

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МИШЕНИ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

В.А. Кудинов, Т.С. Захарова, Т.И. Торховская, О.М. Ипатова, А.И. Арчаков*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича,
119221, Москва, ул. Погодинская, 10; эл.почта: tz-post@list.ru

В обзоре систематизированы данные литературы о существующих и разрабатываемых лекарственных препаратах для коррекции дислипидемий, а также описаны молекулярные механизмы их действия. Проанализированы результаты экспериментальных и клинических исследований, направленных на выявление новых фармакологических мишеней коррекции дислипидемий, описаны подходы к усилению функциональных свойств липопротеинов высокой плотности. Очевидно, что внедрение альтернативных препаратов с новыми механизмами действия позволит в значительной степени повысить эффективность традиционного лечения в будущем.

Ключевые слова: холестерин, атеросклероз, липопротеины высокой плотности, обратный транспорт холестерина, макрофаги, гиподислипидемические препараты

DOI: 10.18097/PBMC20186401066

ВВЕДЕНИЕ

Термин “дислипидемия” включает широкий спектр нарушений баланса ЛП (Липопротеинов) крови. Клинически дислипидемия наиболее часто проявляется гиперлипидемией – повышением концентрации атерогенных ЛП – липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и/или липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и повышением уровня липидов плазмы [1]. Типы гиперлипидемии в соответствии с классификацией ВОЗ представлены в Российских рекомендациях экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА) и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) [2].

Гиперлипидемия является одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 3]. При этом считается, что нарушение обмена проатерогенной фракции ЛП – ЛНП, которая выполняет функцию основного переносчика холестерина (ХС) в плазме крови, служит одним из патогенетических факторов развития атеросклероза сосудов [3]. Поэтому современная схема лечения дислипидемии, которая описана в директивах Adult Treatment Panel (ATP) IV (Национальная Образовательная программа по холестерину США, Рекомендации для взрослых, IV редакция) [4], направлена на снижение показателя ХС ЛНП до целевого уровня. В основе данной стратегии лежат результаты клинических исследований, в которых в общей сложности обследовано около

Принятые сокращения: Апо А-1 - аполипопротеин А-1; Апо В - аполипопротеин В; ГМГ-КоА-редуктаза - β-гидрокси, β-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза; ЖК - Жирные кислоты; ЖКТ - Желудочно-кишечный тракт; ЛП - Липопротеины; ТГ - Триглицериды; ЛФК - лизофосфатидная кислота; ЛНП - Липопротеины низкой плотности; ЛВП - Липопротеины высокой плотности; ЛНП_р - Рецепторы липопротеинов низкой плотности; ОТХ - Обратный транспорт холестерина; ОКС - острый коронарный синдром; ССЗ - Сердечно-сосудистые заболевания; ФЛ - Фосфолипиды; ФХ - Фосфатидилхолин; ХС - Холестерин; ЭХС - Эфиры холестерина; ХС ЛВП - Холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП - Холестерин липопротеинов низкой плотности; ABCA1 - АТФ-связывающий кассетный транспортер А1 (ATP-binding cassette transporter A1); ABCG1 - АТФ-связывающий кассетный транспортер G1 (ATP-binding cassette transporter G1); ABCG5 - АТФ-связывающий кассетный транспортер G5 (ATP-binding cassette transporter G5); ABCG8 - АТФ-связывающий кассетный транспортер G8 (ATP-binding cassette transporter G8); AP2 - Адаптерный белок 2 (Adaptor protein 2); BD2 - Бромдомен 2 (Bromodomain 2); BET - Бромдомен 2 и экстра-терминальный домен (Bromodomain and extra-terminal domain); В-PAV -Базовый процент объема атеромы (Baseline percent atheroma volume); СЕТР - Белок, переносящий эфиры холестерина (Cholesterol ester transfer protein); СЕС - Способность к выходу холестерина (Cholesterol efflux capacity); DGAT2 -Диацилглицерол-ацилтрансфераза 2 (Diacylglycerol acyltransferase 2); FAMP - Апо А-1 имитирующий пептид, Фукуока, Университет (Fukuoka University - ApoA-I Mimetic Peptide Apo A-1); FXR - Фарнезоеидный X рецептор (Farnesoid X receptor); HCA - Гиохолевая кислота (hyocholic acid); HDCA - Гиодеоксихолевая кислота (hyodeoxycholic acid); LXR - X рецепторы печени (Liver X receptors); МАСЕ - Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения (Major Adverse Cardiac Events); МНС II - Главный комплекс гистосовместимости класс II (Major histocompatibility complex class II); NOS - Синтаза оксида азота (Nitric oxide synthase); NPC1L1 - Белок Ниманна-Пика C1 (Niemann-Pick C1-like 1); PCSK9 - Пропотеинконвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9); PPAR - Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptors); SRB1 - Скэвенджер рецептор класса В (Scavenger receptor class B member 1); SREBR-2 - Белок, связывающий стероидный регуляторный элемент (Sterol regulatory element-binding protein 2); TGR5 - Трансмембранный, связанный с G-белком, рецептор желчных кислот (Transmembrane G protein coupled bile acid receptor).

170000 пациентов [5]. В результате этих исследований было установлено, что снижение уровня ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений на 20% независимо от исходного уровня ХС [6].

В то же время известно, что у пациентов при дислипидемии часто снижен уровень ХС антиатерогенной фракции ЛП – липопротеинов высокой плотности (ЛВП), что коррелирует с более высоким риском развития ССЗ [7, 8]. Согласно современным представлениям антиатерогенная функция ЛВП заключается в их участии в процессе ОТХ (Обратного транспорта холестерина). Начальным этапом этого процесса является выход ХС из перегруженных липидами макрофагов сосудистой стенки во внеклеточный акцептор – ЛВП. Это обстоятельство указывает на самостоятельное прогностическое значение показателя ХС ЛВП при оценке риска атеросклеротического процесса [9].

Естественно предположить, что фармакологическое повышение уровня ХС ЛВП должно иметь положительное клиническое значение для пациентов с ССЗ. Тем не менее, справедливость этой гипотезы не была подтверждена клинически. Так относительно недавно были получены отрицательные результаты большого клинического исследования ингибиторов СЕТР (Cholesterol ester transfer protein) – торцетрапиба [10] и далцетрапиба [11], которые повышали уровень ХС ЛВП. Их применение у пациентов с дислипидемией не только не уменьшало смертность от ССЗ в случае далцетрапиба [11], а даже увеличило ее в случае торцетрапиба [10]. Швейцарская фармацевтическая компания Roche Holding AG в 2012 году прекратила разработку нового лекарственного препарата далцетрапиб, на который возлагала большие надежды, а в 2015 году Eli Lilly закрыла программу по испытаниям эвацетрапиба ввиду его недостаточной эффективности [12]. Другое клиническое исследование HPS2-THRIVE, в котором сравнивалась комбинация “Кордаптив (никотиновая кислота + ларопипрант) + статин” с монотерапией статином, также было остановлено из-за серьезных побочных эффектов [13]. Мета-анализ 39 клинических исследований (117411 пациентов с ССЗ), проведенный Кеене и соавторами, не выявил уменьшения летальных исходов от сердечно-сосудистых патологий при использовании препаратов, влияющих на уровень ХС ЛВП (никотинаты, ингибиторы СЕРТ, фибраты) в дополнение к терапии статинами [14].

С другой стороны, акцептирующие свойства ЛВП количественно характеризуются так называемым показателем СЕС (Cholesterol efflux capacity) и могут быть нарушены при атеросклерозе [15, 16]. Более того, была обнаружена отрицательная корреляция между акцептирующей способностью ЛВП и степенью атеросклеротического поражения сосудов, поэтому сегодня показатель СЕС рассматривается как индекс функционального состояния ЛВП и имеет большее клиническое значение, чем уровень ХС ЛВП [15, 16]. Накопленные данные указывают на то, что и для других ЛП помимо количественных

показателей, не менее важной является оценка их функциональности. В последние годы появляются новые факты о дополнительных функциях ЛВП, в частности их роли в реализации иммунных и воспалительных реакций, процессах клеточной сигнализации и др., нарушение которых также может рассматриваться как патогенетические факторы атеросклероза, связывающие воедино повышение уровня липидов и провоспалительные процессы в артериальной стенке. В связи с этим идет поиск новых фармакологических мишеней для коррекции дислипидемий. Появился целый ряд лекарственных кандидатов, которые позволят в будущем повысить эффективность уже применяемых в клинике препаратов и улучшить профиль их безопасности. Все они находятся на разных стадиях разработки.

Целью настоящего обзора является актуализация современного состояния проблемы и оценка влияния разных групп лекарственных препаратов как на количественные показатели липидного обмена, так и на функциональное состояние ЛВП крови.

1. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Препараты, снижающие уровень липидов, можно классифицировать разными способами. Классификация, применяемая клиницистами, является, по-видимому, самой удобной – препараты, снижающие уровень ЛП, богатых триглицеридами (ТГ) или ЛП, богатых ХС. В последние годы внимание исследователей привлекают также препараты, повышающие уровень ХС ЛВП. В таблице 1 препараты условно разделены на 3 группы по преобладающему действию на уровни ХС, ТГ и ХС ЛВП. Спектры действия препаратов, принадлежащих к разным группам, в той или иной степени перекрываются.

Ниже более подробно рассмотрены молекулярные механизмы действия препаратов, которые имеют клиническое применение, а также препаратов, находящихся на разных стадиях разработки. Особое внимание уделено влиянию препаратов на процесс ОТХ и функциональные свойства ЛВП.

1.1. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)

Статины сегодня рассматриваются как основные гиполипидемические средства, снижающие уровень ХС ЛНП. Они угнетают синтез ХС в печени *de novo*, ингибируя ключевой фермент его биосинтеза – ГМГ-КоА-редуктазу [22]. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС гепатоциты увеличивают количество мембранных рецепторов к ЛНП на своей поверхности [19].

Все статины также в той или иной степени увеличивают уровень ХС ЛВП; дозозависимость показана для симвастатина и розувастатина [22, 30]. Индуцированное статинами увеличение уровня ХС ЛВП обычно сопровождается параллельным

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МИШЕНИ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ

Таблица 1. Фармакологические мишени лекарственных препаратов, имеющих клиническое применение, и их воздействие на уровни липидов плазмы крови

| Группа препаратов | Фармакологические мишени | Основной фармакологический эффект |
|---|---|--------------------------------------|
| Статины: Аторвастатин Ловастатин Розувастатин Симвастатин Правастатин | Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшают синтез ХС в печени <i>de novo</i> [3]. | Лекарства, снижающие уровень ХС |
| Секвестранты желчных кислот: Холестирамин Колестипол Колесевелам | Анионообменные смолы – связывают желчные кислоты и не всасываются в ЖКТ. Неселективно тормозят всасывание ХС в кишечнике [3]. | |
| Ингибиторы всасывания ХС: Эзетимиб | Селективно тормозит всасывание ХС в тонкой кишке за счёт угнетения активности транспортера ХС NPC1L1 [17, 18]. | |
| Активаторы катаболизма ЛНП: Пробукол | Ускоряет катаболизм ЛНП и активирует нереперторный путь удаления ЛНП [3, 19]. | |
| Моноклональные антитела: Эволокумаб Алирокумаб Бокоцизумаб | Ингибиторы PCSK9. Повышают количество ЛНП _р в печени [20]. | |
| Фибраты: Безафибрат Гемфиброзил; Фенофибрат; Ципрофибрат К-877 (Ремафибрат) | Агонисты PPAR α рецепторов [21, 22]. Активация PPAR α рецепторов ведёт к уменьшению синтеза и секреции ЛПОНП в печени, а также к увеличению экспрессии гена липопротеинлипазы [23, 24]. Ускоряют катаболизм ЖК (поглощение их печенью и процесс их β -окисления) [24]. | Лекарства, снижающие уровень ТГ |
| Глитазары: Мураглитазар, Сароглитазар Алеглитазар, Тезаглитазар | Двойные агонисты, действующие на PPAR α и γ рецепторы [1, 23]. Способны влиять на метаболизм липидов и глюкозы подобно фибратам и глитазарам. | |
| Никотинаты: Ксантинола никотинат; Пиридилкарбинол; Холексамин; Инозитолникотинат; Эндурацин Ниацин | Производные никотиновой кислоты ингибируют активность DGAT2 – ключевого фермента синтеза ТГ в гепатоцитах и ускоряют внутриклеточную деградацию Апо В, что ведёт к уменьшению Апо В содержащих ЛП [25,26]. | |
| ω3-жирные кислоты: Эпанова Омакор Ловаза AMR101 | Механизм действия препаратов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот окончательно не ясен, хотя может быть связан с их способностью взаимодействовать с ядерными рецепторами, влияющими на обмен липидов. PPAR и FXR рецепторами – как агонистами, с LXR рецепторами – как антагонистами, а также уменьшать секрецию Апо В [24, 27]. | |
| Ингибиторы CETP: Дальцетрапиб, Анацетрапиб, Евацетрапиб | Ингибируют перенос эфиров ХС от ЛВП в Апо В-содержащие ЛП, уменьшая уровень перегруженных эфирами ХС ЛНП [11, 28]. | Лекарства, повышающие уровень ХС ЛВП |
| Эссенциальные фосфолипиды: Липостабил Эссенциале Фосфолипovit | Содержат фосфатидилхолин, улучшают акцептирующие свойства ЛВП и повышают СЕС [29], снижают содержание уровней ХС и ТГ в крови [3]. | |

