сравнению с контрольной группой, получающей аторвастатин [25].

Предположили, что одной из возможных причин провоспалительного эффекта торцетрапиба является значительное повышение содержания апоС-III в ЛПВП, который стимулирует адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам и выработку медиаторов воспаления [26].

Эффективность дальцетрапиба была оценена в программе Dal-HEART, состоящей из пяти крупных исследований [22]. В исследовании Dal-OUTCOMES, в котором приняли участие 15 871 пациент, терапия дальцетрапибом способствовала повышению уровня ХС-ЛПВП, но без существенного влияния на ХС-ЛПНП или аполипопротеин В (апоВ). Дальцетрапиб не снижал риск осложнений и смертность от ССЗ, несмотря на отсутствие побочных эффектов по сравнению с торцетрапибом. Испытание dal-OUTCOMES было прекращено досрочно из-за очевидной неэффективности препарата. Дальцетрапиб оказался самым слабым из ингибиторов БПЭХ [27]. Однако, в дальнейшем, с помощью фармакогеномного подхода обнаружили четкие межиндивидуальные различия в ответах на дальцетрапиб. Пациенты с генотипом AA по rs1967309 в гене ADCY9 (аденилатциклаза 9) имели снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий на 39% при лечении дальцетрапибом по сравнению с плацебо, у пациентов с генотипом GG риск повышался на 27%, гетерозиготы (AG) показали нейтральный результат. С помощью ВСУЗИ было продемонстрировано уменьшение толщины интима-медиа сонной артерии у пациентов с протективным генотипом AA. Более того, в группе с генотипом AA снижался уровень С-реактивного белка и увеличивался ОТХ [28]. Фармакогеномные исследования продолжаются.

В исследовании NCT01105975 фазы 2 изучали эффективность мощного ингибитора БПЭХ – эвациетрапиба. Результаты показали, что по сравнению с плацебо, эвациетрапиб в качестве монотерапии или в комбинации со статинами, повышал уровень ХС-ЛПВП (+132%) и апоА-I (+49%); и снижал ХС-ЛПНП (-36%). В качестве монотерапии эвациетрапиб дозозависимо также снижал уровень триглицеридов, ХС-ЛПНП (-37%), Lp(a) (-22%), apoB (-12%). Однако, в клиническом исследовании фазы 3 (ACCELERATE) у 12 092 пациентов с высоким риском ИБС, несмотря на улучшение липидных показателей, не было отмечено снижения сердечно-сосудистых событий. Исследование было остановлено через два года [29, 30].

В рандомизированном контролируемом исследовании фазы 2 изучали действие еще одного ингибитора БПЭХ – анацетрапиба [31]. Было показано, что у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, ежедневный прием анацетрапиба в течение 8 недель, в присутствии или отсутствии 20 мг аторвастатина, повышал уровень ХС-ЛПВП и апоА-I. При этом уровень ХС-ЛПНП снижался на 40%, а в комбинации с аторвастатином на 70% по сравнению с плацебо. Аналогичные результаты были получены в исследовании III фазы (DEFINE), в котором приняли участие 1623 пациента с высоким риском развития ИБС, получающие лечение статинами. Исследование продолжалось в течение двух лет. Анацетрапиб в дозе 100 мг повышал уровень ХС-ЛПВП на 140%, снижал содержание ХС-ЛПНП примерно на 40%, apoB – на 17% и Lp(a) – на 25%, соответственно. Лечение анацетрапибом продолжительностью два года было безопасным, не наблюдалось клинически важных отклонений в показателях печеночных ферментов, артериального давления, электролитов или других нежелательных явлений [32].

В исследовании REVEAL [33] приняли участие 30 449 пациентов, оценку эффективности и безопасности анацетрапиба исследовали на протяжении 4-х лет. За время лечения не наблюдали побочных эффектов, таких, как снижение когнитивной функции, депрессия, повышение заболеваемости раком или инфекционными болезнями. Повышение артериального давления и снижение скорости фильтрации были не такими значительными по сравнению с предыдущими препаратами. При этом анацетрапиб показал умеренное снижение основных сердечно-сосудистых осложнений (примерно 10%) уже в течение первого года лечения и значительное снижение в течение 4-х лет по сравнению с плацебо. Определить механизм снижения риска основных коронарных событий анацетрапибом в этом испытании не удалось [22]. Некоторые исследователи связывают достигнутые преимущества с сопутствующим снижением ХС-ЛПНП, apoB и Lp(a), чем с повышением ХС-ЛПВП [34]. Кроме того, экспериментально было показано, что анацетрапиб снижает плазменные уровни PCSK9, одного из основных регуляторов рецепторов ЛПНП [22].

Однако, нельзя полностью исключить вклад анацетрапиба в улучшение функциональных свойств ЛПВП. Так, у лиц, получавших анацетрапиб, ЛПВП повышались в 1,5–2 раза ОТХ из макрофагов, перегруженных ХС [23]. Другие ингибиторы БПЭХ, эвациетрапиб и ТА-8995 увеличивали скорость ОТХ на 34% и 50%, соответственно. Отмечено, что при приеме ингибиторов ЛПВП сохраняют свои противовоспалительные и антиоксидантные свойства [3, 22]. Ингибиторы БПЭХ оказались более эффективными в качестве монотерапии, чем при комбинированном использовании со статинами [29]. Как оказалось, использование статинов снижает экспрессию транспортёров ABCA1 и ABCG1 в макрофагах [23].

