

# Частицы липопротеидов высокой плотности: всегда ли они антиатерогенны?

Обзор посвящен обсуждению актуальной проблемы клинической липидологии – антиатерогенности частиц липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме участия в обратном транспорте холестерина (ХС), частицы ЛПВП препятствуют необратимому связыванию плазменных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с протеингликанами сосудистой стенки. В связи со второй функцией рассматривается вопрос, всегда ли ЛПВП антиатерогенны. Важное место в обзоре отводится рассмотрению нового механизма, ускоряющего атерогенез у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с позиции проатерогенности отдельных подфракций ЛПВП. Подчеркивается, что наиболее опасным для больных СД является снижение содержания в крови ЛПВП<sub>2b</sub> и повышение уровня ЛПВП<sub>3b</sub>. Рассматриваются механизмы, вовлеченные в такую проатерогенную ситуацию. Не менее опасной и проатерогенной является субэндотелиальная задержка модифицированных ЛПВП, у которых повышается сродство к артериальным протеингликанам. Обсуждаются неудачи исследований с никотиновой кислотой и ингибиторами белка, переносящего эфиры ХС, в которых, несмотря на повышение ХС ЛПВП, не достигнуто снижения частоты сердечно-сосудистых событий. Сделано предположение о том, что, возможно, необходимы специальные манипуляции с ЛПВП, в результате которых измененные частицы могли бы воздействовать на все звенья атерогенеза, начиная с захвата артериальным матриксом ЛПНП.

## Ключевые слова:

дислипидемия, липопротеиды высокой плотности, сахарный диабет 2 типа, атерогенез.

Какова функция липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)? Этот вопрос снова привлекает внимание ученых в связи с неудачно завершившимися тремя узко профильными клиническими исследованиями с препаратами, повышающими концентрацию в крови частиц ЛПВП, в частности, исследованием ILLUMINATE с торцетрапибом (ингибитором белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХС)) [3], исследованием AIM-HIGH (с ниацином, добавленным к статину) [5, 17] и исследованием dal-OUTCOMES (с далцетрапибом, вторым ингибитором БПЭХС) [13]. В ходе эволюции природа сохранила основной белок ЛПВП – аполипопротеид А-I (Апо-I), и особенно рецепторы, вовлеченные в метаболизм ЛПВП и АпоА-I, в частности, SR-BI, ABCA1 и ABCG1 рецепторы, возложив на них ключевые функции в обратном транспорте холестерина (ОТХС) [12, 22]. У пациентов с функциональной недостаточностью ABCA1-рецепторов наблюдается болезнь Танжера [22], а у лиц с аномалиями SR-BI-рецепторов – овариальная и надпочечниковая недостаточность, что свидетельствует о роли ЛПВП в доставке холестерина (ХС) для биосинтеза стероидных гормонов у человека [28, 29].

Есть две причины, заставляющие обратить внимание на роль ЛПВП в липидном обмене. Первая касается повышенного содержания этих частиц в кровотоке, с ней ассоциируется снижение риска cardiovas-



**В.А. Чернышов**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Чернышов**  
**Володимир Анатолійович**  
д. мед. н., провід. наук. співр.  
відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків,  
просп. Постишева, 2а  
Тел. (057) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції  
28 березня 2014 р.

кулярных событий (КВС) атеросклеротического генеза. Другая причина связана с наличием резидуального риска кардиальных и церебральных событий, обусловленного недостаточным повышением ХС в составе ЛПВП на фоне достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) при проведении гиполипидемической терапии.

Фракция частиц ЛПВП включает две подфракции ЛПВП, отличающиеся размерами, плотностью, скоростью электрофоретической подвижности в неденатурированном полиакриламидном градиент геле. В зависимости от размера частиц ЛПВП выделяют третью подфракцию ЛПВП<sub>3</sub>, состоящую из трех подклассов частиц (ЛПВА<sub>3с</sub>, ЛПВП<sub>3б</sub> и ЛПВП<sub>3а</sub>), и вторую подфракцию ЛПВП<sub>2</sub>, представленную двумя подклассами ЛПВП<sub>2а</sub> и ЛПВП<sub>2б</sub>. Подкласс ЛПВП<sub>2б</sub> относится к более крупным частицам. Несмотря на то, что подкласс ЛПВП<sub>3б</sub> составляет меньшую часть общей фракции частиц ЛПВП, ему приписывается определенная роль в повышении риска ишемической болезни сердца (ИБС) [2].