увеличением уровня аполипопротеина А-1 (Апо А-1) [22, 31]. Механизмы, с помощью которых статины увеличивают в плазме уровни ХС ЛВП и Апо А-1, неизвестны и, по-видимому, не связаны с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы. Показано, что статины повышают экспрессию гена ABCA1 транспортера (ATF-binding cassette transporter A1) в печени [22, 32] и ингибируют СЕТР [33], что может объяснить их влияние на увеличение уровней ХС ЛВП и Апо А-1 [22].

Помимо основного действия на обмен липидов, статины оказывают плеiotропное действие, влияя на другие процессы [23], в частности, они подавляют воспалительные реакции за счёт ингибирования экспрессии молекул МНС II класса (Major histocompatibility complex class II), что препятствует активации Т-лимфоцитов [23]. Хотя только ограниченное число клеток экспрессирует молекулы МНС II, их синтез индуцируется в ряде других клеток под действием γ -интерферона и этот процесс ингибируется статинами [34]. Kwak и соавт. наблюдали это на культурах эндотелиальных клеток человека и макрофагов-моноцитов (Mstraight phi) [34]. Таким образом, в данном случае статины проявляли иммуномодулирующие свойства. Аналогично статины уменьшали индуцированную γ -интерфероном экспрессию CD40 в сосудах клеток (культурах эндотелиальных, гладко-мышечных клеток, макрофагах и фибробластах) [35]. По мнению авторов, эти эффекты опосредованы PPAR рецепторами (Peroxisome proliferator-activated receptors) или NOS (Nitric oxide synthase) зависимыми сигнальными путями и предполагают возможность использования статинов как иммуномодуляторов после трансплантации органов [35].

Ещё одним из свойств статинов является влияние на активацию тромбоцитов [19]. Статины (флувастатин) дозозависимым образом ингибируют агрегацию тромбоцитов *in vitro* и значительно снижают её уровень у пациентов с гиперхолестеринемией, улучшая реологические свойства крови [36].

1.2. Неспецифические ингибиторы кишечной абсорбции ХС (Секвестранты желчных кислот)

Гомеостаз ХС достигается равновесием процессов его биосинтеза *de novo*, абсорбцией в кишечнике и экскрецией с желчью. Секвестранты желчных кислот снижают концентрацию ХС в крови за счёт снижения абсорбции пищевого ХС в кишечнике и реабсорбции желчных кислот. Нарушение обратного всасывания желчи в кишечнике ведет к выведению её из естественной циркуляции “печень - кишечник”. В свою очередь в печени компенсаторно увеличивается синтез желчи, в частности, возрастает экспрессия рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП), удаляющих ЛНП из циркуляции и снижающих уровень ХС ЛНП [17, 27]. Максимальные дозы анионообменных смол уменьшают уровень ХС ЛНП примерно на 18-25%, почти не влияя на уровень ХС ЛВП [27]. Доказательством того, что статины и секвестранты желчных кислот, снижая содержание

ХС в плазме крови, компенсаторно увеличивают число ЛНП в печени, является отсутствие их эффективности при наследственной гомозиготной гиперхолестеринемии (при отсутствии ЛНП) [3].

1.3. Селективные ингибиторы кишечной абсорбции ХС

Препараты данной группы селективно тормозят всасывание ХС в тонком кишечнике за счёт угнетения активности соответствующего трансмембранного белка-транспортера NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) в энтероцитах [17, 18]. Было показано, что эзетимиб блокирует интернализацию NPC1L1 и ХС в тонком кишечнике мыши [37]. Первым и пока единственным препаратом данной группы является Эзетимиб, который представляет собой пролекарство и после всасывания превращается в фармакологически активный эзетимиб-глюкуронид [27]. Считается, что ХС интернализуется клеткой при участии NPC1L1 путем эндоцитоза, который опосредован участием комплекса клатрин/AP2 (Adaptor protein 2). Данный комплекс облегчает интернализацию ХС в энтероциты [18, 38]. Предполагается, что эзетимиб ингибирует абсорбцию ХС, блокируя эндоцитоз NPC1L1 [18, 38].

В ответ на снижение поступления ХС печень реагирует увеличением количества рецепторов к ЛНП, увеличивая захват ХС из крови [27] и снижая показатель ХС ЛНП [38]. Engelking с соавт. [39] изучали регуляцию гомеостаза ХС в изолированных энтероцитах мыши. Они обнаружили, что дефицит ХС, индуцированный эзетимибом, вызвал усиление работы ключевых генов, продукты которых вовлечены в поглощение ЛНП и синтез стеролов *de novo* – (SREBR-2 (Sterol regulatory element-binding protein 2), ЛНП и ГМГ-КоА-редуктаза) [39].

На мышах было показано, что приём эзетимиба не только уменьшает абсорбцию ХС с пищей, но и усиливает отток ХС из подкожно введённых макрофагов, содержащих радиоактивно меченый ХС. Содержание метки в кале у мышей, получавших эзетимиб, возрастало в 6 раз по сравнению с контролем [40], авторы отмечают, что ингибирование абсорбции ХС в кишечнике значительно ускоряет ОТХ из макрофагов. Показан синергизм действия эзетимиба при совместном применении со статинами на уровень ХС ЛНП [23, 41].

1.4. Препараты, ускоряющие катаболизм ЛНП

Единственным препаратом данной группы является пробукол. Препарат способен снижать содержание ХС в крови больных, не имеющих рецепторов к ЛНП, например, при гомозиготной форме семейной гиперхолестеринемии [3, 19]. Содержание ХС снижается главным образом за счёт активации нерепиторного пути удаления ЛНП – пробукол ускоряет катаболизм ЛОНП, увеличивает секрецию желчных кислот и активизирует липопротеинлипазу в жировой ткани [3]. Препарат угнетает ранние стадии синтеза ХС, снижает уровень ХС ЛНП (на 10-15%) и уровень ХС ЛВП [3, 19]. Пробукол обладает антиоксидантными свойствами, защищая ЛНП от перекисной модификации [3, 42].

1.5. Агонисты PPAR рецепторов

Существенное внимание уделяется разработке препаратов – агонистов PPAR рецепторов. PPAR являются лиганд-зависимыми транскрипционными факторами [43]. Известны три типа рецепторов (PPAR α , PPAR γ и PPAR δ (последние известны также как PPAR β , поэтому часто обозначаются как PPAR β/δ). PPAR относятся к подсемейству ядерных рецепторов [44-46]. Эти рецепторы функционируют как липидные “сенсоры”, которые координируют и регулируют экспрессию генов, вовлечённых в метаболизм липидов и углеводов [44, 43]. PPAR α и PPAR γ экспрессируются, главным образом, в печени, сердце и скелетных мышцах, адипоцитах и макрофагах [44, 47]. PPAR δ экспрессируются практически повсеместно [43].

Каждый тип рецепторов выполняет разные функции: PPAR α играют важную роль в энергетическом обмене и контролируют метаболизм липидов и ЛП, индуцируя липопротеинлипазу и экспрессию Апо А1 [47] и являясь молекулярной мишенью для фибратов [23]. PPAR γ регулируют экспрессию генов, которые вовлечены в дифференцировку адипоцитов, регулируют экспрессию адипонектина и энергетический метаболизм [45], повышают чувствительность тканей к инсулину [23, 45], а также обладают противовоспалительным действием [47]. PPAR γ являются молекулярной мишенью для тиазолидиндионов [23]. Двойные PPAR α и PPAR γ агонисты обладают полезным действием фибратов на липиды плазмы и тиазолидиндионов на чувствительность к инсулину [23].

Говоря о вкладе этих рецепторов в обмен ЛП, следует отметить, что совместная активация PPAR α и PPAR γ повышает отток холестерина из клеток путём увеличения экспрессии ABCA1 транспортера [47, 48]. Как известно, выход ХС из клеток с помощью транспортеров (ABCA1, ABCG1 (ATF-binding cassette transporter G1), SRB-1 (Scavenger receptor class B member 1) представляет собой самый первый этап ОТХ. Данный биологический процесс препятствует накоплению ХС в макрофагах, что сопряжено с их трансформацией в пенистые клетки [44]. Помимо активации ОТХ, антиатерогенное действие PPAR α и PPAR γ проявляется в противовоспалительном действии данных рецепторов. Установлено, что PPAR α и PPAR γ снижают экспрессию воспалительных медиаторов, молекул адгезии, а также защищают эндотелий сосудов от повреждения [49-51].

Повсеместный профиль экспрессии PPAR δ затруднил выяснение их специфических функций, которые связаны с участием в различных клеточных процессах [44, 43]. Поэтому PPAR δ является наименее изученным типом PPAR. Было показано, что агонист PPAR δ – GW501516 (endurobol) увеличивал уровень ХС ЛВП, снижал повышенный уровень ТГ и инсулина у тучных макаков-резусов [52]. У мышей, содержащихся на богатой жирами диете, GW501516 также вызывал снижение веса и инсулинорезистентности путём увеличения экспрессии в скелетных

мышцах генов, участвующих в метаболизме липидов и β -окислении жирных кислот [53]. Однако эти исследования были остановлены из-за побочных эффектов [54]. В настоящее время агонисты PPAR δ ещё не используются в клинике [8]. Тем не менее, полученные данные указывают на то, что PPAR δ могут быть полезны в лечении метаболического синдрома, в частности дислипидемии, ожирения и устойчивости к инсулину [44].

Фибраты – это производные изомаляной кислоты, синтетические агонисты PPAR α рецепторов [3, 21], которые в течение длительного времени применяли в качестве лекарств, снижающих уровень ТГ. Основное действие фибратов, так же как никотинатов и омега-3 жирных кислот, состоит в уменьшении концентрации ЛОНП [22, 24]. Гипотриглицеридемическое действие этой группы препаратов достигает 40-50%, фибраты незначительно снижают уровень ХС ЛНП (10-15%) и увеличивают уровень ХС ЛВП (10-20%) [19, 21].

