

# ЛВП-терапия — терапевтические подходы к коррекции дисфункций липопротеидов высокой плотности\*

Свиридов Д.Д., Карагодин В.П., Орехова В.А., Мельниченко А.А., Орехов А.Н.

ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН,  
Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Институт атеросклероза: Россия, 143025, Москва, Инновационный Центр Сколково, ул. Новая, д. 100

*В обзоре обсуждены перспективные терапевтические подходы, способствующие повышению уровня ЛВП в крови с целью торможения развития атеросклероза. Рассмотрены механизмы действия и эффективность наиболее часто используемых и создаваемых с этой целью препаратов. Предполагается, что разработка новых возможностей стимулирования образования этой фракции липопротеидов способна снизить тяжесть сердечно-сосудистых патологий. Усиливается внимание к способности охарактеризовать функциональность ЛВП с учетом их гетерогенности. Изложенные данные позволяют считать наиболее вероятным применение более одного терапевтического подхода для успешного повышения содержания ЛВП.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, липопротеиды высокой плотности, холестерин, терапия

## Введение

Несмотря на значительные достижения в снижении факторов риска, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются главной причиной глобального заболеваемости и смертности. При лечении гиперхолестеринемии с помощью статинов в среднем наблюдалось повышение выживаемости на 15–25% за 2 года [1]. Тем не менее, для многих пациентов при лечении статинами результаты терапии сердечно-сосудистых событий не были лучше тех, которые показало применение плацебо [1]. Таким образом, ясно, что требуются альтернативные терапевтические стратегии.

В настоящее время широко признается, что применение лекарств для повышения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП), вероятно, будет полезно для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Эта гипотеза основана на первоначальных данных Фрамингемского исследования, согласно которым ЛВП самостоятельно и обратно коррелируют с сердечно-сосудистыми заболеваниями, т.е. независимо от уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [2]. Широкие лабораторные исследования на моделях *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования выявили множественные кардиопротекторные функции ЛВП. Согласно полученным данным, ЛВП играют важную роль в обратном транспорте холестерина [3], регулируют сосудистый тонус [4], ингибируют воспаление [5] и действуют как антиоксиданты [6], антитромботические [7] и антиапоптотические агенты [8]. В совокупности, увеличение уровня циркулирующих ЛВП является привлекательной терапевтической мишенью. Однако, поскольку метаболический путь ЛВП является сложным, создание новых подходов к ЛВП-терапии может быть достигнуто с определенными проблемами. Метаболизм ЛВП включает в себя ряд молекул, которые имеют различные функции, что также предоставляет целый ряд препятствий. Помимо сложности метаболического пути ЛВП, сложным является состав частицы ЛВП. ЛВП является чрезвычайно динамичной частицей, постоянно развивающейся и в отношении формы, и размера, и молеку-

лярной составляющей, начиная с молекулы обедненной липидами аполипопротеина AI (апоA I), превращаясь в частицы, обогащенные холестерином и белком [9–11]. Кроме того, было также обнаружено, что определенные виды ЛВП имеют специализированные функции и/или различаются по эффективности кардиопротекторного действия [12]. Существует также споры вокруг того, какие рецепторы и транспортеры модулируют эффекты ЛВП, поскольку в некоторых исследованиях на мышах была переоценена роль определенных рецепторов [13–15]. Интересной ситуацией является одинаковое содержание холестерина ЛВП в плазме, но различная эффективность оттока холестерина, опосредованного транспортером ABCA1 (но не ABCG1) [13]. Терапии, которые вызывают повышение ЛВП, начиная с младенческого возраста, могут способствовать созданию лекарственного препарата, который может воспроизводить большинство известных кардиопротекторных функций ЛВП. Однако, если требуется стимулировать конкретные функции ЛВП, то, возможно, лекарства могут быть разработаны для конкретных целей.

Существующие и перспективные ЛВП-терапии могут быть разделены на определенные категории в зависимости от того, как достигается увеличение уровня ЛВП. По существу, уровень ЛВП может повышаться за счет увеличения их продукции, путем их ремоделирования, уменьшения клиренса и прямого введения дополнительных ЛВП в кровоток. К способам повышения эффективности ЛВП относят также те, которые влияют на механизмы эндогенных путей метаболизма, таких, как синтез и липидирование апоA-I, множественные стадии ремоделирования ЛВП, в которых участвуют лецитин-холестерина ацилтрансфераза (LCAT) и белок, переносящий эфиры холестерина (СЕТР), поглощение ЛВП печенью, а также добавление к существующим ЛВП избытка экзогенных ЛВП или предшественников.

Настоящий обзор посвящен обсуждению ряда текущих перспективных терапевтических подходов, повышающих ЛВП, которые в настоящее время используются в

\* Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

клинике и находятся в процессе разработки, в их числе: ниацин, реконструированные ЛВП (рЛВП), пептиды-миметики apoA-I, ингибиторы CETP (CETPi) и агонисты X рецептора печени (LXR).

### Имеющиеся лекарственные средства

Статины, наиболее широко используемые «сердечно-сосудистые» лекарства, бесспорно, повышают ЛВП. Величина эффекта, однако, скромная, механизмы по большей части неизвестны и, самое главное, почти невозможно отделить анти-атерогенное влияние незначительного повышения уровня ЛВП от резкого снижения уровня ЛНП. Представления о «повышающих ЛВП» эффектах статинов представлены в недавнем обзоре [16].

### Ниацин

Никотиновая кислота представляет собой соединение, обладающее способностью множественной модуляции липидного метаболизма. Первые доказательства того, что ниацин может понизить уровень холестерина плазмы, восходят к середине 1950-х годов, когда он применялся в быстрорастворимой форме [17]. Исследованиями с повышением дозы было выявлено, что ниацин может повысить уровень ЛВП до 30%, что делает его наиболее эффективным клиническим средством, имеющимся в настоящее время. Кроме того, ниацин эффективно понижает атерогенные липопротеиды, в том числе липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), ЛНП и Лп(а), на 20% [18]. Механизмы эффектов ниацина сложны, однако идентифицирован его рецептор GPR109A. Этот рецептор экспрессируется в ряде тканей, включая жировую ткань и клетки миелоидного происхождения, такие, как моноциты и макрофаги [19–21]. Открытие GPR109A привело к пониманию того, как ниацин регулирует продукцию атерогенных липопротеидов. Никотиновая кислота может значительно снизить продукцию ЛОНП через 4 часа после приема. Было показано, что ниацин, действующий через этот рецептор, ослабляет липолиз запасаемого триацилглицерина, что приводит к снижению свободных жирных кислот, необходимых для синтеза триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности в печени [19]. Кроме того, мыши, дефицитные по GPR109A, не реагируют на ниацин и, следовательно, фракция липопротеидов очень низкой плотности остается неизменной [19]. Снижение продукции ЛОНП приводит также к уменьшению уровня ЛНП в плазме.

Механизмы, посредством которых ниацин увеличивает уровень ЛВП, находятся в стадии исследования. Тем не менее, есть ряд ключевых путей метаболизма, которые ниацин, как было показано, может модулировать. Так, показано, что ниацин существенно повышает концентрацию apoA-I и ЛВП в плазме у мужчин больных с гиперлипидемией [22]. Увеличение уровня apoA-I плазмы было обусловлено увеличением продукции apoA-I при неизменной скорости катаболизма и уровня apoA-II [22]. Кроме того, было предположено, что ниацин увеличивает уровень ЛВП, подавляя активность CETP [23]. Введение ниацина трансгенным мышам APOE\*3 Leiden, экспрессирующим CETP человека, привело к резкому росту уровня ЛВП в плазме, такой эффект не наблюдался у контрольных мышей, не экспрессирующих CETP. Было также обнаружено, что ниацин дозо-зависимо снижает экспрес-

сию CETP в печени, количество CETP и его активность. В самых высоких дозах ниацина почти полностью подавлял экспрессию CETP и в 2 раза снижал количество CETP и его активность [23]. Однако ниацин или ниацин в комбинации со статинами не оказали влияния на уровень CETP у больных [22]. Таким образом, актуальность выводов, что ниацин для повышения уровня ЛВП необходимо подавление CETP, требует дальнейшего изучения и, возможно, у мышей, экспрессирующих CETP, преувеличено значение этого механизма. Также было показано, что ниацин снижает захват ЛВП печенью. Предполагается, что это происходит в результате обратной регуляции ниацином  $\beta$ -цепи АТФ-синтазы на клеточной поверхности, которая, как было установлено, является печеночным рецептором для ЛВП [24].

Ниацин не только увеличивает ЛВП путем модуляции вышеупомянутых путей, но также влияет на профиль частиц ЛВП. Применение ниацина, как было показано, увеличивает альфа- и пре-альфа мигрирующие частицы [22]. Это может быть результатом ингибирования CETP или ускорения созревания вновь синтезированных apoA-I/pre- $\beta$  ЛВП. Последнее является более вероятным, поскольку в данном исследовании уровень CETP не изменился.

Никотиновая кислота имеет ряд негативных побочных эффектов. Наиболее известные побочные эффекты включают приливы, гепатотоксичность и гипергликемию. Приливы и гепатотоксичности связаны с быстрорастворимой формой ниацина, в то же время формы ниацина медленного растворения легче переносятся, не связаны с гепатотоксичностью, наблюдается лишь небольшое увеличение глюкозы натощак [25–28]. Важно, что негативные эффекты ниацина не имеют отношения к основному фармакологическому действию и являются результатом активности метаболитов в печени. Были разработаны сочетания различных терапий для предотвращения приливов, чтобы сделать применение ниацина более толеранбельным [29–31]. Недавно было обнаружено, что адапторный белок, который участвует в десенсibilизации GPCR,  $\beta$ -аррестин 1, играет важную роль в индукции приливов, вызванных применением ниацина. Удаление  $\beta$ -аррестина 1 привело к уменьшению приливов, в то время как модулирующие эффекты ниацина на липидный обмен не затрагивались [32]. Поскольку воздействие ниацина на липиды не имеет отношения к побочным эффектам и в значительной степени опосредовано GPR109A (не затрагивая  $\beta$ -аррестин 1), разработка лигандов, которые могли бы активизировать GPR109A независимо от  $\beta$ -1 аррестина, представляет большой интерес. GPR109A экспрессируется в ряде тканей и клеток иммунной системы, важно выяснить, где экспрессия этого рецептора наиболее актуальна для атеросклеротических эффектов ниацина.

### Фибраты

Фибраты более известны своей способностью значительно снижать уровень триглицеридов плазмы [33]. Тем не менее, фибраты, как описано ниже, также повышают уровень ЛВП. Применение фибратов может привести к повышению ЛВП, которое, как представляется, зависит от исходного липидного профиля [34]. Механизмы функционирования фибратов полностью не известны, однако ли-

пид-модулирующее воздействие фибратов, как было показано, в значительной степени регулируется с помощью рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR) [35–37]. Модуляция фибратами PPAR, в частности, PPAR $\alpha$  проявляется в ряде генов, участвующих в метаболизме липопротеидов [35, 38]. Следует также отметить, что фибраты неспецифичны для PPAR $\alpha$  и проявляют различные эффекты на активизацию PPAR  $\beta/\delta$  и  $\gamma$  [37].

Механизмы снижения атерогенных липопротеидов хорошо известны. Снижение в плазме крови триглицеридов, как представляется, объясняется увеличением липолиза липопротеидов, обогащенных триглицеридами путем повышения активности липопротеидлипазы [39], однако, поскольку апоС-III подвергается обратной регуляции фибратами, это может привести к увеличению доступности триглицеридов для липопротеидлипазы [40]. Уменьшение уровня триглицеридов в плазме объясняет снижение обмена нейтральных жиров между ЛОНП и ЛВП [41], что является одним из возможных механизмов повышения ЛВП. Фибраты индуцируют захват печеночных жирных кислот и снижение продукции триглицеридов. По сути, захват жирных кислот приводит к активации  $\beta$ -окисления и снижению жирных кислот, а затем снижению продукции триглицеридов [42]. Эффект фибратов по снижению ЛНП объясняется увеличением катаболизма ЛНП. Это опосредуется изменением ЛНП в сторону большего сродства к их печеночным рецепторам [43].

