Биомедицинская химия, 2021 том 67, вып. 2, с. 119-129.

©Коллектив авторов

УРОВЕНЬ ФОСФОЛИПИДОВ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ПЛАЗМЫ КАК КОСВЕННЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ИХ ХОЛЕСТЕРИН-АКЦЕПТИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ

Ю.А. Терешкина*, Л.В. Кострюкова, Т.И. Торховская, Ю.Ю. Худоклинова, Е.Г. Тихонова

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, ул. Погодинская, 10; *эл. почта: burova13@gmail.com

Липопротеины высокой плотности (ЛВП) крови представляют собой уникальную природную структуру, которая за счёт способности к выведению холестерина из клеток защищает организм от развития атеросклеротических поражений сосудов и возникающих на их основе сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень ЛВП в плазме, оцениваемый по транспортируемому ими холестерину, является повсеместно используемым параметром, снижение которого считают установленным фактором риска развития атеросклероза. В то же время в ряде работ показано отсутствие позитивных клинических эффектов при различных способах лекарственного повышения холестерина ЛВП. Появляется всё больше информации о значимости не только содержания ЛВП, но также и их свойств. Во многих работах показано снижение холестерин-акцептирующей способности ЛВП у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и её сопряжённость с тяжестью болезни. На основании этого рядом авторов высказывается предположение о значимости ослабления этого свойства ЛВП как нового дополнительного фактора риска развития атеросклероза. Ввиду методической сложности его определения, осуществляемого обычно с использованием культур клеток и радиоактивно меченого холестерина, проводятся поиски других, более доступных маркеров. В настоящем обзоре рассмотрены работы по исследованию для этой цели различных белковых и липидных компонентов ЛВП с преимущественным акцентом на участие фосфолипидов. Приведены данные о корреляции холестерин-акцептирующей способности этих липопротеинов с уровнем в них фосфолипидов и отношением фосфолипиды/свободный холестерин. Накопленная информация указывает на значимость оценки во фракции ЛВП не только холестерина, как это принято сейчас, но также и фосфолипидов. В дополнении к используемым липидным критериям это дало бы более полную информацию об активности процесса обратного транспорта холестерина в организме и могло бы способствовать направленной коррекции выявляемых нарушений.

Ключевые слова: липопротеины высокой плотности; фосфолипиды; выведение холестерина; холестерин-акцептирующая способность; апопротеин А1

DOI: 10.18097/PBMC20216702119

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов, которое постепенно развивается у большинства людей в течение всей жизни, приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы. На сегодняшний день, особенно в развитых странах, данные заболевания стоят на первом месте среди причин смертности населения. Поэтому с самого начала биомедицинских исследований учёными различных стран уделялось большое внимание выяснению патогенетических механизмов атеросклероза, для которого характерно прогрессирующее накопление холестерина с развитием атероматозных бляшек, сужающих просвет сосудов. Из-за недостаточности кровообращения подобные проявления приводят к развитию заболеваний тканей сердца, а также мозга. В плане исторического развития этих исследований существенное место занимают классические работы Н.Н. Аничкова — основоположника "холестериновой теории" развития атеросклероза, постулировавшего, что "без холестерина нет атеросклероза" [1]. Высокий уровень холестерина в плазме — гиперхолестеринемия — в течение многих лет считался едва ли не единственным фактором риска развития атеросклероза. Когда в 1950-х годах de Lalla и Gofman впервые использовали аналитическое ультрацентрифугирование [2], было выяснено, что холестерин циркулирует в крови в составе липопротеинов, отличающихся друг от друга по плотности. Поэтому была предложена современная классификация, в которой выделяют липопротеины низкой, очень низкой и высокой плотности (ЛНП, ЛОНП и ЛВП соответственно) [2, 3]. Увеличение концентрации ЛНП было обнаружено у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), и к концу 70-х — началу 80-х годов было доказано, что именно ЛНП являются источником липидов и холестерина, накапливающихся в сосудах [4, 5]. Показана и патогенетическая значимость богатых триглицеридами ЛОНП как метаболических предшественников ЛНП [3-5]. Концепция атеросклероза была переформулирована одним из ведущих специалистов в области изучения липидного обмена и основоположником этих исследований в России академиком А.Н. Климовым (в Институте экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге) в несколько изменённое утверждение — "без атерогенных липопротеидов (ЛНП и ЛОНП) нет атеросклероза" [5]. Позже, по аналогии с "lipoproteins", чаще стал использоваться термин "липопротеи**н**ы". В качестве наиболее методически доступной меры для определения концентрации ЛНП был выбран входящий в их состав холестерин, и на больших группах лиц определён диапазон его концентрации в плазме, характерный для здоровых

лиц различных возрастных групп. Повышение концентрации холестерина ЛНП было обнаружено у пациентов с ССЗ, и на сегодняшний день этот показатель (наряду с уровнем общего холестерина и триглицеридов плазмы) широко вошёл в практику как один из основных параметров оценки риска развития атеросклероза [6].

Другой класс липопротеинов плазмы — ЛВП, несущие 20-30% от общего холестерина плазмы, — рассматривался долгое время лишь как пассивный транспортёр холестерина и оставался вне поля зрения исследователей. Ситуация коренным образом изменилась с открытием уникального свойства этих липопротеинов — способности извлекать из клеток и включать в свою структуру дополнительное количество свободного холестерина. Это было показано при инкубации выделенных из плазмы ЛВП с культурами клеток, с кристаллами холестерина или насыщенными им липосомами [7-9]. Извлечённый из клеток холестерин встраивается вместе с собственным свободным холестерином ЛВП в поверхностный фосфолипидный монослой липопротеиновой частицы. Практически в это же время была выявлена цепь реакций его дальнейшего превращения, начинающаяся с частичной этерификации ферментом плазмы крови лецитин-холестерин-ацилтрансферазой (ЛХАТ), с последующей доставкой в печень для катаболизма, и получившая название “обратного транспорта холестерина” [10], детально описанная в литературе [9, 11, 12].

С тех пор ЛВП стали привлекать активное внимание исследователей в качестве антиатерогенного класса липопротеинов. Начали измерять концентрацию ЛВП в плазме, используя в качестве её меры уровень транспортируемого этими липопротеинами холестерина (как и для ЛНП). Во многих исследованиях показана обратная корреляция между концентрацией холестерина ЛВП и частотой (выраженностью) ССЗ [13-15 и мн. др.]. Так же, как и ранее для ЛНП, был выявлен диапазон концентраций холестерина ЛВП в плазме для здоровых лиц (в среднем 0,9-1,6 ммоль/л). Снижение его ниже этих пределов считается уже более двух десятков лет дополнительным информативным фактором риска развития атеросклероза [5, 9, 14-17]. Наряду с акцепцией холестерина, это сопряжено также и с рядом других антиатерогенных свойств ЛВП — противовоспалительных, антитромботических и антиоксидантных [9, 16, 18], хотя основное их защитное действие связывают, в первую очередь, с выведением холестерина [12, 19].

Однако работы последних лет показали, что этот фактор риска (в данном случае правильнее — фактор “анти-риска”) срабатывает не всегда. Было выявлено, что для его проявления важно не только содержание ЛВП в плазме, но и их способность к извлечению холестерина (cholesterol efflux capacity), которая, как оказалось, может быть различной у разных лиц [20, 21]. Недостаточная информативность уровня холестерина ЛВП была подтверждена данными, полученными на большом количестве пациентов. Отмечено, что медикаментозное повышение данного показателя не оказывает положительного клинического эффекта и не снижает частоту и степень ССЗ [22]. Так, 20-недельная терапия ниацином, вызывая некоторое повышение холестерина ЛВП, наряду с более выраженным снижением холестерина ЛНП и триглицеридов, не увеличивала холестерин-акцептирующей активности фракции ЛВП [23]. При использовании никотиновой кислоты, повышающей уровень холестерина ЛВП, не наблюдалось снижения частоты проявлений ССЗ [24]. Большая надежда одно время возлагалась на возможность ингибирования одного из звеньев трансформации ЛВП в плазме — переноса эфиров холестерина из ЛВП к ЛОНП, приводящего к снижению концентрации холестерина ЛВП [25]. Этот перенос осуществляется белком-переносчиком CETP (cholesterol esters transport protein) [25], и был создан ряд препаратов, ингибирующих его (торцетрапиб, дальцетрапиб, эвацетрапиб). Однако достигаемое с их помощью повышение уровня холестерина ЛВП также не снижало частоты ССЗ [26, 27]. Об ограниченности клинической значимости уровня холестерина ЛВП свидетельствуют и недавние эпидемиологические данные, показавшие высокую общую смертность не только при низких, но и при крайне высоких его значениях (2,5-3,0 ммоль/л) [28-30]. В этих работах оценивалась смертность от различных причин, в основном (за редким исключением [29, 31]) не от ССЗ [29, 30], однако они поставили под сомнение представление об универсальной защитной роли гиперальфалипопротеинемии (высокого уровня холестерина ЛВП) [13-15] и показали необходимость дальнейших исследований [29].