Важным положительным эффектом при использовании ингибиторов БПЭХ является снижение частоты новых случаев диабета примерно на 10% и улучшение гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа [23]. При комбинировании аторвастатина и торцетрапиба наблюдали не только повышение уровня ХС-ЛПВП и апоА-I в плазме крови, но и снижались концентрации глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина HbA1c и индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) [35]. Механизмы, лежащие в основе положительных эффектов ингибиторов БПЭХ у пациентов с диабетом, недостаточно изучены, предполагают, что они напрямую связаны с повышением уровня ЛПВП [23, 35]. Известно, что ЛПВП обладают потенциальными противодиабетическими свойствами: увеличивают поглощение глюкозы скелетными мышцами, стимулируют синтез и секрецию инсулина b-клетками поджелудочной железы; улучшают дисфункцию островков с помощью ингибирования апоптоза b-клеток [7]. Следовательно, ингибиторы БПЭХ могут предотвращать продиабетогенное действие статинов и ниацина [36].

Таким образом, дальнейшее изучение и восстановление функциональных свойств ЛПВП при помощи ингибирования БПЭХ оправдано. Дальнейшая разработка ингибиторов БПЭХ продолжается, в том числе, с помощью фармакогеномного подхода.

Реконструированные ЛПВП. Прямое увеличение концентрации апоА-I с низким содержанием липидов в крови, представляет собой наиболее проверенное терапевтическое средство, связанное с антиатерогенным по-

тенциалом ЛПВП. Влияние фосфолипидных комплексов апоА-I с низким содержанием липидов, так называемых реконструированные ЛПВП (рЛПВП), ранее были изучены в экспериментальных моделях на животных. Трансгенное увеличение апоА-I или внутривенное введение рЛПВП способствовали усилению ОТХ из макрофагов и выраженной регрессии атеросклероза у мышей и кроликов [3,37,38].

Одним из первых рЛПВП изучали влияние препарата CSL-111, представляющего собой комплекс нативного апоА-I с соевым лецитином. Использование ВСУЗИ у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий нижних конечностей выявило, что даже однократное внутривенное введение препарата (80 мг/кг в течение 4 ч) через 5–7 дней приводит к значительному снижению ХС, размеров макрофагов и медиаторов воспаления (VCAM-1) в бляшках [39]. Хотя исследование включало только небольшое количество участников ($n=20$), результат подтверждал кардиопротективный эффект ЛПВП и явился мощным стимулом для проведения большего количества исследований. Было доложено о благоприятном действии четырёх еженедельных инфузий CSL-111 в дозе 40 мг/кг у пациентов ($n=111$) с коронарным атеросклерозом. Хотя введение CSL-111 не приводило к статистически значимому уменьшению объёма атеромы, но значительно улучшало показатели состава бляшек по оценке ВСУЗИ [34,40]. Статистически значимое уменьшение объёма атеромы по сравнению с исходным уровнем было продемонстрировано у 145 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) при действии четырёх еженедельных инфузий CSL-111 по 40 или 80 мг/кг (исследование ERASE). Для сравнения: суточные дозы правастатина 40 мг или 40–80 мг ловастатина в течение двух лет замедляли прогрессирование коронарного атеросклероза по оценке ВСУЗИ в той же степени, что и через 4 недели лечения CSL-111 [8]. У больных после атеротромботического инсульта или острого инфаркта миокарда было описано снижение уровня или невозможность мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), что ассоциировалось с рецидивом сердечно-сосудистых осложнений и повышением смертности [41]. У пациентов с ОКС четыре еженедельные инфузии по 40 мг/кг CSL-111 значительно увеличивали количество ЭПК, экспрессирующих CD34⁺; снижали апоптоз прогениторных клеток и повышали миграцию клеток из костного мозга в места повреждения сосудов, что приводило к восстановлению эндотелия и неоваскуляризации [42].

В настоящее время проводятся клинические исследования усовершенствованной формулы CSL-111, так называемой CSL-112. В плацебо-контролируемом исследовании фазы 2b было показано, что пациенты с острым инфарктом миокарда хорошо переносят 4 еженедельные внутривенные инфузии CSL112, не отмечалось значительных изменений функции печени или почек. CSL112 при введении в кровь подвергается ремоделированию, которое включает временное их слияние с эндогенными ЛПВП и быстрое расщепление с образованием множества пре- β 1-ЛПВП частиц, содержащих апоА-I с низким содержанием липидов. В группе, получавшей CSL112, наблюдалось увеличение уровня пре- β 1-ЛПВП в 17 раз через два часа после введения препарата, при этом ёмкость ОТХ увеличивалась в 2–3 раза [43]. У пациентов со стабильным атеросклерозом внутривенное введение CSL-112 в четыре раза увеличивало ABCA1-опосредованный отток ХС [44].

Компанией “Cerenis Therapeutics” предложены рЛПВП (CER-001), представляющие собой модифицированные, отрицательно заряженные липопротеиновые частицы, содержащие рекомбинантный человеческий апоА-I и природные фосфолипиды (97% сфингомиелин и 3% дипальмитоилфосфатидилглицерин, в молярном соотношении 32,3:1). Частицы CER-001 синтезируются с тем же отрицательным зарядом, что и нативные пре- β -ЛПВП. Это предотвращает слияние частиц и способствует более быстрой и устойчивой мобилизации ХС из атеросклеротической бляшки [45]. У мышей (-LDL-R), находящихся на диете с высоким содержанием ХС, CER-001 способствовал усилению ОТХ [46]. У пациентов с семейной гипо- α -липопротеинемией терапия CER-001 привела не только к увеличению содержания ХС-ЛПВП, но и ускорила отток ХС, что приводило к увеличению его выведения с калом. Кроме того, было обнаружено значительное снижение активности воспаления в аортальных и каротидных бляшках, уменьшение толщины сосудистой стенки атеросклеротических артерий [47]. Аналогичный эффект был получен у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [48]. Препарат CER-001 был протестирован с помощью магнитно-резонансной томографии сонных артерий у 23 пациентов с генетическими мутациями по LDL-R, apoB, PCSK9. Кроме увеличения уровня апоА-I после инфузий CER-001 наблюдали уменьшение размеров бляшки [48].

