

ОБЗОРЫ

ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ И АПОЛИПОПРОТЕИН А-I: РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ И НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Л.М. Поляков, Л.Е. Панин

ФГБУ «НИИ биохимии» СО РАМН, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Рассмотрены функции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), не связанные с обменом липидов, входящих в их состав. Представлены результаты собственных исследований, а также литературные данные, свидетельствующие о важной регуляторной роли. Регуляторные эффекты ЛПВП неразрывно связаны с их антиатерогенными свойствами. Однако необходимо учитывать, что механизм антиатерогенного действия ЛПВП не ограничивается только «обратным» транспортом холестерина от периферических тканей в печень, он определяется многими другими факторами, каждый из которых имеет значение не только в контексте защиты организма от атеросклероза, но и в протективной роли ЛПВП в более широком смысле. ЛПВП оказывают важное противовоспалительное действие, обладают антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, регулируют сосудистый тонус и антикоагулянтную активность, действуют как антимикробные и противовирусные агенты.

Подчеркнуто, что понимание молекулярных механизмов регуляторных свойств ЛПВП открывает новые перспективы для развития более эффективных методов лечения данной патологии. Новые стратегии лечения должны включать разработку перспективных терапевтических подходов, модулирующих ЛПВП-метаболизм, что позволит повысить их содержание в крови и улучшить «обратный» транспорт холестерина. Рассмотрены два наиболее перспективных направления – создание и использование рекомбинантных или реконструированных ЛПВП, а также пептидов-миметиков аполипопротеина А-I.

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеины высокой плотности, аполипопротеин А-I, регуляторная роль, апоА-I-пептиды-миметики, стратегии лечения.

**ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ:
РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ
И АНТИАТЕРОГЕННЫЕ СВОЙСТВА**

Представления о том, что липопротеины плазмы крови, подобно пептидным гормонам, могут являться регуляторами клеточного метаболизма, высказывались достаточно давно. Первые сообщения касались ингибирующего действия β -липопротеинов из плазмы диабетических крыс на поглощение глюкозы диафрагмой здоровых животных [1]. Обнаруженный эффект связывали с ингибированием гексокиназы ли-

попротеинами, обогащенными глюкокортикоидами в результате усиления функции коры надпочечников на фоне диабета [2, 3].

В наших ранних исследованиях [4, 5] получены убедительные данные, свидетельствующие о способности липопротеинов участвовать в регуляции стероидогенеза в надпочечниках крыс. В экспериментах переживающие срезы надпочечников крыс инкубировали с липопротеинами различных классов плотности и методом спектрофлуориметрии регистрировали продукцию кортикостерона. Оказалось, что регулирующее влияние на стероидогенез в надпочечниках

Поляков Лев Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией медицинской биотехнологии, зам. директора по научной работе, e-mail: plm@soramn.ru

Панин Лев Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., академик РАМН, зав. лабораторией молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий, директор, e-mail: ibch@soramn.ru

крыс оказывали главным образом липопротеины высокой плотности (ЛПВП), выполняющие функцию поставщика холестерина для синтеза гормона. Использование ЛПВП, нагруженных предшественниками биосинтеза кортикостерона (холестерином и прегненолоном), приводило к еще более выраженному увеличению продукции гормона. К аналогичным выводам в своих работах пришли J.T. Gwynne и соав. [6, 7].

Наличие в среде инкубации крысиных или человеческих ЛПВП приводит к значительному повышению продукции стероидных гормонов тека-интерстициальными клетками яичников крыс. Отмечены некоторые особенности в действии ЛПВП. Так, ЛПВП, обогащенные апоЕ, оказывали ингибирующее действие на синтез и секрецию стероидов яичниками. ЛПВП, очищенные путем гепарин-аффинной хроматографии от апоЕ, таким эффектом не обладали [8].

Интересно, что поглощение клетками желтого тела яичников частиц ЛПВП, меченных двойной меткой (по белковому и липидному компоненту), не зависело от присутствия в среде инкубации ингибитора трансаминаз — дансилкадаверина, при этом до 80 % поглощенных ЛПВП подвергалось ретроэндоцитозу. Считается, что участие ЛПВП в биосинтезе прогестин в клетках желтого тела яичников происходит без обязательной лизосомальной деградации их белкового компонента [9].

На апоА-I-, апоА-II- и апоЕ-дефицитных мышцах установлено значение этих белков в процессе синтеза стероидов в клетках надпочечников, яичников и яичек. Из этих трех основных белков ЛПВП только дефицит апоА-I вызывал почти полное отсутствие накопления эфиров холестерина в клетках, уменьшение базальной продукции кортикостерона и заниженный стероидогенный ответ на стресс [10].

Открытие рецептор-опосредованного эндоцитоза липопротеинов способствовало дальнейшему развитию исследований по изучению их регуляторной роли [11]. В Институте биохимии СО РАМН на различных модельных системах (*in vitro*, *in vivo* с использованием радиоактивной метки, а позднее *in situ* на перфузируемой печени крыс с использованием частиц коллоидного золота) получены данные, демонстрирующие поглощение ЛПВП клетками различных тканей и их распределение по субклеточным фракциям [12–16]. В частности, выявлено селективное поглощение ЛПВП₃ стероидпродуцирующими органами (надпочечниками и яичниками), показано повышение ЛПВП-поглощающей способности надпочечников и печени после физической нагрузки, а также ингибирующее влияние

адреналина на включение белкового компонента ЛПВП в митохондрии гепатоцитов крыс.

Большое влияние липопротеинов (ЛП) оказывают на функцию щитовидной железы. Так, введение крысам в течение 7–10 дней ЛП человека вызывало достоверное подавление биосинтеза тироксина. Наиболее выраженным ингибирующим эффектом обладали ЛПВП. Последние также ослабляли стимулирующее действие тиреотропного гормона на накопление цАМФ в ткани щитовидной железы [17].

В настоящее время получены экспериментальные доказательства проникновения в клетку тиреоидных гормонов при помощи белковых переносчиков. Оказалось, что эти новые белки не являются фрагментами уже известных тироксинсвязывающих белков, а представляют собой компоненты универсальной липо(апо)протеиновой транспортной системы. В частности, фракция ЛПВП₃ обладала наибольшей связывающей способностью по отношению к тироксину [18].

На островках Лангерганса поджелудочной железы крыс показано, что ЛПВП и изолированный апоА-I значительно увеличивали продукцию инсулина, тогда как липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и апоВ влияния не оказывали [19]. Механизм обнаруженных явлений изучается.

Исследования по изучению влияния липопротеинов на окислительное фосфорилирование митохондрий печени крыс показали, что ЛПВП и их белковые компоненты способны инициировать набухание изолированных органелл и увеличивать активность АТФазы, не влияя на проницаемость внутренней мембраны митохондрий [20].