В настоящем обзоре рассмотрена значимость количественной оценки холестерин-акцептирующей способности ЛВП для определения риска атеросклероза. В плане возможности косвенной её оценки обсуждаются неисследованные ещё полностью механизмы выведения клеточного холестерина с участием различных компонентов поверхности ЛВП (особенно фосфолипидов, а также некоторых специфических белков клетки). Приведены данные, указывающие на значимости уровня фосфолипидов ЛВП в плазме, сопряжённого и коррелирующего с выведением этими липопротеинами клеточного холестерина, и позволяющего тем самым косвенно судить о его эффективности.

1. ОСЛАБЛЕНИЕ ВЫВЕДЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНАМИ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ БОЛЬНЫХ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Хотя сам факт выведения холестерина из клеток к частицам ЛВП плазмы был, как отмечено выше, обнаружен в конце 80-х годов прошлого века, количественные подходы к оценке степени его выхода начали применяться лишь спустя десятилетие. В первых экспериментах для этого использовали культуру клеток гепатомы крысы Fu5AH с предварительно включенным в них меченым

H^3-холестерином с последующим анализом выхода холестерина по радиоактивности [32-35]. Эти работы были направлены на выяснение механизмов процесса извлечения холестерина из клетки, называемого сейчас термином “efflux” (выведение). Результаты исследований роли в этом процессе липидов и апобелков поверхности ЛВП, наряду с рядом специфических клеточных белков, взаимодействующих с частицей ЛВП при её контакте с клеткой, суммированы в ряде обзоров [21, 36-38] и частично будут рассмотрены нами при обсуждении возможных подходов к оценке активности выведения холестерина у пациентов. Была показана широкая вариабельность этого процесса у различных лиц, причём его активность, что оказалось неожиданным, слабо зависела от концентрации холестерина ЛВП в плазме [39].

В контексте атеросклероза такой подход был применён впервые в работе Khera с соавт. в 2011 г. [40]. В исследовании участвовало более 200 добровольцев и 600 пациентов с ССЗ (“хроническим коронарным синдромом”). У большинства обследованных пациентов заболевание было подтверждено данными ангиографии. У добровольцев толщину комплекса интима-медиа сонной артерии как показатель выраженности атеросклеротического повреждения сосудов определяли с помощью ультразвука. Донорами холестерина в этой работе служили клетки макрофагов мыши, нагруженные, как и ранее [35], H^3-холестерином, а акцептором — фракция сыворотки крови, полученная после преципитации ЛНП и ЛОНП, используемая для оценки уровня холестерина ЛВП в плазме. Её называют обычно “обеднённой апопротеином В” (апо-В-белком, содержащимся только в ЛНП и ЛОНП и отсутствующим в ЛВП; *apo-B depleted serum*). У больных было выявлено меньшее выведение меченого клеточного холестерина по сравнению со здоровыми донорами. При этом лишь 40% наблюдаемых вариаций активности этого процесса было сопряжено с уровнями холестерина ЛВП и апопротеина А1 (основного белка ЛВП), что указывало на наличие и других влияющих факторов. В то же время для всех обследованных была выявлена обратная корреляция интенсивности выведения холестерина из клеток с толщиной слоя интима-медиа. Это позволило авторам сделать вывод о значимости этого свойства ЛВП в плане защиты от атеросклероза сосудов, торможения его развития. Авторами рассматриваемой работы впервые было высказано положение о важности для реализации антиатерогенного действия ЛВП не только их количества, но также и “качества”, то есть способности извлекать холестерин из мембран клеток с включением его в структуру поверхностного слоя липопротеиновой частицы. Так возникло понятие дисфункциональности ЛВП [40].

С тех пор обратная связь холестерин-акцептирующей способности плазмы (фракции ЛВП) с выраженностью ССЗ была убедительно продемонстрирована во многих исследованиях на широких контингентах больных. Так, в течение 9 лет было проведено Далласское исследование (Dallas Heart Study), в котором приняли участие почти 3000 лиц, не страдавших ССЗ. Была показана обратная связь частоты развившихся за этот период случаев заболевания с выходом холестерина из макрофагов J774 в “обеднённую апоВ” сыворотку, наряду с отсутствием зависимости от концентрации холестерина ЛВП [41]. В Норфолкском исследовании (EPIG Norfolk study), проводившемся на 3,5 тысячах человек (больных ССЗ и здоровых) в течение 12-16 лет, тоже наблюдали выраженную обратную корреляцию выхода холестерина в сыворотку из макрофагов J774 с частотой развившихся за это время случаев клинических проявлений ССЗ [42]. В последующих работах, детально рассмотренных в обзоре [43], также было показано, что бóльшая холестерин-акцептирующая способность ЛВП сопряжена с меньшим риском ССЗ.

Данные о взаимосвязи этого показателя с уровнем холестерина ЛВП противоречивы. В ряде случаев наблюдалась положительная не очень высокая и лишь для отдельных групп лиц корреляция [33, 42, 44]; в большинстве работ отмечается её отсутствие [39, 41, 45-47]. В упомянутом Норфолкском исследовании [42] выход холестерина из макрофагов J774 в сыворотку положительно коррелировал с уровнем в ней холестерина ЛВП для всей популяции. Однако при более углублённом статистическом анализе с отдельным рассмотрением групп обследованных результаты оказались другими. При разделении обследованных в зависимости от активности выведения холестерина сравнение верхнего и нижнего тертилей показало отсутствие сопряжённости со всеми измеряемыми показателями, включая уровень холестерина ЛВП. Об отсутствии непосредственной связи с холестерином ЛВП свидетельствовал и показанный в этой же работе большой разброс в значениях холестерин-акцептирующей способности внутри групп, разделенных по холестерину ЛВП, то есть у лиц с равными или близкими его значениями. При этом в каждой группе, как и у всего контингента, наблюдалась обратная связь между процентом заболевших и выведением холестерина из макрофагов J774. То есть, анализ по группам не только подтвердил выявленную на всём контингенте прогностическую значимость активности выведения холестерина, но кроме этого и свидетельствовал о наличии, помимо холестерина ЛВП, других влияющих на неё факторов [42]. Это согласуется с проведённым ранее сравнением выхода холестерина из клеток гепатомы крысы Fu5AH в сыворотку пациентов у двух групп лиц: с нормальным и с высоким уровнем холестерина ЛВП. Больший выход наблюдался во 2-ой группе (с высоким холестерином ЛВП), хотя при многофакторном статистическом анализе корреляции его с липидными параметрами плазмы (в том числе с холестерином ЛВП) не наблюдалось [33].