Повышенная регуляция метаболизма ЛВП фибратами осуществляется, по-видимому, через PPAR- $\alpha$ . Фибраты активируют PPAR- $\alpha$ , чтобы индуцировать транскрипцию апоА-I, это связано с взаимодействием PPAR- $\alpha$  с элементом ответа пролифератора пероксисом в области промотора гена апоА-I [44]. Фибраты также могут вызывать увеличение уровня апоА-II [45]. Кроме того, фибраты стимулируют обусловленный ЛВП обратный транспорт холестерина через регуляцию наиболее важного клеточного транспортера человека ABCA1 [14]. И снова, этот процесс зависит от активации PPAR- $\alpha$ , который стыкуется с LXR для индукции транскрипции ABCA1 [46].

Поскольку фибраты назначались в течение ряда лет, стали доступными информативные данные о том, какие подгруппы пациентов лучше реагируют на лечение фибратами. Была проведена клиническая оценка четырех фибратов: клофибрата, гемфиброзила, ципрофибрата и безафибрата [36, 47, 48]. Были получены различные данные для фибратов по эффекту снижения уровня триглицеридов и увеличения ЛВП в зависимости от параметров исходного уровня липидов и типа применяемого фибрата. При углубленном анализе подгрупп в Helsinki Heart Study (HHS), в котором исследовался гемфиброзил, показано, что эффективность была наибольшей только в 10% от общей численности обследованных [49, 50]. Группы, в которых наблюдался лучший эффект, имели исходное соотношение холестерина ЛНП:ЛВП  $>5$  и уровень триглицеридов 2,3 ммоль/л. При этом среднее увеличение ЛВП после 5 лет наблюдения составило 11%, а уровень триглицеридов снизился на 35%, что привело к снижению на 34% сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо [34]. Кроме того, специальный анализ показал, что гемфиброзил был более эффективным у пациентов с избыточным весом с ИМТ  $\geq 26$  кг/м<sup>2</sup> [51]. Было также обнаружено, что гемфиброзил гораздо более эффективен в

снижении сердечно-сосудистых событий у пациентов с триглицеридами  $\geq 200$  мг/дл [52]. Существуют также данные других клинических исследований в поддержку выводов HHS, которые подтверждают, что исходный уровень липидов является хорошим показателем для успешного применения фибратов [34]. Получены важные данные о том, что фибраты могут иметь большой потенциал в лечении пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, что вытекает из результатов HHS. Кроме того, исследования Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) и Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) продемонстрировали большее снижение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с такими заболеваниями [34, 53–55]. Тем не менее, исследование Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) не воспроизвело эти выводы [56]. Увеличение ЛВП в конце исследования составляло лишь 2%, а снижение сердечно-сосудистых осложнений — только 11%. Однако результаты исследования FIELD были в согласии с более ранними исследованиями (HHS, VA-HIT и BIP), показавшими больший эффект на пациентах с более низкими исходным уровнем ЛВП.

Есть много конфузных факторов, которые необходимо учитывать при понимании эффективности и потенциального успеха применения фибратов у определенных групп пациентов. По сравнению с другими лекарствами, повышающими ЛВП (в частности, ниацином), фибраты лишь слегка увеличивают концентрацию ЛВП в плазме. Объяснением низкого роста уровня ЛВП может быть значительный рост гомоцистеина, который подавляет синтез апоА-I в печени [57, 58]. Кроме того, также было отмечено повышение уровня креатинина, маркера почечной дисфункции [59, 60]. В совокупности, повышение концентрации этих молекул может частично уменьшить кардиопротекторные эффекты фибратов. Еще один важный момент необходимо учитывать при назначении фибратов — взаимодействие лекарств. Фибраты, как было показано, взаимодействуют с рядом лекарственных препаратов, в том числе с пероральным гипергликемическим агентом варфарином и, самое главное, со статинами. Действительно, взаимодействие со статинами может привести к повышению риска изнашивания мышц, мышечной миопатии, мышечной боли, слабости, мышечно-скелетные болям, миозиту [61]. Тем не менее, даже в свете этих нежелательных эффектов, фибраты при использовании в надлежащих условиях, как было показано, приводят к вполне благоприятным результатам.

Имеются другие агонисты PPAR, которые показали многообещающие результаты в доклинических и клинических исследованиях, но пока не относятся к «применяемой терапии» для лечения дефицита ЛВП. Они включают тиазолидиндионы, в том числе пиоглитазон и розиглитазон, лекарства, которые используются для лечения диабета 2 типа [62]. Тиазолидиндионы стимулируют PPAR- $\lambda$ . Было показано, что пиоглитазон увеличивает уровень ЛВП до 4,6 мг/дл, а розиглитазон — до 2,7 мг/дл [63]. Тем не менее, вполне возможно, что тиазолидиндионы или, по крайней мере, розиглитазон нежелательны для терапии повышения ЛВП, так как были обнаружены рост ЛНП и триглицеридов [63]. Вследствие этого тиазолидиндионы, как правило, не предлагаются в качестве жизнеспособной ЛВП-модулирующей терапии.

Ведется разработка глитазаров с целью создать мощное средство для лечения больных с метаболическим синдромом. Глитазары являются двойными активаторами PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$ , при этом активация PPAR- $\alpha$  нацелена на холестерин, в то время как активация PPAR- $\gamma$  нацелена на чувствительность к инсулину [62]. Было показано, что глитазары увеличивают уровень ЛВП на 31%, а также снижают триглицериды [64, 65]. Неблагоприятные эффекты, такие как отеки, анемия, лейкопения не отмечались. Интересно, что тяжесть состояния, зависящая от лейкопении, может быть ослаблена при снижении сердечно-сосудистых заболеваний и это можно было бы отнести к увеличению ЛВП, как это было показано в недавнем исследовании на мышах [66]. Тем не менее, эти данные должны быть подтверждены в клинике, чтобы объяснить некоторые наблюдения в исследовании с использованием рагаглитазара.

### Лекарства в стадии разработки

#### *Антагонисты рецепторов каннабиноидов*

Римонабант, являющийся антагонистом рецептора каннабиноидов CB<sub>1</sub>, был изначально разработан как препарат против ожирения, предназначенный для снижения чувства голода. Эта концепция основана на том, что эндоканнабиноиды (каннабис-подобные вещества) играют в центральной нервной системе ключевую роль в регуляции аппетита. Однако клинические испытания показали, что римонабант вызывает повышение уровня ЛВП [67].

*Данные в пользу использования антагонистов рецепторов каннабиноидов.* Дисрегуляция системы эндоканнабиноидов влечет за собой целый ряд заболеваний, включая воспалительные, метаболические расстройства и сердечно-сосудистых заболевания и уже давно считается жизнеспособной терапевтической мишенью [68]. Matusda и др. [69] сделал открытие, что CB<sub>1</sub> связан с аппетитом, что может привести к взаимодействию с нейропептидами, такими, как меланокортины и пептиды кишечника, в том числе грелин [70, 71]. Из многочисленных антагонистов рецепторов CB<sub>1</sub> разработанный римонабант зарекомендовал себя как наиболее успешный для человека. Хотя основное внимание в исследованиях с римонабантом уделялось ожирению, исследования выявили более динамичную роль антагониста рецептора CB<sub>1</sub>. Интересно, что антагонисты рецепторов каннабиноидов вызывают также подавление потребности в сладких продуктах, что может быть желательными для соблюдения диеты [72].

В недавнем исследовании изучалось влияние римонабанта на атеросклероз у трансгенных LDLr-/- мышей. Было обнаружено, что римонабант, как ожидалось, способствовал значительному сокращению потребления продуктов питания и веса при одновременном снижении холестерина в крови и почти полностью предотвращал развитие атеросклероза [73]. Это сопровождалось уменьшением в плазме провоспалительных цитокинов, включая MCP-1, ИЛ-12 и VCAM-1. Интересно, что у животных при ограничении приема пищи снижался вес, но развивались обширные повреждения, похожие на повреждения контрольных мышей. Это означает, что римонабант обладает дополнительным антиатеросклеротическим эффектом, не связанным с подавлением аппетита. Одно из возможных объяснений может быть рост ЛВП, но это остав-

ся неясным, так как низкие дозы римонабанта снижали степень развития атеросклероза без изменения уровня холестерина [73].

Программа The Rimonabant In Obesity (RIO) была разработана для широкого исследования римонабанта в различных условиях. В исследованиях RIO-Europe, RIO-North America, RIO-Lipids and RIO-Diabetes сравнивали 2 дозы римонабанта с плацебо. Как и в большинстве исследований по ожирению, изучение диеты и образа жизни были также включены в рассмотрение. Результаты исследования показали значительное снижение веса в группах лечения на 3,9–5,4 кг и до 20% увеличение ЛВП при небольшом снижении уровня триглицеридов через 1 год [67, 74]. Таким образом, хотя антагонисты CB<sub>1</sub> рецепторов и не назначаются пока как лекарства для повышения ЛВП, они без сомнения обладают выраженным липидмодулирующим эффектом, который требуют дальнейшего изучения.

*Данные против использования антагонистов рецепторов каннабиноидов.* Антагонисты рецепторов каннабиноидов, в том числе римонабант, являются лекарствами, подавляющими аппетит, следовательно, они нежелательны для назначения больным с дислипидемией, но без ожирения. Это относится и к пациентам с сахарным диабетом I типа, у которых наблюдается потеря веса. Наиболее распространенным побочным эффектом римонабанта является тошнота. Однако серьезными побочными эффектами, которые привели к выбыванию больных из исследования RIO, были психиатрические осложнения [67].

*Решение проблемы.* Прежде чем будут сделаны серьезные выводы в отношении конкретных видов использования антагонистов рецепторов CB<sub>1</sub>, необходимо провести долгосрочные исследования. Тем не менее, полученные результаты позволяют предположить, что римонабант будет полезным лекарством в борьбе с ожирением. Его вклад в увеличение ЛВП требует дальнейшего изучения и проведения сравнения между римонабантом и другими препаратами, повышающими ЛВП, но снижающими холестерин у больных с ожирением. Вместе с тем, одним из крупнейших препятствий может быть эффект римонабанта на психическое здоровье. Тем более, что депрессия является частым явлением среди тучных пациентов, обращающихся за клиническим вмешательством [75]. Такие пациенты на римонабанте могут потребовать тщательного мониторинга со стороны врачей и, возможно (если допускается), назначения антидепрессантов.

#### *Ингибиторы CETP*

Белок-переносчик эфиров холестерина (CETP) переносит эфиры холестерина ЛВП на апоВ-содержащие липопротеиды — ЛНП и ЛОНП. Клиническое испытание ингибитора CETP торцетрапиба было первым крупным исследованием эффективности подхода «ЛВП-терапия» [76].

*Данные в пользу применения ингибиторов CETP.* Теоретическое обоснование для ингибирования CETP вытекает из того факта, что ЛВП имеют возможность прямо переносить холестерин только в трех тканях: печени, кишечнике и надпочечниках. Все три ткани способны деградировать холестерин; печень и кишечник способны экскретировать холестерин, а холестерин в надпочечниках используется для синтеза стероидных гормонов. Таким образом, холестерин во фракции ЛВП не может вызвать атеросклероз.

ЛНП, с другой стороны, обеспечивают холестерином все ткани, в том числе стенку сосуда, а избыток холестерина во фракции ЛНП является признанным фактором развития атеросклероза. Следовательно, снижение переноса холестерина с «безобидных» на «вредные» фракции липопротеидов должно уменьшить риск развития атеросклероза. Кроме того, повышение концентрации холестерина ЛВП в плазме может иметь дополнительные выгоды в связи с антиатерогенными функциями ЛВП помимо обратного транспорта холестерина [77]. Животные, которые не имеют СЕТР, такие, как грызуны, имеют очень высокие уровни ЛВП в плазме и устойчивы к спонтанному и вызванному диетой атеросклерозу [78, 79]. Следует, однако, отметить, что отсутствие СЕТР — не единственное различие в метаболизме липопротеидов между людьми и грызунами; грызуны обладают рядом других особенностей метаболизма липопротеидов и структуры сосудистой стенки [80, 81], что может способствовать их устойчивости к атеросклерозу. Человеческая популяция с высокой распространенностью мутаций СЕТР отличается долговечностью, однако, как оказалось, мутации СЕТР часто связаны с мутациями печеночной липазы и не все мутации СЕТР являются атеропротективными [82]. Ингибирование СЕТР в плазме хомяков увеличивает уровень ЛВП и способствует обратному транспорту холестерина [83]. Ингибирование СЕТР в плазме кроликов увеличивает уровень ЛВП и эффективно защищает от атеросклероза, вызванного диетой [84–86]. У людей торцетрапиб повышает уровень холестерина ЛВП и снижает уровень холестерина ЛНП в плазме крови [87, 88].