ЛПВП и их белковый компонент участвуют в регуляции углеводного обмена. В частности, на переживающих срезах печени показано кооперативное действие адаптивных гормонов и ЛПВП, выражающееся в повышении активности гексокиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При этом ингибиторный анализ позволил предположить индукцию синтеза ферментов и важную роль лизосом в этом механизме [21, 22]. Выяснилось, что белковый компонент ЛПВП оказывает выраженный лизосомотропный эффект на клетки печени (гепатоциты), снижая осмотическую устойчивость мембран лизосом и увеличивая свободную активность лизосомальных гидролаз, осуществляющих лимитированный протеолиз гистоновых белков в ядрах клеток.

Регуляторные эффекты ЛПВП неразрывно связаны с их антиатерогенными свойствами. При этом необходимо учитывать, что механизм

антиатерогенного действия ЛПВП не ограничивается только «обратным» транспортом холестерина от периферических тканей в печень, он определяется многими другими факторами, каждый из которых имеет значение не только в контексте защиты организма от атеросклероза, но и в протективной роли ЛПВП в более широком смысле [23–25].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

ЛПВП обладают выраженным противовоспалительным действием [26–28]. В основе данного эффекта лежит способность ЛПВП ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов [29–33], снижать цитокин-индуцированную экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками [28, 34, 35], а также влиять на способность связывать адгезивные участки мембранного белка Hb_2 , препятствуя олигомеризации его молекул [36]. Однако противовоспалительная активность фракций ЛПВП различна. Отмечено, что большей способностью ингибировать экспрессию эндотелиального фактора адгезии VCAM-1 обладают ЛПВП третьего подкласса (ЛПВП₃) [37].

Показана способность ЛПВП снижать секрецию НК-клетками и Т-лимфоцитами таких цитокинов, как фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерлейкины-1 и β , но при этом стимулировать секрецию интерлейкина-2, интерлейкина-8 и интерферона- γ [29, 30].

Снижение экспрессии молекул адгезии связывают с ингибированием активности сфингозинкиназы и ядерного фактора NF- κ B, что приводит к уменьшению продукции сфингозин-1-фосфата – индуктора синтеза молекул адгезии в эндотелиальных клетках [38]. Влияние ЛПВП на регуляцию активности ядерного фактора NF- κ B описано [39]. Данный эффект ЛПВП может быть опосредован действием аполипопротеинов, влияющих на содержание сфингозинфосфорилхолина [40]. В то же время в исследовании G.W. Cockerill и соав. [41] показано NF- κ B-независимое ингибирование экспрессии селектина E при участии ЛПВП.

За счет антиадгезивных свойств ЛПВП способствуют снижению миграции макрофагов в артериальную стенку. На кроликах с острым воспалением артериального эндотелия показано снижение нейтрофильной инфильтрации стенки сосудов после внутривенного введения реконструированных ЛПВП [42]. Кроме того, отмечено снижение параметров функциональной активности нейтрофилов под влиянием аполипопротеина A-I *in vitro* [43].

Противовоспалительный эффект ЛПВП также обусловлен способностью этих частиц связывать и транспортировать эндотоксин, элиминируя его через печень [44–46]. В комплексе с ЛПВП эндотоксин не вызывает полноценной активации макрофагов [47]. Действительно, нами показано, что комплексы ЛПВП с полисахаридами бактериального и дрожжевого происхождения способны ингибировать продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в опухоль-ассоциированных макрофагах [48]. Прямое взаимодействие апоA-I с Т-лимфоцитами может блокировать активацию моноцитов [49]. Наконец, ЛПВП-ассоциированные ферменты с антиоксидантной активностью способны подвергать гидролизу окисленные липиды, обладающие мощной провоспалительной активностью [33].

Противовоспалительный эффект ЛПВП подтверждается фактом высокого содержания С-реактивного белка в крови у людей с гипохолестеринемией [50], а также способностью ЛПВП нейтрализовать С-реактивный белок, обладающий провоспалительной активностью [51].

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ

Заслуживают внимание антиоксидантные свойства ЛПВП. Показана способность этих частиц снижать накопление активных метаболитов кислорода как *in vitro* в условиях клеточных культур [52], так и *in vivo* на животных с моделью артериального воспаления [42]. ЛПВП обладают способностью ингибировать окисление ЛПНП, подавляя образование окисленных форм фосфолипидов и альдегидов [53–55].

Антиокислительные свойства ЛПВП связаны, прежде всего, с наличием в них ряда аполипопротеинов и ферментов с антиоксидантной активностью. К числу таких аполипопротеинов относят апоA-I, апоA-II, апоA-IV, апоJ и апоE. Антиоксидантная активность апоA-I связана с его способностью предотвращать перекисное окисление липидов или удалять из липопротеиновых частиц и сосудистой стенки образующиеся в процессе окисления продукты, аккумулируя их на поверхности ЛПВП-частиц и обеспечивая таким образом элиминацию их в печени [54–56].

Антиатерогенные свойства апоE связаны не только с участием его в транспорте холестерина. Показана высокая антиоксидантная активность данного белка, а также его способность к регрессии атеросклеротических бляшек независимо от снижения содержания плазменного холестерина [57].

Ассоциированный с ЛПВП апоJ, обладая цитопротекторными свойствами, также может

ингибировать продукцию активных кислородных метаболитов клетками и снижать экспрессию гена каспазы 3 [58]. Антиоксидантные свойства отмечены у апоА-II [59] и апоА-IV [60]. Однако мнения в отношении апоА-II довольно противоречивы. Имеются данные, свидетельствующие о том, что выраженная экспрессия этого белка у мышей с дислипидемией усиливала атеросклероз, повышая накопление окисленных ЛПНП в клетках эндотелия и снижая антиоксидантную активность ЛПВП [61].

Основными ассоциированными с ЛПВП ферментами, обладающими антиоксидантной активностью, являются параоксоназа (PON I), ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов (РАФ-АН), глутатионпероксидаза, лецитин:холестерол ацилтрансфераза (ЛХАТ) [53–55, 62].

Механизм антиокислительного действия PON I связан с гидролизом окисленных фосфолипидов в составе ЛПНП, которые фермент связывает на N-терминальном домене. Причем ассоциация фермента с ЛПВП является необходимым условием для проявления его антиоксидантных свойств [63–66].

Отмечена и лактоназная активность PON I, которая заключается в гидролизе лактонов, включая гомоцистеинтиолактон, влияющий на посттрансляционную модификацию белков, способствуя тем самым развитию атеросклероза [65, 66]. Кроме того, PON I, повышая связывание ЛПВП с мембранным белком ABC-A1, участвует в выведении холестерина из макрофагов [67].

Показано, что ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов (РАФ-АН) в ЛПВП в отличие от фермента, ассоциированного с ЛПНП, проявляет антиатерогенный эффект [68]. Действительно, экспрессия энзима в клетках эндотелия снижает накопление окисленных ЛПНП, ингибирует воспаление, стресс-индуцированный тромбоз у кроликов без признаков гиперлипидемии [69]. Высказывается мнение, что антиоксидантный эффект РАФ-АН превосходит таковой PON I [70]. Отмечено, что с возрастом соотношение активностей РАФ-АН и PON I повышается за счет снижения эффекта PON I [71]. Антиоксидантные свойства ЛПВП, кроме перечисленных, обусловлены также присутствием на поверхности частиц хелатирующих агентов, в частности амилоида-β [72].