Об отсутствии непосредственной связи холестерин-акцептирующей способности с концентрацией холестерина ЛВП плазмы свидетельствуют результаты

исследования больных ССЗ с редким фенотипом, сопряженным с крайне высоким его уровнем [48]. Обычно категория лиц с концентрацией холестерина ЛВП, превышающей верхние границы среднего диапазона (1,6-1,8 ммоль/л), считается как бы "защищённой" от атеросклероза, и процент заболевших ССЗ среди них крайне низок [5, 6, 9]. Несмотря на упомянутые выше недавние эпидемиологические данные о высокой общей смертности при крайне резком повышении холестерина ЛВП [28-31], доля в ней случаев, обусловленных ССЗ, невелика [30, 31]. Эти случаи считают связанными с какими-либо генетическими особенностями ряда белков-эффекторов транспорта холестерина [29]. Авторы [48] подобрали больных ССЗ с возможными такими нарушениями — с крайне высокими значениями холестерина ЛВП (в среднем 2,2 ммоль/л). Выход холестерина в апоВ-обеднённую сыворотку из макрофагов J774 у таких больных оказался достоверно ниже, чем у здоровых пациентов. Другими словами, холестерин ЛВП не оказывал влияния на их холестерин-акцептирующую способность, что также свидетельствовало об определяющей роли других факторов, влияющих на сами свойства частиц ЛВП, независимо от их концентрации [48]. На основании полученных результатов было высказано предположение о том, что холестерин-акцептирующая способность ЛВП плазмы — это новый информативный биомаркер риска атеросклероза, характеризующий функциональность ЛВП, независимую от их концентрации, и добавление его к другим показателям повышает точность суммарной оценки вероятности возникновения ССЗ [37, 41, 42, 49-55]. Прежний же, традиционно используемый показатель — холестерин ЛВП — по мнению ряда авторов уже не может считаться "надёжным маркером" [46].

2. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И МЕХАНИЗМЫ ХОЛЕСТЕРИН-АКЦЕПТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛВП ПЛАЗМЫ

В свете всё более подтверждаемой значимости оценки холестерин-акцепторной активности ЛВП как дополнительного параметра, наряду с уже используемыми, для оценки степени риска развития атеросклероза и обусловленных им ССЗ [49-55] во многих лабораториях мира проводятся поисковые исследования с целью выявления его возможных хотя бы косвенных, но информативных и доступных биомаркеров. Однако единого методического подхода для определения холестерин-акцепторной активности ЛВП до сих пор не выработано.

Применяемые способы различаются главным образом по выбору клеток и методу количественной оценки выхода холестерина. Существуют также различия в анализируемых образцах сыворотки: в ряде работ исследуют не суммарную, обеднённую апопротеином В сыворотку, а отдельные выделенные ультрацентрифугированием препараты ЛВП. Такие исследования обычно ориентированы на изучение механизма извлечения холестерина ЛВП из клеток. В сравнительных исследованиях на различных категориях больных обычно применяется общая фракция после осаждения ЛНП и ЛОНП. Для этого используют те же реакции, что и для определения холестерина ЛВП: осаждение фосфорно-вольфрамовой кислотой или декстран-сульфатом с хлоридом магния, раствором гепарина с хлоридом марганца, полиэтиленгликолем [53], и в полученной фракции определяют уровень холестерина. Интенсивность выведения холестерина в среду различается и в зависимости от выбранного типа клеточной культуры: различия были показаны для 13 видов клеток, служивших донорами холестерина (после предварительного их насыщения меченым холестерином) [34]. Чаще всего используют макрофаги мыши J774 [56], клетки гепатомы крысы Fu5AH [33], макрофаги THP-1 [57] или клетки COS-7 [58]. Несмотря на различия свойств использованных клеток и обусловленные этим различия в количестве выводимого из них холестерина, во всех работах отмечена более низкая холестерин-акцептирующая способность ЛВП у больных по сравнению со здоровыми. Для выявления этих различий в каждом исследовании сравнение у различных групп пациентов проводится на одном виде клеток. Для нивелирования вклада концентрации ЛВП в общую активность процесса выведения холестерина исследуемые образцы с предварительно определённым уровнем холестерина ЛВП или выравнивали разведением до одних и тех же значений этого показателя, или учитывали его в последующей статистической обработке путём проведения специального дискриминантного анализа.

Для количественного измерения степени активности этого процесса в большинстве работ в клеточную культуру предварительно включали H^3-холестерин и после инкубации с анализируемым образцом сыворотки и промывки клеток определяли в них убыль радиоактивности. В некоторых работах вместо радиоактивной метки использовали флуоресцентную — боро-дипиррометен BODIPY (4,4-дифтор-1,3,5,7-тетраметил-4-боро-3а,4а-диаза-s-индацен-8-ил) [41, 59]. Делались также попытки использования методов, менее трудоёмких в исполнении, но требующих специального оборудования и подходов — путём измерения убыли холестерина в макрофагах методом газовой хроматографии [60] или путём метаболомного анализа образца плазмы с использованием ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) [61]. В большинстве работ использовали радиоактивно меченый холестерин. Однако все названные подходы, включая использование H^3-холестерина, являются достаточно сложными, условия работы с радиоактивностью и содержание клеточных культур возможны практически лишь в научно-исследовательских учреждениях и недоступны для клинической медицины, направленной на работу с широким контингентом пациентов. Один из подходов, упрощающих получение информации об акцепции холестерина к ЛВП, был предложен в работе Toh [62]. Автор предложил заменить оценку активности общего выведения холестерина из клеток на методически

более простую: оценку только последнего его этапа, который, действительно, во многом определяет общий эффект — включение уже вышедшего из клетки холестерина в частицы ЛВП. В отличие от принятой "холестерин-извлекающей (cholesterol efflux) способности", он вводит новое, сопряженное с ней понятие — "холестерин-захватывающая способность" (cholesterol uptake capacity), которую можно измерять непосредственно и без использования клеток. Метод включает инкубацию обеднённой апопротеином В плазмы с флуоресцентно меченым холестерином, затем выделение ЛВП путём осаждения на плашке с нанесенным на неё белком — антителом к апопротеину А1 — и последующим измерением в них флуоресценции [62].

Обсуждая информативность этого показателя, авторы отмечают, что, несмотря на его параллелизм с принятой суммарной холестерин-акцептирующей способностью, здесь не учитывается один из трёх путей выхода холестерина (рис. 1) — опосредованный локализующимся на клеточной поверхности белком-транспортёром ABCA1 [36, 63]. Считается, что в плазме с этим белком взаимодействует свободный, присутствующий в небольшом количестве апопротеин А1, с участием которого из клетки выводятся свободный холестерин и фосфолипиды. Извлечённый холестерин в формирующихся при этом частицах, называемых "насцентными" (вновь образованными) ЛВП, подвергается этерификации с последующей трансформацией в зрелые частицы ЛВП [63]. В предлагаемом в работе [62] бесклеточном способе оценки — только входа молекул холестерина в уже зрелые ЛВП — этот процесс остаётся как бы вне поля зрения, и оцениваются другие пути с участием других клеточных белков, транспортёра ABCG1 и скэвенджер-рецептора SR-B1 [59, 63, 64] (упрощённая схема которых приведена на рисунке 1).

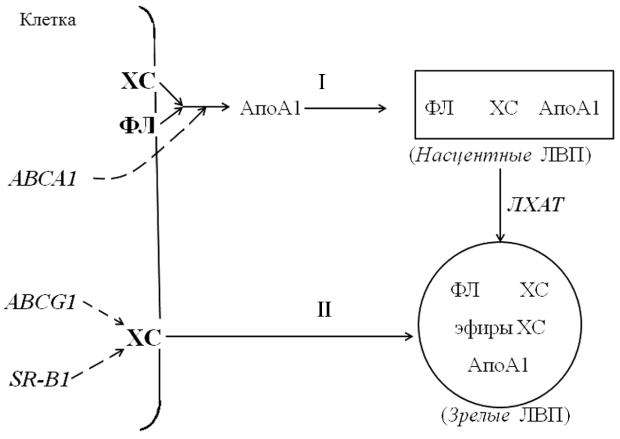

Рисунок 1. Пути выхода холестерина из клеток к ЛВП плазмы крови. **I** — выход с участием клеточного белка транспортера ABCA1. **II** — выход с участием скэвенджер-рецептора SR-B1 и клеточного белка транспортера ABCG1. (ABCA1 и ABCG1 — АТР-связывающие кассетные транспортеры, ATP binding cassette transporters, A1 и G1 соответственно; SR-B1 — scavenger receptor B1; ХС — холестерин, ЛХАТ — лецитин-холестерин-ацилтрансфераза; ФЛ — фосфолипиды;).

