

ОБЗОРЫ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-2-61-71

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МНОГОГРАННОСТЬ ЛИПОПРОТЕИНОВ
ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ: ПОИСК ЗОЛОТОЙ СЕРЕДИНЫ

В.А. Метельская

*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины Минздрава России
101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3*

Настоящий обзор посвящен анализу зависимости между содержанием в плазме крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и риском заболеваний, связанных с атеросклерозом. Рассмотрено клиническое значение крайне высоких концентраций ХС ЛПВП и их вклад в атеропротективные свойства этих липопротеинов. Поскольку научные дискуссии относительно роли уровня ХС ЛПВП в детерминации риска атеросклеротических заболеваний продолжают до сих пор, в обзоре представлены и проанализированы доводы ведущих специалистов как «за», так и «против» новых взглядов на ЛПВП. Существенное внимание уделено анализу возможных причин и механизмов проатерогенных эффектов ЛПВП, обнаруживаемых у лиц с очень высоким содержанием ХС ЛПВП, которые изучаются с помощью методов протеомики и метаболомики. Обсуждается вопрос, все ли субпопуляции ЛПВП обладают одинаковым антиатерогенным потенциалом или становятся одинаково проатерогенными, в какой степени биологическая активность ЛПВП определяется вариациями их субфракционного спектра. Рассматриваются принципы разработки доступного метода оценки функциональной активности ЛПВП.

Ключевые слова: липопротеины высокой плотности, холестерин ЛПВП, обратный транспорт холестерина, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, функциональная активность ЛПВП, менделевская рандомизация.

ВВЕДЕНИЕ

Транспорт липидов в организме осуществляется системой липопротеинов плазмы крови и носит направленный характер. Это, с одной стороны, доставка экзогенных (поступающих с пищей) и эндогенных (синтезирующихся в организме) липидов, в том числе холестерина (ХС), к тканям в составе аполипопротеин (апо) В-содержащих липопротеинов низких плотностей. С другой стороны, это перенос ХС из периферических тканей в печень и его удаление из организма (обратный транспорт ХС), который осуществляют апо АI-содержащие липопротеины высокой плотности (ЛПВП). В отличие от липопротеинов очень низкой плотности, транспортирующих триглицериды, и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), осуществляющих прямой транспорт ХС, содержание которых зависит от поступления пищи, продукция ЛПВП не зависит от внешних источников, т.е.

уровень ХС ЛПВП детерминирован только нашими генами.

Помимо обратного транспорта ХС, ЛПВП осуществляют множество других биологических функций, которым приписывают дополнительные положительные воздействия на сосудистую стенку [1, 2]. К ним относятся антиоксидантные, включая защиту ЛПНП от окислительного повреждения, антиапоптотические, противовоспалительные, регуляция активности системы комплемента, контроль коагуляции и модуляция эндотелиальной функции, в том числе за счет влияния на продукцию оксида азота (NO). Кроме того, ЛПВП участвуют в регуляции метаболизма глюкозы, служат переносчиками эссенциальных жирных кислот и витаминов, обладают антипротеазной и антиинфекционной активностью [1–4].

По составу основных апобелков сферические ЛПВП классифицируются на две субпопуляции: содержащие только апо АI (в основном это бо-

Метельская Виктория Алексеевна — д-р биол. наук, проф., ORCID 0000-0001-8665-9129,
e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

лее крупные и менее плотные частицы ЛПВП₂) и содержащие апо А1 и апо АП (в основном это частицы ЛПВП₃). Обе субпопуляции вовлечены в обратный транспорт ХС с участием таких механизмов, как пассивная диффузия или рецептор-опосредованный захват ХС из клеток [5].

Однако белковый состав ЛПВП не ограничивается присутствием только аполипопротеинов, участвующих в транспорте липидов. Применение методов протеомного анализа значительно расширило наше понимание белкового разнообразия ЛПВП: оказалось, что частицы ЛПВП содержат компоненты системы комплемента, ингибиторы протеаз, участвующие в гемостазе, белки острофазного ответа, медиаторы иммунной функции и даже белки, связывающие металлы [6, 7]. Таким образом, разнообразие присущих ЛПВП функций вполне закономерно объясняется варибельным составом их белков. А это, в свою очередь, вызывает закономерный вопрос: изменяется ли протеом ЛПВП на фоне заболеваний, в частности сердечно-сосудистых (ССЗ), в основе которых лежит атеросклероз?

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ – НОВЫЕ ДАННЫЕ

В исследованиях, проведенных на популяционных выборках здоровых людей, в частности Фремингемском исследовании [8], установлена обратная связь между концентрацией ХС ЛПВП в крови и величиной сердечно-сосудистого риска [9]. Было убедительно показано, что ЛПВП эпидемиологически и клинически связаны с проявлением ССЗ, причем низкий уровень ХС ЛПВП независимо ассоциировался с высоким сердечно-сосудистым риском [10], тогда как увеличение его содержания было связано с защитой от ССЗ в условиях первичной профилактики.

Однако результаты проведенных в последние годы эпидемиологических, клинических и генетических (с использованием менделевской рандомизации) исследований поставили под сомнение эту, общепринятую в течение почти 50 лет концепцию. Оказалось, что если низкий уровень ХС ЛПВП действительно способствует ускоренному развитию атеросклеротических заболеваний, то увеличение его содержания, особенно аномально резкое, вовсе необязательно связано с меньшим риском: в некоторых группах пациентов с установленной хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) или хронической болезнью почек обратная связь между уровнем ХС ЛПВП и событием ослабевала [10]. Следует отметить, что связь между концентрацией ХС ЛПВП и сердечно-сосудистым риском довольно сложная и на самом деле не является линейной.

Например, при уровне ХС ЛПВП выше ~60 мг/дл (1,5 ммоль/л) дальнейшего улучшения прогноза не наблюдали [11]. В исследовании, включавшем более 1 млн ветеранов США, обнаружена U-образная зависимость между содержанием ХС ЛПВП и общей смертностью; при этом самая низкая смертность была связана со значением 50 мг/дл (1,25 ммоль/л) [12].