*Данные против использования ингибиторов СЕТР.* Большая часть холестерина ЛНП плазмы задерживается в печени, в том числе холестерин ЛНП, который переносится от ЛВП посредством СЕТР. Относительный вклад этой «косвенной» ветви в обратном транспорте холестерина по сравнению с «прямой» ветвью, т.е. захватом печенью эфиров холестерина ЛВП, неизвестен. Единственное исследование, в котором изучался этот вопрос непосредственно, позволяет считать, что до 90% холестерина ЛВП попадает в печень через ЛНП [89]. Если это так, то, блокируя этот путь, может быстро насытить прямые ветви обратного транспорта холестерина (ОТХ) и общий ОТХ будет снижен. Кроме того, подавление СЕТР приводит к накоплению крупных богатых холестерином частиц ЛВП; функциональные свойства этих частиц могут быть ниже по сравнению с «нормальными» ЛВП. Однако в ряде исследований накопление крупных частиц ЛВП после лечения торцетрапибом, как было установлено, не влияет на способность плазмы поддерживать уровень оттока холестерина [83, 90]; другие атеропротективные функции ЛВП не были исследованы. Хотя подавление СЕТР у хомяков увеличило ОТХ, введение мышам СЕТР, которые обычно не имеют СЕТР, также увеличивало ОТХ [83, 91]; это указывает на то, что роль СЕТР может зависеть от метаболического контекста. И, наконец, исследование ILLUMINATE показало, что пациенты, принимавшие торцетрапиб в дополнение к статинам, имели значительно более высокий уровень ЛВП, более низкий уровень ЛНП, но повышенную, а не сниженную заболеваемость и смертность по сравнению с пациентами на одних статинах [76]. Менее крупное исследование ILLUSTRATE показало, что торцетрапиб эффективно повышает ЛВП, но не оказывает влияния на развитие атеросклероза [92]. По-

хоже, что повышение уровня ЛВП торцетрапибом не защищает от атеросклероза.

*Почему торцетрапиб не работает?* Точное объяснение отрицательных результатов исследования ILLUMINATE еще только предстоит получить, но два основных объяснения этого удивительного результата уже предложены. Одно из них предполагает, что торцетрапиб действовал «мимо цели». У пациентов, принимающих торцетрапиб, было отмечено слегка повышенное артериальное давление, однако не ясно, является ли частота распределения этого эффекта нормальной или это была субпопуляция с гораздо более высоким артериальным давлением [76]. Впоследствии было установлено, что торцетрапиб вызывает гиперальдостеронемию, одним из проявлений которой является гипертония [93]. Возможной причиной гиперальдостеронемии может быть высокая концентрация субстрата для синтеза альдостерона, т.е. холестерина ЛВП, повышенного в результате ингибирования СЕТР. Однако же эффект торцетрапиба наблюдался и у крыс, которые не имеют СЕТР, поэтому более вероятно, что эффект торцетрапиба не связан с СЕТР — основной мишенью воздействия [93]. Два других ингибитора СЕТР не вызывают гиперальдостеронемии. Следует отметить, что, хотя гиперальдостеронемия может быть объяснением повышенной смертности, связанной с лечением торцетрапибом, это не объясняет отсутствие ожидаемого положительного эффекта торцетрапиба на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в исследовании ILLUMINATE и на развитие атеросклероза в исследовании ILLUSTRATE. Другая возможность состоит в том, что подавление СЕТР может иметь непредвиденные негативные последствия, связанные с ОТХ. Например, СЕТР, по-видимому, играет определенную роль во внутриклеточном метаболизме холестерина в макрофагах и гепатоцитах [94–96], который может быть затронут ингибиторами СЕТР. Возможно также, что ингибирование СЕТР в плазме может оказать негативное воздействие на функциональность ЛВП, однако, до сих пор оба этих предположения не были подтверждены экспериментальными данными.

Более вероятное объяснение состоит в том, что подавление СЕТР может иметь двойное влияние на эффективность ОХТ: положительный эффект через подъем уровня ЛВП и отрицательное воздействие через блокирование важного пути удаления холестерина через рецепторы ЛНП. Конечный результат будет балансом между этими двумя эффектами, и может быть существенно подвержен влиянию метаболических условий. У животных, которые имеют низкую активность СЕТР и, следовательно, меньше зависят от «косвенной» ветви ОТХ, подавление СЕТР поднимает уровень холестерина ЛВП и имеет лишь ограниченный эффект на холестерин, не имеющий отношения к ЛВП (это не влияет существенно на косвенные пути удаления холестерина), что смещает баланс в сторону повышения ОТХ. Люди имеют очень высокую активность СЕТР и преимущественно удаляют холестерин ЛВП через косвенные пути переноса, сдвигая баланс в сторону уменьшения ОТХ. Это особенно актуально, когда ингибирование СЕТР сопровождается агрессивным снижением ЛНП статинами, как это было в случае исследования ILLUMINATE [76]. Статины увеличивают количество рецепторов ЛНП в печени, повышая тем самым удаление холестерина ЛНП, в том числе холестерина ЛНП, кото-

рый переносится СЕТР от ЛВП на ЛНП. Подавление СЕТР блокирует этот перенос, уменьшая количества холестерина, удаляемого по этому пути, т.е. аторвастатин и торцетрапид могут быть антагонистичными друг к другу, что приводит к отрицательным результатам. Эта гипотеза предполагает, что торцетрапид может быть более эффективным у больных с низкими ЛВП и высокими триглицеридами, у которых главной целью является поднятие ЛВП, а не снижение ЛНП, и/или в сочетании с лечением, снижающим триглицериды.

Еще два ингибитора СЕТР в настоящее время находятся на клинических испытаниях. Результаты этих испытаний покажут, имеет ли будущее ингибирование СЕТР как ЛВП-терапия. Независимо от того, какие будут результаты, будет определена пригодность того или иного подхода для повышения ЛВП путем ингибирования СЕТР, а не ЛВП-терапии в целом.

#### *Агонисты LXR*

Формирование насцентных ЛВП включает в себя два этапа: синтез и секрецию основного аполипопротеина апоА-I в печени и кишечника, а также липидирование апоА-I переносчиками ABC; липидирование, по-видимому, лимитирующей шаг формирования ЛВП. Рецепторы X печени (LXR) регулирует целый ряд генов, вовлеченных в липидный обмен [97], в том числе ABCA1 и ABCG1 [98], основные элементы механизма оттока холестерина, ответственного за освобождение клеток от избыточного холестерина и образование ЛВП.

Теоретическое обоснование для применения агонистов LXR вытекает из того факта, что ABCA1 играет ключевую роль в генезе ЛВП и оттоке холестерина; активный LXR стимулирует экспрессию и продукцию ABCA1 и ABCG1. Увеличение ABCA1 в печени и кишечнике приводит к увеличению липидирования апоА-I и формированию насцентных ЛВП, в то время как увеличение ABCA1 и ABCG1 в макрофагах может привести к стимуляции оттока холестерина и снижению накопления холестерина в этих клетках [98]. Недавно было предположено, что LXR может также регулировать ABCA1 на уровне белка, связываясь с ABCA1 и функционально инактивируя его; ABCA1 освобождается, когда LXR связывается с агонистом [99]. Синтетические системные агонисты LXR препятствуют развитию атеросклероза [100, 101] и повышают ОТХ на мышечной модели атеросклероза [102, 103]. Дефицит LXR связан с накоплением холестерина в макрофагах [104]. Дополнительное преимущество использования ингибиторов LXR заключается в том, что активация LXR может увеличить выделение холестерина из кишечника, стимулируя кишечные транспортеры ABCG5/G8 [105, 106]; стимуляция кишечного ABCA1 может поднять уровень холестерина ЛВП [107]. Агонисты LXR также уменьшают воспаление, являющееся элементом атеросклероза [108]. Результаты клинических испытаний агонистов LXR пока еще не обнародованы.

Основная проблема с активацией LXR заключается в том, что LXR является центром регуляции липидного обмена, затрагивающего целый ряд генов других, чем гены транспортеров ABC [109], что приводит к повышению липогенеза в печени, приводящему к гипертриглицеридемии и жировой инфильтрации печени. Обнаруживается все больше и больше генов, которые регулируются LXR и, возможно, некоторые еще не идентифицированные гены

могут быть в числе зависимых от LXR, отчего трудно предсказать результат применения антагонистов LXR.

Предложено принципиальное решение проблемы преодоления многочисленных эффектов активации LXR, которое заключается в разработке тканеспецифичных агонистов LXR. Исключение печени из тканей-мишеней позволит решить проблему повышения липогенеза, поскольку вклад других тканей в липогенез сравнительно мал. Недавно был описан первый специфичный для кишечника LXR-агонист GW3965 [110]. Связанный с GW3965 LXR рекрутирует определенные коактиваторы менее эффективно, чем системный LXR-агониста T0-901317, что может объяснить тканеизбирательную индукцию гена. Применение GW3965 приводило к повышению уровня ЛВП без сопутствующего повышения уровня триглицеридов у мышей [111]. Применение GW3965 повышало обратный транспорт холестерина на животных моделях у мышей [107] и хомяков [112]. Другой, очевидно, еще более селективный LXR-агонист GW6340, как было показано, также повышает обратный транспорт холестерина, умеренно увеличивая уровень холестерина ЛВП [107]. Селективный LXR-агонист на основе оксистерола, DMHCA, как утверждается, селективно активирует ABCA1 без активации SREBP-1; механизм этой селективности неизвестен [113]. Применение этого LXR-агониста уменьшало развитие атеросклероза у мышей, не вызывая триглицеридемии [114]. Другой эндогенный LXR-агонист, 24(S),25-эпокси-холестерин (24(S),25-эпокси), тоже способен стимулировать ABC перевозчиков без стимуляции SREBP-1C [115].

LXR-агонисты явно способны повышать ЛВП, и делают они это скорее за счет повышения продукции ЛНП, а не путем подавления катаболизма. Если проблема побочных эффектов LXR будет решена, они могут стать эффективной ЛВП-терапией.

#### *Активаторы апоА-I транскрипции*

Формирование ЛВП начинается с секреции в кровь апоА-I, основного белкового компонента ЛВП. Экспрессируемый в печени и кишечнике апоА-I высвобождается в виде белка без липидного компонента, которому необходимы липиды, чтобы сформировать пре-β частицы ЛВП [116, 117]. Это происходит за счет взаимодействия с клеточным связанным с АТФ кассетным транспортером А1 (ABCA1) [9, 10]. Взаимодействие между апоА-I и ABCA1 важно не только для формирования частицы ЛВП и облегчения оттока холестерина, но и для стимуляции мощного противовоспалительного эффекта, в частности, в отношении активации моноцитов и адгезии на эндотелии [118].

Животные модели, на которых применялась оверэкспрессия апоА-I или инфузия, позволили получить доказательства, что повышение уровня этого белка действительно может замедлять развитие атеросклероза. У трансгенных апоЕ-нуль мышей, экспрессирующих апоА-I человека, атеросклероз не развивается [119]. Хотя сосудистое воспаление по-прежнему происходило, о чем свидетельствует окраска на VCAM-1, воспалительные клетки, которые инфильтрируют стенку сосуда, отсутствовали. Это говорит о том, что увеличение апоА-I регулирует активацию моноцитов и нейтрофилов [118]. Следует отметить, что в этих моделях ген экспрессировался от рождения. Хотя доказана эффективность повышения секреции апоА-I для предотвращения атеросклероза, эффективность в отно-

шении выраженного поражения остается неизвестной. Вместе с тем, исследования на кроликах с сосудистым воспалением, индуцированным в общей сонной артерии, показало, что воспаление сосудистой стенки может быть ослаблено благодаря применению инфузии низкой дозой обезлипиженного апоА-I [120]. Это говорит о том, что увеличение продукции апоА-I/ЛВП явно может быть полезным.