Структурная гетерогенность ЛПВП отражается на их антиоксидантных свойствах. Распределение апополипротеинов и ферментов с антиоксидантной активностью неравномерно в различных фракциях ЛПВП. Так, PON I ассоциирована преимущественно с ЛПВП₂, а активность РАФ-АН наиболее выражена в ЛПВП₃,

причем антиоксидантная активность различных фракций ЛПВП существенно варьирует. В условиях окислительного стресса, вызванного введением аминопропангидрохлорида или ионов меди, она возрастала в ряду: ЛПВП_{2b}, ЛПВП_{2a}, ЛПВП_{3a}, ЛПВП_{3b}, ЛПВП_{3c} [37].

Говоря о кардиопротекторном действии ЛПВП, необходимо всегда иметь в виду их интегральный эффект, хотя в разных экспериментах он проявлялся по-разному. Исследования на «нокаутных» животных показали, что наиболее важной функцией ЛПВП является участие их в «обратном» транспорте холестерина в печень. Так, экспрессия апоА-I у апоЕ-нокаутных мышей приводила к замедлению развития атеросклероза без выраженного проявления антиоксидантного эффекта [73]. Однако у апоА-I-нокаутных мышей была снижена как способность выведения холестерина из кровяного русла, так и антиоксидантный эффект [74].

АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

ЛПВП обладают антиапоптотическим эффектом, по крайней мере, по отношению к эндотелиальным клеткам. Механизм этого действия связан с их антиокислительной активностью, а также опосредован повышением в крови оксида азота (NO) [75]. Показана способность ЛПВП ингибировать апоптоз, индуцированный окисленными ЛПНП или ФНО-α [76]. Эффект сопровождался снижением генерации активных метаболитов кислорода и уровня маркеров апоптоза. Потенциальным антиапоптотическим агентом является фосфолипидный компонент ЛПВП – сфингозин-1-фосфат, который опосредует свой эффект через повышение продукции NO [77]. Кроме того, взаимодействие ЛПВП с мембранным рецептором SR-BI приводит к повышению уровня клеточного церамида [78]. Дальнейшая активация образования NO опосредована мобилизацией внутриклеточного кальция и фосфорилированием NO-синтазы [79]. Накопление NO приводит к ингибированию каспазы-3 и снижению содержания проматриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9) в предшественниках эндотелиальных клеток [80].

МИТОГЕН-СТИМУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ

Обсуждается митоген-стимулирующая активность ЛПВП. Показана возможность использования ЛПВП в культуре эпителиальных клеток для поддержания их роста и пролиферации [81]. В культуре гладкомышечных клеток человека ЛПВП стимулировали синтез ДНК и белка в отсутствие каких-либо митогенов, при добавлении последних отмечался синергетический ответ

[82]. ЛПВП оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию Т-лимфоцитов и НК-клеток [29].

На линиях вирустрасформированной лимфобластомы и аденокарциномы A549 показано преимущественное влияние подфракции ЛПВП₃ на пролиферативную активность клеток. Добавление в среду ЛПВП₃, а также апоА-I, апоА-I в комплексе с липосомами и апоА-II приводило к дозозависимой стимуляции синтеза ДНК в бессывороточной среде во всех случаях, кроме последнего, что подчеркивает важную роль апоА-I в реализации митогенной активности ЛПВП. Максимальный эффект стимуляции синтеза был отмечен при концентрации белка 15–30 мкг/мл. Связывание ЛПВП с мембранами опухолевых клеток, как отмечают авторы, было двух типов: специфическое и низкоаффинное, зависимое от фосфолипидов и снижающееся в присутствии ЛПНП. Интернализации и деградации ЛПВП-частиц при этом не наблюдалось [83, 84].

В исследованиях М. Rotheneder и G.M. Kostner [85] показан митоген-стимулирующий эффект ЛПВП на зависимых и не зависимых от гормонов раковых клетках молочной железы. Отмечена дозозависимая способность ЛПВП увеличивать пролиферацию, при этом более выраженный ответ наблюдался со стороны клеток, не зависимых от гормонов.

Повышение митотической активности различных клеток сопровождалось активацией протеинкиназы С и мобилизацией внутриклеточного кальция [86]. Молекулярные механизмы трансдукции митотического сигнала ЛПВП в настоящее время до конца не изучены, но являются предметом активных исследований. Отмечено индуцирующее воздействие ЛПВП на экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF-2) эндотелиальных клеток [87]. Предполагается участие сфингозин-1-фосфата в реализации митогенного эффекта ЛПВП в эндотелиальных клетках [88]. Эффекты ЛПВП, включая митогенный и все составляющие антиатерогенной активности, реализуются при участии нескольких сигнальных путей: PI3K/Akt, ERK1/2, PKC, p38MAPK. Комплексное участие различных сигнальных путей отражает не только многогранность регуляторных эффектов ЛПВП, но и одновременное участие различных структурных компонентов этих частиц, как белковой, так и липидной природы [89].

ВАЗОДИЛАТАТОРНЫЙ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Способность ЛПВП повышать образование NO, а также стимулировать продукцию проста-

циклинов, индуцируя экспрессию циклооксигеназы-2, обуславливает их вазодилаторный и антитромботический эффект [89]. Вазоактивное действие ЛПВП может быть опосредовано эффектом сфингозин-1-фосфата при участии лизофосфолипидного рецептора S1P3 [90, 91]. Антитромботический эффект ЛПВП также может быть связан минорными анионными фосфолипидами с выраженными антикоагуляционными свойствами — кардиолипином и фосфатидилэтаноломином [92]. Показано, что ЛПВП ингибировали действие факторов свертываемости, включая VIIa, X, Va, VIIa, и повышали активность антикоагулянтной системы [93].

АНТИМИКРОБНЫЙ И ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ЭФФЕКТ

Обсуждая регуляторные свойства ЛПВП, следует отметить их антимикробные и противовирусные свойства. В частности, обнаружена способность плазмы крови человека ингибировать рост грамотрицательных условно-патогенных бактерий *Staphylococcus epidermidis* [94]. Методом колоночной хроматографии показана ассоциация эффекта с липопротеинами. Все три фракции липопротеинов подавляли рост бактерий в течение 3 ч, однако ЛПОНП после 9 ч инкубации усиливали клеточный рост. Выраженный эффект на протяжении 21 ч оказывали только ЛПВП. Важно отметить, что после иммуноаффинной хроматографии с анти-апоА-I моноклональными антителами ЛПВП антимикробной активностью не обладали. Авторы высказали предположение, что обнаруженные свойства ЛПВП могут играть важную роль в механизмах защиты у людей с ослабленным иммунитетом.

Исследования Y. Agawa и соавт. [95] подчеркивают значение амфипатных α -спиральных областей в связывании апоА-I с клеточной стенкой *E. coli* и различных видов стафилококков. Кроме того, показана активность ЛПВП лизировать *Trypanosome brucei brucei*, ассоциированная преимущественно с минорными крупными частицами ЛПВП (М.м. 490 кДа) [96].