Таким образом, уровень ХС, транспортируемого в составе ЛПВП, не отражает их функциональную активность или защитную функцию. Основной вклад в обратный транспорт ХС обеспечивают частицы ЛПВП как таковые, и, поскольку их состав при острых и хронических заболеваниях изменяется, интерпретировать ХС ЛПВП как эквивалент функции ЛПВП или как «хороший холестерин», неверно [13].

Снижение концентрации ХС ЛПВП часто смешивают с другими проатерогенными состояниями, особенно с наличием воспаления и повышенным уровнем проатерогенных липопротеинов, богатых триглицеридами, и их ремнантов, а также мелких плотных частиц ЛПНП. Детальный анализ данных Фремингемского исследования показал, что прогностическая ценность ХС ЛПВП зависит от содержания ХС в составе потенциально атерогенных ЛПНП и от концентрации триглицеридов [13]. Широко распространенный расчет соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП применим не для всех пациентов и не всегда позволяет оценить уровень риска, например, когда сочетание высоких уровней ХС ЛПНП и ХС ЛПВП может привести к неправильному выводу о том, что риск невысок [13].

В отличие от уровня ХС ЛПНП, содержание в крови ХС ЛПВП коррелирует с сердечно-сосудистым риском только у здоровых людей. Согласно результатам двух крупномасштабных проспективных популяционных исследований (более 116 тыс. человек) экстремально высокие концентрации ХС ЛПВП и у мужчин, и у женщин ассоциируются с увеличением общей смертности. Зависимость между этими показателями носит U-образный характер и более ярко выражена у мужчин. Оказалось, что имеется диапазон концентраций ХС ЛПВП, где риск смерти от всех причин минимален; для мужчин медиана составляет 1,9 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,4–2,0) ммоль/л, для женщин – 2,4 (95 % ДИ 1,8–2,4) ммоль/л [14]. Подобная зависимость обнаружена между уровнем ХС ЛПВП и сердечно-сосудистой смертностью, включая ИБС и инфаркт миокарда (ИМ); концентрация ХС ЛПВП, при которой риск минимален, составляет 1,5 ммоль/л для мужчин и 2,0 ммоль/л для женщин [14].

Аналогичная U-образная зависимость получена в исследовании, выполненном в Etoгу Cardiovascular Biobank (США): анализ почти 6 тыс. пациентов показал, что риск сердечно-сосудистого события или сердечно-сосудистой смерти был больше как среди лиц, имевших концентрацию ХС ЛПВП менее 41 мг/дл (1,1 ммоль/л), так и среди тех, у кого уровень ХС ЛПВП превышал 60 мг/дл (1,5 ммоль/л). Такая зависимость сохранялась и после поправок на другие факторы риска ССЗ, включая сахарный диабет, курение и повышенный уровень ХС ЛПНП, а также на факторы, влияющие на уровень ХС ЛПВП, включая потребление алкоголя, пол и расовую принадлежность [15].

Концепцию общей защитной роли ХС ЛПВП в отношении ИБС не удалось подтвердить и с помощью генетических исследований [13, 16]. Результаты крупномасштабных исследований с применением полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) не выявили наличия прямой причинно-следственной связи между нарушениями ЛПВП и атеросклерозом [16]. Оказалось, что если у лиц без ССЗ в анамнезе концентрация ХС ЛПВП обратно связана с риском развития сердечно-сосудистых событий в будущем, то у лиц с метаболическими нарушениями или проявлениями ССЗ эта связь может отсутствовать.

Согласно данным эпидемиологических наблюдательных исследований, увеличение уровня ХС ЛПВП на 1 SD сопряжено со снижением риска ИМ (отношение шансов (ОШ) 0,62, 95 % ДИ 0,58–0,66). Однако возрастание содержания ХС ЛПВП на 1 SD согласно генетической шкале риска не связано с риском ИМ (ОШ 0,93, 95 % ДИ 0,68–1,26; $p = 0,63$). При этом повышение концентрации ХС ЛПНП (данные эпидемиологических наблюдений) на 1 SD (ОШ 1,54, 95 % ДИ 1,45–1,63) соответствовало ее увеличению по генетической шкале (ОШ 2,13, 95 % ДИ 1,69–2,69; $p = 2 \times 10^{-10}$). Авторы делают вывод о том, что наследственные механизмы, обуславливающие повышение уровня в плазме крови ХС ЛПВП, по-видимому, не связаны со снижением риска развития ИМ. Таким образом, эти данные дают основания усомниться в том, что увеличение содержания ХС ЛПВП обязательно должно транслироваться в уменьшение риска ИМ [17]. Иными словами, исследователи приходят к заключению, что концентрация ХС ЛПВП не отражает биологические функции этих липопротеинов, которые, вероятно, зависят от количества и липидного состава; более того, патологически измененные по составу ЛПВП могут оказывать негативное воздействие на сосудистую стенку.

В течение последних нескольких лет обратная связь между содержанием ХС ЛПВП и сердечно-сосудистыми исходами была оспорена и неудачами нескольких препаратов, предназначенных для повышения уровня ХС ЛПВП, а также генетическими исследованиями [18]. Так, клинические испытания с применением лекарственных препаратов, вызывающих увеличение концентрации ХС ЛПВП (ниацина и ингибиторов белка – переносчика эфиров ХС, БПЭХС), не оправдали надежд исследователей [19]. Иными словами, высокий уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови больше не может считаться защитным [13]. Одним из возможных объяснений этой парадоксальной ситуации может быть тот факт, что крайне высокое содержание ХС ЛПВП служит отражением наличия «дисфункциональных ЛПВП», которые не препятствуют, а, наоборот, способствуют развитию атеросклеротических ССЗ. Таким образом, в дополнение к негативной роли низкого уровня ХС ЛПВП как фактора риска ССЗ, его существенное увеличение не всегда является протективным фактором. В связи с этим фокус внимания начал смещаться от представления, ориентированного на уровень ХС ЛПВП, к альтернативным показателям, отражающим их функцию.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛПВП: ДОВОДЫ «ЗА» И «ПРОТИВ»

В 2019 г. в журнале *Atherosclerosis* опубликован обзор в виде диспута между ведущими специалистами в области изучения ЛПВП, Филипом Бартером (Philip Barter), выступающим в поддержку концепции о необходимости измерять уровень ХС ЛПВП для оценки и прогнозирования риска атеросклеротических ССЗ, и Жаком Жинестом (Jacques Genest), обосновывающим противоположную точку зрения [9].