В настоящее время имеется ограниченное число терапевтических подходов, которые успешно увеличивают продукцию апоА-I. Как уже говорилось выше, ряд соединений, включая фибраты и ниацин, могут вызывать транскрипцию и секрецию апоА-I [22, 44]. Существует также доказательство того, что производные флавоноидов могут стимулировать синтез апоА-I, в то же время ингибируя апоС-III [121]. Производные флавоноидов, как было показано, обладают активностью *in vivo*, снижая уровень триглицеридов, общего холестерина и ЛНП, но увеличивая ЛВП [122]. Компания Resverlogix произвела соединение (RVX-208), которое увеличивает транскрипцию апоА-I при пероральном приеме [123, 124]. Прием RVX-208 (60 мг/кг/день) африканскими зелеными мартышками в течение 28 дней привел к значительному росту в сыворотке уровня апоА-I, который сопровождался увеличением в плазме крови ЛВП, что свидетельствует об активном оттоке холестерина *in vivo*. Анализ в двумерном геле показал, что прием RVX-208 приводит к 3-кратному увеличению уровня пре-β1-ЛВП/обезлипиженный апоА-I. Дальнейшие эксперименты подтвердили, что увеличение апоА-I с помощью RVX-208 увеличивает *ex vivo* опосредованный ABCA1 отток холестерина из макрофагов [124]. Последующие исследования, в которых RVX-208 вводили хронически на срок до 63 дней, показали, что уровни апоА-I и ЛВП повышались на 57 и 92% соответственно [123]. Сыворотка была протестирована *ex vivo* на способность повышать отток холестерина и было обнаружено, что опосредованный ABCA1, ABCG1 и SR-BI отток был увеличен. Фаза Ia исследования безопасности и фармакокинетики показала, что RVX-208 хорошо переносится. Исследование безопасности при низких дозах (2–8 мг/кг/день за 7 дней) показало, что через 7 дней уровень апоА-I значительно поднимался (11%) по сравнению с плацебо [123]. Кроме того, уровень преβ1-ЛВП/обезлипиженный апоА-I был также значительно выше и коррелировал с увеличением апоА-I, что подтверждает данные *ex vivo* по оттоку холестерина и позволяет предположить, что функциональные частицы ЛВП создаются в результате приема RVX-208. Таким образом, этап I исследования на людях подтверждает выводы, сделанные в исследовании на африканских зеленых мартышках.

Обнадеживающие данные фазы I небольшого исследования RVX-208 привели к инициации фазы II клинических испытаний. Первое испытание направлено на исследование безопасного диапазона доз (0–300 мг/день в течение 12 недель) и эффективности RVX-208 у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Второе испытание ориентировано на пациентов с недавним острым коронарным синдромом. Целью этого исследования является определение роли липидных изменений в коронарных бляшке после приема RVX-208 (200–300 мг/кг/день) в общей сложности в течение 12 недель. Данные, полученные на приматах и в фазе I двух те-

кущих клинических испытаний, весьма обнадеживают. Поскольку этот метод лечения находится в зачаточном состоянии, нельзя комментировать какие-либо доказательства против использования агонистов транскрипции апоА-I, кроме того, что некоторые производные флавоноидов могут иметь и другие «нецелевые» или нежелательные последствия, включая повышение уровня апоА-II [121, 122].

#### Реконструированные ЛВП

Разработки реконструированных ЛВП (рЛВП) из молекул апоА-I и фосфолипидов привели к развитию прямой терапии на основе быстрого и резкого повышения уровня ЛВП в крови. Множество исследований *in vitro* показало, что рЛВП могут выполнять многие известные функции ЛВП в сопоставимой степени [5, 125, 126].

В настоящее время имеется два варианта рЛВП, которые проходят клинические исследования, которые отличаются белком апоА-I. Реконструированные частицы ЛВП (CSL-111, CSL) содержат нативный апоА-I, в то время как второй вариант использует апоА-I Milano (рЛВП Milano) (ETC-216). Было предположено, что вариант Milano более эффективный, чем нативная форма апоА-I и, конечно, обладает более выраженными антиоксидантными свойствами [127–129]. Исследование регрессии атеросклероза, проведенные на трансгенных апоЕ-нуль мышках, показали, что последовательные инъекции (всего 18) рЛВП Milano (40 мг/кг) за 5 недель значительно подавляли развитие атеросклероза аорты, содержание липидов и инфильтрацию макрофагов [130]. Из-за отсутствия в этом исследовании группы на нативных рЛВП, нельзя провести сравнения между нативными рЛВП и рЛВП Milano. Тем не менее, исследования, сравнивающие два варианта, показывают, что атеросклероз подавляется в такой же мере, функции рЛВП Milano не усиливаются. Было также изучено влияние апоА-I Milano на тромбообразование. После инфузии апоА-I Milano крысам было задержано образование химически индуцированного тромба и вес тромба значительно уменьшился. Таким образом, данные, полученные на животных, ясно показывают, что рЛВП могут оказать положительное воздействие на больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

На сегодняшний день существует лишь ограниченное число клинических исследований по изучению последствий инфузии рЛВП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Первое исследование было проведено Nissen с соавторами; были испытаны рЛВП Milano у больных с острым коронарным синдромом [131]. В течение двух недель острого коронарного синдрома было проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) для измерения объема атеромы. Затем пациенты получили пять еженедельных инфузий плацебо или рЛВП Milano (15 мг/кг или 45 мг/кг). После курса лечения было снова проведено ВСУЗИ. Было обнаружено, что лечение применением рЛВП Milano привело к регрессии, а объем атеромы уменьшился на 4,2% по сравнению с исходным [131]. К сожалению, эти исследования не выявили других изменений атеромы, кроме размера. В последующем исследовании Nicholls с коллегами было изучено отношение между объемом атеромы и ремоделированием артериальной стенки после инфузии рЛВП Milano [132]. Когорты пациентов, как и в предыдущем исследовании,

состояли из больных с острым коронарным синдромом и получили тот же курс лечения. В этом исследовании также использовали ВСУЗИ для оценки объема бляшки и объема интимы. После курса лечения снова наблюдалось уменьшение у больных на рЛВП Milano объема атеромы и интимы на 4,6% без изменения размера просвета сосуда [132]. Таким образом, было показано, что точками приложения эффектов рЛВП Milano являются регрессия бляшки и ремоделирование сосудистой стенки. Это означает, что рЛВП Milano ремоделирует бляшку, как и в исследованиях на животных [133].

Недавно появились данные исследования ERASE, в котором была проведена оценка CSL-111 при коронарном атеросклерозе [134]. В этом исследовании применяли ВСУЗИ для оценки изменений в атеросклеротической бляшке. Изучали две дозы рЛВП (40 мг/кг и 80 мг/кг) за 4 недели инфузии. К сожалению, исследование дозы 80 мг/кг было прервано в связи с аномальными эффектами на функции печени. Окончательная оценка по ВСУЗИ при дозе 40 мг/кг показала незначительное снижение объема атеромы по сравнению с плацебо (-3,4% против -1,6%) [134]. Тем не менее, снижение на 3,4% в группе рЛВП статистически значимо по сравнению с исходными показателями. Небольшое снижение объема атеромы, показанное при использовании ВСУЗИ для оценки эффективности инфузий рЛВП, служит доказательством положительного влияния на регрессию бляшки. Этот подход по-прежнему будет рассматриваться, если инфузии рЛВП можно сделать практически приемлемыми для хронического введения препарата для лечения коронарного атеросклероза. Важным фактором является то, что, хотя ВСУЗИ представляет информацию об объеме бляшки, это всего лишь суррогатная оценка атеросклероза и не предоставляет информацию относительно структуры бляшки. Кроме того, эти исследования не изучали клинические конечные точки; вполне может быть, что рЛВП предотвращают или замедляют развитие клинических событий.

Данные, полученные в исследованиях на животных, а также результаты исследований с применением ВСУЗИ на больных показывают, что инфузии рЛВП приводят к ремоделированию бляшки. В связи с этими данными было важно выяснить, может ли однократная инфузия рЛВП ремоделировать бляшку в стабильный фенотип у больных с заболеваниями периферических сосудов (PVD). В дополнение к характеристикам бляшки, были изучены эффекты рЛВП на растворимые маркеры воспаления и воспалительный статус моноцитов. Пациенты с PVD получили однократно болюсную инфузию, или CSL-111 (80 мг/кг), или плацебо и через 7 дней после инфузии им проводилась повторная атерэктомия. Был обнаружен существенный сдвиг к более стабильному фенотипу после инфузии рЛВП по сравнению с плацебо [135]. В частности, наблюдалось снижение содержания липидов, инфильтрация макрофагов и VCAM-1 положительных эндотелиальных клеток. Кроме того, активация моноцитов значительно уменьшилась и снижалась параллельно с тенденцией к уменьшению в крови маркеров воспаления. Ранее сообщалось, что апоА-I и ЛВП (в том числе рЛВП) могут ослаблять активацию моноцитов, что приводит к уменьшению адгезии к эндотелиальным клеткам и миграции [118]. Это может частично объяснить снижение макрофагальной инфильтрации, в то же время

рЛВП могут проникнуть в бляшку и вызвать оттока холестерина из макрофагов, что позволит им покинуть бляшку и уйти из кровотока. Хотя эти предварительные результаты совершенно поразительны, можно предположить, что последующие исследования на крупных когортах будут иметь важное значение.

Интересно, что терапия, связанная с применением рЛВП, не ограничивается только сердечно-сосудистых заболеваниями. Предполагается, что рЛВП могут быть полезным вмешательством при заболеваниях, где эндогенный ЛВП становится недееспособным. Было показано, что у пациентов с сахарным диабетом апоА-I и ЛВП может быть гликозилированы, в результате чего снижаются их функции [136]. Новые данные дают четкое доказательство прямого воздействия ЛВП в модулировании метаболизма глюкозы у пациентов с диабетом 2-го типа [137]. Было показано, что однократная инфузия рЛВП (80 мг/кг) может значительно снизить уровень глюкозы через 4 ч инфузии, что сопровождается увеличением уровня инсулина и  $\beta$ -клеточной функции. Быстрое снижение сахара можно объяснить активацией АМПК скелетных мышц, поскольку уровень инсулина не поднимался [137]. Было также изучено противовоспалительное воздействие инфузии рЛВП при диабете 2-го типа. Исследовалась способность ЛВП, выделенных из плазмы до и через 4 и 72 ч после инфузии, подавлять экспрессию молекул клеточной адгезии эндотелия. Было установлено, что инфузия рЛВП корректировала дисфункциональные эндогенные ЛВП путем ингибирования экспрессии ICAM-1 и VCAM-1 [138]. Отток холестерина также был увеличен, что важно, поскольку было показано, что ABC транспортеры — ключевые посредники оттока холестерина, осуществляемого ЛВП, регулируются по принципу обратной связи при сахарном диабете [139, 140]. Недавно было показано, что воспаление снижает отток холестерина, поэтому можно предположить, что увеличение оттока после инфузии рЛВП может частично определяться общим снижением интенсивности воспаления [141]. При оценке воспалительного статуса крови, полученной от пациентов, в отношении адгезии нейтрофилов было показано, что инфузия рЛВП приводит к значительному снижению адгезии. Параллельно активация моноцитов также значительно уменьшилась после инфузии рЛВП. Имело место также существенное снижение sVCAM-1, но не sICAM-1. Таким образом, данные, полученные в этих исследованиях, позволяют предположить, что инфузия рЛВП может быть полезной в лечении диабета 2-го типа, что расширяет использование этого подхода в дополнение к сердечно-сосудистым заболеваниям. Существует целый ряд исследований, результаты которых позволяют предположить, что инфузия рЛВП может быть использована в ряде других заболеваний, включая артрит и потерю памяти [142–144]. Кроме того, было показано, что рЛВП могут быть успешным средством доставки лекарств, предназначенным, в первую очередь, для транспортировки лекарств от рака в печень [145, 146], а также служить в качестве инструмента для измерения содержания макрофагов в атеросклеротических поражениях, что может быть использовано в качестве диагностического и терапевтического подхода [147].