Механизмы действия, детально описанные, хотя ещё и не полностью выясненные [12, 59, 63, 64], сводятся к внутриклеточному транспорту и перегруппировке клеточных липидов, приводящей к выходу молекул холестерина на поверхность мембраны, делающему его доступным для частиц ЛВП. В целом, предложенный метод [62], хоть и действительно более удобен, чем принятые клеточные, но информативность определяемого им показателя и его связь с риском ССЗ требует отдельных исследований.

3. ПОИСК ВОЗМОЖНЫХ БИОМАРКЕРОВ ХОЛЕСТЕРИН-АКЦЕПТОРНОЙ СПОСОБНОСТИ ЛВП

Ввиду методической сложности оценки активности холестерин-акцептирующей способности ЛВП для суждения о ней можно было бы воспользоваться какими-либо косвенными, связанными с ней маркерами. Таким маркером мог бы быть уровень одного из компонентов ЛВП, коррелирующий со способностью ЛВП к выведению холестерина. В этом отношении надежды ряда авторов возлагались на апобелки ЛВП, составляющие в этих липопротеинах более 50%, в первую очередь, на преобладающий белок апопротеин А1.

3.1. Белки ЛВП и акцепция холестерина: участие апопротеина А1, данные о различиях в минорных белках

В связи с тем, что апопротеины группы А являются специфичными только для ЛВП и отсутствуют в других классах липопротеинов, можно было предполагать, что именно эти белки определяют уникальные свойства этого класса, и их уровень, особенно основного белка апоА1, может быть и маркером этих свойств, позволяя судить об активности выведения холестерина из клеток. В ряде больших популяционных исследований [41, 42, 65] действительно наблюдалась некоторая корреляция между уровнем апоА1 и степенью выведения холестерина к ЛВП. Однако она проявлялась не всегда. Так, в Норфолкском исследовании [42] была показана корреляция этих величин в целом при общем рассмотрении всех обследованных. Наряду с этим авторы при анализе результатов разделили всех обследованных (~3500 чел.) на три группы в зависимости от концентрации апоА1 в плазме, как это было сделано ими для холестерина ЛВП (см. выше раздел 1). Оказалось, что в одной и той же группе, несмотря на практически равные концентрации апоА1, холестерин-акцептирующая способность ЛВП у отдельных лиц была различной [42]. Это указывает на недостаточность "маркерной" информативности уровня апоА1, как и холестерина ХС ЛВП, также характеризующего концентрацию этих частиц в плазме, а не их свойства.

Та же тенденция наблюдалась в экспериментальных исследованиях. В работе [32] оценивали роль компонентов ЛВП, в том числе апоА1, в выведении холестерина из клеток у трансгенных крыс,

экспрессирующих апоА1 человека. В плазме крови у этих животных отмечено повышение концентраций холестерина и фосфолипидов ЛВП. При инкубации апоВ-обеднённой сыворотки с клетками гепатомы Fu5AH, предварительно нагруженными H^3-холестерином, обнаружено большее выведение последнего по сравнению с контролем — сывороткой животных дикого типа без экспрессии апоА1. Однако кривые зависимости выведения H^3-холестерина от концентрации апоА1, как и холестерина ЛВП, имели гиперболический характер с исчезновением зависимости при высоких её значениях, что свидетельствовало об ограниченном влиянии апоА1 на выход холестерина из клетки (рис. 2).

В другом экспериментальном исследовании, проведенном на нескольких линиях мышей, проводилось выяснение корреляций между уровнями различных белков ЛВП (определявшимися протеомным анализом) и способностью ЛВП к выведению холестерина. С использованием избирательного ингибирования отдельных путей выхода холестерина (продемонстрированных схематически выше на рисунке 1) была показана корреляция уровня апоА1 с выведением холестерина из клеток только для одного из его путей — опосредованного белком ABCA1 при отсутствии корреляции с общим выведением [66], осуществляющимся в том числе через другие механизмы, с участием белков SR-B1 и ABCG1 (рис. 1) [59, 63, 64]

В единичных работах представлены данные о нарушениях в самом белке апоА. Так, протеомный анализ ЛВП после воздействия *in vitro* акролеином (альдегидом, содержащимся в сигаретном дыме) выявил образование его аддуктов с апопротеинами апоАI и апоАII. При этом было показано снижение выведения холестерина из клеток COS-7 [58]. Это позволяет предположить, что известное атерогенное действие курения может быть связано и с ослаблением активности ЛВП за счёт модификации их белков, в основном апоА1 [58]. В апоА1 ЛВП больных ССЗ и сахарным диабетом 2 типа обнаружено окисление Met148, которое, по предположению авторов работы (не подтверждённому экспериментально), может приводить к дисфункциональности ЛВП [67].

Обнаружена корреляция между скоростью обмена свободного и связанного с ЛВП и скоростью обмена свободного и связанного с ЛВП апоА1 и холестерин-акцептирующей способностью ЛВП [52]. Позже снижение скорости обмена апоА1 было показано у больных с метаболическим синдромом [68]. По всей вероятности, эти изменения связаны с какими-либо не полностью ещё выясненными процессами трансформации частиц ЛВП в плазме [12, 16, 40].

В отдельных работах, в том числе с использованием протеомного анализа, исследовалась возможная сопряженность свойств ЛВП с уровнем в них других (минорных) апобелков. Наблюдалась обратная корреляция способности ЛВП к выведению холестерина с содержанием в них сывороточных амилоидных белков SAA1 и SAA2 [69]. На нескольких линиях мышей с разной восприимчивостью к развитию атеросклероза, сопряжённой, по мнению авторов, с различием свойств ЛВП, показана корреляция между выходом холестерина и количеством ретинол-связывающего белка-4 и фосфолипид-транспортного белка. При этом в случае выведения клеточного холестерина через ABCA1 наблюдалась корреляция с апоС-III и апоD и обратная корреляция с уровнем апоЕ [66].

В целом, несмотря на эти отдельные работы, до сих пор нет убедительного доказательства прямой связи белков ЛВП с активностью выведения холестерина, что могло бы дать основания для использования их в качестве маркеров её нарушения. Судя по представленным данным, апоА1, как и холестерин ЛВП, указывает на количество акцептирующих частиц, но не на их функциональный потенциал.

3.2. Липиды ЛВП и холестерин-акцептирующая способность

В связи с встраиванием амфифильной молекулы холестерина (в том числе извлекаемого из клеток) в поверхностный слой ЛВП [5], анализ возможной сопряжённости их холестерин-акцептирующей способности с липидными компонентами был преимущественно сфокусирован на липидах поверхности липопротеиновой частицы — фосфолипидах и неэтерифицированном холестерине.

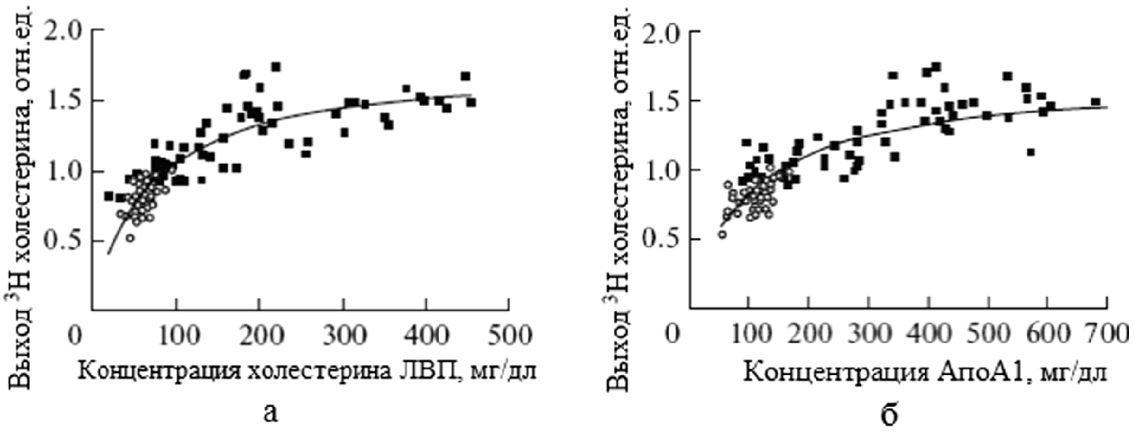

Рисунок 2. Зависимость выхода [^{3}H]холестерина из клеток Fu5AH при их инкубации с сывороткой трансгенных крыс с апопротеином А1 человека от концентрации в сыворотке холестерина ЛВП (а) и апоА1 (б) (по [32] с изменениями).