В разных исследованиях фибраты оказывали неоднозначное воздействие на ОТХ, что, по-видимому, связано с использованием разных моделей в доклинических исследованиях и изучением препаратов на разных группах пациентов в клинике [22]. Одно из последних исследований показало, что безафибрат увеличивает отток ХС из макрофагов линии THP-1 [48]. У пациентов с гиперлипидемией фенофибрат уменьшал уровень воспалительных маркеров, в частности, С-реактивного белка и интерлейкина-1 [50]. Установлено, что PPAR α вызывают увеличение активности липопротеинлипазы и увеличение экспрессии Апо-А белков [23, 24]. Повышение экспрессии гена липопротеинлипазы приводит к увеличению активности липазы печени и увеличенному гидролизу ЛП, богатых ТГ. Уровень ХС ЛВП возрастает в основном из-за увеличенной экспрессии Апо А-2 и в намного меньшей степени Апо А-1 [22]. Учитывая, что фибраты эффективно снижают ТГ крови, они широко применяются для снижения риска развития панкреатита [3]. Однако клиническое исследование фибратов, проведённое Helsinki Heart Study, показало, что, несмотря на улучшение показателей коронарной системы на 34%, общая смертность не уменьшилась [14]. Подобный результат был получен и в клиническом исследовании Assord, в котором использование фенофибрата вместе с симвастатином не уменьшало смертности от ССЗ у пациентов с диабетом [24]. Использование фибратов (особенно гемфиброзила со статинами) должно проводиться под контролем уровня общей креатинфосфокиназы из-за возможных побочных эффектов – миотоксичности и рабдомиолиза [55].

Тиазолидиндионы (глитазоны) являются агонистами PPAR γ [23]. В основе химической структуры глитазонов лежит тиазолидиновое кольцо (5-замещённые производные 1,3-тиазолидин-2,4-диона) (рис. 1). PPAR γ являются основными регуляторами адипогенеза [56], а также регулируют экспрессию белка адипонектина, восстанавливающего чувствительность тканей к инсулину и защищающего

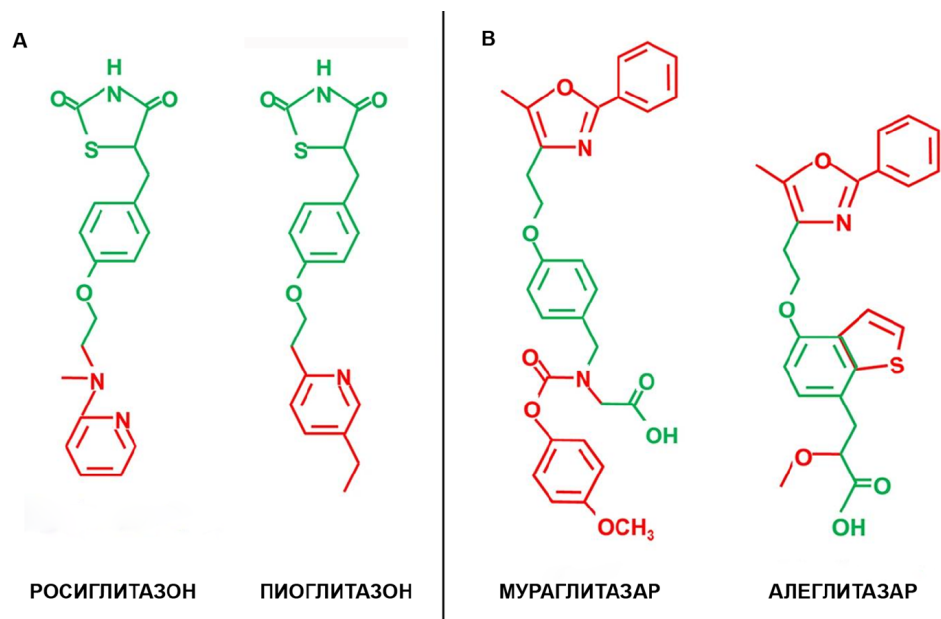


Рисунок 1. Химическая структура глитазонов (А) и глитазаров (В). Общая часть структуры выделена зелёным цветом, индивидуальная - красным [63].

Алеглитазар - (2S)-2-methoxy-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]-7-benzothiophenyl]propanoic acid.

Пиоглитазон - 5-(4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl)thiazolidine-2,4-dione.

сосуды от повреждений [57]. При стимуляции PPAR γ меняется транскрипция генов, регулирующих метаболизм глюкозы, липидов, дифференцировку клеток и контроля за воспалительными процессами [47]. Основным показанием для применения тиазолидиндионов является коррекция обмена глюкозы, поэтому глитазоны используют при лечении сахарного диабета 2-го типа для повышения чувствительности тканей к инсулину [58]. Однако глитазоны также влияют на липидный обмен. Согласно результатам исследования Proactive Study, в группе с диабетом 2-го типа, получавшей пиоглитазон, уровень ХС ЛВП увеличивался на 8,9%, а ТГ снижались на 13,2% [59, 60]. Для доказательства антиатеросклеротического действия пиоглитазона в исследовании Chicago проводили ультразвуковое определение толщины стенок сонной артерии [61]. Как известно, этот параметр является маркером генерализованного атеросклеротического процесса и его снижение, наблюдаемое при лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, подтверждало антиатерогенные свойства пиоглитазона [60, 61].

Сравнительное исследование пиоглитазона и росиглитазона выявило различия во влиянии на показатели липидного обмена. Так, приём пиоглитазона (пациентами с диабетом 2-го типа и дислипидемией) приводил к снижению содержания ТГ, тогда как в случае росиглитазона этот показатель возрастал [62]. Уровень ХС ЛВП возрастал больше, а уровень ХС ЛНП меньше в случае пиоглитазона по сравнению с росиглитазоном соответственно. Авторы отмечают выраженный положительный эффект пиоглитазона на показатели липидного обмена по сравнению с росиглитазоном [62].

Глитазары (рис. 1) – это двойные агонисты, действующие на α и γ изоформы PPAR рецепторов. Они сочетают в себе фармакологические свойства фибратов и глитазонов и оказывают влияние на метаболизм липидов и глюкозы [21, 23]. Глитазары уменьшают уровни ТГ и ХС ЛНП и увеличивают уровень ХС ЛВП (алеглитазар, мураглитазар, сароглитазар) [23, 64], что делает возможным их использование при метаболическом синдроме у пациентов с низким уровнем ЛВП [21]. Однако клиническое исследование III фазы AleCardio, в котором оценивалась эффективность и безопасность препарата алеглитазар (у пациентов с диабетом 2-го типа, госпитализированных с острым коронарным синдромом), было остановлено из-за случаев переломов костей, сердечной недостаточности и желудочно-кишечных кровотечений [65].

В таблице 2 приведены препараты, которые проходят сейчас клинические испытания.

1.6. Препараты на основе никотиновой кислоты

Никотинаты являются гипотриглицеридемическими средствами [19]. Наиболее распространённый из них ниацин, также известный как витамин В₃ или никотиновая кислота, является физиологическим предшественником двух коэнзимов (NAD и NADP), которые участвуют в различных окислительно-восстановительных реакциях. Ниацин ингибирует активность DGAT2 (Diacylglycerol acyltransferase 2) – ключевого фермента синтеза ТГ в гепатоцитах [25] и улучшает внутриклеточную деградацию аполипопротеина В (Апо В), что ведёт к уменьшению секреции как Апо В, так и содержащих Апо-В ЛНП и ЛОНП [26], уменьшая уровни всех проатерогенных фракций ЛП [85]. При приёме 2 г ниацина в день

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МИШЕНИ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ

Таблица 2. Новые перспективные селективные агонисты PPAR

| Наименование препарата и компании, проводящей клинические испытания | Механизм действия | Фаза клинических испытаний |
|--|---|--|
| K-877 (Pemafibrate) («Kowa Company») | Селективный агонист PPAR α . Не обладая побочными эффектами фенофибрата, более эффективно снижал уровень ТГ и повышал уровень ХС ЛВП у пациентов с атерогенной дислипидемией [54, 66]. При использовании вместе со статинами эффективность снижения уровня ТГ была значительно выше по сравнению с монотерапией одними статинами, также как и улучшение профиля атерогенных ЛП [67, 68]. | В настоящее время K-877 проходит III фазу клинических испытаний у пациентов с гипертриглицеридемией и почечной недостаточностью (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03011450) [69] и у пациентов с дислипидемией и диабетом (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03071692) [70]. |
| INT131 («IteKrin Therapeutics») | Синтетический селективный агонист PPAR γ рецепторов (не тиазолидиндион). По сравнению с росиглитазоном имеет меньше побочных эффектов, <i>in vitro</i> снижает уровень глюкозы и увеличивает уровень ХС ЛВП, не изменяя при этом другие липидные показатели [45, 71]. | Завершены II-ые фазы сравнительных клинических исследований у пациентов с диабетом 2-го типа (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00631007) [72] и у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02638038) [73]. |
| CER-002 («Cerenis Therapeutics») | Селективный агонист PPAR δ , в доклинических исследованиях соединение проявило антиатерогенные свойства на животных моделях [74, 75]. | Cerenis Therapeutics завершил I фазу клинических испытаний у здоровых добровольцев [75, 76]. |
| HPP593 («High Point Pharmaceuticals») | Селективный агонист PPAR δ . Снижает уровни ТГ и ХС ЛНП и повышает уровень ХС ЛВП [77]. На животных моделях было показано, что он предотвращает некроз почек при хронической ишемии [78]. | В настоящее время прошёл оценку безопасности у здоровых добровольцев (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01524406). |
| DSP-8658 («Dainippon Sumitomo Pharma and Sunovion Pharmaceuticals») | Двойной агонист (модулятор), действующий на PPAR α и PPAR γ . Снижает уровни глюкозы и ТГ и увеличивает уровень ХС ЛВП в крови, проявляя при этом меньшие побочные эффекты (например, влияние на вес) [45, 79]. | Прошёл I фазу клинических испытаний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01042106) [80]. Однако I фаза клинических испытаний у пациентов с болезнью Альцгеймера и сахарным диабетом 2-го типа была остановлена. |
| GFT505 (Elafibranor) («Genfit») | Двойной агонист (модулятор), действующий на PPAR α и PPAR δ . Снижает уровень ТГ, увеличивает уровень ХС ЛВП у тучных пациентов с дислипидемией и нарушенным метаболизмом глюкозы [54, 81]. Оказывает положительное воздействие при неалкогольной жировой дистрофии печени [82]. Увеличивает чувствительность к инсулину у пациентов с ожирением и начальными формами диабета [54]. | Прошёл IIb фазу клинических испытаний у пациентов с неалкогольным ожирением печени (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01694849) [83]. В настоящее время проходит 3 фаза клинических испытаний по оценке эффективности и безопасности у пациентов с неалкогольным ожирением печени (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02704403) [84]. |

уменьшение уровней ХС ЛНП составляет 15-18%, ТГ 20-40%, а уровень ХС ЛВП увеличивается до 25% [27]. Ниацин положительно влияет на соотношение фракций ЛП, специфически уменьшая уровень небольших и более плотных ЛНП и повышая уровень антиатерогенных больших ЛВП (HDL2ab) частиц [86]. Однако, до сих пор не совсем ясен механизм увеличения уровня ХС ЛВП [22].

Для уменьшения побочных эффектов были созданы различные фармацевтические производные ниацина, но в последние годы встал вопрос об их эффективности, так как добавление ниацина к стандартной терапии

статинами не влияло на регрессию сосудистых бляшек при атеросклерозе [11]. Два недавно проведенных клинических исследования, в которых оценили роль ниацина в лечении ССЗ, показали, что дополнительное назначение ниацина к комбинации “симвастатин+эзетемиб” не давало никаких положительных эффектов на течение ССЗ, при этом риск ишемического инсульта даже возрастал [21, 87]. Другое сравнительное клиническое исследование эффективности комбинации ниацин-ларопипрант (CordaptiveTM) + статин и монотерапии статином у пациентов с ССЗ, было остановлено

из-за возникновения побочных эффектов [13]. С другой стороны, мета-анализ данных 11 клинических исследований (10000 пациентов) дает позитивную оценку влияния ниацина на течение ССЗ [88]. Таким образом, на сегодня нет однозначного мнения о пользе применения никотинатов при ССЗ, поэтому для ответа на это вопрос требуется проведение дополнительных исследований [21].

1.7. Омега-3-жирные кислоты

Низкая распространенность ССЗ в популяциях, потребляющих большое количество жира морских рыб, привлекла внимание к его главным компонентам – ω -3-длинноцепочечным полиненасыщенным ЖК – эйкозапентаеновой ($C_{20}H_{30}O_2$) и докозагексаеновой ($C_{22}H_{32}O_2$). Несмотря на большое потребление жирной рыбы, содержание ТГ в этих популяциях оставалось низким при неизменном уровне общего ХС [3].