Что касается подфракций ЛПВП<sub>2а</sub> и ЛПВП<sub>2б</sub>, то установлена обратная корреляция между содержанием в них ХС и степенью коронарного стеноза у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в молодом возрасте ( $r = -0,36$  и  $r = -0,30$  соответственно). Аналогичные результаты получены для ХС ЛПВП<sub>3а</sub> ( $r = -0,36$ ). У представителей финской популяции с семейным анамнезом гипоальфахолестеринемии обнаружена более сильная обратная зависимость между содержанием ХС в составе ЛПВП<sub>2б</sub> ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,01$ ) в сравнении с общей концентрацией ХС ЛПВП ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ) и толщиной комплекса «интима—медиа» сонных артерий, измеренной при ультразвуковом исследовании в В-режиме ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,01$ ) [30].

Более высокое содержание в крови частиц ЛПВП<sub>3б</sub> у лиц, перенесших ИМ в молодом возрасте, является предиктором ускоренного прогрессирования коронарного атеросклероза ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,05$ ), особенно среди пациентов с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ). У мужчин, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, обнаружена прямая корреляция плазменных уровней ЛПВП<sub>3б</sub> ( $r = 0,34$ ) и ЛПВП<sub>3с</sub> ( $r = 0,33$ ) со степенью коронарного стеноза. Присутствие в крови частиц ЛПВП<sub>3б</sub> и ЛПВП<sub>3с</sub> ассоциируется с наличием у больных безболевой и болевой ишемии миокарда соответственно. В отличие от здоровых субъектов, лица с ИБС и перенесенным ИМ в анамнезе имеют более высокую концентрацию в крови частиц ЛПВП<sub>3</sub> [11, 21].

Кардиопротективные свойства ЛПВП<sub>2б</sub> и атерогенные ассоциации частиц ЛПВП<sub>3б</sub> связаны с различной фракционной скоростью эстрификации ХС в плазме крови, обедненной липопротеидами очень низкой плотности и ЛПНП. Фракционная скорость эстрификации ХС — это показатель, отражающий способность пула частиц ЛПВП эстрифицировать свободный ХС. По-видимому, частицы ЛПВП<sub>3б</sub> отличаются низкой способностью к эстрификации свободного ХС, что нарушает превращение ЛПВП<sub>3б</sub> в ЛПВП<sub>2б</sub> и способствует увеличению концентрации мелких плотных частиц ЛПВП<sub>3б</sub> в крови [14].

Какие функции частиц ЛПВП следует считать наиболее антиатерогенными? Или могут ли низкие уровни ЛПВП быть типичным маркером атерогенных нарушений, таких как диабетическая дислипидемия (ДЛП)? Доминирующей считается гипотеза опосредованного ЛПВП ОТХС, в результате которого происходит отток атерогенных липидов, в частности, избытка ХС из периферических тканей, не способных катаболизировать стероловое ядро молекулы ХС, и доставка его в печень для превращения в желчные кислоты [13]. В поддержку этой гипотезы свидетельствует факт быстрого уменьшения объема атеросклеротических бляшек у животных в условиях повышения концентрации частиц ЛПВП вокруг бляшки с помощью внутривенной инъекции АпоА-I или стимулятора его биосинтеза, а также в условиях индуцированного искусственным путем ускоренного ОТХС [10, 31]. В двух работах сообщается об аналогичных эффектах у человека после внутривенного введения АпоА-I в составе фосфолипидных комплексов [18, 25].

Простым, и в то же время ключевым процессом, инициирующим атерогенез, является субэндотелиальная задержка аполипопротеид-В (Апо-В) — содержащих липопротеидов плазменного происхождения, в частности, ЛПНП. Проникшие под эндотелий частицы ЛПНП модифицируются ферментами сосудистой стенки и образуют опасные в атерогенном отношении скопления. Именно они инициируют серию патологических ответов, включая эндотелиальную дисфункцию, миграцию макрофагов и Т-лимфоцитов, ускоряющих задержку липопротеидов и формирование атеросклеротической бляшки [32]. Частицы ЛПВП, кроме участия в ОТХС, блокируют индуцированную энзимами сосудистой стенки агрегацию задержанных под эндотелием ЛПНП, улучшают сосудистую реактивность, препятствуют вовлечению в атерогенез иммунных комплексов и обеспечивают миграцию макрофагов из сосудистой стенки [4, 10]. ЛПВП с самого