Благодаря исследователям из университета штата Алабама (г. Бирмингем) стали известны антивирусные свойства апоА-I. Это касается вируса герпеса и вируса иммунодефицита человека [97]. Как и в отношении противомикробной активности, выраженными антивирусными свойствами обладали 18-членные синтетические пептиды апоА-I, содержащие амфипатные α -спиральные участки, а также димеры этих пептидов, «сшитые» через концевые пролин или аланин. Интересно, что апоА-I и его синтетические аналоги ингибировали проникновение

вирусного материала в цитоплазму, влияя на взаимодействие вирусного gp120 с рецептором CD-4 наружной клеточной мембраны.

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Взаимодействие вышеперечисленных биологических свойств ЛПВП наряду с выполнением их основной функции, как уже отмечалось, определяет их интегральный антиатерогенный эффект. В связи с актуальностью проблемы сердечно-сосудистых заболеваний следует подчеркнуть, что понимание молекулярных механизмов метаболизма ЛПВП и изучение их регуляторных свойств открывают новые перспективы для развития более эффективных методов лечения данной патологии. Новые стратегии лечения должны включать разработку перспективных терапевтических подходов, модулирующих метаболизм ЛПВП, что позволит повысить концентрацию ЛПВП и улучшить «обратный» транспорт холестерина [98–100]. Новые подходы, повышающие ЛПВП, в настоящее время уже используются в клинике или находятся в стадии разработки, в их числе: ингибиторы холестерина/эфир переносающего белка (СЕТРi), агонисты X рецептора печени (LXR), реконструированные ЛПВП (рЛПВП), а также пептиды-миметики апоА-I. В настоящем обзоре мы остановимся на рассмотрении, на наш взгляд, двух наиболее перспективных направлений — это создание и использование рекомбинантных или реконструированных ЛПВП, а также пептидов-миметиков апоА-I.

РЕКОНСТРУИРОВАННЫЕ ЛПВП

Реконструированные ЛПВП (рЛПВП), как правило, получают из апоА-I и различных фосфолипидов, но они могут также включать и апоЕ. Разработка методов получения рЛПВП позволило перейти к созданию инновационного подхода к непосредственной терапии атеросклероза путем внутривенного введения рЛПВП и быстрого увеличения уровня HDL в ответ на внутривенную инъекцию [101]. Многочисленные исследования, выполненные на моделях животных, показали, что инъекции рЛПВП приводят к ингибированию экспрессии молекул адгезии, снижению секреции эндотоксин-индуцированных провоспалительных цитокинов, снижению накопления активных метаболитов кислорода, сохранению способности ингибировать окисление ЛПНП, предотвращая при этом образование окисленных форм фосфолипидов и альдегидов, а также к стабилизации или уменьшению размеров атеросклеротической бляшки [102–104].

Предложены две основные модели рЛПВП, отличающиеся генетическим полиморфизмом входящих в их состав белков. Первая модель реконструированных частиц ЛПВП содержит нативный апоА-I, вторая — апоА-I Milano (рЛПВП Milano), в котором в 173 положении аргинин заменен на цистеин [105]. Вследствие более мощного захвата и выведения холестерина оказалось, что вариант Milano более эффективный, чем нативная форма апоА I и, как следствие, обладает более выраженными антиоксидантными свойствами.

Исследования, проведенные на трансгенных апоЕ-нулевых мышах, показали, что последовательные инъекции рЛПВП Milano (40mg/kg) за 5 недель в значительной степени подавляли развитие атеросклероза аорты, содержание липидов и инфильтрацию макрофагов в стенку аорты [106].

Данные, полученные на животных, свидетельствуют, что инфузии рЛПВП могут применяться в клинике и оказывать лечебный эффект на больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако на сегодняшний день существует лишь ограниченное число клинических исследований по изучению последствий инфузии рЛПВП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одно из таких первых исследований у больных с острым коронарным синдромом было проведено Nissen et al. [107]. Пациенты получали по пять еженедельных инфузий плацебо или рЛПВП Milano (15 или 45 мг/кг). Курс лечения с применением рЛПВП Milano привел к сокращению объема атеромы на 4,2 % по сравнению с исходным [107]. Таким образом, данные, полученные на животных, а также результаты исследований с применением УЗИ на больных показывают, что инфузии рЛПВП приводят к регрессии и ремоделированию бляшки.

АПОА-I ПЕПТИДЫ-МИМЕТИКИ

Еще одним из новых направлений в терапии сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время является разработка пептидов апоА-I-миметиков [108–111]. В настоящее время проведен структурно-функциональный анализ целого ряда различных апоА-I-миметиков с целью выяснения механизмов их антиатерогенной активности [112].

Главной особенностью данных пептидов является сходство с нативным апоА-I аминокислотных последовательностей и наличие амфипатной α -спирали класса А. Одним из первых таких пептидов был 18-членный пептид (18А пептид) с аминокислотной последовательностью DWLKAFYDKVAEKLKEAF, а также 37рА пеп-

тид, состоящий из двух 18А пептидов, связанных пролином [113]. Полученный двуспиральный пептид содержал 5 аланиновых замен в гидрофобных участках α -спирали, что снижало липидный аффинитет ко второй спирали и повышало способность пептида удалять из клеток холестерин при участии транспортера ABC-A1.

Изучение физико-химических и биологических свойств различных пептидов-миметиков апоА-I выявило наибольшую активность пептида D-4F [114]. Данный миметик представляет собой вариант 18А пептида из 18 остатков D-аминокислот, в том числе четырех остатков фенилаланина. Пептид также был способен образовывать амфипатную α -спираль класса А и, соответственно, обладал липид-связывающей способностью. Аминокислотные остатки фенилаланина усиливают гидрофобные свойства спирали. Использование D-аминокислот в составе пептида обеспечивает их стабильность в кровотоке, увеличивает время полувыведения при приеме *per os* в противоположность L-аминокислотным пептидам, которые быстро деградируют и выводятся с мочой [115].

Экспериментальные исследования *in vitro* на клеточных культурах и *in vivo* (преимущественно введение пептида *per os*) демонстрируют высокую биологическую активность D-4F. В частности, показан антиоксидантный эффект миметика, который оценивали по способности ингибировать окисление ЛПНП, а также по связыванию уже образовавшихся продуктов окисления. Отмечено повышение активности ЛПВП-ассоциированной параоксоназы и антиокислительных свойств частиц в целом. Обнаружена способность миметика стимулировать образование пре- β -ЛПВП, а также способность пептида D-4F повышать эффективность «обратного» транспорта холестерина преимущественно при участии мембранных белков ABC-A1 в сравнении с ABC-G1 [109, 113, 115, 116].

Примечательно, что эффект миметика превосходил таковой природного апоА-I. Так, физиологические концентрации апоА-I не оказывали влияния на ЛПНП-индуцированную хемоттактантную активность моноцитов в культуре эндотелиальных клеток аорты человека, в то время как добавление миметика (нМ) значительно снижало интенсивность воспалительного ответа. Окисленные липиды пептид D-4F связывает даже с большим аффинитетом, чем нативный апоА-I, хотя следует отметить, что внутривенное введение кроликам пептидов, содержащих D- и L-аминокислотные остатки, не обнаружило их

различий между собой в способности оказывать антиоксидантное действие [109].