У здоровых добровольцев шесть еженедельных инфузий CER-001 в дозе 3 мг/кг способствовали увеличению содержания ХС в циркулирующих частицах ЛПВП, а у пациентов с ОКС приводили к снижению общего объёма атеромы по сравнению с плацебо [49]. В другом исследовании, введение CER-001 (10 еженедельных инъекций CER-001 по 3 мг/кг) пациентам с ОКС не выявило статистической значимости в уменьшении объёма атеросклеротической бляшки по сравнению с плацебо по данным ВСУЗИ [50]. Однако анализ, проведенный с акцентом на анатомически подобранные артериальные сегменты с подходящим качеством изображения, продемонстрировал регрессию атеромы (-6.28 против -3.63 мм³) [45]. Более благоприятное воздействие на состав или регрессию бляшек оказывали инфузии CER-001 у пациентов с ОКС с базовым процентным объёмом атеромы больше 30% по данным ВСУЗИ [51].

Недавно была апробирована новая форма рЛПВП, названная тетраанектин-апоА-I (ТН-апоА-I), созданная путем слияния трёх молекул апоА-I с доменом белка тетраанектина человека. В качестве фосфолипидов были выбраны 1-пальмитоил-2-олеил-фосфатидилхолин и 1,2-дипальмитоил-фосфатидилхолин в различных соотношениях. ТН-апоА-I не фильтруется клубочками и, следовательно, имеет более длительный период полувыведения, что потенциально повышает его эффективность. Показано, что ТН-апоА-I стимулирует ОТХ, активирует ЛХАТ и оказывает противовоспалительный эффект [37]. У кроликов даже однократная внутривенная инфузия ТН-апоА-I способствовала стабилизации атеросклеротических поражений за счёт значительного снижения миграции моноцитов и содержания макрофагов в бляшках сонных артерий. Умеренная регрессия атеросклеротических поражений также была достигнута при использовании пяти инфузий ТН-апоА-I в разных дозах (8, 40 и 100 мг/кг). Для сравнения, подобный эффект оказывают статины после их приёма в высоких дозах в течение 18–24 месяцев. Количественная оценка ОТХ образцов плазмы кро-

ликов, проводимая на линии мышинных макрофагов J774, показала, что ТН-апоА-I вызывают заметное увеличение оттока ХС через ABCA1-опосредованный путь. Кроме того, введение рЛПВП значительно снижало 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), который подавляет активацию ядерного фактора кВ (NF-кВ) и снижает уровень белка VCAM-1 в эндотелиальных клетках [52]. Механизм ингибирования воспаления в эндотелиальных клетках представлен на рис.2 (адаптировано из [52]), рЛПВП увеличивают экспрессию белка DHCR24, что приводит к активации PI3K/Akt сигнального пути и индукции гемоксигеназы-1 (HO-1), нейтрализующей активные формы кислорода (АФК).

Большой интерес представляют рЛПВП, содержащие апоА-I *Milano*, который отличается от апоА-I дикого типа заменой аминокислоты аргинин на цистеин 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 (0,26-0,52 ммоль/л). Комплекс апоА-I *Milano*

с фосфолипидом (1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин) известен как ETC-216 [53]. Внутривенное введение ETC-216 приводило к значительному снижению содержания липидов в атероматозной бляшке и вызывало быструю и значительную регрессию атеросклероза у кроликов и мышей [8]. Ввиду эффективности рЛПВП с апоА-I *Milano* было высказано предположение, что его разработка может быть ключевым фактором в терапии ИБС. В связи с этим изучали препарат MDCO-216 – стандартизированный рЛПВП, содержащий рекомбинантный апоА-I *Milano*, в качестве фосфолипидной основы – димиристоилфосфатидилхолин (DMCO). Внутривенное введение пяти еженедельных инфузий MDCO-216 (он же ETC-216) в дозе 15 мг/кг пациентам ($n=123$) с ОКС приводило к значительному снижению объема атеромы и средней максимальной толщины коронарных сосудов по данным ВСУЗИ [8, 54]. В некоторых исследованиях, проведенных в больницах Канады и Европы, введение стандартизированного рЛПВП, содержащего апоА-I *Milano* (MDCO-216) у пациентов с ОКС, не приводило к регрессии атеросклеротических бляшек и выраженному положительному эффекту на снижение риска ССЗ [50].

Успешной оказалась генная терапия с использованием рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора (rAAV), экспрессирующего апоА-I *Milano*. У апоА-I/