начала атерогенеза вмешиваются в необратимое связывание ЛПНП с протеингликанами сосудистой стенки. Этот потенциально антиатерогенный эффект изучался в исследованиях М. Умаегус и соавт. [26]. Как свидетельствуют результаты, неповрежденные частицы ЛПВП образуют собственные комплексы с протеингликанами сосудистой стенки. Это временно существующие комплексы, способные конкурировать с ЛПНП. Эффективность связывания с протеингликанами сосудистой стенки выражена у более крупных частиц ЛПВП<sub>2</sub>, чем у частиц более мелких размеров ЛПВП<sub>3</sub>. Обогащение частиц ЛПВП АпоЕ или пептидами-миметиками АпоЕ улучшает связывание с сосудистыми протеингликанами. Вызывает тревогу тот факт, что когда авторы исследования изучали образцы крови пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, то оказалось, что плазма крови этих больных обеднена крупными частицами ЛПВП<sub>2</sub> и практически неспособна предотвратить образование нерастворимых протеингликановых комплексов, содержащих ЛПНП. Такой дефект ЛПВП может ускорять атерогенез у лиц с СД 2 типа.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о более сильной обратной взаимосвязи между наличием ИБС и уровнями ХС ЛПВП и ХС ЛПВП<sub>2</sub> у мужчин с СД 2 типа. Среди подфракций ХС ЛПВП наиболее тесная ассоциация с развитием ИМ обнаружена для низкой концентрации ХС в составе ЛПВП<sub>3</sub> в сравнении с общим содержанием ХС ЛПВП [33].

В кардиопротективные свойства частиц ЛПВП<sub>3</sub> (ЛПВП<sub>3c</sub> и ЛПВП<sub>3a</sub>) вовлечены различные механизмы. Частицы ЛПВП<sub>3c</sub> и ЛПВП<sub>3a</sub> менее подвержены окислению, чем частицы ЛПВП<sub>2</sub>, возможно, за счет активности фермента параоксоназы-1, которая выше для указанных подфракций ЛПВП<sub>3</sub>, чем для ЛПВП<sub>2</sub>. Как известно, окисленные частицы ЛПНП считаются атерогенными, а маленькие плотные частицы ЛПВП<sub>3c</sub> и ЛПВП<sub>3a</sub> подавляют окисление ЛПНП в большей степени, чем ЛПВП<sub>2</sub>. Подфракция мелких плотных частиц ЛПВП<sub>3b</sub>, которой приписывается определенная роль в повышении риска ИБС, по-видимому, в меньшей степени активизирует параоксоназу-1 и подавляет окисление ЛПНП, чем две другие подфракции ЛПВП (3c и 3a) [23].

С научной точки зрения этот новый механизм проливает свет на другую функцию ЛПВП и нуждается в подтверждении *in vivo*. Согласно гипотезе, касающейся ответной реакции сосудистой стенки на задержку ЛПНП, мутантные частицы ЛПНП, полученные искусственным путем, утрачивают способность оседать на протеингликанах сосудистой стенки, хотя еще и

содержат Апо-В, ХС, связываются с рецепторами ЛПНП и подвергаются перекисному окислению [24]. До сих пор никто еще не создал ЛПВП, участвующих в ОТХС и не нарушающих задержку ЛПНП в артериальной стенке или ослабляющих ответную реакцию сосудистого эндотелия. Следующим важным этапом будет проведение краткосрочных исследований по проверке влияния различных классов частиц ЛПВП на задержку ЛПНП в артериальной стенке. Еще сложнее будет продемонстрировать механизм, повреждающий образование артеромы.

С терапевтической точки зрения размеры частиц ЛПВП у лиц, не получающих терапию, направленную на повышение ХС ЛПВП, могут отличаться от размеров частиц у больных, получающих такое лечение. Так, частицы ЛПВП, накапливающиеся в плазме крови в результате подавления активности БПЭХС, обогащаются АпоЕ и имеют крупный размер [34]. При этом блокада задержки частиц ЛПНП протеингликанами артериальной стенки более эффективна и осуществляется через образование временно существующих комплексов. Однако у пациентов с ИБС также наблюдается обогащение частиц ЛПВП<sub>3</sub> АпоЕ, и сегодня неизвестно, являются ли эти изменения про- или антиатерогенными [27]. В условиях наличия сильного сродства ЛПВП к артериальным протеингликанам субэндотелиальная задержка патологически измененных частиц ЛПВП рассматривается как проатерогенный процесс [8]. Неизвестно, каким образом терапия, направленная на увеличение концентрации ЛПВП в крови, влияет на способность частиц ЛПВП взаимодействовать с протеингликанами артериальной стенки и частоту КВС [19].