В ряде случаев при липидомном анализе ЛВП больных ССЗ наблюдали возрастание уровня триглицеридов с замещением ими обычно преобладающих в ядре частицы эфиров холестерина [70, 71]. Высказывалось даже предположение [72], что это может быть сопряжено (по неизвестному механизму) с нарушением их способности извлекать клеточный холестерин. Однако прямых данных, подтверждающих или опровергающих это предположение, нет.

У больных ССЗ было показано некоторое обогащение ЛВП свободным холестерином и снижение уровней фосфолипидов, в первую очередь, двух преобладающих холин-содержащих фосфолипидов — фосфатидилхолина и сфингомиелина [73]. По мнению ряда авторов, именно наличие фосфолипидов в частице в виде поверхностного монослоя обеспечивает способность ЛВП солюбилизировать и транспортировать свободный холестерин, извлеченный из клеток [33, 63]. Это обуславливает существенную или даже определяющую роль фосфолипидов ЛВП в обеспечении активности выведения холестерина [3, 35, 49, 65]. В экспериментах с сывороткой крови крыс, трансгенных по апопротеину A1 [32], обнаружена высокая корреляция между выведением меченого холестерина из клеток Fu5AH и уровнем фосфолипидов ЛВП с высоким значением коэффициента детерминации (r^2=0,84) (в отличие от отмеченной выше — разделы 1 и 3.1 — ограниченной корреляции с холестерином ЛВП и апоA1) [32]. Сравнение акцепции клеточного холестерина у лиц с разным уровнем холестерина ЛВП, выполненное при помощи многофакторного анализа, выявило корреляцию этого показателя только с фосфолипидами ЛВП [33].

3.2.1. Корреляция уровня фосфолипидов ЛВП с их холестерин-акцептирующей активностью у различных групп лиц — влияние различных факторов

Значимость содержания фосфолипидов в ЛВП (или их отдельных субфракциях) была показана в исследованиях на различных категориях обследованных лиц. Так, в группе больных, перенесших инфаркт миокарда, выявлен параллелизм между снижением холестерин-акцептирующей способности плазмы (на 8,5%) и снижением (в среднем на 9,5%) доли фосфолипидов в ЛВП [74].

Та же тенденция была показана в разных работах и на отдельных субфракциях этих липопротеинов — более крупных $ЛВП_2$ и более мелких и плотных $ЛВП_3$. В частности, использование пациентами с гипертриглицеридемией безафибрата приводило, помимо снижения триглицеридов плазмы, к повышению уровней холестерина и фосфолипидов $ЛВП_3$ наряду с почти двукратным повышением их холестерин-акцептирующей способности [75]. Но при многофакторном анализе было выявлено преимущественное влияние только фосфолипидов $ЛВП_3$. Проведённый параллельный анализ физико-химических свойств $ЛВП_3$ показал возрастание анизотропии флуоресцентного зонда, указывающее на более высокую жидкостность (то есть менее плотную молекулярную упаковку) поверхностного фосфолипидного слоя [75]. На основании того, что использованный безафибрат влиял и на акцепцию холестерина, и на физико-химические свойства $ЛВП_3$ (обусловленные, вероятно, их обогащением фосфолипидами), авторы постулируют важность этих свойств для процесса акцепции холестерина. Другими словами, более жидкий поверхностный слой частицы способен включить в себя больше молекул свободного холестерина. Сходная тенденция была показана и для $ЛВП_2$ у лиц с высоким потреблением алкоголя: у них наблюдалось статистически значимое повышение на 22% холестерин-акцептирующей способности $ЛВП_2$ с параллельным повышением в ней уровня фосфолипидов. Это свидетельствует в пользу того, что повышение выведения холестерина сопряжено с фосфолипидами ЛВП [76].

Связь свойств ЛВП с фосфолипидами наблюдалась и при модификациях диеты. Двухнедельное включение богатых фосфолипидами продуктов в рацион питания тучных пациентов со сниженной холестерин-акцептирующей способностью плазмы повышало её без изменения традиционных липидных показателей плазмы (холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов), включая холестерин ЛВП и апоA1 [77]. У больных диабетом 2 типа низкокалорийная диета не оказывала влияния ни на выведение холестерина из клеток моноцитов человека к ЛВП, ни на уровень фосфолипидов ЛВП, несмотря на улучшение ряда липидных показателей, в том числе уровня апоA1 [78].

3.2.2. Повышение холестерин-акцептирующей способности ЛВП при инкубации плазмы или выделенных ЛВП с различными эмульсиями фосфолипидов

Участие фосфолипидов ЛВП в выведении клеточного холестерина, позволяющее считать их уровень косвенным показателем холестерин-акцептирующей способности, показано и в ряде модельных экспериментов при действии различных форм фосфолипидных эмульсий, обогащающих ЛВП фосфолипидами. При инкубации сыворотки с фосфолипидными мультиламеллярными везикулами из димиристоилфосфатидилхолина и сфингомиелина отмечено обогащение ЛВП этими фосфолипидами с одновременным повышением активности извлечения холестерина из клеток Fu5AH [79]. Сходное исследование было проведено на выделенных ЛВП, обогащение которых фосфолипидами повышало выведение холестерина из клеток COS-7 [80], но осуществлялось оно при этом по различным механизмам (подробно рассмотренным в ряде обзоров [21, 81, 82 и др.]). Влияние фосфатидилхолина проявлялось через путь, реализующийся при участии клеточного скэвенджер-рецептора SR-BI (рис. 1), а сфингомиелин больше влиял не на выведение холестерина из клетки (efflux), а уже на конечный этап его перехода — поступление в частицу ЛВП (influx) [80]. Полагают, что участие SR-BI связано не с самим выходом холестерина из клетки,

а как бы с его “подготовительным этапом” — воздействием на молекулярную упаковку липидов в мембране, облегчающим выход из неё холестерина [34, 64]. Поэтому можно предположить возможность некоторого перехода фосфатидилхолина из обогащённых им ЛВП в мембрану с последующим выходом холестерина [80].

Обогащение липопротеинов плазмы фосфолипидами *in vitro* (названное авторами “фосфолипидация”, phospholipidation) путём её инкубации с пальмитоилолеоил-фосфатидилхолином и солюбилизирующим детергентом (холатом натрия) было более выражено для ЛВП (по сравнению с другими классами липопротеинов). При этом существенно повышался захват ими меченого холестерина из клеток IdlA-7 с высокой экспрессией SR-BI. Это свидетельствует о том, что фосфолипиды ЛВП, будучи существенным холестерин-связывающим компонентом, определяющим холестериновую “ёмкость” частицы (“холестеринофильность”), таким образом являются “главным детерминантом выведения холестерина из клеток” [83]. В нашей лаборатории проведены аналогичные эксперименты по обогащению ЛВП фосфолипидами путём инкубации плазмы с наноэмульсией частиц ультрамалого размера (менее 20 нм) из соевого фосфатидилхолина [84]. Полученная после такой обработки апоВ-обеднённая сыворотка была более чем на 60% более эффективной в акцепции меченого холестерина из макрофагов THP-1, по сравнению с апоВ-обеднённой сывороткой из нативной плазмы, без воздействия фосфолипида.