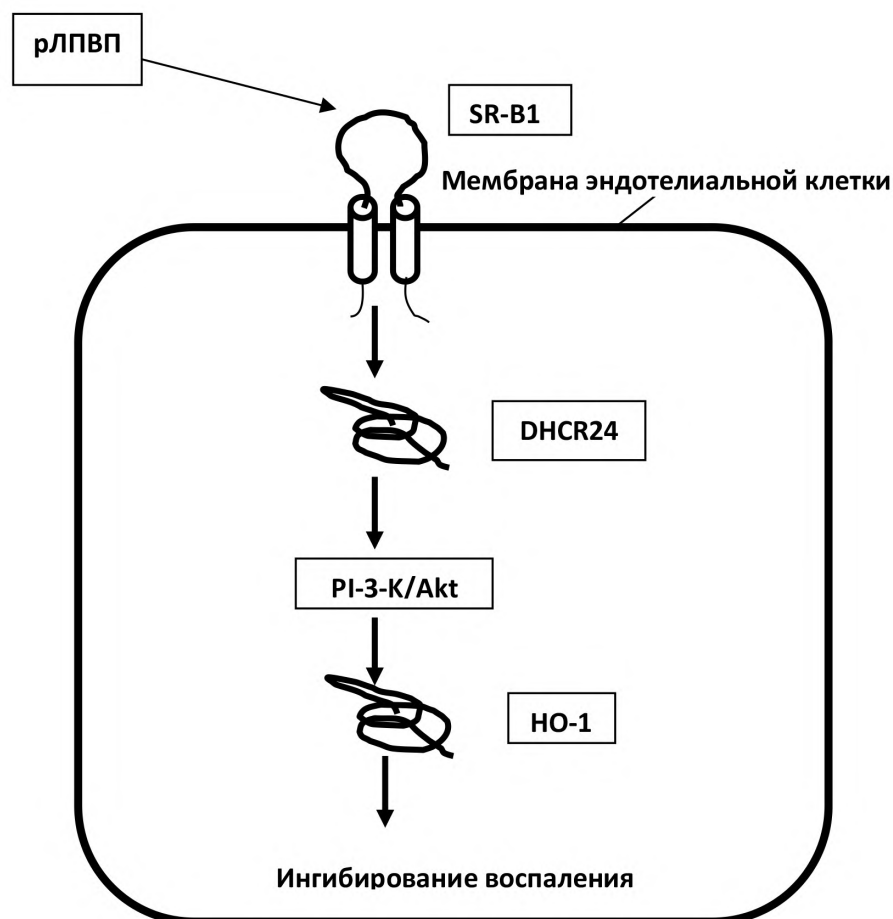


Рис. 2. Механизм участия рЛПВП в активации сигнальных путей, приводящих к ингибированию воспаления в стенке сосудов (адаптировано из [52]).

PI-3-K – фосфатидилинозитол-3-киназа; Akt – Akt-киназа или протеинкиназа B.

апоЕ – нокаутных мышей при использовании диеты с высоким содержанием ХС в течение 20 нед после однократной инъекции гAAV наблюдали значительную регрессию атероматозных бляшек по всей аорте, в синусах аорты и брахиоцефальных артериях по сравнению с мышами контрольной группы с пустым вектором, или мышами, получавшими гипохлипидемическую диету. Было показано, что если снижение ХС, опосредованное диетой, способно остановить прогрессирование атеросклероза, то генная терапия гAAV 8 вызывает его регресс [55].

Другой подход к генной терапии заключался в трансдукции хелпер-зависимого аденовирусного вектора, экспрессирующего апоА-I (HdAd apoA-I), в эндотелиальные клетки артерий. Через 24 недели у кроликов, находящихся на диете с высоким содержанием жира, в обработанных с HdAd apoA-I сонных артериях объем поражения интимы сосудов был на 30% меньше, наблюдалось значительное снижение макрофагов и маркеров воспаления (VCAM-I, ICAM-1, MCP-1 и TNF-a) по сравнению с артериями, получавшими пустой вектор [56]. Кроме того, сообщалось, что наряду с повышением концентрации апоА-I, происходила одновременная сверхэкспрессия транспортера ABCA1, которая повышала отток ХС [57]. Использование аденовирусного рекомбинантного апоА-I *Milano*, введенного с помощью переноса генов в стенку артерий или его иммобилизация на поверхности стента в экспериментальных моделях подавляла образование новых очагов атеромы, агрегацию тромбоцитов, снижала воспаление и риск развития

тромбоза при стентировании сосуда [8]. Эти программы продолжают проходить клинические испытания.

Пептиды-миметики апоА-I. Пептиды-миметики apoA-I представляют собой искусственно синтезированные пептиды, которые обладают биологическими свойствами нативного apoA-I. Среди пептидов-миметиков наиболее изученным и эффективным препаратом является D-4F, состоящий из 18 аминокислот, включая 4 остатка фенилаланина (F). Данный пептид не разрушается пищеварительными ферментами и способен проникать в плазму при пероральном приеме [58,59]. Показано, что D-4F проявляет антиатерогенные эффекты, подобно нативным ЛПВП: ускоряет образование пре-β-ЛПВП, повышает ОТХ, увеличивает экспрессию эндотелиальной синтазы NO (eNOS) и продукцию NO, подавляет развитие окислительного стресса. Механизм антиоксидантного действия D-4F связан с экспрессией индуцибельного фермента HO-1, который нейтрализует АФК, образованные NADPH-оксидазой под влиянием окисленных ЛПНП (ок-ЛПНП). Активация данного сигнального пути предотвращает воспаление и апоптоз в эндотелиальных клетках и способствует восстановлению эндотелия. D-4F, ингибируя экспрессию молекул адгезии и хемотаксический фактор моноцитов-1 (MCP-1), способствует миграции и репарации эндотелиальных клеток [60]. Механизм действия D-4F представлен на рис. 3. (адаптировано из [60]).

Окисленные ЛПНП (ок-ЛПНП), проникая через рецептор окЛПНП (LOX-1) в эндотелиальную клетку, ак-