Терапевтический эффект D-4F в условиях эксперимента показан на различных видах патологии: ожирении, склеродермии и атеросклероза мышцей, артрита крыс. Применение миметика снижало интенсивность воспалительного ответа, повышало антиоксидантную активность ЛПВП. У мышцей с ожирением повышался уровень адипонектина и чувствительность тканей к инсулину [109]. У апоЕ-нокаутных мышцей размер атеросклеротических бляшек уменьшался на 75 %, а у мышцей с отсутствием ЛПНП-рецептора – на 79 % [114].

Использование различных доз миметика (30–500 мг) в клинических исследованиях приводило к повышению антиокислительного и противовоспалительного индекса ЛПВП, который оценивали по эффективности действия частиц в культуре клеток. Липидный профиль пациентов при этом оставался без изменений [115]. Однако следует отметить, что терапевтический эффект многих миметиков в клинических исследованиях оказался все же менее выраженным, чем в эксперименте [116].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные регуляторные эффекты ЛПВП и апоА-I неразрывно связаны с их антиатерогенными свойствами. При этом необходимо учитывать, что механизм антиатерогенного действия ЛПВП не ограничивается только «обратным» транспортом холестерина от периферических тканей в печень, он определяется многими другими факторами, каждый из которых имеет значение не только в контексте защиты организма от атеросклероза, но и в протективной роли ЛПВП в более широком смысле. Таким образом, в настоящее время созданы теоретические и методические предпосылки для возможности использования рЛПВП и апоА-I-миметиков в стратегии развития новых, более эффективных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Новые стратегии лечения должны включать разработку перспективных терапевтических подходов, модулирующих ЛПВП-метаболизм, что позволит повысить в крови содержание ЛПВП и, в итоге, улучшить «обратный» транспорт холестерина. Разнообразие регуляторных эффектов ЛПВП и апоА-I, а также взаимодействие вышеперечисленных биологических свойств ЛПВП наряду с выполнением их основной функции предопределяет перспективность их применения в терапии атеросклероза и при других видах патологии. Открытие новых, ранее неизвестных

свойств ЛПВП и апоА-I, связанных с регуляцией внутриклеточного метаболизма, позволит поновому подойти к анализу таких явлений, как пролиферация и опухолевый рост, механизмы воспаления и иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

- Bornstein J. Insulin-reversible inhibition of glucose utilization by serum lipoprotein fractions // *J. Biol. Chem.* 1953. V. 205. P. 513–519.
- Бельченко Д.И. Значение β -липопротеидной фракции сыворотки крови лихорадящих животных в регуляции гексокиназной активности тканей // *Вопр. мед. химии.* 1967. Т. 13, № 5. С. 539–543.
- Ильин В.С., Титова Г.В. О зависимости тормозящих гексокиназу свойств β -липопротеидной фракции плазмы от кортизона и инсулина // *Вопр. мед. химии.* 1956. Т. 11, № 4. С. 243–251.
- Панин Л.Е., Поляков Л.М. Изучение взаимоотношений между глюкокортикоидной функцией коры надпочечников и липопротеидами сыворотки крови // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1976. Т. 85, № 10. С. 1202–1204.
- Панин Л.Е., Поляков Л.М. Механизм регуляции стероидогенеза в надпочечниках липопротеидами сыворотки крови // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1979. Т. 88, № 9. С. 267–269.
- Gwynne J.T., Mahaffee D., Brewer H.B. Jr., Ney R.L. Adrenal cholesterol uptake from plasma lipoproteins: regulation by corticotrophin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1976. Vol. 73 (12). P. 4329–4333.
- Gwynne J.T., Hughes T., Hess B. Characterization of high density lipoprotein binding activity in rat adrenocortical cells // *J. Lipid Res.* 1984. Vol. 25 (10). P. 1059–1071.
- Dyer C.A., Curtiss L.K. Apoprotein E-rich high density lipoproteins inhibit ovarian androgen synthesis // *J. Biol. Chem.* 1988. Vol. 263 (22). P. 10965–10973.
- Rajan V.P., Menon K.M. Metabolism of high-density lipoproteins in cultured rat luteal cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 1987. Vol. 921 (1). P. 25–37.
- Plump A.S., Erickson S.K., Weng W., et al. Apolipoprotein A-I is required for cholesteryl ester accumulation in steroidogenic cells and for normal adrenal steroid production // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97 (11). P. 2660–2671.
- Brown M.S., Goldstein J.L. Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979. Vol. 76 (7). P. 3330–3337.
- Панин Л.Е., Поляков Л.М., Войцеховская Е.Э., Биккина М.М. Влияние кортизола, адреналина и АКТГ на поглощение и внутриклеточное распределение меченных по белку липопротеидов тканями печени и надпочечников крыс // *Цитология.* 1981. № 11. С. 1257–1263.
- Панин Л.Е., Усынин И.Ф., Поляков Л.М. Поглощение йодированных липопротеидов плазмы крови субпопуляциями гепатоцитов и синусоидными клетками печени крыс // *Вопр. мед. химии.* 1986. Т. 32, № 4. С. 106–110.
- Поляков Л.М., Панин Л.Е. Поглощение липопротеидов плазмы крови стероидпродуцирующими органами у крыс // *Пробл. эндокринологии.* 1985. Т. 31, № 4. С. 72–75.
- Поляков Л.М., Панин Л.Е. Внутриклеточное распределение меченых липопротеидов в тканях крыс при физической нагрузке // *Цитология.* 1991. Т. 33. С. 32–37.
- Поляков Л.М., Панин Л.Е., Войцеховская Е.Э. Поглощение и внутриклеточное распределение липопротеидов в надпочечниках крыс при физической нагрузке // *Пробл. эндокринологии.* 1984. Т. 30, № 4. С. 60–63.
- Бернштейн Л.М., Саатов Т.С., Саипов Д. и др. Влияние липопротеидов сыворотки крови человека на некоторые показатели тиреоидной функции крыс // *Пробл. эндокринологии.* 1982. Т. 28, № 3. С. 72–76.
- Поляков Л.М. Липопротеины плазмы крови: транспортная система для ксенобиотиков и биологически активных веществ // *Бюл. СО РАМН.* 1998. № 4. С. 23–29.
- Панин Л.Е., Потеряева О.Н., Русских Г.С. Влияние плазменных липопротеинов на секрецию инсулина островками Лангерганса поджелудочной железы // *Бюл. СО РАМН.* 2010. Т. 30, № 2. С. 28–32.
- Панин Л.Е., Кузьменко Д.И., Колпаков А.Р. и др. Влияние апопротеинов липопротеинов очень низкой и высокой плотности на катионную проницаемость и потенциал внутренней мембраны митохондрий печени крыс // *Биол. мембраны.* 1991. Т. 8, № 7. С. 743–748.
- Панин Л.Е., Атучина Н.В., Третьякова Т.А. Кооперативный эффект глюкокортикоидов, адреналина и ЛПВП в регуляции активности гексокиназы печени // *Пробл. эндокринологии.* 1990. № 2. С. 83–86.
- Панин Л.Е., Филатова Т.Г. О кооперативном эффекте гидрокортизона, адреналина и липопротеидов высокой плотности в регуляции активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в печени // *Пробл. эндокринологии.* 1986. № 4. С. 69–71.
- Feig J.E., Shamir R., Fisher E.A. Atheroprotective effects of HDL: beyond reverse cholesterol transport // *Curr. Drug Targets.* 2008. Vol. 9 (3). P. 196–203.
- Tall A.R. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the atheroprotective effect of high density lipoproteins // *J. Intern. Med.* 2008. Vol. 263 (3). P. 256–273.
- Inankur A., Nicholls S.J., Jahangiri A. High-density lipoprotein: is the good cholesterol turning bad? // *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2011. Vol. 5. P. 18–28.
- Barter P.J., Nicholls S., Rye K.A., et al. Anti-inflammatory properties of HDL // *Circ. Res.* 2004. Vol. 95 (8). P. 764–772.
- Murphy A.J., Woollard K.J., Hoang A. et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28 (11). P. 2071–2077.
- Murphy A.J., Woollard K.J. High Density Lipoprotein: A Potent Inhibitor of Inflammation // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2010. Vol. 37. P. 710–718.