Ежедневное добавление к рациону 2-3 г рыбьего жира снижает содержание ТГ в крови на 25-30% [27]. Препараты омега-3-полиненасыщенных ЖК (эпанола, омакор) используются для снижения уровня ТГ [19] и применяются при уровне последних >500 мг/дл для предотвращения панкреатита [1]. Однако при высоком уровне ТГ рыбий жир, содержащий обе жирные кислоты, может одновременно повысить уровень ХС ЛНП [89].

В последние годы появился препарат – AMR 101, содержащий этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты. У пациентов с высоким уровнем ТГ препарат (при суточной дозе 4 г в течение 12 недель) значительно снижал уровень ТГ – на 33%, одновременно улучшая другие липидные показатели – снижая общий ХС, ХС ЛОНП и незначительно влияя на уровни ХС ЛНП и ХС ЛВП [89]. Механизм действия препаратов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот окончательно не ясен [90], хотя, вероятно, может быть связан с их способностью взаимодействовать с рецепторами, влияющими на обмен липидов, PPAR и FXR (Farnesoid X receptor), активируя их, с LXR (Liver X receptor) рецепторами, ингибируя [24], а также с их способностью уменьшать секрецию Апо В [27]. Также предполагают, что помимо влияния на уровень липидов крови, омега-3-полиненасыщенные ЖК могут превращаться в биоактивные липидные медиаторы, которые препятствуют воспалению и образованию тромбов [90].

1.8. Ингибиторы белка, переносящего эфиры холестерина

Как уже упоминалось выше, ОТХ – это естественный механизм транспорта ХС из периферических тканей в печень. В этом процессе особую роль играют частицы ЛВП [21]. Как известно, белок-переносчик СЕТР способствует переносу ЭХС от ЛВП к ЛНП. Рассматривая роль СЕТР в ОТХ, ожидали, что ингибирование СЕТР будет оказывать антиатерогенный эффект, так как при этом ингибируется движение ЭХС в Апо В содержащие ЛП [21]. Достигаемое таким образом уменьшение количества ЛНП, перегруженных ЭХС, снижает их атерогенную нагрузку, так как

поглощение таких ЛП макрофагами ведёт к образованию пенистых клеток. В то же время, ингибирование данного пути обмена ЭХС между ЛП, снижает транспорт ЭХС Апо В-содержащими ЛП для экскреции в печень, что может в итоге оказывать проатерогенный эффект [21].

Синтетические ингибиторы СЕТР должны были улучшить липидный профиль, увеличивая концентрацию “хорошего ХС” – ХС ЛВП. Однако на этапе клинических исследований были получены отрицательные результаты. Первый ингибитор – торцетрапид при клинических испытаниях показал увеличение смертности у больных с ИБС [28], несмотря на то, что концентрация ХС ЛВП была увеличена. Последующий анализ показал, что негативный эффект был обусловлен активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышением систолического давления и повреждением сосудистого эндотелия [91]. В дальнейшем были синтезированы дальцетрапид, анацетрапид и евацетрапид. Дальцетрапид повышает уровень ХС ЛВП приблизительно на 30%, без значительного влияния на уровень ХС ЛНП и уровень артериального давления. Добавление дальцетрапида к стандартной терапии после острого коронарного синдрома увеличивало уровни ХС ЛВП и Апо А-1, но практически не влияло на риски развития осложнений при ССЗ [11]. В связи с недостаточной эффективностью дальцетрапида компания Roche Holding AG остановила клинические испытания этого препарата.

Концепция, утверждающая, что увеличение уровня ХС ЛВП будет уменьшать проявления атеросклероза, возникла в результате выявленной обратной корреляции между уровнем ЛВП и риском развития ССЗ (инфаркта миокарда). Тем не менее, прямых доказательств, указывающих на то, что искусственное увеличение уровня ХС ЛВП уменьшает риск осложнений при ССЗ не достаточно, и они не являются полными. Возможно, что низкий уровень ХС ЛВП сам по себе не является фактором риска, а служит скорее непрямым маркером осложнений при ССЗ, так как часто связан с ожирением и диабетом. Неудачно выбранная мишень может объяснить отсутствие эффективности некоторых тестируемых лекарств [21]. В частности, при использовании ингибиторов СЕТР, неудача при испытаниях может быть связана с “засорением” ЛВП, которые больше не способны эффективно переносить ХС [21]. Таким образом, несмотря на большие ожидания от использования ингибиторов СЕТР для усиления ОТХ, эта стратегия не оправдалась.

В последние годы внимание исследователей всё больше привлекают другие показатели, характеризующие функциональные свойства ЛВП. Известно, что антиатерогенное действие ЛВП связано с их участием в ОТХ, а также противовоспалительных и антиоксидантных свойствах этих частиц [92, 93]. Интересно, что не все частицы ЛВП обладают антиатерогенными свойствами, так как провоспалительные процессы, сопровождающие атеросклероз и другие

ассоциированные заболевания, приводят к изменению структуры ЛВП и их дисфункции [92, 93]. В норме ЛВП обладают способностью нейтрализовать провоспалительные каскады в эндотелии сосудов [92, 94]. Системное воспаление при остром коронарном синдроме меняет структуру и функции ЛВП, и в том числе снижает показатель СЕС ЛВП [95]. При этом нарушение функционального состояния ЛВП и повреждение их акцептирующих свойств не зависят от изменения уровней ХС ЛВП и Апо-А1 [95]. Наблюдение, проведенное в течение 3-х лет за пациентами с ССЗ с высоким уровнем ЛВП, также подтвердило недостаточную информативность показателя ХС ЛВП [93]. Таким образом, функциональное состояние ЛВП, то есть “их качество”, по-видимому, является более важным показателем, чем просто плазменный уровень ХС ЛВП, характеризующий количество частиц [7, 95], тем не менее, в медицинскую практику не внедрены простые и подходящие методы оценки функционального состояния ЛВП [96].

1.9. Ингибиторы PCSK9

PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) является пептидазой, относящейся к семейству сериновых протеаз, участвующих в протеолитической активации неактивных пробелков [97, 98]. Во Франции были обнаружены 2 случая мутаций гена PCSK9, которые вызвали развитие аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии [99, 100]. Ген PCSK9 стал третьим геном после генов ЛНП и Апо В, мутации в котором приводили к развитию этой болезни [99]. PCSK9 синтезируется

в основном в печени – в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита. Сначала это предшественник, который затем секретируется во внеклеточное пространство в виде каталитически инертной молекулы [98, 101].

Не проявляя протеолитической активности, PCSK9 циркулирует в плазме, связываясь с рецепторами ЛНП на поверхности клеток [98, 101]. Частицы ЛНП удаляются из циркуляции главным образом, через трансмембранные ЛНП-рецепторы печени [102]. Впоследствии комплекс ЛНП/ЛНП-рецептор диссоциирует, освобождая частицы ЛНП, которые разрушаются в лизосомах, и ЛНП-рецепторы, которые вступают в повторные циклы захвата – до 150 раз (рис. 2). PCSK9 снижает экспрессию рецепторов ЛНП на мембране гепатоцитов, необратимо связываясь с комплексом ЛНП/ЛНП-рецептор. Образованный большой комплекс интернализуется клеткой и разрушается в лизосомах (рис. 2) [97, 101]. PCSK9, не проявляя каталитической активности, удерживает “как распорка” ЛНП-рецептор в конформации, которая препятствует повторному возвращению рецептора на поверхность клетки [101, 103].

Экспрессию PCSK9, (как и ЛНП-рецептор) на транскрипционном уровне регулирует главным образом внутриклеточный ХС, его действие опосредует SREBP-2 [20, 101]. Ингибируя синтез ХС путем торможения ГМГ-КоА-редуктазы, статины индуцируют экспрессию SREBP-2, что, в свою очередь, дозозависимым образом вызывает увеличение экспрессии генов, кодирующих ЛНП-рецептор и PCSK9 (рис. 2). Так реализуется механизм противовеса, ослабляющий действие статинов [20, 101].

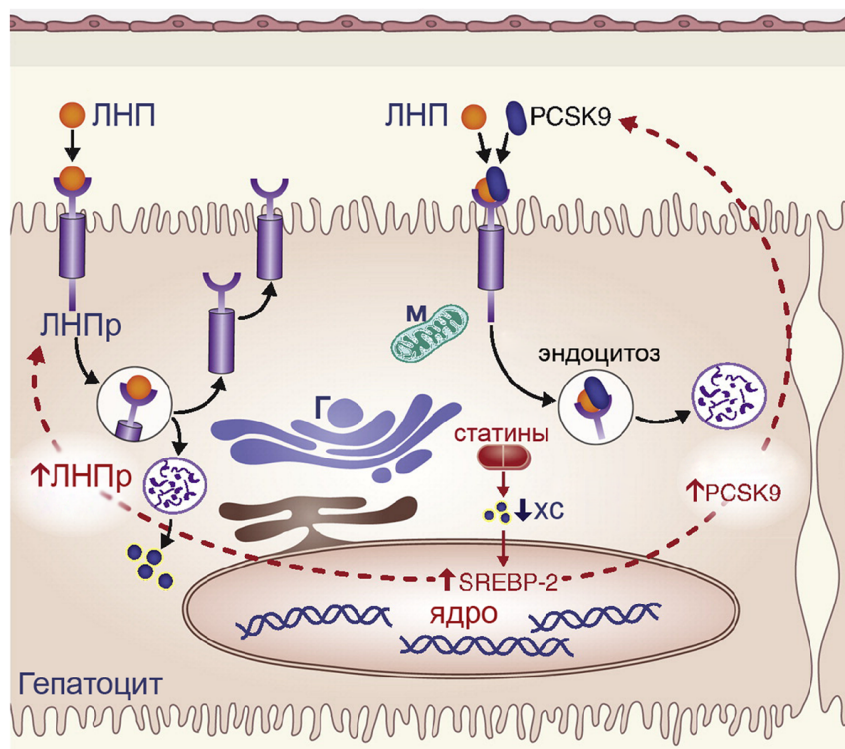


Рисунок 2. Влияние PCSK9 на метаболизм ЛНП и ЛНП-рецепторов в гепатоцитах. Действие терапии статинами на ЛНП-рецептор и PCSK9. М - митохондрии, Г - аппарат Гольджи (адаптировано из [20]).

Инактивация PCSK9 приводит к экспрессии большего количества рецепторов ЛНП на поверхности клеток печени. В результате увеличивается захват ХС ЛНП, а содержание ХС в крови уменьшается [104]. Ингибиторы PCSK9 представляют собой моноклональные антитела. На данный момент два представителя ингибиторов PCSK9 – эволокумаб и алирокумаб, в комбинации со статинами показали более высокое снижение уровня ХС ЛНП в сравнении с монотерапией статинами [105]. Для комбинации “алирокумаб + статин” эффективность снижения уровня ХС ЛНП у пациентов с ССЗ (после 8-12 недель лечения) была на 40-70% выше, по сравнению с группой статинов [105, 106]. Клинические испытания эволокумаба (GLAGOV) показали положительный эффект использования интенсивной терапии снижения ХС ЛНП (“эволокумаб + статин”) на регрессию атеросклеротических бляшек [107]. В этом исследовании контролем служили пациенты, получавшие монотерапию статином. Испытания, длившиеся 78 недель, проводили на 968 пациентах, при этом эволокумаб вводили подкожно один раз в месяц [107].

Таким образом, разработка методов терапии, направленных на блокирование PCSK9, может повысить эффективность статинов [101]. В настоящее время в России зарегистрирован первый препарат, содержащий эволокумаб – репата, имеющий удобный режим дозирования (1-2 раза в месяц), обладающий высокой эффективностью, но, на сегодняшний день, и высокой стоимостью. Для того, чтобы оценить отдаленные результаты применения моноклональных антител у пациентов с дислипидемией требуется проведение дополнительных исследований [105].