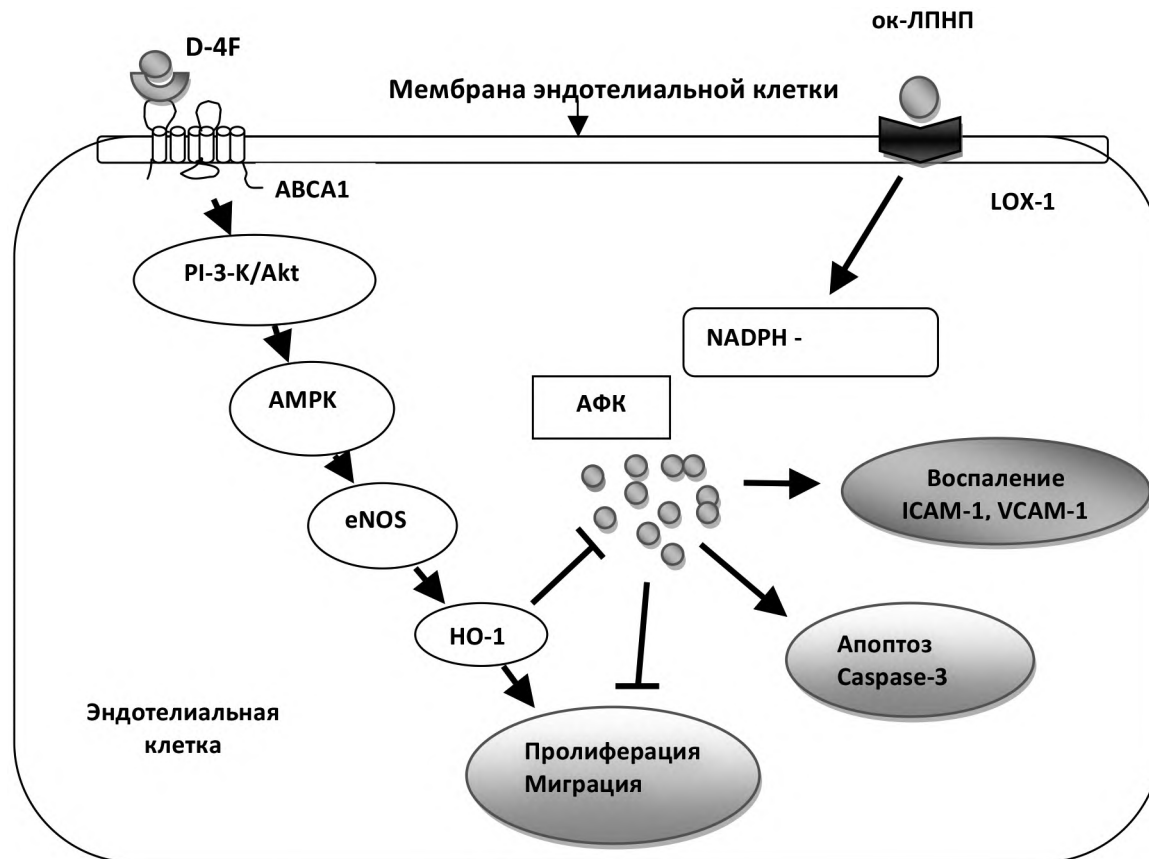


Рис.3. Механизм защитного действия синтетического миметика апоА-I (D-4F) в эндотелиальной клетке (адаптировано [60]).
Объяснение в тексте.

тивируют NADH-оксидазу, основной источник генерации АФК, что приводит к воспалению, усиливает апоптоз, снижает процессы регенерации и пролиферации. Пептид-миметик апоА-I, оказывая своё действие через транспортер ABCA1, активирует сигнальные пути PI-3-K/Akt, AMP-активируемую протеинкиназу (AMPK) и увеличивает экспрессию eNOS и продукцию NO. Последний активирует экспрессию фермента HO-1, который способствует пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, предотвращает воспаление и апоптоз, что в итоге способствует восстановлению функций эндотелия. Кроме того, HO-1 обладает кардиопротекторным действием [60].

В экспериментальных исследованиях было показано, что у крыс в мышинной модели инфаркта миокарда, D-4F снижал уровень общего ХС, ХС-ЛПНП, триглицеридов, повышал уровень ХС-ЛПВП. При этом уменьшилась площадь ишемии миокарда, был минимизирован почечный и сердечный апоптоз, сберегались митохондрии, наблюдалось усиление процессов неоваскуляризации. Таким образом, D-4F предотвращал сердечную и почечную дисфункцию после инфаркта миокарда [61].

D-4F ингибировал эпителиально-мезенхимальный переход, индуцированный трансформирующим фактором роста b1 (TGF-b1) в человеческой линии альвеолярных эпителиальных клеток II типа A549 [62]. D-4F значительно снижает онкогенность миелоидных супрессорных клеток, подавляя их дифференцировку и препятствуя накоплению в селезенке и опухолевой ткани мыши, что приводило к снижению производства АФК и H₂O₂ этими клетками и увеличению пролиферации Т-клеток, секреции интерферона γ [63]. Доклинические исследования предполагают, что миметики апоА-I могут служить новым безопасным, терапевтическим средством для лечения ряда онкологических заболеваний [64].

RVX-208, также 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 [65]. У африканских зеленых обезьян, получавших RVX-208 в течение двух месяцев, в сыворотке крови повышался уровень апоА-I и ЛПВП на 57 и 92%, соответственно. При этом инкубация макрофагов в присутствии сыворотки крови этих животных усиливала ОТХ [66]. Результаты клинического исследования Ib/IIa фазы демонстрируют безопасность и хорошую переносимость RVX-208. К сожалению, у пациентов с ИБС, в отличие от обезьян, не выявлено значительного увеличения уровня апоА-I даже при назначении высокой дозы RVX-208. Кроме того, высокие дозы препарата повышали уровень сывороточных трансаминаз в три раза. Обнадёживающим результатом в данном исследовании было обнаруженное улучшение ОТХ (примерно на 20%) за счет ускоренного созревания ЛПВП [67].

Таким образом, повышение уровня апоА-I при внутривенном введении рЛПВП или пептидов-миметиков оказывает положительное влияние на ОТХ, функции эндотелия и регрессию атеросклеротической бляшки. Предполагается, что улучшение функций эндотелия под

влиянием апоА-I происходит через активацию внутриклеточных сигнальных путей, связанных с регуляцией воспалительного ответа и апоптоза.