29. **Desanctis J.B., Blanca I., Bianco N.E.** Effects of different lipoproteins on the proliferative response of interleukin-2-activated T lymphocytes and large granular lymphocytes // *Clin. Sci.* 1995. Vol. 89. P. 511–519.
30. **Desanctis J.B., Blanca I., Bianco N.E.** Secretion of cytokines by natural killer cells primed with interleukin-2 and stimulated with different lipoproteins // *Immunology.* 1997. Vol. 90. P. 526–533.
31. **Hyka N., Dayer J.M., Modoux C. et al.** Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes // *Blood.* 2001. Vol. 97 (8). P. 2381–2389.
32. **Recalde D., Ostos M.A., Badell E. et al.** Human apolipoprotein A-IV reduces secretion of proinflammatory cytokines and atherosclerotic effects of a chronic infection mimicked by lipopolysaccharide // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 756–761.
33. **Gomaraschi M., Basilico N., Sisto F. et al.** High-density lipoproteins attenuate interleukin-6 production in endothelial cells exposed to pro-inflammatory stimuli // *Biochim. Biophys. Acta.* 2005. Vol. 1736. P. 136–143.
34. **Cockerill G.W., Rye K., Gamble R.R. et al.** High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995. Vol. 15. P. 1987–1994.
35. **Ashby D.T., Rye K.A., Clay M.A. et al.** Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18 (9). P. 1450–1455.
36. **Fidge N.H.** High density lipoprotein receptors, binding proteins, and ligands // *J. Lipid. Res.* 1999. Vol. 40 (2). P. 187–201.
37. **Kontush A., Chantepie S., Chapman M.J.** Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 1881–1888.
38. **Xia P., Vadas M.A., Rye K.-A. et al.** High density lipoproteins (HDL) interrupt the sphingosine kinase signaling pathway: a possible mechanism for protection against atherosclerosis by HDL // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 33143–33147.
39. **Park S.H., Park J.H., Kang J.S., Kang Y.H.** Involvement of transcription factors in plasma HDL protection against TNF-alpha-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2003. Vol. 35. P.168–182.
40. **Nofer J.-R., Assmann G.** Atheroprotective effects of high-density lipoprotein-associated lysosphingolipids // *Trends. Cardiovasc. Med.* 2005. Vol. 15. P. 265–271.
41. **Cockerill G.W., Saklatvala J., Ridley S.H. et al.** High-density lipoproteins differentially modulate cytokine-induced expression of E-selectin and cyclooxygenase-2 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19. P. 910–917.
42. **Nicholls S.J., Dusting G.J., Cutri B. et al.** Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 1543–1550.
43. **Liao X.L., Lou B., Ma J., Wu M.P.** Neutrophils activation can be diminished by apolipoprotein A-I // *Life Sci.* 2005. Vol. 77 (3). P. 325–335.
44. **Ulevitch R.J., Johnston A.R., Weinstein D.B.** New function for high density lipoproteins. Isolation and characterization of a bacterial lipopolysaccharide-high density lipoprotein complex formed in rabbit plasma // *J. Clin. Investig.* 1981. Vol. 67. P. 827–837.
45. **Massamiri T., Tobias P.S., Curtiss L.K.** Structural determinants for the interaction of lipopolysaccharide binding protein with purified high density lipoproteins: role of apolipoprotein A-I // *J. Lipid. Res.* 1997. Vol. 38 (3). P. 516–525.
46. **Суменкова Д.В.** Участие липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А-I в механизмах внутриклеточной регуляции и направленном транспорте биологически активных веществ в клетки: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск, 2010.
47. **Feingold K.R., Funk J.L., Moser A.H. et al.** Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity // *Infect. Immun.* 1995. Vol. 63 (5). P. 2041–2046.
48. **Поляков Л.М., Суменкова Д.В., Панин Л.Е.** Влияние липопротеинов плазмы крови и их комплексов с полисахаридами на содержание интерлейкина-1β в макрофагах мышей с асцитной НА-1 гепатомой // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2009. Т. 147, № 4. С. 499–451.
49. **Burger D., Dayer J.M.** High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-I: the missing link between infection and chronic inflammation? // *Autoimmun. Rev.* 2002. Vol. 1. P. 111–117.
50. **Sampietro T., Bigazzi F., Dal Pino B. et al.** Increased plasma C-reactive protein in familial hypoalphalipoproteinemia: a proinflammatory condition? // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 11–14.
51. **Wadham C., Albanese N., Roberts J. et al.** High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity // *Circulation.* 2004. Vol. 109 (17). P. 2116–2122.
52. **Lee C.M., Chien C.T., Chang P.Y. et al.** High-density lipoprotein antagonizes oxidized low-density lipoprotein by suppressing oxygen free-radical formation and preserving nitric oxide bioactivity // *Atherosclerosis.* 2005. Vol. 183. P. 251–258.
53. **Van Lenten B.J., Navab M., Shih D. et al.** The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation // *Trends. Cardiovasc. Med.* 2001. Vol. 11 (3-4). P. 155–161.
54. **Navab M., Ananthramaiah G.M., Reddy S.T. et al.** The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL // *J. Lipid Res.* 2004. Vol. 45. P. 993–1007.
55. **Navab M., Yu R., Gharavi N. et al.** High-density lipoprotein: antioxidant and anti-inflammatory properties // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2007. Vol. 9 (3). P. 244–248.
56. **Bowry V.W., Stanley K.K., Stocker R.** High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. Vol. 89. P. 10316–10320.