Приведённые результаты подтверждают маркерную значимость уровня фосфолипидов ЛВП как косвенного показателя их холестерин-акцептирующей способности, а также указывают возможные терапевтические подходы к её модификации с целью повышения антиатерогенной защиты организма.

3.2.3. Влияние отношения “фосфолипиды/свободный холестерин” в ЛВП путём воздействия на жидкостность поверхностного слоя частиц

Наряду с корреляцией между активностью выведения холестерина и уровнем фосфолипидов ЛВП, более выраженная корреляция наблюдалась с отношением в них “фосфолипиды/свободный холестерин” [35], то есть с относительным содержанием фосфолипидов в липопротеиновой частице. Это может быть сопряжено с нарушением метаболизма ЛВП, связанного с изменением соотношения субфракций частиц ЛВП разного размера и снижением активности ЛХАТ, которая этерифицирует холестерин в ЛВП [9, 10, 12], способствуя его переходу в гидрофобное ядро частицы и снижая его долю в поверхностном слое (с увеличением отношения “фосфолипиды/свободный холестерин). При недостаточности ЛХАТ свободный холестерин накапливается в поверхностном слое ЛВП, что ослабляет возможность его дополнительного выведения из клеток. О предполагаемой авторами [35] роли размеров частиц судить на сегодняшний день не представляется возможным. Так как из-за противоречивости литературных данных и сложности цепи реакций трансформации ЛВП в кровяном русле (называемой “ремоделированием” ЛВП [85]) не сформировалось чёткого представления о том, какая из субфракций ЛВП является основным детерминантом акцепции клеточного холестерина [21]. Более убедительным механизмом влияния отношения “фосфолипиды/свободный холестерин” в ЛВП на их акцептирующие свойства представляется варьирование плотности упаковки жирнокислотных цепей фосфолипидов поверхностного липидного слоя, определяемой известным в мембранологии термином “жидкостность”. Как известно, включение холестерина в фосфолипидный бислой мембран или монослой липопротеинов приводит к снижению её жидкостности [9, 73].

На исследование этого были направлены работы Helal с соавт. [86] и Fernandez-Castillejo с соавт. [87]. Авторы использовали данные об антиатерогенной значимости ЛВП для демонстрации полезности производимого продукта — виргинского оливкового масла, и показали, что некоторые его компоненты могут оказывать влияние на свойства ЛВП. В связи с этим особый интерес представляют данные о влиянии оливкового масла Extra Virgin на способность выделенных ЛВП к извлечению холестерина из клеток и её корреляции с жидкостностью поверхностного слоя частиц ЛВП [75]. Холестерин-акцептирующую способность ЛВП оценивали по выходу флуоресцентно меченого холестерина из клеток макрофагов мыши. Для характеристики поверхности ЛВП использовали флуоресцентный зонд дифенилгексатриен, анизотропия флуоресценции которого зависит от плотности упаковки окружающих его молекул. У лиц с гиперхолестеринемией (n=33) включение этого масла в пищевой рацион существенно повышало как холестерин-акцепторную активность выделенных из плазмы ЛВП, так и жидкостность липидов их поверхностного слоя [86, 87]. Это стало ещё одним подтверждением взаимосвязи свойств ЛВП с уровнем фосфолипидов.

Таким образом, фосфолипиды ЛВП оказываются основным детерминантом холестерин-акцептирующей и, в целом, холестерин-выводящей, антиатерогенной активности этих липопротеинов, что показано на различных категориях лиц (больных и здоровых) при различных воздействиях, в экспериментальных исследованиях, а также при обогащении ЛВП путём обработки *in vitro* плазмы этими липидами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённые в настоящем обзоре данные литературы указывают на возрастающую прогностическую значимость холестерин-акцептирующей способности ЛВП, которая рассматривается как новый дополнительный информативный критерий к уже известным факторам риска развития атеросклероза. Несмотря на то, что механизмы нарушения холестерин-акцептирующей способности ЛВП ещё до конца не выяснены, единственным биохимическим показателем крови, чётко и достоверно

коррелирующим с ним, является содержание фосфолипидов ЛВП, которое может, поэтому, служить косвенным его маркером. Поэтому при трудностях прямого, непосредственного определения холестерин-акцептирующей способности ЛВП с использованием клеточных культур и меченого холестерина, целесообразным для косвенной оценки данной способности на практике является включение в традиционный спектр липидных показателей плазмы (наряду с широко используемым уровнем холестерина ЛВП также и уровня фосфолипидов ЛВП), что предлагалось ранее рядом авторов [46, 75, 80] и поддерживается и нами на основании представленных здесь убедительных данных литературы. Практическое внедрение этого показателя, в дополнение к принятым липидным критериям, дало бы более полную информацию об активности процесса обратного транспорта холестерина в организме и могло бы способствовать направленной коррекции выявляемых нарушений.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аничков Н.Н.* (1965) Основные теоретические положения к дальнейшему изучению проблемы атеросклероза. Атеросклероз. Л.: Мед., 14-21. [*Anichkov N.N.* (1965) Osnovnie teoreticheskie polojenia k dalneishemu izuscheniu problem aterosklerosa. Atherosclerosis. L .: Med., 14-21.]
2. *de Lalla O.F., Gofman J.W.* (1954) Methods Biochem. Anal., **1**, 459-478.
3. *Gofman J.W., Glazier F., Tamplin A., Strisower B., de Lalla O.* (1954) Physiol. Rev., **34**(3), 589-607.
4. *Havel R.J.* (1982) Med. Clin. N. Amer., **66**, 319-322.
5. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* (1999) Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 512 с. [*Klimov A.N., Nikulcheva N.G.* (1999) Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narushenia. St. Petersburg: Peter, 512 p.]
6. *Tada H., Kawashiri M.A., Nohara A., Inazu A., Mabuchi H., Yamagishi M.* (2017) Eur. Heart J., **38,** 1573-1579.
7. *Jonas A., McHugh H.T.* (1984) Biochim. Biophys. Acta, **794**(3), 361-372.
8. *Stein O., Stein Y.* (1986) Biochim. Biophys. Acta, **878**, 7-13.
9. *Маркин С.С., Ольбинская Л.И., Торховская Т.И.* (2016) Фосфолипидная терапия атеросклероза. М., Белый ветер, 196 с. [*Markin S.S., Olbinskaya L.I., Torkhovskaya T.I.* (2016) Phospholipidnaya terapya aterosclerosa. M., White wind, 196 p.]
10. *Glomset J.J.* (1968) Lipid Res., **9**, 155-167.
11. *Ouimet M., Barrett T.J., Fisher E.A.* (2019) Circ. Res., **124**(10), 1505-1518.
12. *Tall A.R.* (2008) J. Intern. Med., **263**(3), 256-273.
13. *di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P., Kaptoge S., Ray K.K., Thompson A., Wood A.M., Lewington S., Sattar N., Packard C.J., Collins R., Thompson S.G., Danesh J.* (2009) JAMA, **302**(18), 1993-2000.
14. *Cea-Calvo L., Lozano J.V., Fernández-Pérez C., Llisterri J.L., Martí-Canales J.C., Aznar J., Gil-Guillén V., Redón J.* (2009) Int. J. Clin. Pract., **63**(1), 71-81.
15. *Reina S.A., Llabre M.M., Allison M.A., Wilkins J.T., Mendez A.J., Arnan M.K., Schneiderman N., Sacco R.L., Carnethon M., Delaney J.A.* (2015) Atherosclerosis, **243**(1), 314-319.
16. *Pirillo A., Catapano A.L., Norata G.D.* (2019) Curr. Med. Chem., **26**(9), 1644-1664.
17. *März W., Kleber M.E., Scharnagl H., Speer T., Zewinger S., Ritsch A., Parhofer K.G., von Eckardstein A., Landmesser U., Laufs U.* (2017) Herz, **42**(1), 58-66.
18. *Bonnefont-Rousselot D., Benouda L., Bittar R., Darabi-Amin M., Demondion P., Lesnik P., Leprince P., Kontush A., Charniot J.C., Giral P.* (2020) Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., **30**(1), 33-39.
19. *Martínez-López D., Camafeita E., Cedó L., Roldan-Montero R., Jorge I., García-Marqués F., Gómez-Serrano M., Bonzon-Kulichenko E., Blanco-Vaca F., Blanco-Colio L.M., Michel J.B., Escola-Gil J.C., Vázquez J., Martin-Ventura J.L.* (2019) EBioMedicine, **43**, 43-53.
20. *Annema W., von Eckardstein A.* (2016) Transl. Res., **173**, 30-57.
21. *Talbot C.P.J., Plat J., Ritsch A., Mensink R.P.* (2017) Prog. Lipid Res., **69**, 21-32.
22. *Rosenson R.* (2016) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **36**(5), 777-782.
23. *Gordon S.M., Amar M.J., Jeiran K., Stagliano M., Staller E., Playford M.P., Mehta N.N., Vaisar T., Remaley A.T.* (2020) Lipids Health Dis., **19**(1), 190. DOI: 10.1186/s12944-020-01350-3
24. *Feghaly J.J., Mooradian A.D.* (2020) Drugs, **80**(4), 353-362.
25. *Palmisano B.T., Anozie U., Yu S., Neuman J.C., Zhu L., Edington E.M., Luu T., Stafford J.M.* (2021) Lipids, **56**(1), 17-29.
26. *Taheri H., Filion K.B., Windle S.B., Reynier P., Eisenberg M.J.* (2020) Cardiology, **145**(4), 236-250.
27. *Su X., Li G., Deng Y., Chang D.* (2020) Clin. Chim. Acta, **510**, 733-740.
28. *Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G.* (2017) Eur. Heart. J., **38**(32), 2478-2486.
29. *Rodriguez A.* (2021) Curr. Atheroscler. Rep., **23**(1), 5. DOI: 10.1007/s11883-020-00902-3
30. *Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G.* (2021) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **41**(1), 128-140.
31. *Ko D.T., Alter D.A., Guo H., Koh M., Lau G., Austin P.C., Booth G.L., Hogg W., Jackevicius C.A., Lee D.S., Wijeysundera H.C., Wilkins J.T., Tu J.V.* (2016) J. Am. Coll. Cardiol., **68**(19), 2073-2083.
32. *Fournier N., de la Llera Moya M., Burkey B.F., Swaney J.B., Paterniti J. Jr., Moatti N., Atger V., Rothblat G.H.* (1996) J. Lipid Res., **37**(8), 1704-1711.
33. *Fournier N., Paul J.L., Atger V., Cogny A., Soni T., de la Llera-Moya M., Rothblat G., Moatti N.* (1997) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **17**(11), 2685-2691.
34. *Rothblat G.H., de la Llera-Moya M., Atger V., Kellner-Weibel G., Williams D.L., Phillips M.C.* (1999) J. Lipid Res., **40**, 781-796.