1.10. Эссенциальные фосфолипиды

Одним из способов улучшения функционального состояния ЛВП является увеличение их ХС-акцептирующих свойств, что может быть достигнуто, в том числе при обогащении их полиненасыщенными ФЛ. Даже небольшое увеличение в сыворотке ФЛ ЛВП связано со значительным увеличением показателя СЕС [29]. *In vitro* установлено, что обогащение ФЛ изолированной фракции ЛВП приводит к увеличению оттока ХС из макрофагов [29]. Интересно, что инфузия рекомбинантных ЛВП здоровым людям также увеличивает концентрацию ФЛ в плазме и стимулирует ОТХ [108]. В связи с этим полагают, что в контексте влияния ЛВП-терапии на ОТХ, активным агентом, значительно влияющим на ОТХ, является не только Апо-А1, но и ФХ плазмы [29, 109].

Известно, что фосфолипидная терапия – введение экзогенных эссенциальных ФЛ – приводит к снижению уровня общего ХС плазмы [110]. Исторически первым препаратом, содержащим высокоочищенные ФЛ сои, был Липостабил (“Rhône-Poulenc Rorer”, США-Франция) [3, 110]. Его применяли как внутривенно, так и перорально. Препарат нормализует содержание ЛП, снижает повышенную концентрацию липидов в крови, мобилизует ХС и способствует его выведению

из стенок артерий, уменьшает атеросклеротические поражения сосудов, улучшает реологические свойства крови [3]. Кроме того, Липостабил практически не имеет побочных эффектов. В настоящее время препарат в России не зарегистрирован.

Поиск новых способов обогащения ФЛ ЛВП продолжается. В Научно-исследовательском институте биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича разработан новый фосфолипидный препарат – Фосфолиповит, который представляет собой лиофильно высушенную фосфолипидную наноземлю с размером частиц до 30 нм, что сопоставимо с размером самих ЛП [111]. Разработаны две лекарственные формы препарата: инфузионная и пероральная. Эффективность и безопасность пероральной формы препарата у пациентов с дислипидемией изучается в рамках III фазы клинических испытаний.

2. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ В ТЕРАПИИ ДИСЛИПИДЕМИИ

2.1. Агонисты LXR рецепторов

LXR (Liver X receptors) занимают центральное место в регуляции гомеостаза ХС в клетке и организме и относятся к суперсемейству ядерных рецепторов. Подобно PPAR рецепторам LXR, связываясь с лигандом, формируют гетеродимер с рецептором X ретиноевой кислоты, транслоцируются в ядро и запускают экспрессию генов, вовлечённых в процессы биосинтеза и транспорта ХС [112, 113]. LXR рецепторы защищают клетки от избыточного количества ХС, стимулируя большинство этапов ОТХ и желчегенез [112, 113]. При этом реализуются следующие механизмы (рис. 3): 1) ингибирование кишечной абсорбции ХС; 2) стимулирование ОТХ из клеток к ЛВП при участии ABCA1 и ABCG1 транспортеров; 3) активация конверсии ХС в желчные кислоты в печени; 4) активация экскреции ХС желчи и желчных кислот.

Природными лигандами LXR являются моноокисленные производные холестерина – оксистеролы (24(S)-гидроксистерол, 27-гидроксистерол, 24(S),25-эпоксистерол и др.). Недавние исследования показали, что лигандами LXR могут выступать также гидрофильные желчные кислоты, в частности HCA (hyocholic acid) и HDCA (hyodeoxycholic acid) [112].

Первым препаратом данной группы стал ANRO-001, действующим веществом которого является HDCA. Он рассматривается в качестве потенциального лекарственного средства для лечения ожирения, атеросклероза и диабета. HDCA увеличивает экспрессию генов, кодирующих белки, вовлечённые в ОТХ: ABCA1, ABCG 1 и Апо Е [114]. Для тестирования HDCA использовали мышей, нокаутных по гену ЛНП, которых предварительно содержали на богатой жирами диете (Western diet). Добавление HDCA в корм мышей вызывало снижение их веса и существенное (на 76%) снижение абсорбции

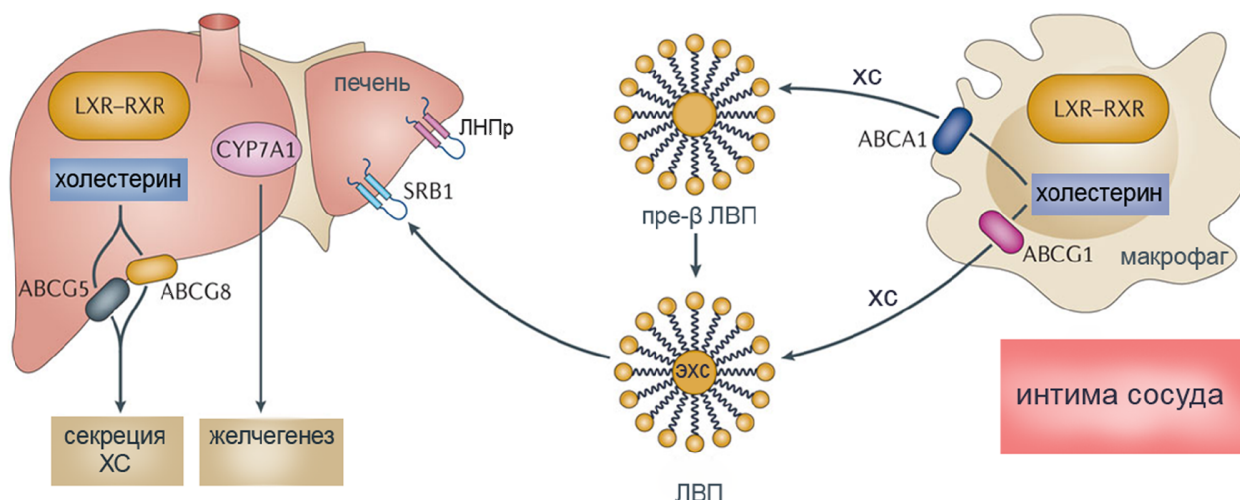


Рисунок 3. Воздействие LXR на ОТХ. Активация LXR усиливает ОТХ из макрофагов. Транспортёры ABCA1 и ABCG1 переносят ХС к акцепторам Апо А1 и ЛВП соответственно. Липидированные частицы ЛПВП переносят ХС в печень, где главным образом захватываются рецепторами SRB1. ХС секретируется в желчь и используется на образование желчных кислот (адаптировано из [113]).

ХС в кишечнике. В крови наблюдали снижение уровня глюкозы на 37%, снижение уровня ХС в Апо В, содержащих ЛП, на 61% и небольшое увеличение уровня ХС ЛВП на 11%. Содержание желчных кислот в крови увеличивалось на 94%, а показатели атеросклероза сосудов уменьшались на 44-94% (в зависимости от локализации бляшек) [114]. Снижение абсорбции ХС в кишечнике (на 76%) было показано с использованием [^{14}C]-холестерина и [^3H]-ситостанола, которые вводили внутривенно, а затем измеряли радиоактивность в фекалиях мышей [114]. Авторы полагают, что снижение абсорбции связано с тем, что гидрофильные желчные кислоты, такие как HDCA, могут препятствовать образованию в кишечнике смешанных мицелл, содержащих ХС. Это в свою очередь уменьшает абсорбцию последнего энтероцитами [114, 115] и приводит к снижению уровня ХС в Апо В содержащих ЛП в плазме мышей на 61% [114]. С другой стороны, такое действие HDCA может быть обусловлено повышением экспрессии ABCG5/ABCG8 транспортеров в энтероцитах, которые секретируют ХС в кишечник, а также снижением уровня экспрессии комплекса NPC1L1, который отвечает за абсорбцию ХС в кишечнике [112].

Известно, что желчные кислоты вовлечены в регуляцию липидного обмена и обмена глюкозы, главным образом через активацию рецепторов FXR и TGR5, так как служат их эндогенными агонистами [116]. В исследованиях *in vitro* HDCA активировал только TGR5 рецепторы [114, 117]. Данные *in vivo*, полученные на мышах, также подтвердили, что HDCA является агонистом только TGR5 и не активирует FXR печени [114]. Активация TGR5 приводит к увеличению энергозатрат и потере веса, а также к снижению уровня глюкозы в крови мышей. ЛВП, выделенные из крови этих мышей, имели увеличенный показатель СЕС при тестировании на культуре макрофагов RAW 264.7.

2.2. Апо А-1 и его миметики

Стратегией, альтернативной повышению уровня ХС ЛВП, является повышение уровня Апо А-1 [118]. С физиологической точки зрения, повышение уровня Апо А-1 увеличивает пул так называемых насcentных (вновь синтезированных) ЛВП [45, 119]. Повышение уровня Апо А-1 может быть достигнуто за счёт усиления эндогенной продукции этого белка, или за счёт введения его извне.

Первоначально, положительное влияние от внутривенного введения Апо А-1 было показано в доклинических исследованиях на кроликах [120]. Впоследствии были открыты варианты Апо А-1, введение которых оказывало максимально выраженный эффект. Разновидность Апо А-1, названная Апо А-1 Милано (Апо А-1_М), была обнаружена в итальянской семье, члены которой имели высокое содержание ТГ, низкий уровень ХС ЛВП и не обнаруживали никаких проявлений атеросклероза [21]. По сравнению с обычным Апо А-1 у этого естественного варианта Апо А-1_М в позиции 173 аминокислотной последовательности вместо остатка цистеина находится аргинин. Это наводило на мысль о возможных защитных свойствах данного аналога [121]. Сравнительное изучение влияния Апо А-1_М и Апо А-1 на ОТХ из макрофагов показало, что содержание ХС в клетках после инкубации с Апо А-1_М значительно ниже, чем в случае с Апо А-1 [122]. Авторы предполагают, что форма Апо А-1_М более эффективно активирует ОТХ, чем дикий тип Апо А-1 [122].

Как уже упоминалось выше, селективное увеличение показателя ХС ЛВП не имело клинического успеха в лечении проявлений атеросклероза, по сравнению со снижением ХС ЛНП. Поэтому в качестве другого терапевтического подхода многие исследователи рассматривают улучшение биохимических функций ЛВП, среди которых

усиление ОТХ является основной [8, 45, 119]. Одним из вариантов усиления функциональных свойств ЛВП частиц является разработка Апо А-1 миметиков. Инъекции Апо А-1 миметиков, содержащих всего 18 аминокислотных остатков – пептидов 4F и 5F, оказывали терапевтический эффект на моделях атеросклероза у животных [123, 124]. На мышах было установлено, что пептид миметик 6F обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [6]. Однако пептиды этого типа являются дорогостоящими. В связи с этим интересным подходом стало выведение трансгенных томатов, содержащих вектор, который экспрессировал пептид, имитирующий Апо А-1 (Tg6F). На модели с использованием трансгенных мышей (лишённых ЛНП_р), и содержащихся на богатой жирами диете, было показано, что эта диета вызывает системное воспаление и дислипидемию, а также увеличивает уровень ЛФК (лизофосфатидной кислоты) в тонком кишечнике [123]. Добавление к такой диете комплекса на основе трансгенных томатов через 13 недель кормления давало положительные результаты, в частности, улучшалось состояние аорты по сравнению с контролем, возрастал уровень ХС ЛВП [125]. Снижение воспаления и улучшение показателей дислипидемии авторы объясняют тем, что Tg6F пептид предотвращает возрастание уровня ЛФК в тонком кишечнике. Авторы полагают, что 6F действует в тонком кишечнике и этот подход может быть перспективен для пероральной терапии Апо А-1 миметиками [123].

Многообещающим путем воздействия на ОТХ считается внутривенное введение пептида FAMP (Fukuoka University ApoA-I Mimetic Peptide), который также имитирует Апо А-1 [119]. Этот короткоцепочечный (состоящий из 24 аминокислотных остатков) пептид индуцировал выход ХС из макрофагов через ABCA1 транспортер, что вызывало образование насцентных пре-β ЛВП [119]. В дополнение к этому инкубация FAMP пептида с плазмой крови человека приводила к образованию частиц, содержащих Апо А-1, которые мигрируют при электрофорезе, как пре-β ЛВП. Авторы полагают, что пептид FAMP улучшает функции ЛВП путём увеличения уровня пре-β ЛВП, которые наиболее эффективно акцептируют свободный ХС, усиливает противовоспалительные и антиатерогенные функции ЛВП *in vivo*. Внутривенное введение FAMP в течение 16 недель мышам с дефицитом Апо Е, содержащихся на богатой жирами диете, подавляло образование бляшек в аорте, снижало уровень С-реактивного белка в плазме и улучшало другие клинические показатели. Авторы констатируют, что антиатеросклеротическое действие FAMP проявлялось путём улучшения биологических функций ЛВП, без увеличения уровня ХС ЛВП в плазме [8, 119].