Заключение. Установлено, что реконструированные ЛПВП и апоА-I обладают мощным атеропротекторным действием: уменьшают размер атеромы, снижают количество маркеров воспаления сосудистой стенки, увеличивают ОТХ. Однако до сих пор остаются спорные и нерешенные вопросы в отношении клинического использования рекомбинантных белков. Так, использование апоА-I ограничено из-за большой молекулярной массы белка, его дорогостоящего производства и требований к очистке. В этом отношении генная терапия может представлять собой альтернативный подход для восстановления нормального уровня апоА-I в плазме крови.

Исследованиями последних лет показано, что в патогенезе атеросклеротических поражений сосудов значительная роль принадлежит дисфункциональным ЛПВП, которые в процессе модификации теряют свои антиатерогенные, антиоксидантные и противовоспалительные свойства. В связи с этим, актуальной задачей является разработка средств, эффективно восстанавливающих функциональные свойства ЛПВП. При этом в качестве одного из ключевых критериев функциональности ЛПВП предлагается определять эффективность ЛПВП осуществлять отток ХС из макрофагов.

Недавно на экспериментальной модели атеросклероза было продемонстрировано, что эффективность защитного действия рекомбинантного апоА-I существенно зависит от стадии развития атеросклероза. Оказалось, что атеропротекторные эффекты апоА-I проявляются при его введении животным только на ранней стадии атерогенеза [68]. По мнению авторов, экспериментальные результаты позволяют объяснить отсутствие выраженных эффектов рекомбинантного ЛПВП/апоА-I при клинических испытаниях на пожилых пациентах с прогрессирующим атеросклеротическим заболеванием.

Таким образом, инфузионная терапия с использованием реконструированных ЛПВП и/или апоА-I-миметиков может стать эффективным способом лечения сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных накоплением ХС в сосудистой стенке. Однако, для оценки безопасности и эффективности этих подходов необходимы дополнительные клинические испытания.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-6, 8,9, 12-19, 22-68
см. REFERENCES)

- Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Антидиабетическая роль липопротеинов высокой плотности. *Биомедицинская химия*. 2018; 64(6): 463-71. DOI: 10.18097/BVMC20186406463.
- Перова Н.В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Ч. II. Липопротеины высокой плотности: структура, состав, физико-химические и физиологические антиатерогенные свойства, их механизмы и маркеры (обзор литературы). *Профилактическая медицина*. 2017; 20 (4): 37-44. DOI: 10.17116/profmed201720437-44.
- Торховская Т.И., Кудинов В.А., Захарова Т.С., Маркин С.С. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности: роль в атерогенезе и потенциальные мишени для фосфолипидной терапии. *Кардиология*. 2018; 58(3): 73-83. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10101.
- Метельская В.А. Функциональная многогранность липопротеинов высокой плотности: поиск золотой середины. *Атеросклероз*. 2021; 17(2): 61-71. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-2-61-71.
- Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Терапевтические подходы к восстановлению антиатерогенной функции липопротеинов высо-

кой плотности. *Якутский медицинский журнал*. 2021; 75(3): 98-103. DOI: 10.25789/YMJ.2021.75.25.