Возможно, важнейшим препятствием на пути к рЛВП-терапии является время и расходы, связанные с ее применением. Текущий протокол применения основыва-

ется на прямой внутривенной инфузии около 400 мл препарата рЛВП за 4 ч период [135, 137]. Инфузия рЛВП — это процедура на полный рабочий день. Это очевидный недостаток и для пациента, тратящего много времени, чтобы получить инфузию, и в связи расходами здравоохранения, связанными с частыми процедурами в клинике. Как правило, повышенный уровень рЛВП наблюдается в течение 3—7 дней после инфузии, однако неизвестно, сколько длится благоприятное воздействие рЛВП [135, 137]. Кроме того, для воздействия на коронарный атеросклероз необходимы частые повторные инфузии рЛВП [131, 132, 134].

До сих пор непонятно, подходят ли рЛВП больше для пациентов с острым коронарным синдромом или применимы для более широких популяций пациентов. Возможно, использование рЛВП в клинике не обязательно должно ограничиваться длительным применением, чтобы вызвать регрессию имеющихся атеросклеротических поражений. Показано, что в результате инфузии рЛВП бляшка переходит в стабильный фенотип [135]. Поэтому, возможно, рЛВП могут использоваться в качестве препарата для пре- и постоперационных пациентов, перенесших атерэктомию нестабильных бляшек или для стабилизации поражения перед установкой стента. Вполне возможно, что рЛВП могут быть использованы для минимизации рисков, связанных с сосудистой хирургией. Нужна ли одна или небольшое число повторных инфузий (например, 4—5) для достижения этой цели, необходимо специально выяснить. Предыдущие исследования показали, что рЛВП могут ослаблять воспаление, вызванное бактериальной инфекцией [148—150].

Помимо разработки других приложений для рЛВП, существует также возможность того, что самой молекулой можно манипулировать, чтобы придать ей специфические функции. Например, можно было бы разработать рЛВП с более выраженными противохолестериновыми свойствами. Другая модификация молекулы рЛВП, которая может повысить длительность ее функционирования в естественных условиях за счет увеличения ее полураспада, является формирование тримерной структуры апоА-I молекулы. Показано, что у апоЕ-/-мышей рЛВП имеет полураспад 16 ч, а у тримерного варианта полураспад резко возрастал до 36 ч [151]. Таким образом, можно предположить, что можно добиться многих изменений и улучшений, которые могли бы расширить область клинического применения рЛВП.

#### *Пептиды-миметики аполипопротеина*

В качестве альтернативы рЛВП терапии несколько групп разработали пептиды-миметики аполипопротеина (апо) в качестве возможных терапевтических агентов [152—155]. Говорить об этих пептидах как о апоА-I пептидах-миметиках не совсем правильно, поскольку эти пептиды не всегда имеют тесные гомологичные последовательности по отношению к апоА-I. Скорее можно утверждать, что все они имеют, как и другие аполипопротеины, амфипатические спирали [156] — структурный мотив, который имеет решающее значение для связывания липидов и большей части других биологических свойств ЛВП.

Одной из главных причин использования апо пептидов-миметиков вместо рЛВП в качестве терапевтических агентов являются трудности и расходы, связанные с приготовлением полноценного апоА-I. Хотя апоА-I — не осо-

бенно длинный белок (243 аминокислоты) [157], он оказался сложным для производства в относительно больших количествах, необходимых для лечения пациентов. Для малых доз 40 мг/кг, используемых в начальных клинических испытаниях рЛВП, более 10 г белка были использованы для лечения в течение 4 недель [131, 134]. По сравнению с использованием других терапевтических рекомбинантных или очищенных белков, это необычно большое количество. В случае апоА-I, очищенного из человеческой плазмы, необходимо также убедиться, что продукт свободен от любых патогенных для человека примесей.

Первые миметические апо-пептиды были использованы в качестве зондов для исследования структуры обменных аполипопротеинов и ЛВП [158]. Обменные аполипопротеины, которые относятся к малым не-апоВ-подобным аполипопротеинам, могут легко обмениваться между липопротеидами, содержат tandemный массив амфипатических спиралей [156]. В случае апоА-I это 10 амфипатических спиралей, которые имеют 22 или 11 остатков в длину и спиралей, которые часто связаны с пролином [157]. Есть несколько типов амфипатических спиралей, которые варьируются в расположении полярных и неполярных остатков, но наиболее распространенный тип, обнаруженный на аполипопротеинах и наиболее часто используемый в конструкции апо миметических пептидов — это тип А амфипатической спирали [159, 160]. На границе гидрофобных и полярных областей часто присутствуют лизины, которые, как было показано, служат для облегчения связывания липидов [159, 160]. Такая структурная организация позволяет этим пептидам связать липиды, и было показано, что эти пептиды способствуют оттоку холестерина из клеток с помощью ABCA1 транспортера [161].

Как правило, апо миметические пептиды имеют одну или две амфипатические спирали, что является достаточным для этих пептидов, чтобы формировать насцентно-подобные частицы ЛВП и для того, чтобы имитировать многие другие биологические свойства полноценного аполипопротеина. Одним из первых описанных таких пептидов был 18А пептид [158], который является пептидом с единственной спиралью типа А со следующей последовательностью: DWLKAIFYDKVAEKLKEAF. Еще одним хорошо изученным миметическим апо пептидом является 37pA пептид, который представляет собой биспиральный пептид 18А связанный пролином [162].

В 2002 г. группа во главе с Alan Fogelman сообщила, что D-4F пептид уменьшает степень развития атеросклероза у апоЕ нокаутных мышей [163]. D-4F пептид [163] представляет собой вариант 18А пептида. В нем содержится больше гидрофобных участков, чем у 18А пептида, так как он содержит 4 фенилаланиновых остатка [164, 165], что стало основой для его названия. Амино- и карбоксильные концы этого пептида заблокированы ацетилированием и амидированием, соответственно, стабилизируя его от протеолиза и увеличивая ее спиральность [166]. Потенциальное преимущество D-4F и похожих апо миметических пептидов — это то, что они относительно короткие (18—40 остатков), что делает их сравнительно простыми и недорогими для пептидного синтеза. D-пептиды устойчивы к протеолизу. Эта особенность вместе с их небольшим размером позволяет перорального применять эти пептиды, хотя их биодоступность остается низкой [167]. Стереоизомеры этих пептидов (L-4F), синтези-

рованные из натуральных аминокислот, применялись перорально в исследованиях на животных в сочетании с никлозамидом [168], который защищает пептид в желудочно-кишечном тракте и облегчает его всасывание.

Скорее всего, из-за своих малых размеров апо миметические пептиды могут связываться с фосфолипидами очень воспроизводимым образом, что, как правило, приводит к образованию одного комплекса большого размера [155]. Когда апоА-I является комплексом с фосфолипидами, он обычно формирует несколько разновидностей с разным количеством апоА-I и фосфолипидов [169]. Было показано, что апо миметические пептиды обладают многими антиатерогенными эффектами, предотвращая окисление ЛНП, удаляя окисленные липиды и подавление воспаления [155, 170]. Во многих из этих эффектов участвует апоА-I, но, как и в случае апоА-I, нет полного понимания, какие из этих свойств является наиболее важным для его способности подавлять атеросклероз на животных моделях [171]. Большинство работ, связанных с D-4F, было сосредоточено на его способности удалять окисленные липиды и, следовательно, уменьшать воспаление [172]. В исследовании при сокультивировании клеток эндотелия и гладкомышечных клеток, имитирующем ситуацию в сосудистой стенке, пептид D-4F предотвращал воспаление и секрецию MCP-1, а также трансмиграцию макрофагов через эндотелиальные клетки [173]. Было показано, что способность D-4F и вариантов этого пептида связывать окисленные липиды довольно хорошо коррелирует с их анти-атерогенными эффектами на мышцах [154].

Были разработаны пептиды, которые способствуют оттоку холестерина из клеток. Показано, что они уменьшают степень развития атеросклероза у мышей. Получен биспиральный пептид 5A пептид, который содержит 18A спираль, связанную пролином с модифицированной 18A спиралью [174]. Модифицированная спираль содержит 5 аланиновых замен в гидрофобных участках. Поскольку аланин не очень гидрофобный, это снижает липидную аффинность ко второй спирали, что делает пептид более приспособленным для удаления холестерина из клеток транспортером ABCA1 [174]. В целом биспиральные пептиды, как было показано, имеют большую склонность связываться с ЛВП и стимулировать отток холестерина [175, 176]. Важно отметить, что до сих пор не определено окончательно, ремоделируют ли пептиды ЛВП для обеднения липидами апоА-I или непосредственно взаимодействуют с клетками через ABCA1 *in vivo*, как это происходит *in vitro* [174].

Пептид АТI-5261 — это односпиральный пептид из 25 аминокислот, в основе которого карбоксильный конец спирали апоЕ [177]. Дополнительно отрицательный заряд был введен в полярную область этой спирали, а также изменены его гидрофобные участки, чтобы повысить способность пептида способствовать оттоку холестерина, вызываемому ABCA1 [178]. Было показано на апоЕ нокаутных мышцах и ЛНП-рецептор нокаутных мышцах, что этот пептид подавляет развитие атеросклероза, может способствовать оттоку холестерина [179] и что 5A [180] и, вероятно, АТI-5261 имеют противовоспалительное действие.

Описаны также другие апо миметические пептиды, разработанные на основе сывороточного амилоида А2.1 [180, 181], апоJ [182] и даже коротких тетрапептидов [183]. В случае сыворотки амилоид А2.1 некоторые из спиралей, как представляется, способствуют внутриклеточному гид-

ролизу эфиров холестерина или препятствуют его этерификации, тем самым увеличивая содержание свободного холестерина в клетке, что способствует оттоку холестерина [181, 184]. ApoJ имеет несколько спиралей G\* типа, которые имеют случайные расположения остатков заряда на полярной поверхности и напоминают типы спиралей, найденных на глобулярных белках [156]. Короткие пептиды на основе спирали G\*, как было показано в исследовании *in vitro*, являются противовоспалительными и при пероральном введении подавляют развитие атеросклероза у апоЕ нокаутных мышей [182]. Два тетрапептида, а именно KRES и FREL, которые слишком малы, чтобы формировать амфипатические спирали, но имеют возможность связываться с липидной поверхностью, как было обнаружено *in vitro*, снижают окисляемость ЛНП и при пероральном приеме уменьшают развитие атеросклероза у апоЕ нокаутных мышей [183].

Недавно был завершен структурно-функциональный анализ целого ряда различных пептидов, который может помочь в разработке конкретных и/или более мощных пептидов [170]. Это может также помочь выявить, какие функции ЛВП являются наиболее важными для антиатерогенной активности. Как и в случае с рЛВП, большую работу необходимо провести для понимания того, как объединение этих пептидов с фосфолипидами регулирует их функции, которые помогут обеспечить лучший способ доставки этих пептидов. Наконец, как и для рЛВП терапии, апо миметические пептиды имеют широкий круг потенциальных назначений [185]. Исследования по сопоставлению апо миметических пептидов и рЛВП, а также других средств, повышающих уровень ЛВП, могут быть наиболее подходящими для применения апо миметических пептидов в клинике.