57. **Raffai R.L., Loeb S.M., Weisgraber K.H.** Apolipoprotein E promotes the regression of atherosclerosis independently of lowering plasma cholesterol levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 436–441.
58. **Trougakos I.P., Lourda M., Agiostratidou G. et al.** Differential effects of clusterin/apolipoprotein J on cellular growth and survival // *Free Radic. Biol. Med.* 2005. Vol. 38. P. 436–449.
59. **Boisfer E., Stengel D., Pastier D. et al.** Antioxidant properties of HDL in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein A-II // *J. Lipid. Res.* 2002. Vol. 43. P. 732–741.
60. **Ostos M.A., Conconi M., Vergnes L. et al.** Antioxidative and antiatherosclerotic effects of human apolipoprotein A-IV in apolipoprotein E-deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P. 1023–1028.
61. **Rotllan N., Ribas V., Calpe-Berdiel L. et al.** Overexpression of human apolipoprotein A-II in transgenic mice does not impair macrophage-specific reverse cholesterol transport in vivo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 128–132.
62. **Davidsson P., Hulthe J., Fagerberg B., Camejo G.** Proteomics of apolipoproteins and associated proteins from plasma high-density lipoproteins // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30 (2). P. 156–163.
63. **Gaidukov L., Tawfik D.S.** High affinity, stability, and lactonase activity of serum paraoxonase PON1 anchored on HDL with ApoA-I // *Biochemistry.* 2005. Vol. 44. P. 11843–11854.
64. **Gaidukov L., Bar D., Yacobson S. et al.** *In vivo* administration of BL-3050: highly stable engineered PON1-HDL complexes // *BMC Clinical Pharmacology.* 2009. Vol. 9, article 18.
65. **Gaidukov L., Viji R.I., Yacobson S. et al.** ApoE induces serum paraoxonase PON1 activity and stability similar to ApoA-I // *Biochemistry.* 2010. Vol. 49 (3). P. 532–538.
66. **James R.W., Deakin S.P.** The contribution of high density lipoprotein apolipoproteins and derivatives to serum paraoxonase-1 activity and function // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. Vol. 660. P. 173–181.
67. **Rosenblat M., Vaya J., Shih D., Aviram M.** Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine // *Atherosclerosis.* 2005. Vol. 179. P. 69–77.
68. **Zalewski A., Macphee C.** Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 923–931.
69. **Arakawa H., Qian J.-Y., Baatar D. et al.** Local expression of platelet-activating factor-acetylhydrolase reduces accumulation of oxidized lipoproteins and inhibits inflammation, shear stress-induced thrombosis, and neointima formation in balloon-injured carotid arteries in nonhyperlipidemic rabbits // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 3302–3309.
70. **Connelly P.W., Draganov D., Maguire G.F.** Paraoxonase-1 does not reduce or modify oxidation of phospholipids by peroxyxynitrite // *Free Radic. Biol. Med.* 2005. Vol. 38. P. 164–174.
71. **Milochevitch C., Khalil A.** Study of the paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase activities with aging // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids.* 2001. Vol. 65 (5-6). P. 241–246.
72. **Kontush A., de Faria E.C., Chantepie S., Chapman M. J.** Antioxidative activity of HDL particle subspecies is impaired in hyperalphalipoproteinemia: relevance of enzymatic and physicochemical properties // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 526–533.
73. **Choudhury R.P., Rong J.X., Trogan E. et al.** High-density lipoproteins retard the progression of atherosclerosis and favorably remodel lesions without suppressing indices of inflammation or oxidation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 1904–1909.
74. **Moore R.E., Navab M., Millar J.S. et al.** Increased atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein A-I attributable to both impaired reverse cholesterol transport and increased inflammation // *Circ. Res.* 2005. Vol. 97. P. 763–771.
75. **Andrews K.L., Moore X.L., Chin-Dusting J.P.** Anti-atherogenic effects of high-density lipoprotein on nitric oxide synthesis in the endothelium // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2010. Vol. 37 (7). P. 736–742.
76. **Robbesyn F., Garcia V., Auge N. et al.** HDL counterbalance the proinflammatory effect of oxidized LDL by inhibiting intracellular reactive oxygen species, proteasome activation, and subsequent NF- κ B activation in smooth muscle cells // *FASEB J.* 2003. Vol. 17. P. 743–745.
77. **Kwon Y.G., Min J.K., Kim K.M. et al.** Sphingosine 1-phosphate protects human umbilical vein endothelial cells from serum-deprived apoptosis by nitric oxide production // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 10627–10633.
78. **Li X.A., Titlow W.B., Jackson B.A. et al.** High density lipoprotein binding to scavenger receptor, class B, type I activates endothelial nitric-oxide synthase in a ceramide-dependent manner // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 11058–11063.
79. **Drew B.G., Fidge N.H., Gallon-Beaumier G., Kemp B.E., Kingwell B.A.** High-density lipoprotein and apolipoprotein AI increase endothelial NO synthase activity by protein association and multisite phosphorylation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. P. 6999–7004.
80. **Noor R., Shuaib U., Wang C.X. et al.** High-density lipoprotein cholesterol regulates endothelial progenitor cells by increasing eNOS and preventing apoptosis // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 192 (1). P. 92–99.
81. **Biran S., Horowitz A.T., Fuks Z., Vlodavsky I.** High-density lipoprotein and extracellular matrix promotes growth and plating efficiency of normal human mammary epithelial cells in serum-free medium // *Int. J. Cancer.* 1983. Vol. 31(5). P. 557–566.
82. **Resink T.J., Bochkov V.N., Hahn A.W. et al.** Low- and high-density lipoproteins as mitogenic factors for vascular smooth muscle cells: individual, additive and synergistic effects // *J. Vasc. Res.* 1995. Vol. 32 (5). P. 328–338.
83. **Favre G., Blancy E., Tournier J.F., Soula G.** Proliferative effect of high density lipoprotein (HDL) and