С точки зрения Филипа Бартера, в настоящее время возник ряд вопросов относительно роли ЛПВП в патогенезе ССЗ атеросклеротического генеза. С одной стороны, действительно доказано, что низкий уровень ХС ЛПВП является надежным независимым предиктором риска развития этих заболеваний; с другой – результаты недавно проведенных исследований посеяли сомнения, действительно ли ЛПВП защищает от атеросклероза. Тем не менее, считает Бартер, это не повод отрицать, что концентрация ХС ЛПВП является мощным инструментом, который целесообразно использовать для стратификации риска ССЗ, связанных с атеросклерозом.

Его оппонент Жак Жинест соглашается, что с внедрением в клинико-лабораторную практику, начиная с 1970-х годов прошлого века,

количественного определения ХС ЛПВП стартовала новая эра в области кардиоваскулярной медицины. Измерение содержания ХС ЛПВП было частью стратификации пациентов по уровню сердечно-сосудистого риска на протяжении последних нескольких десятилетий. Действительно, ЛПВП благоприятно влияют на состояние артериальной стенки, способствуя удалению избытка ХС из нагруженных липидами макрофагов. Однако в качестве возражений Жинест указывает, что эти эффекты весьма слабо коррелируют с уровнем ХС ЛПВП. Согласно данным эпидемиологических исследований, установленная связь прослеживается в основном для здоровых лиц, а данные, полученные недавно с помощью менделевской рандомизации, не подтверждают наличия причинно-следственной связи. Более того, не раз предпринимавшиеся попытки увеличения концентрации ХС ЛПВП с помощью фармакологического воздействия не увенчались успехом. Поэтому, как считает профессор Жинест, пришло время отказаться от использования измерения уровня ХС ЛПВП для стратификации риска и принятия на его основании клинических решений и удвоить усилия по выявлению более адекватных маркеров функциональной активности ЛПВП, чем содержание в них ХС.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРОАТЕРОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ЛПВП

Как уже отмечено, ЛПВП помимо обратного транспорта ХС выполняют целый ряд атеропротективных функций, что во многом обусловлено их гетерогенностью по размеру, заряду, плотности, по составу липидов и апобелков и, соответственно, биологической активности. На современном этапе развития биомедицинской науки возможные причины и механизмы проатерогенных эффектов ЛПВП, обнаруживаемых у лиц с очень высоким уровнем ХС ЛПВП, активно изучаются с помощью методов протеомики, метаболомики и липидомики. Появление и применение этих новых технологий позволили обосновать изменение ранее существовавших взглядов на ЛПВП от модели гомогенного переносчика ХС до сложной совокупности части различного состава и функциональности [20].

Устоявшееся представление о том, что увеличение содержания ХС ЛПВП в популяции позволяет прогнозировать снижение сердечно-сосудистого риска, привело к ожиданию благоприятного эффекта такого повышения независимо от его механизмов. Однако верифицировать справедливость этого заключения

в ситуациях, когда уровень ХС ЛПВП контролируется в основном одним геном, а не совокупностью нескольких генетических и экологических факторов, оказалось не просто [21]. В ходе наблюдательных исследований установлено, что концентрация ХС в составе ЛПНП и ЛПВП имеет противоположные ассоциации с риском развития ИМ: в первом случае – положительную, во втором – отрицательную. Однако наблюдательные исследования не могут установить различие между причинной ролью в патологическом процессе и маркером лежащих в его основе патофизиологических нарушений.

На современном этапе для проверки гипотезы о том, что связь биомаркера с заболеванием является причинно-следственной, используется метод менделевской рандомизации, учитывающий факт случайного распределения генотипов во время мейоза и его независимости от наследственных факторов, а также неподверженности генов к изменениям в результате заболевания [17].

Моногенные заболевания, связанные с дефицитом ХС ЛПВП, вызваны мутациями в генах, кодирующих апо АI, АТФ-связывающий кассетный транспортер типа АI (ABCA1), ответственный за передачу внутриклеточного ХС на ЛПВП, и лецитинхолестеринацилтрансферазу (ЛХАТ). Например, уникальная мутация в гене апо АI в виде одной аминокислотной замены (173Arg3Cys, более известная как апо АI_{Milano}), ассоциируется с низким уровнем ХС ЛПВП и парадоксальной защитой от ССЗ. Аналогичным образом некоторые полиморфизмы в гене ABCA1 связаны со значительным уменьшением содержания ХС ЛПВП, но не демонстрируют связи с повышенным сердечно-сосудистым риском [22].

Протективное действие ЛПВП выявить не удалось и при анализе увеличения концентрации ХС ЛПВП, обусловленного мутациями или полиморфизмами в генах, которые кодируют белки, регулирующие ремоделирование ЛПВП (например, БПЭХС) или их клиренс (скэвинджер-рецептор класса В типа I, SR-BI), а в работах по изучению эффективности ингибиторов БПЭХС продемонстрировано усугубление атеросклероза, несмотря на значительное повышение (на 60 % и более) уровня ХС ЛПВП в плазме крови, достигнутое при лечении этими препаратами [21].

Данные о связи между дефектами БПЭХС и ИБС довольно противоречивы: одни авторы полагают, что пациенты с дефицитом БПЭХС имеют сниженный риск ИБС, в то время как другие считают, что, несмотря на повышение уровня ХС ЛПВП, эти частицы (как и ЛПНП)

являются дисфункциональными и могут не оказывать кардиопротективного действия [5].