#### Прогнозирование ожидаемых показателей новой продукции

Понимание комплексного характера атеросклероза благодаря экстенсивным фундаментальным и прикладным исследованиям привело к разработке многих терапевтических подходов. Воздействию на метаболизм холестерина, в частности, снижению апоВ содержащих липопротеидов, уделяется большое внимание, и в этой области необходимые результаты достигаются с переменным успехом [1]. Тем не менее, основное внимание в настоящее время смещается на использование мощного анти-атеросклеротического эффекта ЛВП, поиск механизмов для повышения этой фракции липопротеидов. Интересно, что лекарственные средства уже назначаются в течение десятилетий (например, фибраты и ниацин), но все еще продолжается их клиническая оценка, и наше понимание клеточных механизмов все еще в стадии развития. Кроме того, продолжается процесс упорядочения приема этих препаратов с целью повышения положительного воздействия и снижения связанных с ним неблагоприятных последствий. В частности, достигнуты значительные успехи в разработке ниацина медленного высвобождения. Понимание того, как эти препараты были разработаны, привело к выявлению более конкретных мишеней, таких, как ядерные рецепторы, в том числе PPARs и LXRs. Однако воздействие на эти мишени привело также к нежелательным побочным эффектам, таким, как гипертриглицеридемия и стеатоз печени. Это побудило к дальнейшей

доработке лекарств с целью разработки тканеспецифичных активаторов. Селективные ингибиторы повышения уровня ЛВП, такие, как СЕТР, также вызвали ряд критических замечаний, в частности, вопросы, что является реальным эффектом блокирования такого важного механизма, как ОТХ в организме человека, и является ли правильным повышать уровень ЛВП таким способом. Эти вопросы наводят на мысль о прямых методах повышения ЛВП через рЛВП и миметические пептиды. Эти подходы наилучшим образом контролируются, но они и самые неудобные. Пероральные пептиды могут обеспечить возможность решения этой проблемы, однако биодоступность и токсичность для печени остаются нерешенными затруднениями. Достижение наилучших результатов терапии с применением ЛВП, вероятно, зависит также от пациента, поэтому имеет важное значение развитие новых терапевтических подходов наряду с выявлением новых мишеней для воздействия. Очень важно соблюдать режим лечения, особенно если терапевтические воздействия сопровождаются контролируемой диетой. Это может быть областью, где антагонисты рецепторов каннабиноидов могут оказаться весьма приемлемыми для совместной терапии. Изложенные выше данные позволяют представить все более вероятным применение более одного терапевтического подхода для успешного повышения содержания ЛВП.

#### Список литературы

1. Ford I., Murray H., Packard C.J. et al. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1477–1486.
2. Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C. et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study // *Am. J. Med.* — 1977. — Vol. 62. — P. 707–714.
3. Remaley A.T., Amar M., Sviridov D. HDL-replacement therapy: mechanism of action, types of agents and potential clinical indications // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2008. — Vol. 6. — P. 1203–1215.
4. Drew B.G., Fidge N.H., Gallon-Beaumier G. et al. High-density lipoprotein and apolipoprotein AI increase endothelial NO synthase activity by protein association and multisite phosphorylation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2004. — Vol. 101. — P. 6999–7004.
5. Murphy A.J., Chin-Dusting J.P., Sviridov D., Woollard K.J. The anti inflammatory effects of high density lipoproteins // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 16. — P. 667–675.
6. Kekulawala J.R., Murphy A., D'Souza W. et al. Impact of freeing on high-density lipoprotein functionality // *Anal. Biochem.* — 2008. — Vol. 379. — P. 213–215.
7. Nofer J.R., Walter M., Kehrel B. et al. HDL3-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1,2-diacylglycerol and inositol 1,4,5-tris-phosphate // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1998. — Vol. 18. — P. 861–869.
8. Nofer J.R., Levkau B., Wolinska I. et al. Suppression of endothelial cell apoptosis by high density lipoproteins (HDL) and HDL-associated lysosphingolipids // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 34480–34485.
9. Lawn R.M., Wade D.P., Garvin M.R. et al. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. R25–R31.
10. Oram J.F. HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 720–727.
11. Vaisar T., Pennathur S., Green P.S. et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the anti-inflammatory properties of HDL // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 746–756.
12. Kontush A., Chapman M.J. Antiatherogenic small, dense HDL — guardian angel of the arterial wall? // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2006. — Vol. 3. — P. 144–153.
13. De la Llera-Moya M., Drazul-Schrader D., Asztalos B.F. et al. The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30. — P. 796–801.
14. Larrede S., Quinn C.M., Jessup W. et al. Stimulation of cholesterol efflux by LXR agonists in cholesterol-loaded human macrophages is ABCA1-dependent but ABCG1-independent // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2009. — Vol. 29. — P. 1930–1936.
15. Yvan-Charvet L., Welch C., Pagler T.A. et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118. — P. 1837–1847.
16. Sviridov D., Nestel P., Watts G. Statins and metabolism of high density lipoprotein // *Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 5. — P. 215–221.
17. Altschul R., Hoffer A., Stephen J.D. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man // *Arch. Biochem.* — 1955. — Vol. 54. — P. 558–559.
18. Backes J.M., Gibson C.A., Howard P.A. Optimal lipid modification: the rationale for combination therapy // *Vasc. Health. Risk. Manag.* — 2005. — Vol. 1. — P. 317–331.
19. Gille A., Bodor E.T., Ahmed K., Offermanns S. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2008. — Vol. 48. — P. 79–106.
20. Pike N.B. Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 3400–3403.
21. Pike N.B., Wise A. Identification of a nicotinic acid receptor: is this the molecular target for the oldest lipid-lowering drug? // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* — 2004. — Vol. 5. — P. 271–275.
22. Lamon-Fava S., Diffenderfer M.R., Barrett P.H. et al. Extended-release niacin alters the metabolism of plasma apolipoprotein (Apo) A-I and ApoB-containing lipoproteins // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 1672–1678.
23. van der Hooft J.W., de Haan W., Berbee J.F. et al. Niacin increases HDL by reducing hepatic expression and plasma levels of cholesterol ester transfer protein in APOE\*3Leiden.CETP mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 2016–2022.
24. Zhang L.H., Kamanna V.S., Zhang M.C., Kashyap M.L. Niacin inhibits surface expression of ATP synthase beta chain in HepG2 cells: implications for raising HDL // *J. Lipid. Res.* — 2008. — Vol. 49. — P. 1195–1201.
25. Carlson L.A. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50<sup>th</sup> anniversary review // *J. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 258. — P. 94–114.
26. Guyton J.R., Bays H.E. Safety considerations with niacin therapy // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99. — P. 22C–31C.
27. McCormack P.L., Keating G.M. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia // *Drugs.* — 2005. — Vol. 65. — P. 2719–2740.
28. Shepherd J., Betteridge J., Van Gaal L. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005 // — Vol. 21. — P. 665–682.
29. Cheng K., Wu T.J., Wu K.K. et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2006. — Vol. 103. — P. 6682–6687.
30. Lai, E., De Lepeleire, I., Crumley, T.M. et al. Suppression of niacin-induced vasodilation with an antagonist to prostaglandin D2 receptor subtype 1 // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 81. — P. 849–857.
31. Sturino C.F., O'Neill G., Lachance N. et al. Discovery of a potent and selective prostaglandin D2 receptor antagonist, [(3R)-4-(4-chloro-benzyl)-7-fluoro-5-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indol-3-yl]-acetic acid (MK-0524) // *J. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 50. — P. 794–806.
32. Walters R.W., Shukla A.K., Kovacs J.J. et al. beta-Arrestin1 mediates nicotinic acid-induced flushing, but not its antilipolytic effect, in mice // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119. — P. 1312–1321.

33. Simpson H.S., Williamson C.M., Olivecrona T. et al. Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease // *Atherosclerosis*. — 1990. — Vol. 85. — P. 193–202.
34. Barter P.J., Rye K.A. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 39–46.
35. Chapman M.J. Fibrates in 2008: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives // *Atherosclerosis*. — 2003. — Vol. 171. — P. 1–13.
36. Staels B., Maes M., Zambon A. Fibrates and future PPAR $\alpha$  agonists in the treatment of cardiovascular disease // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2008. — Vol. 5. — P. 542–553.
37. Willson T.M., Brown P.J., Sternbach D.D., Henke B.R. The PPARs. — P. from orphan receptors to drug discovery // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43. — P. 527–550.
38. Zambon A., Gervois P., Paulotto P. et al. Modulation of hepatic inflammatory risk markers of cardiovascular diseases by PPAR- $\alpha$  activators: clinical and experimental evidence // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 977–986.
39. Heller F., Harvengt C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipemic subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 25. — P. 57–63.
40. Malmendier C.L., Lontie J.F., Delcroix C. et al. Apolipoproteins C-II and C-III metabolism in hypertriglyceridemic patients. Effect of a drastic triglyceride reduction by combined diet restriction and fenofibrate administration // *Atherosclerosis*. — 1989. — Vol. 77. — P. 139–149.
41. Mann C.J., Yen F.T., Grant A.M., Bihain B.E. Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 88. — P. 2059–2066.
42. D'Costa M.A., Angel A. Inhibition of hormone-stimulated lipolysis by clofibrate. A possible mechanism for its hypolipidemic action // *J. Clin. Invest.* — 1975. — Vol. 55. — P. 138–148.
43. Caslake M.J., Packard C.J., Gaw A. et al. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb.* — 1993. — Vol. 13. — P. 702–711.
44. Vu-Dac N., Schoonjans K., Laine B. et al. Negative regulation of the human apolipoprotein A-I promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269. — P. 31012–31018.
45. Bard J.M., Parra H.J., Camare R. et al. A multicenter comparison of the effects of simvastatin and fenofibrate therapy in severe primary hypercholesterolemia, with particular emphasis on lipoproteins defined by their apolipoprotein composition // *Metabolism*. — 1992. — Vol. 41. — P. 498–503.
46. Arakawa R., Tamehiro N., Nishimaki-Mogami T. et al. Fenofibric acid, an active form of fenofibrate, increases apolipoprotein A-I-mediated high-density lipoprotein biogenesis by enhancing transcription of ATP-binding cassette transporter A1 gene in a liver X receptor-dependent manner // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1193–1197.
47. Backes J.M., Gibson C.A., Ruisinger J.F., Moriarty, P.M. Fibrates: what have we learned in the past 40 years? // *Pharmacotherapy*. — 2007. — Vol. 27. — P. 412–424.
48. Betteridge D.J. Ciprofibrate — a profile // *Postgrad. Med. J.* — 1993. — Vol. 69. — Suppl. 1. — P. S42–S47.
49. Huttunen J.K., Heinonen O.P., Manninen V. et al. The Helsinki Heart Study: an 8.5-year safety and mortality follow-up // *J. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 235. — P. 31–39.
50. Huttunen J.K., Manninen V., Manttari M. et al. The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications // *Ann. Med.* — 1991. — Vol. 23. — P. 155–159.
51. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P. et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment // *Circulation*. — 1992. — Vol. 85. — P. 37–45.
52. Tenkanen L., Manttari M., Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study // *Circulation*. — 1995. — Vol. 92. — P. 1779–1785.
53. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 21–27.
54. Frick M.H., Elo O., Haapa K. et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317. — P. 1237–1245.
55. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 410–418.
56. Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1849–1861.
57. Liao D., Tan H., Hui R. et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I Protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 99. — P. 598–606.
58. Mikael L.G., Genest J., Jr., Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 98. — P. 564–571.
59. Davidson M.H., Armani A., McKenney J.M., Jacobson T.A. Safety considerations with fibrate therapy // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99. — P. 3C–18C.
60. Dierkes J., Luley C., Westphal S. Effect of lipid-lowering and anti-hypertensive drugs on plasma homocysteine levels // *Vasc. Health. Risk. Manag.* — 2007. — Vol. 3. — P. 99–108.
61. Shek A., Ferrill M.J. Statin-fibrate combination therapy // *Ann. Pharmacother.* — 2001. — Vol. 35. — P. 908–917.
62. Natarajan P., Ray K.K., Cannon C.P. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 1283–1299.
63. Chiquette E., Ramirez G., Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 2097–2104.
64. Saad M.F., Greco S., Osei K. et al. Ragaglitazar improves glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic subjects: a 12-week, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study with an open pioglitazone arm // *Diabetes. Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 1324–1329.
65. Skrummsager B.K., Nielsen K.K., Muller M. et al. Ragaglitazar: the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of a novel dual PPAR  $\alpha$  and  $\gamma$  agonist in healthy subjects and patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 43. — P. 1244–1256.
66. Yvan-Charvet L., Pagler T., Gautier E.L. et al. ATP-Binding Cassette Transporters and HDL Suppress Hematopoietic Stem Cell Proliferation // *Science*. — 2010. — Vol. 328. — P. 1689–1693.
67. Gadde K.M., Allison D.B. Cannabinoid-1 receptor antagonist, rimonabant, for management of obesity and related risks // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114. — P. 974–984.
68. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2008. — Vol. 7. — P. 438–455.
69. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA // *Nature*. — 1990. — Vol. 346. — P. 561–564.
70. Tucci S.A., Rogers E.K., Korbonits M., Kirkham T.C. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 143. — P. 520–523.
71. Verty A.N., McFarlane J.R., McGregor I.S., Mallet P.E. Evidence for an interaction between CB1 cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 3224–3231.
72. Simiand J., Keane M., Keane P.E., Soubrie P. SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset // *Behav. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 9. — P. 179–181.
73. Dol-Gleizes F., Paumelle R., Visentin V. et al. Rimonabant, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2009. — Vol. 29. — P. 12–18.
74. Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M. et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — P. 761–775.