- HDL fractions (HDL 1,2, HDL3) on virus transformed lymphoblastoid cells // *Biochim. Biophys. Acta*. 1989. Vol. 1013 (2). P. 118–124.
84. Favre G., Tazi K.A., Le G.F. et al. High density lipoprotein₃ binding sites are related to DNA biosynthesis in the adenocarcinoma cell line A549 // *J. Lipid. Res.* 1993. Vol. 34 (7). P. 1093–1106.
 85. Rotheneder M., Kostner G.M. Effects of low- and high-density lipoproteins on the proliferation of human breast cancer cells in vitro: differences between hormone-dependent and hormone-independent cell lines // *Int. J. Cancer*. 1989. Vol. 43 (5). P. 875–879.
 86. Pörn M.I., Akerman K.E., Slotte J.P. High-density lipoproteins induce a rapid and transient release of Ca²⁺ in cultured fibroblasts // *Biochem. J.* 1991. Vol. 279 (1). P. 29–33.
 87. Norata G.D., Callegari E., Marchesi M. et al. High-density lipoproteins induce transforming growth factor-2 expression in endothelial cells // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 2805–2811.
 88. Tamama K., Tomura H., Sato K. et al. High-density lipoprotein inhibits migration of vascular smooth muscle cells through its sphingosine 1-phosphate component // *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 178. P. 19–23.
 89. Norata G.D., Callegari E., Inoue H., Catapano A.L. HDL3 induces cyclooxygenase-2 expression and prostacyclin release in human endothelial cells via a p38 MAPK/CRE-dependent pathway: effects on COX-2/PGI-synthase coupling // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 871–877.
 90. Nofer J.R., Assmann G. Atheroprotective effects of high-density lipoprotein-associated lysosphingolipids // *Trends. Cardiovasc. Med.* 2005. Vol. 15. P. 265–271.
 91. Nofer J.R., van der Giet M., Tolle M. et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3 // *J. Clin. Investig.* 2004. Vol. 113. P. 569–581.
 92. Deguchi H., Fernandez J.A., Hackeng T.M. et al. Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. P. 1743–1748.
 93. Calabresi L., Gomaraschi M., Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 1724–1731.
 94. Tada N., Sakamoto T., Kagami A. et al. Antimicrobial activity of lipoprotein particles containing apolipoprotein A-I // *Mol. And Cell. Biochem.* 1993. Vol. 119. P. 171–178.
 95. Agawa Y., Lee S., Ono S. et al. Interaction with phospholipid bilayers, ion channel formation, and antimicrobial activity of basic amphipathic alpha-helical model peptides of various chain lengths // *J. Biol. Chem.* 1991. Vol. 266 (30). P. 20218–20222.
 96. Harrington J.M., Howell S., Hajduk S.L. Membrane permeabilization by Trypanosome lytic factor, a cytolytic human high density lipoprotein // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284 (20). P. 13505–13512.
 97. Srinivas R.V., Birkedal B., Owens R.J. et al. Antiviral effects of apolipoprotein A-I and its synthetic amphipathic peptide analogs // *Virology*. 1990. Vol. 176 (1). P. 48–57.
 98. Hersberger M., von Eckardstein A. Modulation of high-density lipoprotein cholesterol metabolism and reverse cholesterol transport // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005. Vol. 170. P. 537–561.
 99. Lewis G.F., Rader D.J. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport // *Circ. Res.* 2005. Vol. 96 (12). P. 1221–1232.
 100. Besler C., Heinrich K., Riwanto M. et al. High-density lipoprotein-mediated anti-atherosclerotic and endothelial-protective effects: a potential novel therapeutic target in cardiovascular disease // *Curr. Pharm. Des.* 2010. Vol. 16 (13). P. 1480–1493.
 101. Bricarello D.A., Smilowitz J.T., Zivkovic A.M. et al. Reconstituted lipoprotein: a versatile class of biologically-inspired nanostructures // *ACS Nano*. 2011. Vol. 5 (1). P. 42–57.
 102. Navab M., Ananthramaiah G.M., Reddy S.T. et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL // *J. Lipid Res.* 2004. Vol. 45. P. 993–1007.
 103. Navab M., Yu R., Gharavi N. et al. High-density lipoprotein: antioxidant and anti-inflammatory properties // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2007. Vol. 9 (3). P. 244–248.
 104. Nicholls S.J., Dusting G.J., Cutri B. et al. Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 1543–1550.
 105. Franceschini G., Sirtori C.R., Capurso A. et al. A-Milano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J. Clin. Investig.* 1980. Vol. 66. P. 892–900.
 106. Shah P.K., Nilsson J., Kaul S. et al. Effects of recombinant apolipoprotein A-I (Milano) on aortic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 780–785.
 107. Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M. et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 2292–2300.
 108. White C.R., Datta G., Zhang Z. et al. HDL therapy for cardiovascular diseases: the road to HDL mimetics // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2008. Vol. 10 (5). P. 405–412.
 109. Van Lenten B.J., Wagner A.C., Ananthramaiah G.M., et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptides // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009. Vol. 11 (1). P. 52–57.
 110. Zhang Q., Liu L., Zheng X.Y. Protective roles of HDL, apoA-I and mimetic peptide on endothelial function: through endothelial cells and endothelial progenitor cells // *Int. J. Cardiol.* 2009. Vol. 133 (3). P. 286–292.
 111. Sherman C.B., Peterson S.J., Frishman W.H. Apolipoprotein A-I mimetic peptides: a potential new therapy for the prevention of atherosclerosis // *Cardiol. Rev.* 2010. Vol. 18 (3). P. 141–147.
 112. D'Souza W, Stonik J.A., Murphy A. et al. Structure/function relationships of apolipoprotein a-I mimetic peptides: implications for antiatherogenic activities of

- high-density lipoprotein // *Circ Res.* 2010. Vol. 107 (2). P. 217–227.
113. Sethi A.A., Stonik J.A., Thomas F. et al. Asymmetry in the lipid affinity of bihelical amphipathic peptides. A structural determinant for the specificity of ABCA1-dependent cholesterol efflux by peptides // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283 (47). P. 32273–32282.
114. Navab M., Reddy S.T., Anantharamaiah G.M. et al. D-4F-mediated reduction in metabolites of arachidonic and linoleic acids in the small intestine is associated with decreased inflammation in low-density lipoprotein receptor-null mice // *J. Lipid. Res.* 2012. Vol. 53 (3). P. 437–445.
115. Bloedon L.T., Dunbar R., Duffy D. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral apoA-I mimetic peptide D-4F in high-risk cardiovascular patients // *J. Lipid. Res.* 2008. Vol. 49 (6). P. 1344–1352.
116. Navab M., Shechter I., Anantharamaiah G.M., et al. Structure and function of HDL mimetics // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30 (2). P. 164–168.

HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN, AND APOLIPOPROTEIN A-I: A REGULATORY ROLE AND NOVEL THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE TREATMENT ATHEROSCLEROSIS

L.M. Polyakov, L.E. Panin

In the review show the functions of high-density lipoprotein, is not related to the exchange of lipids within them. The results own research, as well as literary evidenced of the important regulatory role. Regulatory effect of HDL is closely related to their antiatherogenic properties. However, it should be noted that the mechanism of action of antiatherogenic HDL is not limited to a “reverse” transport of cholesterol from peripheral tissues to the liver, it is determined by many other factors, all of which is important not only in the context of defense against atherosclerosis, but also in the protective role of HDL in a broader sense. The data show that HDL has an important antiinflammatory effect, have antioxidant and antiapoptotic properties, regulate vascular tone and anticoagulant activity, act as antimicrobial and antiviral agents. Due to the urgency of the problem of atherosclerosis in the emphasis that understanding the molecular mechanisms of the regulatory properties of HDL opens up new prospects for the development of more effective treatments for this disease. New treatment strategies should include the development of promising therapeutic approaches that modulate HDL metabolism, which would increase their levels in the blood and improve the “reverse” cholesterol transport. This review deals with, in our opinion, the two most promising areas – is the creation and use of recombinant HDL or reconstructed, as well as peptide-mimetics of apolipoprotein A-I

Keywords: atherosclerosis, high density lipoprotein, apolipoprotein A-I, the regulatory role of apoA-I-mimetic peptides, treatment strategies.

Статья поступила 23 марта 2013 г.