Полногеномный анализ ассоциаций, включивший более 100 тыс. человек, выявил однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в гене *LXAT*, который оказался значимым маркером вариаций уровня ХС ЛПВП [23]. Согласно эпидемиологическим расчетам, снижение уровня ХС ЛПВП в плазме крови на 13 % (0,21 ммоль/л) сопряжено с увеличением риска развития ИМ на 18 %. Однако оказалось, что, хотя указанный полиморфизм ассоциировался с уменьшением содержания ХС ЛПВП на 0,21 ммоль/л, риск ИМ или других ишемических конечных точек не возрастал. Эти данные служат еще одним свидетельством того, что эпидемиологически наблюдаемая обратная связь между концентрацией ХС ЛПВП и ИБС не носит причинно-следственный характер [24].

Еще одной причиной утраты защитной функции ЛПВП даже при высоком уровне ХС ЛПВП могут быть генетически детерминированные дефекты SR-BI – основного рецептора, обеспечивающего захват клетками ХС, транспортируемого в составе ЛПВП. Вклад SR-BI в метаболизм ЛПВП и повышенный риск ИБС остаются до конца не выясненными. В ходе таргетного секвенирования кодирующих областей липид-модифицирующих генов у 328 человек с очень высоким содержанием ХС ЛПВП удалось выявить пациента, гомозиготного по варианту (с утратой функции) с заменой лейцина на пролин в положении 376 (P376L) в гене *SCARB1*, кодирующем рецептор SR-BI [25]. Оказалось, что у носителей этого варианта нарушен посттрансляционный процессинг SR-BI; эксперименты с использованием культуры гепатоцит-подобных клеток, полученных из плюрипотентных стволовых клеток гомозиготного носителя этой мутации, и у мышей показали, что способность осуществлять селективный захват ХС из ЛПВП утрачена. Примечательно, что в крупных популяционных исследованиях показано, что гетерозиготные носители варианта P376L имеют значительно увеличенный уровень ХС ЛПВП по сравнению с остальными участниками, при этом у них повышен и риск развития ИБС (ОШ 1,79) [25].

Наиболее интересной находкой этого исследования можно, вероятно, считать тот факт, что, несмотря на повышение содержания ХС ЛПВП, риск развития ИБС у носителей варианта P376L больше. Эти результаты хорошо согласуются с данными о том, что более важной оценкой является функциональная активность ЛПВП, а не абсолютный уровень входящего в их состав ХС. Полученные авторами данные позво-

ляют полагать, что снижение у человека функции печеночного рецептора SR-BI приводит к нарушениям обратного транспорта ХС, что, в свою очередь, и обуславливает повышенный риск ИБС, несмотря на высокий уровень ХС ЛПВП. Справедливости ради стоит отметить, что SR-BI помимо печени экспрессируются в сосудистых клетках, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки и макрофаги, где они могут оказывать протективное антиатеросклеротическое действие [26, 27].

В совокупности проведенные исследования убедительно свидетельствуют о том, что избыточная экспрессия рецептора SR-BI сопряжена с низким уровнем ХС ЛПВП и замедляет развитие атеросклероза [28, 29], тогда как делеция в гене *SR-BI* ассоциирована с увеличением содержания ХС ЛПВП [30] и с ускоренным атерогенезом [31–33]. Клиническое значение этих данных пока остается неясным.

Изучая роль эндотелиальной липазы в детерминации уровня ХС ЛПВП, В.Ф. Voight et al. применили два подхода, также основанных на менделевской рандомизации. В первом случае в качестве инструмента они использовали SNP гена, кодирующего этот фермент (*LIPG* Asn396Ser), и протестировали его в 20 исследованиях, включивших в общей сложности более 20 тыс. случаев ИМ и почти 100 тыс. контролей, во втором случае – генетическую шкалу риска, включавшую 14 обычных (общих) SNP, которые ассоциируются только с уровнем ХС ЛПВП, и протестировали эту шкалу на когорте, включавшей более 12 тыс. больных, перенесших ИМ, и более 40 тыс. контрольных лиц. В качестве положительного контроля оценивали генетическую шкалу из 13 общих SNP, ассоциирующихся только с уровнем ХС ЛПВП. Обнаружено, что носители аллеля *LIPG* 396Ser (с частотой 2,6 %) имели более высокое содержание ХС ЛПВП (на 0,14 ммоль/л; $p = 8 \times 10^{-13}$), но одинаковые уровни других липидных и нелипидных факторов риска ИМ по сравнению с теми, кто не являлся носителем указанного аллеля. Авторы рассчитали, что эти различия в концентрации ХС ЛПВП должны привести к снижению риска развития ИМ на 13 % (ОШ 0,87; 95 % ДИ 0,84–0,91), однако оказалось, что аллель 396Ser с риском ИМ не связан (ОШ 0,99; 95 % ДИ 0,88–1,11; $p = 0,85$) [17].

На метаболизм ЛПВП определенное влияние оказывает и печеночная липаза, которая модулирует уровень ХС, входящего в состав ЛПВП, а также их субфракционный спектр [21]. Эти наблюдения обосновывают представление о том, что повышение уровня ХС ЛПВП, обусловленное мутациями печеночной липазы,

не ассоциируется с атеропротективным действием, а, наоборот, может увеличить сердечно-сосудистый риск.

Убедительные данные свидетельствуют о том, что состав ЛПВП и их сосудистые эффекты существенно меняются в ходе реализации острофазного иммунного ответа (системного ответа на инфекцию, хирургическое вмешательство, ИМ и хроническое воспаление), когда ЛПВП обогащаются острофазными белками, приобретают провоспалительные свойства и стимулируют экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1. В связи с этим ряд исследователей считают, что в условиях *in vivo* ЛПВП способны «переводить» провоспалительный острофазный ответ в воспаление. Действительно, ЛПВП, полученные от больных ИБС (в отличие от ЛПВП здоровых лиц), при взаимодействии с эндотелиальными клетками демонстрируют провоспалительный фенотип. Модификация белковых компонентов ЛПВП, вызванная прооксидантным окружением при формировании острофазного ответа, может превратить ЛПВП из противовоспалительной частицы в провоспалительную [34].