35. *Davit-Spraul A., Atger V., Pourci M.L., Hadchouel M., Legrand A., Moatti N.* (1999) J. Lipid Res., **40**(2), 328-235.
36. *Rothblat G.H., Phillips M.C.* (2010) Curr. Opin. Lipidol., **21**(3), 229-238.
37. *Rohatgi A.* (2015) Prog. Cardiovasc. Dis., **58**(1), 32-40.
38. *Торховская Т.И., Кудинов В.А., Захарова Т.С., Маркин С.С.* (2018) Кардиология, **58**(3), 73-83. [*Torkhovskaya T.I., Kudinov V.A., Zakharova T.S., Markin S.S.* (2018) Cardiology, **58**(3), 73-83.]
39. *Pischon T., Girman C.J., Sacks F.M., Rifai N., Stampfer M.J., Rimm E.B.* (2005) Circulation, **112**(22), 3375-3383.
40. *Khera A.V., Cuchel M., de la Llera-Moya M., Rodrigues A., Burke M.F., Jafri K., French B.C., Phillips J.A., Mucksavage M.L., Wilensky R.L., Mohler E.R., Rothblat G.H., Rader D.J.* (2011) N. Engl. J. Med., **364**(2), 127-135.
41. *Rohatgi A., Khera A., Berry J.D., Givens E.G., Ayers C.R., Wedin K.E., Neeland I.J., Yuhanna I.S., Rader D.R., de Lemos J.A., Shaul P.W.* (2014) N. Engl. J. Med., **371**, 2383-2393.
42. *Saleheen D., Scott R., Javad S., Zhao W., Rodrigues A., Picataggi A., Lukmanova D., Mucksavage M.L., Luben R., Billheimer J., Kastelein J.J., Boekholdt S.M., Khaw K.T., Wareham N., Rader D.J.* (2015) Lancet Diabetes Endocrinol., **3**(7), 507-513.
43. *Soria-Florido M.T., Schröder H., Grau M., Fitó M., Lassale C.* (2020) Atherosclerosis, **302**, 36-42.
44. *Cahill L.E., Sacks F.M., Rimm E.B., Jensen M.K.* (2019) J. Lipid Res., **60**(8), 1457-1464.
45. *Anastasius M., Kockx M., Jessup W., Sullivan D., Rye K.A., Kritharides L.* (2016) Am. Heart. J., **180**, 54-63.
46. *Pappa E., Elisaf M., Kostara C., Bairaktari E., Tsimihodimos V.* (2020) Curr. Med. Chem., **27**(18), 2964-2978.
47. *Rhainds D., Tardif J.C.* (2019) Curr. Opin. Lipidol., **30**(2), 101-107.
48. *Agarwala A.P., Rodrigues A., Risman M., McCoy M., Trindade K., Qu L., Cuchel M., Billheimer J., Rader D.J.* (2015) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **35**(6), 1515-1519.
49. *Zhang J., Xu J., Wang J., Wu C., Xu Y., Wang Y., Deng F., Wang Z., Chen X., Wu M., Chen Y.* (2016) Am. J. Cardiol., **117**(4), 508-514.
50. *Ye H., Xu G, Ren L., Peng J.* (2020) Artery Dis., **31**(7), 642-649.
51. *Ogura M., Hori M., Harada-Shiba M.* (2016) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **36**(1), 181-188.
52. *Borja M.S., Ng K.F., Irwin A., Hong J., Wu X., Isquith D., Zhao X.Q., Prazen B., Gildengorin V., Oda M.N., Vaisar T.* (2015) J. Lipid. Res., **56**(10), 2002-2009.
53. *Hafiane A., Genest J.* (2015) BBA Clin., **3**, 175-188.
54. *Xu Z., Xie J., Zhang H., Pang J., Li Q., Wang X., Xu H., Sun X., Zhao H., Yang Y., Ling W.* (2021) Eur. J. Clin. Nutr., **75**(2), 345-354.
55. *Anastasius M., Luquain-Costaz C., Kockx M., Jessup W., Kritharides L.* (2018) Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell. Biol. Lipids., **1863**(10), 1257-1273.
56. *Doonan R.J., Hafiane A., Lai C., Veinot J.P., Genest J., Daskalopoulou S.S.* (2014) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **34**(4), 921-926.
57. *Rached F., Lhomme M., Camont L., Gomes F., Dauteuille C., Robillard P., Santos R.D., Lesnik P., Serrano C.V. Jr., Chapman M.J., Kontush A.* (2015) Biochim. Biophys. Acta, **1851**(9), 1254-1261.
58. *Chadwick A.C., Holme R.L., Chen Y., Thomas M.J., Sorci-Thomas M.G., Silverstein R.L., Pritchard K.A. Jr., Sahoo D.* (2015) PloS One, **10**(4), 123-138.
59. *Sankaranarayanan S., Oram J.F., Asztalos B.F., Vaughan A.M., Lund-Katz S., Adorni M.P., Phillips M.C., Rothblat G.H.* (2009) J. Lipid. Res., **50**(2), 275-284.
60. *Yamamoto S., Yancey P.G., Ikizler T.A. Jerome W.G., Kaseda R., Cox B., Bian A., Shintani A., Fogo A.B., Linton M.F., Fazio S., Kon V.* (2012) J. Am. Coll. Cardiol., **60**, 2372-2379.
61. *Kuusisto S., Holmes M.V., Ohukainen P., Kangas A.J., Karsikas M., Tiainen M., Perola M., Salomaa V., Kettunen J., Ala-Korpela M.* (2019) Clin. Chem., **65**(8), 1042-1050.
62. *Toh R.* (2019) J. Atheroscler. Thromb., **26**(2), 111-120.
63. *Phillips M.C.* (2014) J. Biol. Chem., **289**(35), 24020-24029.
64. *de la Llera-Moya M., Rothblat G.H., Connelly M.A., Kellner-Weibel G., Sakr S.W., Phillips M.C., Williams D.L.* (1999) J. Lipid Res., **40**, 575-580.
65. *Khera A.V., Demler O.V., Adelman S.J., Collins H.L., Glynn R.J., Ridker P.M., Rader D.J., Mora S.* (2017) Circulation, **135**(25), 2494-2504.
66. *Pamir N., Hutchins P., Ronsein G., Vaisar T., Reardon C.A., Getz G.S., Lusis A.J., Heinecke J.W.* (2016) J. Lipid. Res., **57**(2), 246-257.
67. *Salazar J., Olivar L.C., Ramos E. Chávez-Castillo M., Rojas J., Bermúdez V.* (2015) Cholesterol, **2015**, 22 p. DOI: 10.1155/2015/296417
68. *Borja M.S., Hammerson B., Tang C., Savinova O.V., Shearer G.C., Oda M.N.* (2017) PLoS One., **12**(8), e0182217. DOI: 10.1371/journal.pone.0182217
69. *Vaisar T., Tang C., Babenko I., Hutchins P., Wimberger J., Suffredini A.F., Heinecke J.W.* (2015) J. Lipid Res., **56**(8), 1519-1530.
70. *Pruzanski W., Stefanski E., de Beer F.C., de Beer M.C., Ravandi A., Kuksis A.* (2000) J. Lipid Res., **41**(7), 1035-1047.
71. *Kostara C.E., Papathanasiou A., Psychogios N., Cung M.T., Elisaf M.S., Goudevenos J., Bairaktari E.T.* (2014) J. Proteome Res., **13**(5), 2585-2598.
72. *Yamashita S., Maruyama T., Hirano K.-I., Sakai N., Nakajima N., Matsuzawa Y.* (2000) Atherosclerosis, **152**(2), 271-285.
73. *Торховская Т.И., Кудинов В.А., Захарова Т.С., Ипатова О.М., Маркин С.С.* (2018) Биоорганическая химия, **44**(6), 1-12. [*Torkhovskaya T.I., Kudinov V.A., Zakharova T.S., Ipatova O.M., Markin S.S.* (2018) Bioorganicheskaya Khimiya, **44**(6), 1-12.]
74. *Soares A.A.S., Tavoni T.M., de Faria E.C., Remalay A.T., Maranhão R.C., Sposito A.C.* (2018) Clin. Chim. Acta, **478**, 51-56.
75. *La Ville A.E., Solà R., Motta C., Plana N., Heras M., Ribalta J., Masana L.* (1997) Cardiovasc. Drugs Ther., **11**(5), 653-658.
76. *Mäkelä S.M., Jauhiainen M., Ala-Korpela M., Metso J., Lehto T.M., Savolainen M.J., Hannuksela M.L.* (2008) Alcohol. Clin. Exp. Res., **32**(6), 991-1000.
77. *Sawrey-Kubicek L., Zhu C., Bardagjy A.S., Rhodes C.H., Sacchi R., Randolph J.M., Steinberg F.M., Zivkovic A.M.* (2019) Am. J. Clin. Nutr., **110**(3), 617-627.
78. *Wang Y., Snel M., Jonker J.T., Hammer S., Lamb H.J., de Roos A., Meinders A.E., Pijl H., Romijn J.A., Smit J.W., Jazet I.M., Rensen P.C.* (2011) Diabetes Care, **34**(12), 2576-2580.
79. *Jian B., de la Llera-Moya M., Royer L., Rothblat G., Francone O., Swaney J.B.* (1997) J. Lipid Res., **38**(4), 734-744.
80. *Yancey P.G., de la Llera-Moya M., Swarnakar S., Monzo P., Klein S.M., Connelly M.A., Johnson W.J., Williams D.L., Rothblat G.H.* (2000) J. Biol. Chem., **275**, 36596-36604.
81. *Wang N., Westerterp M.* (2020) Adv. Exp. Med. Biol., **1276**, 67-83.
82. *Soltani S., Boozari M., Cicero A.F.G., Jamialahmadi T., Sahebkar A.* (2021) Phytother. Res., **2021**, DOI: 10.1002/ptr.6991
83. *Pownall H.J.* (2006) Biochemistry, **45**(38), 11514-11522.