2.3. Индукторы экспрессии эндогенного Апо А1

Стимуляция эндогенного синтеза Апо А-1 является новым подходом в генерации новых ЛВП частиц [118]. Известно, что ряд соединений, включая фибраты,

ниацин и некоторые производные флавоноидов, стимулируют синтез Апо А-1 [126, 127]. Таким свойством обладает и производное резвератрола RVX-208, известное также как RVX000222 или arabetalone (“Resverlogix Corporation”, США). RVX-208 является селективным ингибитором BD2 (Bromodomain 2) в составе белка BRD4, который относится к семейству BET (Bromodomain and extra-terminal domain) протеинов [128]. Ингибирование BET является эпигенетическим механизмом регуляции экспрессии Апо А-1 и является новым подходом в лечении ССЗ. Селективное ингибирование BD2 вызывает ряд эффектов, которые могут быть полезны при ССЗ, диабете, болезнях почек и др [128]. При пероральном введении африканским зелёным марышкам RVX-208 в сыворотке крови возрастали уровни Апо А-1 и ХС ЛВП, а также повышался уровень СЕС ЛВП [129]. Испытания на здоровых добровольцах подтвердили увеличение уровня Апо А-1 в сыворотке крови, увеличение уровня СЕС, а также безопасность препарата [129]. Закончившиеся клинические испытания SUSTAIN and ASSURE также показали статистически значимое увеличение уровня АпоА-I, ХС ЛВП и количества частиц ЛВП у пациентов, получавших RVX-208 [130]. Терапия RVX-208 также влияла на возникновение побочных эффектов MACE (Major Adverse Cardiac Events), которые включают летальные случаи, инфаркты миокарда, процедуру коронарной реваскуляции и госпитализацию по причине сердечной недостаточности [130]. Данные этих исследований показали относительное снижение на 55% случаев MACE у пациентов с ССЗ и выраженное улучшение показателей у пациентов с сахарным диабетом [131]. В настоящее время проходит III-я фаза клинического испытания BETonMACE у пациентов с высоким риском ССЗ и диабетом 2-го типа.

2.4. Синтетические экзогенные ЛВП частицы

Одним из перспективных путей воздействия на ОТХ считаются инфузии уже сформированных синтетических частиц ЛВП [132]. Синтетические ЛВП могут быть реконструированными (содержащими нативный Апо А-1, выделенный из плазмы человека в комплексе с ФЛ) или рекомбинантными (содержащими рекомбинантный Апо А-1, в комплексе с ФЛ) [133].

Vadimon и соавт. [134] ещё в 1990 г использовали ЛВП в качестве терапевтического препарата. На модели атеросклероза у кроликов было показано, что инфузия ЛВП способствует регрессии проявлений атеросклероза (бляшек и повреждений аорты) [96, 97], что в дальнейшем было подтверждено и для человека [125, 132].

Недавно в 17 центрах Канады было проведено рандомизированное клиническое исследование [132], в котором уровень ЛВП повышали путём непосредственного введения реконструированных ЛВП (CSL-111, 40-80 мг/кг), содержащих очищенный нативный Апо А-1 (из плазмы человека) и соевый ФХ. Целью исследования было добиться регрессии

атеросклероза у пациентов с ОКС (острым коронарным синдромом). Влияние инфузий на атеромы оценивали с помощью внутрисосудистого ультразвука. Основным параметром считался процент изменений объёма бляшки и количественные показатели коронарной ангиографии. Результаты показали, что объём атеромы уменьшался незначительно по сравнению с группой плацебо, но количественные показатели коронарной ангиографии статистически значимо улучшались [132]. В настоящее время исследователи оценивают препараты второго поколения, такие как CSL-112. Принципиальным отличием CSL-112 от CSL-111 является снижение уровней ФХ и холата в составе CSL-112 [132]. В присутствии плазмы человека CSL-112 оказывал больший эффект на увеличение выхода ХС из макрофагов, чем нативные ЛВП, и этот выход преимущественно происходил при участии ABCA1 транспортера [135]. В настоящее время CSL Behring завершила фазу Ib испытаний CSL-112 у пациентов с инфарктом миокарда [136].

CER-001 – это ЛП, имитирующий пре-β ЛВП, и состоящий из рекомбинантного Апо А-1 человека и двух видов ФЛ [133]. Ранее было показано, что после внутривенного введения он быстро мобилизует большие количества ХС [137, 138], увеличивая ОТХ из клеток [139]. Однако по данным ранее проведённого рандомизированного клинического исследования в 51 центре в США, Нидерландов, Канады и Франции, инфузия CER-001 (3-12 мг/кг) еженедельно в течение шести недель 507 пациентам с ОКС не привела к улучшению показателей коронарного атеросклероза, оцениваемого методами внутрисосудистой ультразвуковой эхографии и количественной коронароангиографии [137]. Авторы допускают, что эффективность CER-001 может отличаться при разных протоколах применения препарата [137]. Так в исследовании CHI-SQUARE у пациентов с ОКС и высоким B-PAV (Baseline percent atheroma volume), внутривенное введение в течение 6 недель инфузии CER-001 в дозе 3 мг/кг, были обнаружены наилучшие результаты в регрессии атеромы [140]. Авторы полагают, что высокая базовая линия – B-PAV влияет на эффективность терапии с CER-001 [140].

В доклинических исследованиях на кроликах [121, 141] и клинических исследованиях [142] было показано, что внутривенная инфузия синтетических обеднённых липидами ЛВП, содержащих рекомбинантный Апо А-1_M и пальмитоил-2-олеилфосфатидилхолин (ETC-216), уменьшает артериальный стеноз [141] и индуцирует регрессию атеросклероза [142]. Для сравнительного исследования эффективности Апо А-1_M и Апо А-1, использовали две формы ЛВП – ETC-216 и ЛВП, выделенные из крови здоровых доноров. Оба препарата, содержащие эквивалентное количество белка, инфузионно вводили кроликам в 2 приёма в течение 4 дней. Оба препарата уменьшали воспаление и вызвали регрессию проявлений атеросклероза (объёма атеромы) [141, 143]. Однако препарат, содержащий Апо А-1_M, имел

большой противовоспалительный эффект и оказывал более выраженное стабилизирующее действие на состояние сосудистых бляшек по сравнению с нативными ЛВП [143]. В исследовании ApoA-1 Milano пациентам с острой сердечной недостаточностью в течение 5 недель проводили инфузии ETC-216 или плацебо. В конце лечения пациенты, получавшие ETC-216, имели значительно меньший процент и объём сосудистых бляшек по сравнению с плацебо [6].

Таким образом, инфузионная терапия ЛВП, включая реконструированные ЛВП, содержащие Апо А-1_M, Апо А-1, показала высокую эффективность на моделях животных, а также в некоторых клинических исследованиях. Этот терапевтический подход считается перспективным в борьбе с атеросклерозом, и требует дальнейших клинических испытаний [6]. В настоящее время наибольшими ограничениями использования инъекций ЛВП также являются высокая стоимость и неспособность поддерживать стабильный уровень после инфузии в течение длительного времени [31].

3. ГЕНОТЕРАПИЯ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ

Генотерапия, направленная на компенсацию дефектных генов, а также эпигенетическая терапия, направленная на регуляцию экспрессии целевых генов, в настоящее время является предметом многочисленных исследований. Интересно, что первым одобренным препаратом для генной терапии является препарат для терапии наследственной дислипидемии, связанной с дефектом гена липопротеинлипазы – Глибера (алипоген типарвовек) [144]. Этот препарат представляет собой аденовирусный вектор с активным вариантом гена липопротеинлипазы LPLS447X. Данный вариант обнаруживается у 20% кавказской популяции и ассоциирован с низким риском ССЗ в связи с эффективным удалением из плазмы Апо В, содержащих ЛП. Клинически это выражается в низком значении ХС ЛНП, ТГ и высоком значении показателя ХС ЛВП [145]. Препарат был одобрен в 2012 году Европейским медицинским агентством (ЕМА) и на сегодняшний день это самый дорогостоящий лекарственный препарат в мире. Стоимость курса лечения препаратом превышает 1 млн долларов США. В 2017 году компания uniQure (Нидерланды) – собственник препарата – уведомила, что не будет продлевать регистрационное удостоверение на торговлю Глибера в Европейском союзе в связи с отсутствием рентабельности [146].

Вторым, активно исследуемым подходом терапии дислипидемий, является регуляция экспрессии генов, вовлечённых в метаболизм ЛП, за счёт применения микроРНК (miRNA), малых интерферирующих РНК (siRNA) и синтетических антисмысловых конструкций (рис. 4). Перспективность такого подхода была продемонстрирована в целом ряде доклинических исследований. Так, например, установлено, что микроРНК miR-33 снижает ОТХ [147].

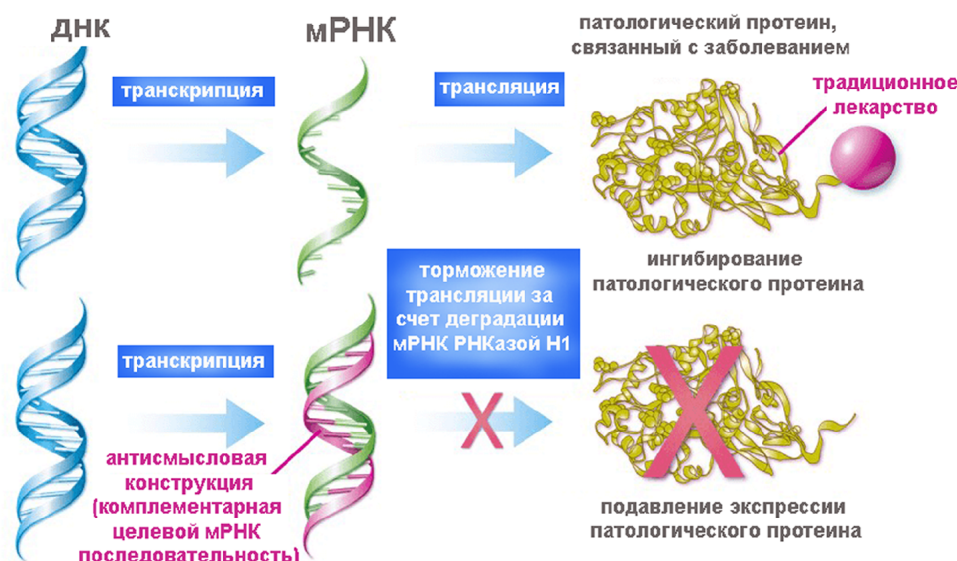


Рисунок 4. Особенности применения эпигенетических и традиционных лекарственных препаратов для фармакотерапии заболеваний (адаптировано из [155]).

Использование лентивирусных векторов, позволяющих повысить уровень антисмысловой конструкции к miR-33, приводило к более чем 50% увеличению экспрессии ABCA1 в печени подопытных животных через 6 дней после вирусной трансфекции [148]. В экспериментах на животных также продемонстрирована эффективность Апо В-siRNA и PSCK9 siRNA [149].

Первым зарегистрированным препаратом на основе антисмысловых конструкций стал препарат Мипомерсен (Кинагро), выпускаемый компанией “Genzyme Limited” (США). Мипомерсен был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения пациентов гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, однако так и не получил одобрения со стороны EMA. Механизм действия препарата состоит в связывании и ингибировании трансляции мРНК Апо В, что клинически приводит к снижению уровня Апо В содержащих ЛП. У больных с тяжёлыми формами гомозиготной семейной гиперхолестеринемии с помощью этого препарата в комбинации со статинами удалось снизить уровень ЛНП на 36% [150]. Тем не менее, назначение препарата сопряжено с риском развития побочных эффектов – гепатотоксичности, и должно проводиться при постоянном мониторинге уровня ферментов печени [151].