Еще одним свидетельством нарушения функции ЛПВП служат результаты исследований, показавших, что ЛПВП и апо АI, выделенные из атеромы человека, дисфункциональны и подвержены активному окислению под действием содержащейся в макрофагах миелопероксидазы. В кровотоке окисленный апо АI присутствует в низкой концентрации, но в артериях, пораженных атеросклерозом, она существенно возрастает, что ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ. Высказано предположение, что увеличение уровня окисленного апобелка может служить маркером проатерогенного процесса в артериальной стенке [35]. С результатами этого исследования согласуются данные о том, что дисфункциональные ЛПВП обладают нарушенным противовоспалительным потенциалом, а их детекция у пациентов с ИБС действительно может помочь различать пациентов с острым коронарным синдромом и со стабильной ИБС [36]. Кроме того, обнаружено, что опосредованное миелопероксидазой окисление апоАI ухудшает способность ЛПВП осуществлять обратный транспорт ХС, а также их антиоксидантную и противовоспалительную активность [37]. К дисфункции ЛПВП может приводить и карбамилрование белков, что повышает вероятность образования пенистых клеток при атеросклеротических поражениях [35]. Еще одним механизмом нарушения функции ЛПВП может быть гликирование – модификация апобелков, способствующая ускорению атеросклероза, наблюдаемому при сахарном диабете 2 типа.

Проявлению негативных свойств других факторов риска ССЗ, таких как курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2 типа и старение, может способствовать потеря способности ЛПВП защищать эндотелий [20]. Продукция эндотелиоцитами вазодилатора оксида азота (NO) при участии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) – тонко регулируемый процесс, крайне важный для сохранения сосудистого гомеостаза. Способность ЛПВП модулировать активность eNOS продемонстрирована как в опытах *in vitro* с использованием первичной культуры эндотелиальных клеток человека, так и в условиях *in vivo* на животных моделях и на человеке после внутривенного введения рекомбинантных ЛПВП. Показано, что ЛПВП стимулируют активность eNOS в клетках эндотелия посредством взаимодействия с SR-BI. Недавно расшифрован более детальный молекулярный механизм SR-BI-опосредованных сигнальных путей, который представляет собой последовательную активацию ряда киназ (Src, PI-3K, Akt, Erk1/2 MAPK I), что влечет за собой активацию eNOS за счет ее фосфорилирования по остатку Ser117765 [20].

ЛПВП способны сохранять целостность эндотелиального монослоя за счет ускорения его репарации после повреждения, а также посредством угнетения апоптоза клеток эндотелия. Однако действие ЛПВП на эндотелий отличается высокой гетерогенностью, которая определяется их источником. Так, в эксперименте показано, что ЛПВП, полученные от здоровых лиц либо реконструированные, способны модулировать эндотелиальную функцию, оказывая потенциальный антиатерогенный эффект. В то же время ЛПВП от больных ИБС изменяют свои свойства и становятся провоспалительными; они более не способны стимулировать продукцию NO клетками эндотелия и, соответственно, утрачивают свойство ускорять его репарацию, демонстрируя таким образом изменение качества ЛПВП больных ИБС. Предложен ряд механизмов, объясняющих изменение влияния ЛПВП на функцию эндотелия у больных ИБС; среди них окислительная модификация липидов и белков, входящих в состав ЛПВП, например апо АI и параоксоназа-1, а также изменения протеома ЛПВП в целом [38].

СУБФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛПВП – РОЛЬ В ДЕТЕРМИНАЦИИ ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Вопросы о том, все ли субпопуляции ЛПВП обладают одинаковым антиатерогенным потенциалом или становятся одинаково проатероген-

ными, в какой степени биологическая активность ЛПВП определяется вариациями их субфракционного спектра, требуют отдельного рассмотрения. ЛПВП – высокогетерогенный класс липопротеинов, различающихся по плотности, размеру, электрофоретической подвижности и белково-липидному составу. Анализ липидома ЛПВП позволил выявить более 200 видов липидов, входящих в состав ЛПВП у лиц с нормолипидемией, включая фосфолипиды, сфинголипиды, стероиды, эфиры ХС, три-, ди- и моноглицериды и жирные кислоты [39, 40]. Функциональный анализ 100 белков, обнаруженных в составе ЛПВП, показал, что почти половина из них либо относится к протеазам, вовлеченным в процессы, связанные с атерогенезом (воспаление, свертывание крови, активация системы комплемента), либо участвуют в регуляции активности этих ферментов [41]. Помимо белков и липидов в составе ЛПВП обнаружены микроРНК и другие биологически активные молекулы [39].

В субфракционном спектре ЛПВП обычно выделяют крупные ЛПВП, или подкласс ЛПВП₂ (субфракции 1–3), промежуточные ЛПВП (субфракции 4–7) и мелкие ЛПВП, или подкласс ЛПВП₃ (субфракции 8–10) [42]. Ранее при анализе ассоциаций субфракций ЛПВП с традиционными факторами риска, тяжестью коронарного синдрома и исходами в когорте нелеченых пациентов со стабильной ИБС показано, что дальнейшее увеличение концентрации крупных частиц ЛПВП связано с уменьшением сердечно-сосудистого риска. Однако в более поздних исследованиях с применением ингибиторов БПЭХС и ниацина, в которых не удалось продемонстрировать существенного снижения сердечно-сосудистого риска, несмотря на возрастание уровня ХС ЛПВП, установлено, что эти препараты увеличивают в основном концентрацию крупных частиц ЛПВП, которые уже «перегружены» ХС и утратили свою атеропротективную функцию по удалению избытка ХС из тканей [16]. Эти выводы нашли свое подтверждение при проведении апостериорного анализа результатов двух крупных проспективных исследований – IDEAL (Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering) и EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk), показавших, что очень высокий уровень ХС ЛПВП в плазме крови (≥ 70 мг/дл) и наличие очень крупных частиц ЛПВП ($> 9,53$ нм) ассоциируются с повышенным риском ССЗ [16, 43].