Исследование AIMHIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health) было прекращено из-за того, что авторам не удалось продемонстрировать пользу от повышения ХС ЛПВП и снижения уровня ТГ с помощью никотиновой кислоты в уменьшении частоты КВС. Пациенты, включенные в это исследование, получали комбинацию статина с эзетимибом с целью поддержания концентрации ХС ЛПНП на уровнях 40–80 мг/дл [1].

Ряд других исследований также не показали пользы от повышения концентрации ХС ЛПВП в снижении частоты КВС. Наиболее примечательным является исследование ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events), которое было прекращено досрочно из-за повышения частоты общей смертности у пациентов, получавших торцетрапид — препарат, увеличи-

вающий уровень ХС ЛПВП в крови на 72 % за счет подавления активности БПЭХС. Сделано предположение о том, что повышение риска смерти в группе лечения происходило за счет возможной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3]. Лечение торцетрапибом способствует увеличению содержания в крови крупных обогащенных эфирами ХС частиц ЛПВП<sub>2</sub> и повышает мощность опосредованного через SR-BI- и ABCG1-рецепторы механизма оттока ХС из периферических тканей [7].

Другой ингибитор активности БПЭХС далцетрапиб уже спустя 4 нед приема повышает уровни ХС ЛПВП и ApoA-I. Увеличение концентрации ХС в составе ЛПВП под влиянием этого препарата происходит преимущественно за счет увеличения содержания эфиров ХС в частицах ЛПВП<sub>2</sub> и в меньшей степени в частицах ЛПВП<sub>3</sub> [16]. В более ранних экспериментальных работах показана способность далцетрапиба активировать антиоксидантные ферменты, ассоциированные с частицами ЛПВП (PON1 и Lp-PLA<sub>2</sub>) [35]. Как свидетельствуют результаты исследования dal-VESSEL study [16], далцетрапиб не влияет на концентрацию ХС ЛПНП, а повышенный уровень ХС ЛПВП сохраняется в течение 36 нед лечения. В исследовании dal-PLAQUE study препарат продемонстрировал способность дополнительно уменьшать структурные повреждения сосудистой стенки [9].

Ингибитором активности БПЭХС, в еще большей степени повышающим уровень ХС ЛПВП, является анацетрапиб. Сообщается о способности этого препарата значительно повышать содержание ХС в ЛПВП (в среднем на 82 %) и еще в большей степени увеличивать концентрацию в крови крупных флолирующих частиц ЛПВП<sub>2b</sub> на 327 % [15]. Анацетрапиб не имеет таких побочных кардиоваскулярных эффектов, как торцетрапиб [6]. По сравнению с далцетрапибом, повышающим уровень ХС ЛПВП на 31 % и не влияющим на содержание в крови ХС ЛПНП, анацетрапиб повышает концентрацию ХС в составе ЛПВП на 138 % и снижает уровень ХС ЛПНП на 36 % [6, 16]. Не выявлено влияния анацетрапиба и далцетрапиба на частоту КВС, несмотря на повышение уровня ХС ЛПВП.

У представителя тиазолидиндионов розиглитазона обнаружен проатерогенный эффект: снижение содержания в крови более крупных частиц ЛПВП<sub>2b</sub> и повышение концентрации более мелких частиц ЛПВП<sub>3b</sub> у пациентов с СД 2 типа [20].

Таким образом, частицы ЛПВП, кроме участия в ОТХС, препятствуют необратимому связыванию плазменных ЛПНП с протеингликанами сосудистой стенки. Немодифицированные час-