75. Tuthill A., Slawik H., O'Rahilly S., Finer N. Psychiatric co-morbidities in patients attending specialist obesity services in the UK // *QJM*. — 2006. — Vol. 99. — P. 317–325.
76. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 2109–2122.
77. Sviridov D., Mukhamedova N., Remaley A.T. et al. Antiatherogenic Functionality of High Density Lipoprotein: How Much versus How Good // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2008. — Vol. 15. — P. 52–62.
78. Ha Y.C., Barter P.J. Differences in plasma cholesteryl ester transfer activity in sixteen vertebrate species // *Comp. Biochem. Physiol. B*. — 1982. — Vol. 71. — P. 265–269.
79. Breslow J.L. Mouse models of atherosclerosis // *Science*. — 1996. — Vol. 272. — P. 685–688.
80. Getz G.S., Reardon C.A. Diet and Murine Atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 242–249.
81. Zedelaar S., Kleemann R., Verschuren L. et al. Mouse Models for Atherosclerosis and Pharmaceutical Modifiers // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 1706–1721.
82. Thompson A., Di Angelantonio E., Sarwar N. et al. Association of Cholesteryl Ester Transfer Protein Genotypes With CETP Mass and Activity, Lipid Levels, and Coronary Risk // *JAMA*. — 2008. — Vol. 299. — P. 2777–2788.
83. Tchoua U., D'Souza W., Mukhamedova N. et al. The effect of cholesteryl ester transfer protein overexpression and inhibition on reverse cholesterol transport // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 77. — P. 732–739.
84. Okamoto H., Yonemori F., Wakitani K. et al. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits // *Nature*. — 2000. — Vol. 406. — P. 203–207.
85. Huang Z., Inazu A., Nohara A. et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2002. — Vol. 103. — P. 587–594.
86. Morehouse L.A., Sugarman E.D., Bourassa P.-A. et al. Inhibition of CETP activity by torcetrapib reduces susceptibility to diet-induced atherosclerosis in New Zealand White rabbits // *J. Lipid. Res.* — 2007. — Vol. 48. — P. 1263–1272.
87. Brousseau M.E., Diffenderfer M.R., Millar J.S. et al. Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition on High-Density Lipoprotein Subspecies, Apolipoprotein A-I Metabolism, and Fecal Sterol Excretion // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1057–1064.
88. Forrester J.S., Makkar R., Shah P.K. Increasing High-Density Lipoprotein Cholesterol in Dyslipidemia by Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition: An Update for Clinicians // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P. 1847–1854.
89. Schwartz C.C., Vandenberg J.M., Cooper P.S. Lipoprotein cholesteryl ester production, transfer, and output in vivo in humans // *J. Lipid. Res.* — 2004. — Vol. 45. — P. 1594–1607.
90. Tall A.R. The effects of cholesterol ester transfer protein inhibition on cholesterol efflux // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 39E–45E.
91. Tanigawa H., Billheimer J.T., Tohyama J.-I. et al. Expression of Cholesteryl Ester Transfer Protein in Mice Promotes Macrophage Reverse Cholesterol Transport // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 1267–1273.
92. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Brennan D.M. et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition, High-Density Lipoprotein Raising, and Progression of Coronary Atherosclerosis: Insights From ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation) // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118. — P. 2506–2514.
93. Forrester M.J., Bloomfield D., Briscoe R.J. et al. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 154. — P. 1465–1473.
94. Shimoji E., Zhang B., Fan P., Saku K. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein increases serum apolipoprotein (apo) A-I levels by increasing the synthesis of apo A-I in rabbits // *Atherosclerosis*. — 2004. — Vol. 172. — P. 247–257.
95. Gauthier A., Lau P., Zha X. et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Directly Mediates Selective Uptake of High Density Lipoprotein Cholesteryl Esters by the Liver // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 2177–2184.
96. Zhang Z., Yamashita S., Hirano K. et al. Expression of cholesteryl ester transfer protein in human atherosclerotic lesions and its implication in reverse cholesterol transport // *Atherosclerosis*. — 2001. — Vol. 159. — P. 67–75.
97. Janowski B.A., Willy P.J., Devi T.R. et al. An oxysterol signaling pathway mediated by the nuclear receptor LXR alpha // *Nature*. — 1996. — Vol. 383. — P. 728–731.
98. Venkateswaran A., Laffitte B.A., Joseph S.B. et al. Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor LXRalpha // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2000. — Vol. 97. — P. 12097–12102.
99. Hozoji M., Munehira Y., Ikeda Y. et al. Direct Interaction of Nuclear Liver X Receptor- $\beta$  with ABCA1 Modulates Cholesterol Efflux // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283. — P. 30057–30063.
100. Joseph S.B., McKilligin E., Pei L. et al. Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2002. — Vol. 99. — P. 7604–7609.
101. Terasaka N., Hiroshima A., Koieyama T. et al. T-0901317, a synthetic liver X receptor ligand, inhibits development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice // *FEBS. Lett.* — 2003. — Vol. 536. — P. 6–11.
102. Naik S.U., Wang X., Da Silva J.S. et al. Pharmacological Activation of Liver X Receptors Promotes Reverse Cholesterol Transport In Vivo // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 90–97.
103. Zanotti I., Poti F., Pedrelli M. et al. The LXR agonist T0901317 promotes the reverse cholesterol transport from macrophages by increasing plasma efflux potential // *J. Lipid. Res.* — 2008. — Vol. 49. — P. 954–960.
104. Schuster G.U., Parini P., Wang L. et al. Accumulation of Foam Cells in Liver X Receptor-Deficient Mice // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 1147–1153.
105. Plat J., Mensink R.P. Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption // *FASEB. J.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1248–1253.
106. Yu L., York J., von Bergmann K. et al. Stimulation of Cholesterol Excretion by the Liver X Receptor Agonist Requires ATP-binding Cassette Transporters G5 and G8 // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 15565–15570.
107. Yasuda T., Grillot D., Billheimer J.T. et al. Tissue-Specific Liver X Receptor Activation Promotes Macrophage Reverse Cholesterol Transport In Vivo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30. — P. 781–786.
108. Shibata N., Glass C.K. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis // *J. Lipid. Res.* — 2009. — Vol. 50. — P. S277–S281.
109. Repa J.J., Liang G., Ou J. et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta // *Genes. Dev.* — 2000. — Vol. 14. — P. 2819–2830.
110. Miao B., Zondlo S., Gibbs S. et al. Raising HDL cholesterol without inducing hepatic steatosis and hypertriglyceridemia by a selective LXR modulator // *J. Lipid. Res.* — 2004. — Vol. 45. — P. 1410–1417.
111. Brunham L.R., Kruit J.K., Pape T.D. et al. Tissue-Specific Induction of Intestinal ABCA1 Expression With a Liver X Receptor Agonist Raises Plasma HDL Cholesterol Levels // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 99. — P. 672–674.
112. Briand F., Treguier M., Andre A. et al. Liver X receptor activation promotes macrophage-to-feces reverse cholesterol transport in a dyslipidemic hamster model // *J. Lipid. Res.* — 2010. — Vol. 51. — P. 763–770.
113. Quinet E.M., Savio D.A., Halpern A.R. et al. Gene-selective modulation by a synthetic oxysterol ligand of the liver X receptor // *J. Lipid. Res.* — 2004. — Vol. 45. — P. 1929–1942.
114. Kratzer A., Buchebner M., Pfeifer T. et al. Synthetic LXR agonist attenuates plaque formation in apoE<sup>-/-</sup> mice without inducing liver steatosis and hypertriglyceridemia // *J. Lipid. Res.* — 2009. — Vol. 50. — P. 312–326.
115. Beyea M.M., Heslop C.L., Sawyez C.G. et al. Selective Up-regulation of LXR-regulated Genes ABCA1, ABCG1, and APOE in Macrophages through Increased Endogenous Synthesis of 24(S),25-Epoxycholesterol // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282. — P. 5207–5216.
116. Ajees A.A., Anantharamaiah G.M., Mishra V.K. et al. Crystal structure of human apolipoprotein A-I: insights into its protective effect against cardiovascular diseases // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2006. — Vol. 103. — P. 2126–2131.