REFERENCES

1. Kajani S., Curley S., McGillicuddy F.C. Unravelling HDL-Looking beyond the cholesterol surface to the quality within. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(7): E1971. DOI: 10.3390/ijms19071971.
2. 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.
3. Barter P.J., Rye K.A. Targeting High-density Lipoproteins to Reduce Cardiovascular Risk: What Is the Evidence? *Clin Ther.* 2015; 37(12): 2716-2731. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.07.021.
4. Brites F., Martin M., Guillas I., Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin.* 2017; 8: 66-77. DOI:10.1016/j.bbaci.2017.07.002.
5. Soran H., Schofield J.D., Durrington P.N. Antioxidant properties of HDL. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 222. DOI: 10.3389/fphar.2015.00222.
6. Hou L., Tang S., Wu B.J., Ong K.L., Westerterp M., Barter P.J. et al. Apolipoprotein A-I improves pancreatic β -cell function independent of the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1. *FASEB J.* 2019; 33(7): 8479-89. DOI: 10.1096/fj.201802512RR.
7. Poteryaeva O.N., Usynin I.F. Antidiabetic role of high density lipoproteins. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2019; 13(2): 113-21. DOI: 10.1134/S1990750819020070. (in Russian)
8. Sirtori C.R., Ruscica M., Calabresi L., Chiesa G., Giovannoni R., Badimon J.J. HDL therapy today: from atherosclerosis, to stent compatibility to heart failure. *Ann. Med.* 2019; 51(7-8): 345-59. DOI: 10.1080/07853890.2019.1694695. Review.
9. Karalis I., Jukema J.W. HDL mimetics infusion and regression of atherosclerosis: is it still considered a valid therapeutic option? *Curr. Cardiol. Rep.* 2018; 20(8): 66. DOI: 10.1007/s11886-018-1004-9.
10. Perova N.V. Atheromarkers of high-density lipoproteins. Part II. High-density lipoproteins: structure, composition, physicochemical and physiological, antiatherogenic properties, their mechanisms and markers (review of literature). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2017; 20(4): 37-44. DOI: 10.17116/profmed201720347-54. (in Russian)
11. Torkhovskaya T.I., Kudinov V.A., Zakharova T.S., Markin S.S. Dysfunctional high-density lipoproteins: role in atherogenesis and potential targets for phospholipid therapy. *Kardiologiya.* 2018; 58(3):73-83. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10101. (in Russian)
12. Ossoli A., Simonelli S., Varrenti M., Morici N., Oliva F., Stucchi M. et al. Recombinant LCAT (Lecithin:Cholesterol Acyltransferase) rescues defective HDL (High-Density Lipoprotein)-mediated endothelial protection in acute coronary syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39(5): 915-24. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311987.
13. Rosenson R.S., Brewer H.B., Ansell B.J., Barter P., Chapman M.J., Heinecke J.W. et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13(1): 48-60. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.124.
14. Hwang Y.-C., Ahn H.-Y., Park S.-W., Park C.-Y. Association of HDL-C and apolipoprotein A-I with the risk of type 2 diabetes in subjects with impaired fasting glucose. *Eur. J. Endocrin.* 2014; 171: 137-42. DOI: 10.1530/EJE-14-0195.
15. Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur. Heart J.* 2017; 38(32): 2478-86. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx163.
16. Gille A., D'Andrea D., Tortorici M.A., Hartel G., Wright S.D. 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): 953-63. DOI: 10.1161/atvbaha.118.310538.
17. Allard-Ratick M.P., Kindya B.R., Khambhati J., Engels M.C., Sandesara P.B., Rosenson R.S. et al. HDL: fact, fiction, or function? HDL cholesterol and cardiovascular risk. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019; 123(10): 1736-7. DOI: 10.1177/2047487319848214.
18. Marques L.R., Diniz T.A., Antunes B.M., Rossi F.E., Capurro E.C., Lira F.S. et al. 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.
19. Kosmas C.E., Martinez I., Sourlas A., Kyriaki V., Bouza K.V., Campos F.N. et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs in Context.* 2018; 7: 212525. DOI: 10.7573/dic.212525.
20. Metel'skaya V.A. Functional diversity of high-density lipoproteins: finding the golden mean. *Atheroscler.* 2021; 17(2): 61-71. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-2-61-71. (in Russian)
21. Poteryaeva O.N., Usynin I.F. Therapeutic approaches to restoring the antiatherogenic function of high density lipoproteins. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal.* 2021. 75(3): 98-103. DOI: 10.25789/YMJ.2021.75.25. (in Russian)
22. Ferri N., Corsini A., Sirtori C.R., Ruscica M. Present therapeutic role of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Pharmacol. Res.* 2018; 128: 29-41. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.12.028.
23. Tall A.R., Rader D.J. Trials and tribulations of CETP inhibitors. *Circ. Res.* 2018; 122(1): 106-12. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311978.
24. Barter P., Genest J. HDL cholesterol and ASCVD risk stratification: A debate. *Atherosclerosis.* 2019; 283:7-12. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.001.
25. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S.M., Kastelein J.J.P., Komajda M. et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(21): 2109-22. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628.
26. Bagdade J., Barter P., Quiroga C., Alaupovic P. Effects of torcetrapib and statin treatment on apoC-III and apoprotein-defined lipoprotein subclasses (from the ILLUMINATE Trial). *Am. J. Cardiol.* 2017; 119(11): 1753-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.049.
27. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., Ballantyne C.M., Barter P.J., Brumm J. et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(22): 2089-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797.
28. Tardif J.-C., Rhoads D., Rheume E., Dube M.-P. CETP: Pharmacogenomics-Based Response to the CETP Inhibitor Dalcetrapib. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37(3): 396-400. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307122.
29. Nicholls S.J., Ruotolo G., Brewer H.B., Kane J.P., Wang M.D., Krueger K.A. et al. Cholesterol efflux capacity and pre-beta-1 HDL concentrations are increased in dyslipidemic patients treated with evacetrapib. *JACC.* 2015; 66: 2201-10. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.013.
30. Lincoff A.M., Nicholls S.J., Riesmeyer J.S., Barter P.J., Brewer H.B., Fox K.A.A. et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(20): 1933-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1609581.
31. Bloomfield D., Carlson G.L., Sapre A., Tribble D., McKenney J.M., Littlejohn T.W. et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am. Heart J.* 2009; 157(2): 352-60. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.09.022.
32. Gotto A.M., Kher Jr., U., Chatterjee M.S., Liu Y., Li X.S., Vaidya S. et al. Lipids, safety parameters, and drug concentrations after an additional 2 years of treatment with anacetrapib in the DEFINE study. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2014; 19(6): 543-9. DOI: 10.1177/1074248414529621.
33. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L., Hopewell J.C., Chen F., Wallendszus K., Stevens W., Collins R. et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(13): 1217-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1706444.
34. Di Bartolo B.A., Nicholls S.J. Anacetrapib as a potential cardioprotective strategy. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2017; 11:3497-502. DOI: 10.2147/DDDT.S114104.
35. Barter P.J., Cochran B.J., Rye K.A. CETP inhibition, statins and diabetes. *Atherosclerosis.* 2018; 278: 143-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.033.
36. Masson W., Lobo M., Siniawski D., Huerin M., Molinero G., Valero R. et al. Therapy with cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors and diabetes risk. *Diabetes Metab.* 2018; 44(6): 508-13. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.02.005.
37. Parolini C., Adorni M.P., Busnelli M., Manzini S., Cipollari E., Favari E. et al. Can infusions of large synthetic HDL containing trimeric apoA-I stabilize atherosclerotic plaques in hypercholester-