В 2017 году компания “Akcea Therapeutics”, принадлежащая “Ionis Pharmaceuticals”, представила в FDA досье на регистрацию экспериментального препарата Воланесорсен (Volanesorsen) [152]. Препарат предназначен для лечения семейной хиломикронемии (гиперлипопротеинемии типа Ia). Воланесорсен представляет собой химерный антисмысловый терапевтический олигонуклеотид (ASO), который направлен против мРНК печёночного белка аполипопротеина С3 (apoC-III). Последний

ингибирует липопротеинлипазу и печёночную липазу, а также замедляет катаболизм насыщенных ТГ. Благодаря снижению экспрессии apoC-III удаётся добиться снижения уровня ТГ в плазме и повлиять на другие метаболические параметры, напрямую связанные с риском сердечно-сосудистых осложнений. В клинических испытаниях APPROACH фазы III Воланесорсен продемонстрировал в среднем 77% снижение уровня ТГ у пациентов с семейной хиломикронемией. В исследованиях COMPASS фазы III он показал 71% эффективность в случае тяжёлой гипертриглицеридемии [153]. Планируется расширение спектра назначений Воланесорсена путём подключения семейной очаговой липодистрофии – ещё одного редкого генетического заболевания, характеризующегося нарушением обмена ТГ. Клинические испытания BROADEN фазы III будут завершены в 2019 году [154]. Ожидается, что первые клинические результаты от этих вариантов лечения будут доступны пациентам в ближайшие несколько лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в клиническую практику внедрено большое количество фармацевтических препаратов для лечения дислипидемий. Тем не менее, несмотря на огромный клинический успех статинов, которые стали золотым стандартом лечения, проблема смертности от ССЗ до сих пор окончательно не решена и по статистике ССЗ занимают ведущее место в общей картине смертности. С учётом накопленных клинических данных становится ясно, что стратегия лечения дислипидемии с позиций снижения риска развития ССЗ должна включать не только нормализацию уровня отдельных фракций ЛП, но и нормализовать липидный статус пациента, который в значительной степени определяется функциональными свойствами ЛВП.

Справедливость такого подхода подтверждается результатами клинических исследований на примере ХС ЛВП, которые показывают, что лекарственное селективное увеличение только показателя ХС ЛВП, к сожалению, не снижает риски развития атеросклероза сосудов и инфаркта миокарда. Учитывая, что обмен ЛП крови является динамическим процессом и включает, помимо ЛП, ферменты плазмы, мембранные переносчики, внутриклеточные ферменты и транскрипционные факторы, гомеостаз этой системы в значительной степени определяет здоровье сосудов. Поэтому перспективным направлением является разработка новых лекарственных препаратов, направленных на альтернативные фармакологические мишени. Внедрение новых препаратов в будущем позволит в значительной степени повысить эффективность традиционного лечения. Среди них можно выделить ингибиторы PCSK9, гидрофильные желчные кислоты, пептиды, лиганды ядерных рецепторов, миРНК, генотерапию и др. Следует отметить, что перспективным подходом в борьбе с атеросклерозом может быть сочетанная терапия дислипидемии, направленная на эффективное снижение уровня ХС ЛНП и ТГ с одной стороны, и улучшение функционального состояния ЛП с другой. Очевидно, что значительная часть будущих исследований должна быть направлена на поиск препаратов, улучшающих функций ЛВП. Улучшение функциональности ЛВП может достигаться различными путями, в частности, за счёт применения препаратов, влияющих на белковый и липидный состав ЛВП частиц. Если для нормализации белков разработано довольно большое количество решений, начиная от введения Апо А-1 до применения различных пептидов, то для нормализации липидов ЛВП таких препаратов значительно меньше. Возможным решением этого может стать применение эссенциальных ФЛ в новых лекарственных формах. Незаменимы ФЛ и в качестве материальной основы для доставки генотерапевтических конструкций. Большая работа в этом направлении проводится в ИБМХ. Комплексность такого воздействия будет, в значительной степени, определять успех лечения. Эффективность и безопасность предлагаемых подходов, а также их применимость в клинической практике станет ясной после проведения клинических исследований.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы.

ЛИТЕРАТУРА

- Nelson R.H. (2013) Prim. Care., **40**(1), 195-211.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. (2017) АиД, N3, 5-22.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. (1999) Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения, Питер, СПб.
- Illter A., Tusun E., Besli F., Sezen H. (2016) Eur. J. Health Sci., **2**, 15-19.
- Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N. et al. (2010) Lancet, **376**, 1670-1681.
- Stoekenbroek R.M., Stroes E.S., Hovingh G.K. (2015) in: Handbook of experimental pharmacology, High Density Lipoproteins (Eckardstein A., Kardassis D., eds.), Springer, **224**, pp 633-643.
- Perez-Mendez O. (2004) Arch. Cardiol Mex., **74**, 53-67.
- Ikenaga M., Higaki Y., Saku K., Uehara Y. (2016) J. Atheroscler. Thromb., **23**, 385-394.
- Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T., Chaitman B.R., Desvignes-Nickens P. et al. (2011) N. Engl. J. Med., **365**, 2255-2267.
- Nissen S.E., Tardif J.C., Nicholls S.J., Revkin J.H., Shear C.L. et al. (2007) N. Engl. J. Med., **356**, 1304-1316.
- Lim G.B. (2013) Nat. Rev. Cardiol., **10**, 5.
- <http://mosmedpreparaty.ru/news/5885>
- HPS2-THRIVE Collaborative Group (2013) Eur. Heart J., **34**, 1279-1291.
- Keene D., Price C., Shun-Shin M.J., Francis D.P. (2014) B.M.J., **349**, g4379.
- Yamamoto S., Narito I., Kotany K. (2016) Clin. Chim. Acta, **457**, 117-122.
- Mani P., Rohatgi A. (2015) Curr. Atheroscler. Rep., **17**(8), DOI: 10.1007/s11883-015-0521-x.
- Couture P., Lamarche B. (2013) Curr. Opin. Lipidol., **24**, 227-232.
- Ge L., Wang J., Qi W. et al. (2008) Cell Metab., **7**, 508-519.
- Шулутко Б.И., Макаренко С.В. (2007) в: Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней, 36 с.
- Joseph L., Robinson J.G. (2015) Prog. Cardiovasc. Dis., **58**(1), 19-31.
- Cimmino G., Ciccarelli G., Morello A., Ciccarelli M., Golino P. (2015) J. Transl. Med., **2012**, N6, 29-40.
- Gomaraschi M., Adorni M.P., Banach M., Bernini F. et al. (2015) in: Handbook of experimental pharmacology, High Density Lipoproteins (Eckardstein A., Kardassis D., eds.), Springer, **224**, pp 593-615.
- Norato G.D. (2012) Scientifica (Cairo), **2012**, Article ID 482423, 14 pages. DOI: 10.6064/2012/482423.
- Toth P.P., Dayspring T.D., Pokrywka G.S. (2009) Curr. Atheroscler. Rep., **11**, 71-79.
- Ganji S.H., Tavintharan S., Zhu D., Xing Y., Kamanna V.S., Kashyap M.L. (2004) J. Lipid Res., **45**, 1835-1845.
- Jin F.Y., Kamanna V.S., Kashyap M.L. (1999) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **19**, 1051-1059.
- Reiner Z., Catapano A.L., Backer G., Graham I., Taskinen M.-R., Wiklund O. et al. (2011) Eur. Heart J., **32**, 1769-1818.
- Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S.M., Kastelein J.J., Komajda M. et al. (2007) N. Engl. J. Med., **357**, 2109-2122.
- Tchoua U., Gillard B.K., Pownall H.J. (2010) Atherosclerosis, **209**, 430-435.
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E., Cain V.A., Blasetto J.W. (2003) Am. J. Cardiol., **92**, 152-160.
- Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.C., Nicholls S.J. (2010) J. Lipid Res., **51**, 1546-1553.
- Tamehiro N., Shigemoto-Mogami Y., Kakeya T., Okuhira K., Suzuki K., Sato R., Nagao T., Nishimaki-Mogami T. (2007) J. Biol. Chem., **282**, 21090-21099.