84. *Кудинов В.А., Захарова Т.С., Торховская Т.И., Каширцева В.А., Морозевич Г.Е., Ипатова О.М., Арчаков А.И.* (2018) Биомедицинская химия, **64**(3), 254-256. [*Kudinov V.A., Zakharova T.S., Torkhovskaya T.I., Kashirtseva V.A., Morozevich GE., Ipatova O.M., Archakov A.I.* (2018) Biomeditsinskaya Khimiya, **64**(3), 254-256.]
85. *Pedersbæk D., Kræmer M.K., Kempen P.J., Ashley J., Braesch-Andersen S., Andresen T.L., Simonsen J.B.* (2019) Bioconjug. Chem., **30**(10), 2634-2646.
86. *Helal O., Berrougui H., Loued S., Khalil A.* (2013) Br. J. Nutr., **109**, 1844-1855.
87. *Fernández-Castillejo S., Rubió L., Hernáez Á., Catalán Ú., Pedret A., Valls R.M., Mosele J.I., Covas M.I., Remaley A.T., Castañer O., Motilva M.J., Solá R.*. (2017) Mol. Nutr. Food Res., **61**(12), 9 p. DOI: 10.1002/mnfr.201700445

Поступила в редакцию: 05. 11. 2020.
После доработки: 25. 02. 2021.
Принята к печати: 11. 03. 2021.

PLASMA HIGH DENSITY LIPOPROTEINS PHOSPHOLIPDS AS AN INDIRECT INDICATOR OF THEIR CHOLESTEROL EFFLUX CAPACITY — NEW SUSPECTED ATHEROSCLEROSIS RISK FACTOR

Yu.A. Tereshkina*, L.V. Kostryukova, T.I. Torkhovskaya, Yu.Yu. Khudoklinova, E.G. Tikhonova

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: burova13@gmail.com

High density lipoproteins (HDL) are a unique natural structure, protecting the body from the development of atherosclerotic vascular lesions and cardiovascular diseases due to this ability to remove cholesterol from cells. Plasma HDL level estimated by their cholesterol content, is a common lipid parameter, and its decrease is considered as an established atherosclerosis risk factor. However, a number of studies have shown the absence of positive clinical effects after drug-induced increase in HDL cholesterol. There is increasing evidence that not only HDL concentration, but also HDL properties, considered in this review are important. Many studies showed the decrease of HDL cholesterol efflux capacity in patients with coronary heart diseases and its association with disease severity. Some authors consider a decrease of this HDL capacity as a new additional risk factor of atherosclerosis. The review summarizes existing information on various protein and lipid components of HDL with a primary emphasis on the HDL. Special attention is paid to correlation between the HDL cholesterol efflux capacity and HDL phospholipids and the ratio "phospholipids/free cholesterol". The accumulated information indicates importance of evaluation in the HDL fraction not only in terms of their cholesterol, but also phospholipids. In addition to the traditionally used lipid criteria, this would provide more comprehensive information about the activity of the reverse cholesterol transport process in the body and could contribute to the targeted correction of the detected disorders.

Key words: high density lipoproteins; phospholipids; cholesterol removal; cholesterol efflux capacity; apoprotein A1

Funding. The work was done in the framework of the Russian Federation fundamental research program for the long-term period for 2021-2030.

Received: 05.11.2020, revised: 25.02.2021, accepted: 11.03.2021.