- olemic rabbits. *J. Cardiol.* 2019; 35(10): 1400-8. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.05.033.
38. 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: 55-9. DOI: 10.1016/j.cca.2020.02.025.
39. Shaw J.A., Bobik A., Murphy A., Kanellakis P., Blombery P., Mukhamedova N. et al. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaque. *Circ. Res.* 2008; 103(10): 1084-91. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.182063.
40. Tardif J.C., Gregoire J., L'Allier P.L., Ibrahim R., Lesperance J., Heironen T.M. et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 297(15): 1675-82. DOI: 10.1001/jama.297.15.jpc70004.
41. Cuadrado-Godia E., Regueiro A., Nunez J., Diaz-Ricard M., Novella S., Oliveras A. et al. Endothelial progenitor cells predict cardiovascular events after atherothrombotic stroke and acute myocardial infarction. A PROCELL Substudy. *PLOS ONE.* 2015; 10(9): e0132415. DOI: 10.1371/journal.pone.0132415.
42. Gebhard C., Rheume E., Berry C., Brand G., Kernaleguen A.E., Theberge-Julien G. 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.
43. Gibson M.C., Korjian S., Tricoci P., Daaboul Y., Yee M., Jain P. et al. Safety and tolerability of CSL112, a reconstituted, infusible, plasma-derived apolipoprotein A-I, after acute myocardial infarction: The AEGIS-I Trial (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes I). *Circulation.* 2016; 134(24): 1918-30. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)30706-X.
44. Gille A., D'Andrea D., Tortorici M.A., Hartel G., Wright S.D. 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): 953-63. DOI:10.1161/atvbaha.118.310538.
45. Andrews J., Jansan A., Nguyen T., Pisaniello A.D., Scherer D.J., Kastelein J.J. et al. Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2017; 7(1): 45-51. DOI: 10.21037/cdt.2017.01.01.
46. Tardy C., Goffinet M., Boubekur N., Cholez G., Ackermann R., Sy G. 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.
47. Koote R.S., Smits L.P., van der Valk F.M., Dasseux J-L., Keyserling C., Barbaras R. 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(3): 703-12. DOI: 10.1194/jlr.M055665.
48. Hovingh G.K., Smits L.P., Stefanutti C., Soran H., Kwok S., De Graaf J. et al. The effect of an apolipoprotein A-I-containing high-density lipoproteinmimetic 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(5): 736-42.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.01.008.
49. Tardif J.-C., Ballantyne C.M., Barter P., Dasseux J.-L., Fayad Z.A., Guertin M.-C. 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): 3277-86. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu171.
50. Nicholls S.J., Andrews J., Kastelein J.J.P., Merkely B., Nissen S.E., Ray K.K. 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): 815-22. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2121.
51. Kataoka Y., Andrews J., Duong M., Nguyen T., Schwarz N., Fendler J. 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(3): 252-63. DOI: 10.21037/cdt.2017.02.01.
52. Rye K-A., Barter P.J. Cardioprotective functions of HDLs. *J. Lipid Res.* 2013; 55(2): 168-79. DOI: 10.1194/jlr.R039297.
53. Takata K., Di Bartolo B.A., Nicholls S.J. High-density lipoprotein infusions. *Cardiol Clin.* 2018; 36(2): 311-5. DOI:10.1016/j.ccl.2017.12.012.
54. Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Cooper C.J., Yasin M. 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.
55. Wang L., Tian F., Arias A., Yang M., Sharifi B.G., Shah P.K. Comparative effects of diet-induced lipid lowering versus lipid lowering along with apoA-I Milano gene therapy on regression of atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016; 21(3): 320-8. DOI: 10.1177/1074248415610216.
56. Wacker B.K., Dronadula N., Bi L., Stamatikos A., Dichek D.A. Apo A-I (Apolipoprotein A-I) vascular gene therapy provides durable protection against atherosclerosis in hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38(1): 206-17. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309565.
57. Stamatikos A., Dronadula N., Ng P., Palmer D., Knight E., Wacker B.K. et al. ABCA1 overexpression in endothelial cells in vitro enhances apoAI-mediated cholesterol efflux and decreases inflammation. *Hum. Gene Ther.* 2019; 30(2): 236-348. DOI: 10.1089/hum.2018.120.
58. Dunbar R.L., Movva R., Bloedon L.T., Duffy D., Norris R.B., Navab M. 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: 455-69. DOI: 10.1111/cts.12487.
59. Xu W., Qian M., Huang C., Cui P., Li W., Du Q. 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.
60. Liu D., Ding Z., Wu M., Xu W., Qian M., Du Q. 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. *JMCC.* 2017; 105: 77-88. DOI:10.1016/j.jmcc.2017.01.017.
61. Moreira R.S., Irigoyen M.C., Capcha J.M.C., Sanches T.R., Gutierrez P.S., Garnica M.R. et al. Synthetic apolipoprotein A-I mimetic peptide 4F protects hearts and kidneys after myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2020; 318(3): R529-R544. DOI: 10.1152/ajpregu.00185.2019.
62. You J., Wang J., Xie L., Zhu C., Xiong, J. D-4F, an apolipoprotein A-I mimetic, inhibits TGF- β 1 induced epithelial-mesenchymal transition in human alveolar epithelial cell. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2016; 68(9): 533-41. DOI: 10.1016/j.etp.2016.07.005.
63. Peng M., Zhang Q., Liu Y., Guo X., Ju J., Xu L. et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide L-4F suppresses granulocytic-myeloid-derived suppressor cells in mouse pancreatic cancer. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 576. DOI: 10.3389/fphar.2020.00576.
64. Delk S.C., Chattopadhyay A., Escola-Gil J.C., Fogelman A.M., Reddy S.T. Apolipoprotein mimetics in cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2021; 73:158-68. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.11.002.
65. Nikolic D., Rizzo M., Mikhailidis D.P., Wong N.C., Banach M. An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2015; 24(10): 1389-98. DOI: 10.1517/13543784.2015.1083010.
66. Bailey D., Jahagirdar R., Gordon A., Hafiane A., Campbell S., Chatur S. 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: 2580-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.035.
67. Nicholls S.J., Puri R., Wolski K., Ballantyne C.M., Barter P.J., Brewer H.B. 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.
68. Morton J., Bao S., Vanags L.Z., Tsatralis T., Ridiandries A., Siu C.W. et al. Strikingly different atheroprotective effects of apolipoprotein A-I in early- versus late-stage atherosclerosis. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2018; 3(2): 187-99. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.11.004.