33. Kassai A., Illyes L., Mirdamadi H.Z., Seres I., Kalmar T., Audikovsky M., Paragh G. (2007) Clin. Biochem., **40**, 1-5.
34. Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F. (2000) Nat. Med., **6**, 1399-1402.
35. Mulhaupt F., Matter C.M., Kwak B.R. et al. (2003) Cardiovasc. Res., **59**, 755-766.
36. Haramaki N., Ikeda H., Takenaka K. et al. (2007) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **27**, 1471-1477.
37. Xie C., Zhou Z.S., Li N. et al. (2012) J. Lipid Res., **53**, 2092-2101.
38. Phan B.A., Dayspring T.D., Toth P.P. (2012) Vasc. Health Risk Manag., **8**, 415-427.
39. Engelking L.J., McFarlane M.R., Li C.K., Liang G. (2012) J. Lipid Res., **53**, 1359-1368.
40. Sehaye E., Hazen S.L. (2008) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **28**, 1296-1297.
41. Davidson M.H., McGarry T., Bettis R. et al. (2002) J. Am. Coll. Cardiol., **40**, 2125-2134.
42. Каминный А.И., Ланкин В.З., Самко А.Н. и др. (2005) Бюлл. эксп. биол. мед., **139**(2), 150-152.
43. Wagner K.-D., Wagner N. (2010) Pharmacol. Ther., **125**, 423-435.
44. Berger J.P., Akiyama T.E., Meinke P.T. (2005) Trends. Pharmacol. Sci., **26**, 244-251.
45. Colin S., Chinetti-Gbaguidi G., Kuivenhoven J.A., Staels B. (2015) in: Handbook of experimental pharmacology, High Density Lipoproteins (Eckardstein A., Kardassis D., eds.), Springer, **224**, 617-626.
46. Chinetti G., Fruchart J.C., Staels B. (2003) Curr. Opin. Lipidol., **14**, 459-468.
47. Chinetti G., Lestavel S., Bocher V. et al. (2001) Nat. Med., **7**, 53-58.
48. Triolo M., Annema W., Boer J.F., Tietge U.J., Dullaart R.P. (2013) Eur. J. Clin. Invest., **44**, 240-248.
49. Libby P. (2003) Circulation, **105**, 1135-1143.
50. Wang T.D., Chen W.J., Lin J.W., Cheng C.C., Chen M.F., Lee Y.T. (2003) Atherosclerosis, **170**, 315-323.
51. Bouhlef M.A., Derudas B., Rigamonti E. et al. (2007) Cell Metab., **6**, 137-143.
52. Oliver W.R., Shenk J.L., Snaith M.R. et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **98**, 5306-5311.
53. Tanaka T., Yamamoto J., Iwasaki S. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **100**, 15924-15929.
54. Sahebkar A., Chew G.T., Watts G.F. (2014) Expert Opin. Pharmacother., **15**, 493-503.
55. Enger C., Gately R., Ming E.E. (2010) Am. J. Cardiol., **106**, 1594-1601.
56. Tontonoz P., Spiegelman B.M. (2008) Annu. Rev. Biochem., **77**, 289-312.
57. Ju J.G., Javorschi S., Hevener A.L. et al. (2002) Diabetes, **51**, 2968-2974.
58. Маньковский Б.Н. (2008) Therapia, Укр. Мед. Вестник, **1**(22).
59. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al. (2005) Lancet, **366**, 1279-1289.
60. Campbell I.W. (2005) Br. J. Diabets Vasc. Dis., **5**, 272-274.
61. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B. et al. (2006) J. Am. Med. Ass., **296**, 2572-2581.
62. Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A. et al. (2005) Diabetes Care, **28**, 1547-1554.
63. https://www.researchgate.net/figure/51232927_fig1_Chemical-structures-of-glitazones-A-and-glitazars-B-The-chemical-structure-shared-by
64. Henry R.R., Lincoff A.M., Mudaliar S., Rabbia M., Chognot C., Herz M. (2009) Lancet, **374**, 126-135.
65. <http://pharmappractice.ru/93910>
66. Ishibashi S., Yamashita S., Arai H., Araki E., Yokote K. et al. (2016) Atherosclerosis, **249**, 36-43.
67. Arai H., Yamashita S., Yokote K. (2017) Atherosclerosis, **261**, 144-152.
68. Camejo G. (2017) Atherosclerosis, **261**, 163-164.
69. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03011450>
70. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03071692>
71. Dunn F.L., Higgins L.S., Fredrickson J., DePaoli A.M. (2011) J. Diabetes Complicat., **25**, 151-158.
72. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00631007>
73. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638038>
74. <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=203426>
75. <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=203426>
76. <http://adisinsight.springer.com/drugs/800028321>
77. <http://www.vtvtherapeutics.com/pipeline/hpp593>
78. Fedorova L.V., Sodhi K., Gatto-Weis C., Puri N. et al. (2013) PLOS One, **8**, e64436.
79. Goto T., Nakayama G.T., Yamanaka M., Takata M. et al. (2015) Exp. Clin. Endocr. Diab., **123**, 492-499.
80. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042106>
81. Cariou B., Zair Y., Staels B., Bruckert E. (2011) Diabetes Care, **34**, 2008-2014.
82. Ratzu V., Stephen A. Harrison S.A., Francque S., Bedossa P. et al. (2016) Gastroenterology, **150**, 1147-1159.
83. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01694849>
84. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704403>
85. Zhang L.H., Kamanna V.S., Ganji S.H., Xiong X.M., Kashyap M.L. (2012) J. Lipid Res., **53**, 941-950.
86. Morgan J.M., Capuzzi D.M., Baksh R.I., Intenzo C., Carey C.M., Reese D. et al. (2003) Am. J. Cardiol., **91**, 1432-1436.
87. Nicholls S.J. (2012) Cleve. Clin. J. Med., **79**, 38-43.
88. Lavigne P.M., Karas R.H. (2013) J. Am. Coll. Cardiol., **61**, 440-446.
89. Bays H.E., Ballantyne C.M., Kastelein J.J., Isaacsohn J.L., Braeckman R.A., Soni P.N. (2011) Am. J. Cardiol., **108**, 682-690.
90. Bäck M. (2017) Future Sci. OA, **3**(4):FSO236. doi: 10.4155/fsoa-2017-0067.
91. Arsenault B.J., Boekholdt S.M., Tardif J.C., Kastelein J.J. (2012) Eur. Heart J., **33**, 1548-1550.
92. Otocka-Kmiecik A., Mikhailidis D.P., Nicholls S.J., Davidson M., Rysz J., Banach M. (2012) Prog. Lipid. Res., **51**, 314-324.
93. Paneni F., Cosentino F., Marrara F., Palano F., Capretti G., Gregori M. et al. (2012) Int. J. Cardiol., **158**, 158-160.
94. Wadham C., Albanese N., Roberts J., Wang L., Bagley C.J. et al. (2004) Circulation, **109**, 2116-2122.
95. Hafiane A., Jabor B., Ruel I., Ling J., Genest J. (2014) Am. J. Cardiol., **113**, 249-255.
96. Ertek S. (2017) Curr. Vasc. Pharmacol., [Epub ahead of print] DOI: 10.2174/1570161115666171116164612.
97. Burke A.C., Dron J.S., Hegele R.A., Huff M.W. (2017) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., **57**, 223-244.
98. Lagace T.A. (2014) Curr. Opin. Lipidol., **25**, 387-393.
99. Abifadel M., Rabès J.P., Boileau C., Varret M. (2007) Ann. Endocrinol. (Paris), **68**, 138-146.
100. Abifadel M., Varret M., Rabès J.P. et al. (2003) Nat. Genet., **34**, 154-156.
101. Кухарчук В.В., Бажан С.С. (2013) Атеросклероз и дислипидемии, №2, 19-26.
102. Dietschy J.M., Turley S.D., Spady D.K. (1993) J. Lipid Res., **34**, 1637-1659.

103. Surdo P.L., Bottomley M., Calzetta A., Settembre E.C. et al. (2011) EMBO Rep., **12**, 1300-1305.
104. Weinreich M., Frishman W.H. (2014) Cardiol. Rev., **22**(3), 140-146.
105. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M., Bergeron G. et al. (2015), New Engl. J. Med., **372**, 1489-1499.
106. Roth E.M., McKenney J.M., Hanotin C., Asset G., Stein E.A. (2012) New Engl. J. Med., **367**, 1891-1900.
107. Puri R., Nissen S.E., Somaratne R., Cho L., Kastelein J.J.P. et al. (2016) Am. Heart J., **176**, 83-92.
108. Nanjee M.N., Cooke C.J., Garvin R. et al. (2001) J. Lipid Res., **42**, 1586-1593.
109. Pownall H.J., Ehnholm C. (2005) Curr. Opin. Lipidol., **16**, 265-268.
110. Маркин С.С., Ольбинская Л.И., Торховская Т.И. (2016) Фосфолипидная терапия атеросклероза. Москва.
111. Кудинов В.А., Ипатов О.М., Федоров И.Г., Тополян Г.Г. и др. (2016) Биомед. химия, **62**, 704-707. DOI: 10.18097/pbmc20166206704.
112. Wójcicka G., Jamroz-Wiñniewska A., Horoszewicz K., Beitowski J. (2007) Postepy Hig. Med. Dosw. (online), **61**, 736-759.
113. Hong C., Tontonoz P. (2014) Nat. Rev. Drug. Discov., **13**, 433-444.
114. Shih D.M., Shaposhnik Z., Meng Y., Rosales M., Wang X., Wu J. et al. (2013) FASEB J., **27**(9), 3805-3817.
115. Wang D.Q., Tazuma S., Cohen D.E., Carey M.C. (2003) Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., **285**, G494-G502.
116. Camilleri M., Gores G.J. (2015) Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., **309**, G209-G215.
117. Sato H., Macchiarulo A., Thomas C., Gioiello A., Une M., Hofmann A.F., Saladin R. et al. (2008) J. Med. Chem., **51**, 1831-1841.
118. Nicholls S.J., Gordon A., Johanson J. (2012) Cardiovasc. Drugs Ther., **26**, 181-187.
119. Uehara Y., Ando S., Yahiro E., Oniki K., Ayaori M., Abe S. et al. (2013) J. Am. Heart. Assoc., **2**, e000048. DOI: 10.1161/JAHA.113.000048.
120. Miyazaki A., Sakuma S., Morikawa W., Takiue T., Miake F., Terano T. (1995) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **15**, 1882-1888.
121. Ibanez B., Vilahur G., Cimmino G., Speidl W.S., Pinero A., Choi B.G. et al. (2008) J. Am. Coll. Cardiol., **51**, 1104-1109.
122. Cimmino G., Ibanez B., Vilahur G., Speidl W.S., Fuster V., Badimon L. et al. (2009) J. Cell Mol. Med., **13**, 3226-3235.
123. Navab M., Hough G., Buga G.M., Su F., Wagner A.C., Meriwether D., Chattopadhyay A. et al. (2013) J. Lipid Res., **54**, 3403-3418.
124. Navab M., Shechter I., Anantharamaiah G.M., Reddy S.T. et al. (2010) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **30**, 164-168.
125. Chattopadhyay A., Navab M., Hough G., Gao F., Meriwether D., Grijalva V. et al. (2013) J. Lipid Res., **54**, 995-1010.
126. Lamou-Fava S., Diffenderfer M.R., Barrett P.H. et al. (2008) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **28**, 1672-1678.
127. Свиридов Д.Д., Карагодин В.П., Орехова В.А., Мельниченко А.А., Орехов А.Н. (2012) Патогенез, **10**(2), 4-18.
128. Picaud S., Well C., Felletar I. (2013) PNAS, **110**, 19754-19759.
129. Bailey D., Jahagirdar R., Gordon A., Hafiane A. et al. (2010) J. Am. Coll. Cardiol., **55**, 2580-2589.
130. Gilham D., Wasiak S., Tsujikawa L.M. (2016) Atherosclerosis, **247**, 48-57.
131. <https://www.resverlogix.com/programs/rvx-208-clinical-development/#.Wg7J3NSLTGg>
132. Tardif J.C., Gregoire J., L'Allier P.L., Ibrahim R., Lesperance J., Heinonen T.M. et al. (2007) J. Am. Med. Ass., **297**, 1675-1682.
133. Kingwell B.A., Chapman M.J. (2013) Circulation, **128**, 1112-1121.
134. Badimon J.J., Badimon L., Fuster V. (1990) J. Clin. Invest., **85**, 1234-1241.
135. Diduchenko S., Gille A., Pragst I. et al. (2013) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **33**, 2202-2211.
136. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02108262>
137. Tardif J.C., Ballantyne C.M., Barter P., Dasseux J.L., Fayad Z.A., Guertin M.C. et al. (2014) Eur. Heart J., **35**, 3277-3286.
138. Keyserling C.H., Hunt T.L., Klepp H.M., Scott R.A. et al. (2011) Circulation, **124**, A15525
139. Tardy C., Goffinet M., Boubekeur N., Ackermann R., Sy G., Bluteau A. et al. (2014) Atherosclerosis, **232**, 110-118.
140. Kataoka Y., Andrews J., Duong M. et al. (2017) Cardiovasc. Diagn. Ther., **7**, 252-263.
141. Speidl W.S., Cimmino G., Ibanez B. et al. (2010) Eur. Heart. J., **31**, 2049-2057.
142. Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Cooper C.J., Yasin M. et al. (2003) J. Am. Med. Ass., **290**, 2292-2300.
143. Ibanez B., Giannarelli C., Cimmino G. et al. (2012) Atherosclerosis, **220**, 72-77.
144. Kastelein J.J., Ross C.J., Hayden M.R. (2013) Hum. Gene Ther., **24**(5), 472-478.
145. Gaudet B., Méthot J., Déry S. et al. (2013) Gene Therapy, **20**(4), 361-369.
146. http://uniqure.com/GL_PR_Glybera%20withdrawal_FINAL_PDF.pdf
147. Hafiane A., Genest J. (2013) Cholesterol, **2013**, Article ID 891403, 18 pages. DOI:10.1155/2013/891403.
148. Marquart J., Allen R.M., Ory D.S., Baldán A. (2010) Proc. Natl. Acad. Sci., **107**, 12228-12232.
149. Kuai R., Li D., Chen Y.E., Moon J.J., Schwendeman A. (2016) ACS Nano, **10**(3), 3015-3041.
150. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-
151. Wong E., Goldberg T. (2014) P&T, **39**(2), 119-122.
152. <http://ir.akceatx.com/news-releases/news-release-details/akcea-and-ionis-announce-submission-new-drug-application>
153. <http://ir.ionispharma.com/news-releases/news-release-details/akcea-and-ionis-announce-positive-results-compass-phase-3-study>
154. <http://mosmedpreparaty.ru/news/7735>
155. Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications (Crooke S.T., ed.), Second Edition (2007), Boca Raton, FL: CRC Press, 601-639.

Поступила: 04. 10. 2017.
Принята к печати: 09. 01. 2018.

**PHARMACOLOGICAL TARGETS FOR DISLIPIDEMIES CORRECTION.
OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF THERAPEUTIC USAGE**

V.A. Kudinov, T.S. Zakharova, T.I. Torkhovskaya, O.M. Ipatova, A.I. Archakov

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str, Moscow, 119121 Russia; e-mail: tz-post@list.ru

Literature data on influence of existing and new groups of drug preparations for dyslipidemias correction are systemized, and molecular mechanisms of their effects are reviewed. The results of experimental and clinical investigations aimed at revealing of new pharmacological targets of dyslipidemias correction were analyzed. The approaches for activation of high density lipoproteins functionality are described. The implementation of alternative preparations with new alternative mechanisms of action may be suggested to improve the effectiveness of traditional treatment in the future.

Key words: cholesterol, atherosclerosis, high density lipoproteins, reverse cholesterol transport, macrophages, hypolipidemic drugs