Вместе с тем есть данные, свидетельствующие о том, что мелкие плотные частицы ЛПВП могут быть более «функциональными» во мно-

гих защитных механизмах. Действительно, они эффективнее осуществляют захват ХС из нагруженных липидами макрофагов и проявляют более мощную антиоксидантную, противовоспалительную, антитромботическую, противоионную и цитопротекторную активность по сравнению с более крупными частицами ЛПВП [16, 44]. Кажущееся противоречие в отношении атеропротективного потенциала различных субфракций ЛПВП можно объяснить данными, показывающими, что присутствие крупных частиц ЛПВП связано с меньшим количеством циркулирующих частиц ЛПНП, в первую очередь, высокоатерогенных мелких плотных ЛПНП. Кроме того, обнаружено, что при метаболическом синдроме мелкие плотные частицы ЛПВП становятся дисфункциональными и характеризуются сниженной антиоксидантной активностью [16].

Таким образом, несмотря на то что точные механизмы взаимосвязи между субфракционным профилем ЛПВП и их функциональной активностью остаются неясными, можно полагать, что именно концентрация ХС в отдельных субфракциях ЛПВП в большей степени отражает их функциональную активность, чем уровень общего ХС, содержащегося в ЛПВП. В совокупности эти данные, несомненно, свидетельствуют о потенциальной пользе изучения субфракционного профиля ЛПВП [45] и измерения концентрации ХС в отдельных субфракциях.

В то же время возникает вопрос: являются ли ЛПВП единым целым с многочисленными взаимозаменяемыми белковыми компонентами или это совокупность индивидуальных частиц с различными функциональными возможностями? Это принципиальный вопрос в отношении фармакологических подходов к изменению функции ЛПВП: если это единая структура, то задачей должно стать увеличение количества частиц ЛПВП в целом, что позволит добиться улучшения большинства их функций; если же отдельные субпопуляции выполняют различные функции, то наиболее выгодно фармакологически повышать содержание только определенных из них, особенно если изменение других субпопуляций может иметь негативные последствия.

НОВЫЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛПВП

В работах последних лет обнаружена обратная связь между частотой сердечно-сосудистых событий в популяции и способностью ЛПВП осуществлять обратный транспорт ХС; это позволило предложить использование оценки активности данного процесса в качестве нового биомаркера атеросклероза [46, 47].

Обсуждается несколько механизмов выхода ХС из макрофагов с участием ЛПВП, которые включают транспортеры ABCA1 и ABCG1, а также SR-BI. Хотя экспорт ХС из макрофагов составляет лишь малую долю от общего обратного транспорта ХС из периферических тканей (так называемого эффлюкса), он, по-видимому, является наиболее важным компонентом в отношении атеропротекции и может служить суррогатным маркером оценки функциональной активности ЛПВП и даже лучшим показателем, чем уровень ХС ЛПВП, для прогнозирования риска развития ИБС [48]. Именно поэтому в качестве измеряемого показателя предложено оценивать способность ЛПВП акцептировать ХС из макрофагов – первый этап обратного транспорта ХС [46].

Согласно недавно полученным данным, увеличение сердечно-сосудистого риска связано с неэффективностью обратного транспорта ХС, а также с наличием обогащенных триглицеридами и окислительно модифицированных мелких частиц ЛПВП [49]. Однако вопрос, зависит ли активность обратного транспорта ХС от уровня ХС, транспортируемого в составе ЛПВП и принятого в качестве биомаркера риска ССЗ в рамках первичной профилактики, остается неясным [47]. Имеются данные о том, что степень выхода ХС из макрофагов как мера функциональной активности ЛПВП обратно коррелирует с толщиной комплекса «интима – медиа» и наличием ангиографически верифицированного коронарного атеросклероза, независимо от уровня ХС ЛПВП [48]. Можно полагать, что добавление определения активности эффлюкса ХС к оценке традиционных факторов риска приведет к улучшению показателей дискриминации и реклассификации [16].

В настоящее время методы оценки функции ЛПВП отсутствуют либо доступны только для научных исследований, однако разработка методов, например, на основе антител, распознающих модификации в белковых компонентах ЛПВП, или анализа протеома ЛПВП, позволит лучше понять роль дисфункциональных ЛПВП как факторов риска развития ССЗ и поиска мишеней для таргетной терапии этих нарушений, направленной не столько на увеличение уровня ХС ЛПВП, сколько на восстановление их атеропротективной функции.

Поскольку снижение или повышение содержания ХС ЛПВП и нарушение функций ЛПВП происходят не всегда параллельно, обсуждаются принципы разработки доступного метода оценки функциональной активности ЛПВП. При этом очевидно, что основное внимание следует уделять разработке средств активации обратно-

го транспорта ХС из макрофагов, а не просто увеличения уровня ХС ЛПВП; именно поэтому актуально изучение механизмов обратного транспорта [19]. В будущем на смену количественному измерению ХС ЛПВП может прийти определение патофизиологически значимых белков и/или липидов, ассоциированных с ЛПВП, однако в настоящее время такие анализы в рамках рутинной клинической практики не доступны.

Сохраняет свою актуальность и поиск ответов на ряд других важнейших вопросов, в том числе: каково клиническое значение обнаруженных зависимостей в связи с необходимостью реклассификации пациентов с крайне высоким уровнем ХС ЛПВП в группу лиц, угрожаемых с точки зрения преждевременного развития атеросклеротических заболеваний и назначения им липид-корректирующей терапии; целесообразна ли дальнейшая разработка лекарственных препаратов, направленных на увеличение уровня ХС ЛПВП и насколько актуальна медикаментозная коррекция уровня ХС ЛПВП. Ответы, вероятно, будут получены в ближайшем будущем. Тем не менее стоит отметить, что хотя ХС ЛПВП в настоящее время не считается валидной мишенью для медикаментозной терапии [13], увеличение его уровня путем изменения образа жизни (отказ от курения, физическая нагрузка) имеет положительные эффекты и должно быть рекомендовано всем пациентам. Если же концентрация ХС ЛПВП превышает 1,9 ммоль/л (73 мг/дл) у мужчин и 2,4 ммоль (93 мг/дл) у женщин, пациенту следует обратиться за генетической консультацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История ЛПВП далеко не закончена. Из представленного обзора экспериментальных, эпидемиологических и клинических данных очевидно, что функциональность ЛПВП играет гораздо более важную роль в атеропротекции, чем содержание ХС ЛПВП в плазме крови, а гипотеза «уровень ХС ЛПВП» меняется на гипотезу «функции ЛПВП», отражая тот факт, что количественное определение одного компонента ЛПВП (т.е. ХС) недостаточно для оценки кардиопротективного потенциала ЛПВП в целом.

Накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что сосудистые эффекты ЛПВП крайне вариабельны и не всегда коррелируют с концентрацией ХС ЛПВП в плазме крови. Согласно современным представлениям, ЛПВП служат платформой, на которой могут собираться и взаимодействовать функционально связанные белки, выполняя «тонкую настройку» различных биологических

функций. Учитывая сложность и гетерогенность белков, ассоциированных с ЛПВП, можно предположить существование огромного количества различных функциональных кластеров белков на различных ЛПВП, что еще больше усугубляет функциональную сложность этого многогранного липопротеина [35].

Вряд ли следует отрицать, что уровень ХС в составе ЛПВП — мощный дифференцированный биомаркер функционирования липид-транспортной системы в условиях первичной профилактики. Однако в силу того, что ЛПВП представляют собой сложную систему, осуществляющую множество функций, измерение только содержания ХС в этих липопротеинах не может служить единственной мерой их активности. И хотя определение уровня ХС ЛПВП все еще используется в рутинной клинической практике, ведутся активные поиски новых тестов для адекватной оценки функциональной активности ЛПВП, что, несомненно, является перспективным направлением в липидологии, а представленный анализ научных и клинических данных позволяет лучше понять, как функционирует этот многоликий ЛПВП, и убедиться, что истина, как всегда, находится посередине.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перова Н.В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Ч. I. Липопротеины высокой плотности: структура, состав, физико-химические и физиологические антиатерогенные свойства, их механизмы и маркеры (обзор литературы). *Профилактика. медицина*, 2017 (3): 47–54. doi: 10.17116/profmed201720347-54
2. Перова Н.В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Ч. II. Нарушения состава, структуры, функций липопротеинов высокой плотности как причина их атерогенных свойств (обзор литературы). *Профилактика. медицина*, 2017; 20 (4): 37–44. doi: 10.17116/profmed201720437-44
3. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarencu P. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.*, 2011; 32 (11): 1345–1361. doi: 10.1093/eurheartj/ehrl12
4. Badimon L., Vilahur G. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2012; 1254: 18–32. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06480.x
5. Weissglas-Volkov D., Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. *J. Lipid Res.*, 2010; 51: 2032–2057. doi: 10.1194/jlr.R004739
6. Vaisar T., Pennathur S., Green P.S. et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the anti-inflammatory properties of HDL. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 746–756. doi: 10.1172/JCI26206
7. Shah A.S., Tan L., Long J.L., Davidson W.S. Proteomic diversity of high density lipoproteins: our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. *J. Lipid Res.*, 2013; 54 (10): 2575–2585. doi: 10.1194/jlr.R035725
8. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J. et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four Prospective American Studies. *Circulation*, 1989; 79: 8–15.
9. Barter P., Genest J. HDL cholesterol and ASCVD risk stratification: A debate. *Atherosclerosis*, 2019; 283: 7–12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.001
10. Hoefer I.E., Steffens S., Ala-Korpela M. et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur. Heart J.*, 2015; 36: 2635–2642. doi: 10.1093/eurheartj/ehv236
11. di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P. et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, 2009; 302 (18): 1993–2000.
12. Bowe B., Xie Y., Xian H. et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among US Veterans. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016; 11 (10): 1784–1793. doi: 10.2215/CJN.00730116
13. März W., Kleber M.E., Schrnag H. et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin. Res. Cardiol.*, 2017; 106: 663–675. doi: 10.1007/s00392-017-1106-1.
14. Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur. Heart J.*, 2017; 38: 2478–2486.
15. Allard-Ratick M.P., Kindya B.R., Khambhati J. et al. HDL: Fact, fiction, or function? HDL cholesterol and cardiovascular risk. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2021; 28 (2): 166–173. doi: 10.1177/2047487319848214
16. Kosmas C.E., Martinez I., Sourlas A. et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs in Context*, 2018; 7: 212525. doi: 10.7573/dic.212525
17. Voight B.F., Peloso G.M., Orho-Melander M. et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *Lancet*, 2012; 380: 572–580. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2
18. Kingwell B.A., Chapman M.J., Kontush A. et al. HDL-targeted therapies: progress, failures and future. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2014; 13: 445–464.
19. Rader D.J., Tall A.R. Is it time to revise the HDL cholesterol hypothesis? *Nat. Med.*, 2012; 18: 1344–1346. <https://doi.org/10.1038/nm.2937>
20. Kratzer A., Giral H., Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc. Res.*, 2014; 103: 350–361. doi: 10.1093/cvr/cvu139
21. Fazio S., Linton M.R.F. Elevated high-density lipoprotein (HDL) levels due to hepatic lipase mutations do not reduce cardiovascular risk: another strike against the HDL dogma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94 (4): 1081–1083. doi: 10.1210/jc.2009-0344

22. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B., Stene M.C.A. et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*, 2008; 299: 2524–2532. doi: 10.1001/jama.299.21.2524
23. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V. et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, 2010; 466: 707–713.
24. Haase C.L., Tybjærg-Hansen A., Ali Qayyum A. et al. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: A mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 97: E248–E256.
25. Zanon P., Khetarpal S.A., Larach D.B. et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*, 2016; 351 (6278): 1166–1171. doi: 10.1126/science.aad3517
26. Mineo C., Shaul P.W. Functions of scavenger receptor class B, type I in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2012; 23: 487–493. doi: 10.1097/MOL.0b013e328357ba61
27. Rigotti A., Miettinen H.E., Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues. *Endocr. Rev.*, 2003; 24: 357–387. doi: 10.1210/er.2001-0037
28. Ueda Y., Gong E., Royer L. et al. Relationship between expression levels and atherogenesis in scavenger receptor class B, type I transgenics. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 20368–20373. doi: 10.1074/jbc.M000730200
29. Kozarsky K.F., Donahee M.H., Glick J.M. et al. Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed LDL receptor-deficient mouse. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20 (3): 721–727. doi: 10.1161/01.atv.20.3.721
30. Brundert M., Ewert A., Heerenet J. et al. Scavenger receptor class B type I mediates the selective uptake of high-density lipoprotein-associated cholesteryl ester by the liver in mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25: 143–148. doi: 10.1161/01.ATV.0000149381.16166.c6
31. Huszar D., Varban M.L., Rinninger F. et al. Increased LDL cholesterol and atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice with attenuated expression of scavenger receptor BI. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 1068–1073. doi: 10.1161/01.atv.20.4.1068
32. Braun A., Trigatti B.L., Post M.J. et al. Loss of SR-BI expression leads to the early onset of occlusive atherosclerotic coronary artery disease, spontaneous myocardial infarctions, severe cardiac dysfunction, and premature death in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ. Res.*, 2002; 90: 270–276. doi: 10.1161/hh0302.104462
33. van Eck M., Twisk J., Hoekstra M. et al. Differential effects of scavenger receptor BI deficiency on lipid metabolism in cells of the arterial wall and in the liver. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 23699–23705. doi: 10.1074/jbc.M211233200
34. Navab M., Reddy S.T., van Lenten B.J., Fogelman A.M. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2011; 8 (4): 222–232. doi: 10.1038/nrcardio.2010.222
35. Huang Y., Wu Z., Riwanto M. et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. *J. Clin. Invest.*, 2013; 123 (9): 3815–3828. doi: 10.1172/JCI67478
36. Carnuta M.G., Stancu C.S., Toma L. et al. Dysfunctional high-density lipoproteins have distinct composition, diminished anti-inflammatory potential and discriminate acute coronary syndrome from stable coronary artery disease patients. *Sci. Rep.*, 2017; 7 (1): 7295. doi: 10.1038/s41598-017-07821-5
37. Fisher E.A., Feig J.E., Hewing B. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012; 32 (12): 2813–2820. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300133
38. Smith J.D. Myeloperoxidase, inflammation, and dysfunctional HDL. *J. Clin. Lipidol.*, 2010; 4 (5): 382–388. doi: 10.1016/j.jacl.2010.08.007
39. Kontush A., Lhomme M., Chapman M.J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J. Lipid Res.*, 2013; 54 (11): 2950–2963. doi: 10.1194/jlr.R036095
40. Wijtske A., von Eckardstein A. High-density lipoproteins. Multifunctional but vulnerable protections from atherosclerosis. *Circ. J.*, 2013; 77 (10): 2432–2448. doi: 10.1253/circj.cj-13-1025
41. Gordon S.M., Remaley A.T. High density lipoproteins are modulators of protease activity: implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis. *Atherosclerosis*, 2017; 259: 104–113. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.015
42. Oravec S., Dostal E., Dukat A. et al. HDL subfractions analysis: a new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 2011; 32 (4): 502–509.
43. van der Steeg W.A., Holme I., Boekholdt S.M. et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008; 51 (6): 634–642. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.060
44. Camont L., Chapman J.M., Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol. Med.*, 2011; 17 (10): 594–603. doi: 10.1016/j.molmed.2011.05.013
45. Li J.-J., Zhang Y., Li S. et al. Large HDL subfraction but not HDL-C is closely linked with risk factors, coronary severity and outcomes in a cohort of nontreated patients with stable coronary artery disease. A prospective observational study. *Medicine*, 2016; 95 (4): e2600. doi: 10.1016/j.jlr.P093823
46. Rohatgi A., Khera A., Berry J.D. et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 371: 2383–2393.
47. Cahill L.E., Sacks F.M., Rimm E.B., Jensen M.K. Cholesterol efflux capacity, HDL cholesterol, and risk of coronary heart disease: a nested case-control study in men. *J. Lipid Res.*, 2019; 60 (8): 1457–1464. doi: 10.1194/jlr.P093823
48. Khera A.V., Cuchel M., Llera-Moya M. et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 127–135. doi: 10.1056/NEJMoal001689
49. Hernaez A., Soria-Flórido M.T., Schroder H. et al. Role of HDL function and LDL atherogenicity on cardiovascular risk: A comprehensive examination. *PLoS One*, 2019; 14 (6): e0218533. doi: 10.1371/journal.pone.0218533

**FUNCTIONAL DIVERSITY OF HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS:
FINDING THE GOLDEN MEAN**

V.A. Metelskaya

*National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine
101990, Moscow, Petroverigskiy ln., 10, bldg. 3*

The review is devoted to the analysis of the relationship between blood levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and atherosclerosis-related diseases. The review considers the clinical significance of extremely high HDL-C levels in connection with atheroprotective roles of HDL. While scientific discussions regarding the role of HDL-C level in determining the risk of atherosclerosis-related diseases are still ongoing, the review presents and analyzes the arguments of leading experts both «pro» and «contra» new views on HDL. Significant attention is paid to the analysis of possible causes and mechanisms of HDL proatherogenic effects found in subjects with very high HDL-C levels, which are studied using proteomics and metabolomics methods. The question of whether all HDL subpopulations have the same anti- or proatherogenic potential, and to what extent the biological activity of HDL is determined by variations in their subfractional spectrum, is discussed. The principles of developing an accessible method for assessing the functional activity of HDL are considered.

Keywords: high density lipoproteins (HDL), HDL cholesterol, reverse cholesterol transport, cardiovascular diseases, atherosclerosis, HDL functionality, Mendelian randomization.

*Статья поступила 9 июня 2021 г.
Принята к печати 21 июня 2021 г.*