117. Eggerman T.L., Hoeg J.M., Meng M.S. et al. Differential tissue-specific expression of human apoA-I and apoA-II // *J. Lipid. Res.* — 1991. — Vol. 32. — P. 821–828.
118. Murphy A.J., Woollard K.J., Hoang A. et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 2071–2077.
119. Choudhury R.P., Rong J.X., Trogan E. et al. High-density lipoproteins retard the progression of atherosclerosis and favorably remodel lesions without suppressing indices of inflammation or oxidation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1904–1909.
120. Puranik R., Bao S., Nobecourt E. et al. Low dose apolipoprotein A-I rescues carotid arteries from inflammation in vivo // *Atherosclerosis.* — 2008. — Vol. 196. — P. 240–247.
121. Deng T., Ji W., Lian J. et al. Identifying Natural Derived Upregulators of Human ApoA-I Expression via a Cell-Based Drug Screening System // *Pharmaceutical. Biology.* — 2006. — Vol. 46. — P. 610–615.
122. Guo L., Hu W.R., Lian J.H. et al. Anti-hyperlipidemic properties of CM108 (a flavone derivative) in vitro and in vivo // *Eur. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 551. — P. 80–86.
123. Krimbou L., Jahagirdar R., Bailey D. et al. Compound RVX-208 Modulates HDL-C Levels and Function in Non-human Primates and in Early (phase I) Human Trials // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118. — P. 371.
124. Krimbou L., Jahagirdar R., Ruel I. et al. Oral Administration of Compound RVX-208 Increases Serum Levels of ApoA-I and Improves High-Density Lipoprotein-Mediated Cholesterol Efflux in African Green Monkeys // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 126.
125. Murphy A.J., Chin-Dusting J., Sviridov D. Reconstituted HDL: a therapy for atherosclerosis and beyond // *Clin. Lipidol.* — 2009. — Vol. 4. — P. 731–739.
126. Murphy A.J., Woollard K.J. High Density Lipoprotein: A Potent Inhibitor of Inflammation // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2010. — Vol. 37. — P. 710–718.
127. Cho K.H., Kim J.R. A reconstituted HDL containing V156K or R173C apoA-I exhibited anti-inflammatory activity in apo-E deficient mice and showed resistance to myeloperoxidase-mediated oxidation // *Exp. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 41. — P. 417–428.
128. Cho K.H., Park S.H., Han J.M. et al. ApoA-I mutants V156K and R173C promote anti-inflammatory function and antioxidant activities // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 36. — P. 875–882.
129. Cho K.H., Park S.H., Han J.M. et al. A point mutant of apolipoprotein A-I, V156K, exhibited potent anti-oxidant and anti-atherosclerotic activity in hypercholesterolemic C57BL/6 mice // *Exp. Mol. Med.* — 2007. — Vol. 39. — P. 160–169.
130. Shah P.K., Nilsson J., Kaul S. et al. Effects of recombinant apolipoprotein A-I (Milano) on aortic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 780–785.
131. Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M. et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 2292–2300.
132. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Relationship between atheroma regression and change in lumen size after infusion of apolipoprotein A-I Milano // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 992–997.
133. Shah P.K., Yano J., Reyes O. et al. High-dose recombinant apolipoprotein A-I (milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein e-deficient mice. Potential implications for acute plaque stabilization // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 3047–3050.
134. Tardif J.C., Gregoire J., L'Allier P.L. et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2007. — Vol. 297. — P. 1675–1682.
135. Shaw J.A., Bobik A., Murphy A. et al. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaque // *Circ. Res.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1084–1091.
136. Hoang A., Murphy A.J., Coughlan M.T. et al. Advanced glycation of apolipoprotein A-I impairs its anti-atherogenic properties // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50. — P. 1770–1779.
137. Drew B.G., Duffy S.J., Formosa M.F. et al. High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 2103–2111.
138. Patel S., Drew B.G., Nakhla S. et al. Reconstituted high-density lipoprotein increases plasma high-density lipoprotein anti-inflammatory properties and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — P. 962–971.
139. Mauldin J.P., Nagelin M.H., Wojcik A.J. et al. Reduced expression of ATP-binding cassette transporter G1 increases cholesterol accumulation in macrophages of patients with type 2 diabetes mellitus // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 2785–2792.
140. Tang C., Kanter J.E., Bornfeldt K.E. et al. Diabetes reduces the cholesterol exporter ABCA1 in mouse macrophages and kidneys // *J. Lipid. Res.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1719–1728.
141. McGillicuddy F.C., de la Llera Moya M., Hinkle C.C. et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 1135–1145.
142. Charles-Schoeman C., Banquerigo M.L., Hama S. et al. Treatment with an apolipoprotein A-1 mimetic peptide in combination with pravastatin inhibits collagen-induced arthritis // *Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 127. — P. 234–244.
143. Charles-Schoeman C., Khanna D., Furst D.E. et al. Effects of high-dose atorvastatin on antiinflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34. — P. 1459–1464.
144. Michikawa M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? // *J. Neurosci. Res.* — 2003. — Vol. 72. — P. 141–146.
145. Kader A., Pater A. Loading anticancer drugs into HDL as well as LDL has little affect on properties of complexes and enhances cytotoxicity to human carcinoma cells // *J. Control. Release.* — 2002. — Vol. 80. — P. 29–44.
146. McConathy W.J., Nair M.P., Paranjape S. et al. Evaluation of synthetic/reconstituted high-density lipoproteins as delivery vehicles for paclitaxel // *Anticancer. Drugs.* — 2008. — Vol. 19. — P. 183–188.
147. Chen W., Vucic E., Leupold E. et al. Incorporation of an apoE-derived lipopeptide in high-density lipoprotein MRI contrast agents for enhanced imaging of macrophages in atherosclerosis // *Contrast Media Mol. Imaging.* — 2008. — Vol. 3. — P. 233–242.
148. Baumberger C., Ulevitch R.J., Dayer J.M. Modulation of endotoxic activity of lipopolysaccharide by high-density lipoprotein // *Pathobiology.* — 1991. — Vol. 59. — P. 378–383.
149. Thompson P.A., Kitchens R.L. Native high-density lipoprotein augments monocyte responses to lipopolysaccharide (LPS) by suppressing the inhibitory activity of LPS-binding protein // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 177. — P. 4880–4887.
150. Wang Y., Zhu X., Wu G. et al. Effect of lipid-bound apoA-I cysteine mutants on lipopolysaccharide-induced endotoxemia in mice // *J. Lipid. Res.* — 2008. — Vol. 49. — P. 1640–1645.
151. Pedersen T.X., Bro S., Andersen M.H. et al. Effect of treatment with human apolipoprotein A-I on atherosclerosis in uremic apolipoprotein-E deficient mice // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 202. — P. 372–381.
152. Garber D.W., Handattu S.P., Datta G. et al. Atherosclerosis and vascular disease: effects of peptide mimetics of apolipoproteins // *Curr. Pharm. Biotechnol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 235–240.
153. Getz G.S., Wool G.D., Reardon C.A. Apoprotein A-I mimetic peptides and their potential anti-atherogenic mechanisms of action // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2009. — Vol. 20. — P. 171–175.
154. Navab M., Shechter I., Anantharamaiah G.M. et al. Structure and function of HDL mimetics // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30. — P. 164–168.
155. Sethi A.A., Amar M., Shamburek R.D., Remaley A.T. Apolipoprotein AI mimetic peptides: possible new agents for the treatment of atherosclerosis // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* — 2007. — Vol. 8. — P. 201–212.
156. Segrest J.P., Jones M.K., De Loof H. et al. The amphipathic helix in the exchangeable apolipoproteins: a review of secondary structure and function // *J. Lipid. Res.* — 1992. — Vol. 33. — P. 141–166.
157. Li W.H., Tanimura M., Luo C.C. et al. The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution // *J. Lipid. Res.* — 1988. — Vol. 29. — P. 245–271.
158. Anantharamaiah G.M., Jones J.L., Brouillette C.G. et al. Studies of synthetic peptide analogs of the amphipathic helix. Structure of complexes with dimyristoyl phosphatidylcholine // *J. Biol. Chem.* — 1985. — Vol. 260. — P. 10248–10255.
159. Segrest J.P., De Loof H., Dohlman J.G. et al. Amphipathic helix motif: classes and properties // *Proteins.* — 1990. — Vol. 8. — P. 103–117.

160. Segrest J.P., Garber D.W., Brouillette C.G. et al. The amphipathic alpha helix: a multifunctional structural motif in plasma apolipoproteins // *Adv. Protein. Chem.* — 1994. — Vol. 45. — P. 303–369.
161. Remaley A.T., Thomas F., Stonik J.A. et al. Synthetic amphipathic helical peptides promote lipid efflux from cells by an ABCA1-dependent and an ABCA1-independent pathway // *J. Lipid. Res.* — 2003. — Vol. 44. — P. 828–836.
162. Yancey P.G., Bielicki J.K., Johnson W.J. et al. Efflux of cellular cholesterol and phospholipid to lipid-free apolipoproteins and class A amphipathic peptides // *Biochemistry.* — 1995. — Vol. 34. — P. 7955–7965.
163. Navab M., Anantharamaiah G.M., Hama S. et al. Oral administration of an Apo A-I mimetic Peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 290–292.
164. Anantharamaiah G.M., Mishra V.K., Garber D.W. et al. Structural requirements for antioxidative and anti-inflammatory properties of apolipoprotein A-I mimetic peptides // *J. Lipid. Res.* — 2007. — Vol. 48. — P. 1915–1923.
165. Datta G., Epanand R.F., Epanand R.M. et al. Aromatic residue position on the nonpolar face of class A amphipathic helical peptides determines biological activity // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 26509–26517.
166. Venkatachalapathi Y.V., Phillips M.C., Epanand R.M. et al. Effect of end group blockage on the properties of a class A amphipathic helical peptide // *Proteins.* — 1993. — Vol. 15. — P. 349–359.
167. Bloedon L.T., Dunbar R., Duffy D. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral apoA-I mimetic peptide D-4F in high-risk cardiovascular patients // *J. Lipid. Res.* — 2008. — Vol. 49. — P. 1344–1352.
168. Navab M., Ruchala P., Waring A.J. et al. A novel method for oral delivery of apolipoprotein mimetic peptides synthesized from all L-amino acids // *J. Lipid. Res.* — 2009. — Vol. 50. — P. 1538–1547.
169. Lerch P.G., Fortsch V., Hodler G., Bolli R. Production and characterization of a reconstituted high density lipoprotein for therapeutic applications // *Vox. Sang.* — 1996. — Vol. 71. — P. 155–164.
170. D'Souza W., Stonik J.A., Murphy A. et al. Structure/Function Relationships of Apolipoprotein A-I Mimetic Peptides. Implications for Antiatherogenic Activities of High-Density Lipoprotein // *Circ. Res.* — 2010. — Vol. 107. — P. 217–227.
171. Duffy D., Rader D.J. Update on strategies to increase HDL quantity and function // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2009. — Vol. 6. — P. 455–463.
172. Van Lenten B.J., Wagner A.C., Jung C.L. et al. Anti-inflammatory apoA-I-mimetic peptides bind oxidized lipids with much higher affinity than human apoA-I // *J. Lipid. Res.* — 2008. — Vol. 49. — P. 2302–2311.
173. Datta G., Chaddha M., Hama S. et al. Effects of increasing hydrophobicity on the physical-chemical and biological properties of a class A amphipathic helical peptide // *J. Lipid. Res.* — 2001. — Vol. 42. — P. 1096–1104.
174. Sethi A.A., Stonik J.A., Thomas F. et al. Asymmetry in the lipid affinity of bihelical amphipathic peptides. A structural determinant for the specificity of ABCA1-dependent cholesterol efflux by peptides // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283. — P. 32273–32282.
175. Wool G.D., Reardon C.A., Getz G.S. Apolipoprotein A-I mimetic peptide helix number and helix linker influence potentially anti-atherogenic properties // *J. Lipid. Res.* — 2008. — Vol. 49. — P. 1268–1283.
176. Wool G.D., Vaisar T., Reardon C.A., Getz G.S. An apoA-I mimetic peptide containing a proline residue has greater in vivo HDL binding and anti-inflammatory ability than the 4F peptide // *J. Lipid. Res.* — 2009. — Vol. 50. — P. 1889–1900.
177. Bielicki J.K., Zhang H., Cortez Y. et al. A new HDL mimetic peptide that stimulates cellular cholesterol efflux with high efficiency greatly reduces atherosclerosis in mice // *J. Lipid. Res.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1496–1503.
178. Vedhachalam C., Narayanaswami V., Neto N. et al. The C-terminal lipid-binding domain of apolipoprotein E is a highly efficient mediator of ABCA1-dependent cholesterol efflux that promotes the assembly of high-density lipoproteins // *Biochemistry.* — 2007. — Vol. 46. — P. 2583–2593.
179. Xie Q., Zhao S.P., Li F. D-4F, an apolipoprotein A-I mimetic peptide, promotes cholesterol efflux from macrophages via ATP-binding cassette transporter A1 // *Tohoku. J. Exp. Med.* — 2010. — Vol. 220. — P. 223–228.
180. Tabet F., Remaley A.T., Segaliny A.I. et al. The 5A apolipoprotein A-I mimetic peptide displays antiinflammatory and antioxidant properties in vivo and in vitro // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30. — P. 246–252.
181. Kisilevsky R., Tam S.P. Macrophage cholesterol efflux and the active domains of serum amyloid A 2.1 // *J. Lipid. Res.* — 2003. — Vol. 44. — P. 2257–2269.
182. Navab M., Anantharamaiah G.M., Reddy S.T. et al. An oral apoJ peptide renders HDL antiinflammatory in mice and monkeys and dramatically reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1932–1937.
183. Navab M., Anantharamaiah G.M., Reddy S.T. et al. Oral small peptides render HDL antiinflammatory in mice and monkeys and reduce atherosclerosis in ApoE null mice // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 97. — P. 524–532.
184. Tam S.P., Ancsin J.B., Tan R., Kisilevsky R. Peptides derived from serum amyloid A prevent, and reverse, aortic lipid lesions in apoE<sup>-/-</sup> mice // *J. Lipid. Res.* — 2005. — Vol. 46. — P. 2091–2101.
185. Navab M., Anantharamaiah G.M., Fogelman A.M. The effect of apolipoprotein mimetic peptides in inflammatory disorders other than atherosclerosis // *Trends. Cardiovasc. Med.* — 2008. — Vol. 18. — P. 61–66.

## **HDL-Therapy — Therapeutic approaches to correction of High-density lipoproteins dysfunction**

**Sviridov D.D., Karagodin V.P., Orekhova V.A., Melnichenko A.A., Orekhov A.N.**

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., 125315, Moscow, Russia  
Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, 143025, 100 Novaya Str., Moscow, Russia

*The authors describe in this review the promising therapeutic approaches for raising HDL levels in blood for inhibition of atherosclerosis. The mechanisms of action and efficacy of the most commonly used and emerging drugs for this purpose are discussed. It is assumed that the development of new opportunities that stimulate formation of these lipoprotein fractions can reduce the severity of cardiovascular pathology. There is a growing attention to the ability to characterize the functionality of HDL caused by their heterogeneity. These data suggest the most likely use of more than one therapeutic approach to successfully elevate the content of HDL.*

**Key words:** atherosclerosis, high-density lipoproteins, cholesterol, therapy