тицы ЛПВП образуют собственные комплексы с протеингликанами сосудистой стенки, способные конкурировать с ЛПНП. Более крупные частицы ЛПВП<sub>2</sub> эффективнее связываются с протеингликанами сосудистой стенки, чем более мелкие ЛПВП<sub>3</sub>. Обогащение частиц ЛПВП ApoE повышает эффективность связывания с сосудистыми протеингликанами. Однако в условиях обеднения плазмы крови крупными частицами ЛПВП<sub>2</sub> (особенно ЛПВП<sub>2b</sub>, имеющих более крупные размеры) в организме создается проатерогенная ситуация, поскольку обедненная ЛПВП<sub>2</sub> плазма крови неспособна предотвратить образование нерастворимых протеингликановых комплексов, содержащих ЛПНП. Такой дефект ЛПВП может ускорять атерогенез у лиц с СД 2 типа. Проатерогенным нарушениям у пациентов с СД 2 типа может также способствовать повышение концентрации в крови более мелких частиц ЛПВП<sub>3b</sub>. Последние отличаются низкой способностью к эстерификации свободного ХС и активации параоксоназы-1, а также подавлению окисления ЛПНП. Интересным и важным этапом ближайших исследований будет уточнение влияния различных классов частиц ЛПВП на задержку ЛПНП в артериальной стенке. Предотвращение такой задержки более эффективно в условиях обогащения частиц ЛПВП ApoE, в том числе при подавлении активности БПЭХС. Однако обогащение частиц ЛПВП<sub>3</sub> ApoE наблюдается у пациентов с ИБС, и сегодня неизвестно, являются ли эти изменения про- или антиатерогенными. Проатерогенной является субэндотелиальная задержка модифицированных ЛПВП, у которых повышается сродство к артериальным протеингликанам.

Остается открытым вопрос, каким образом терапия, направленная на увеличение концентрации ЛПВП в крови, влияет на способность частиц ЛПВП взаимодействовать с протеингликанами артериальной стенки и частоту КВС? Исследования с применением ингибиторов активности БПЭХС (торцетрапиба, далцетрапиба и анацетрапиба), несмотря на выраженное повышение содержания ХС в ЛПВП во всех случаях и дополнительное снижение ХС ЛПНП при применении анацетрапиба, не продемонстрировали пользы от этих эффектов в снижении частоты КВС. Лечение торцетрапибом даже повышало частоту общей смертности за счет возможной активации РААС. Применение розиглитазона у пациентов с СД 2 типа требует осторожности в связи с проатерогенными эффектами этого препарата. Важной проблемой, которая остается сегодня, является проблема снижения резидуального кардиоваскулярного риска у больных,

получающих гиполлипидемическую терапию по современным рекомендациям. Если бы сегодня можно было успешно снизить риск КВС с помощью манипуляций с ЛПВП, то это, вероятно,

произошло бы за счет воздействия измененных частиц ЛПВП на все звенья атерогенеза, начиная с захвата артериальным матриксом Апо-В-содержащих липопротеидов.

## Список литературы

1. AIM-HIGH Investigators, Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T. et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 365.— P. 2255—2267.
2. Arsenaault B.J., Lemieux I., Despres J.P. et al. Comparison between gradient gel electrophoresis and nuclear magnetic resonance spectroscopy in estimating coronary heart disease risk associated with LDL and HDL particle size // *Clin. Chem.*— 2010.— Vol. 56.— P. 786—798.
3. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. et al. Effects of Torcetrapib in patients at high risk for coronary events // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 2109—2122.
4. Bellanger N., Orsoni A., Julia Z. et al. Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2011.— Vol. 31.— P. 1675—1681.
5. Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T. et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 365.— P. 2255—2267.
6. Cannon C.P., Shah S., Dansky H.M. et al. Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 363.— P. 2406—2415.
7. Catalano G., Julia Z., Frisdal E. et al. Torcetrapib differentially modulates the biological activities of HDL2 and HDL3 particles in the reverse cholesterol transport pathway // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2009.— Vol. 29.— P. 268—275.
8. Chiba T., Chang M.Y., Wang S. et al. Serum amyloid A facilitates the binding of high-density lipoprotein from mice injected with lipopolysaccharide to vascular proteoglycans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2011.— Vol. 31.— P. 1326—1332.
9. Fayad Z.A., Mani V., Woodward M. et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): randomized clinical trial // *Lancet.*— 2011.— Vol. 378.— P. 1547—1559.
10. Feig J.E., Rong J.X., Shamir R. et al. HDL promotes rapid atherosclerosis regression in mice and alters inflammatory properties of plaque monocyte-derived cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2011.— Vol. 108.— P. 7166—7171.
11. Harchaoui E.L., Arsenaault B.J., Franssen R. et al. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 150.— P. 84—93.
12. Herbose I., Talamillo A., Perez S., Barrio R. Expression of the scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) family in *Drosophila melanogaster* // *Int. J. Dev. Biol.*— 2011.— Vol. 55.— P. 603—611.
13. Kevin J.W. What does HDL do? A new mechanism to slow atherogenesis— But a new problem in type 2 diabetes mellitus // *Atherosclerosis.*— 2012.— Vol. 225.— P. 36—38.
14. Khera A.V., Cuchel M., de la Liera-Moya M. et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 364.— P. 127—135.
15. Krauss R.M., Wojnooski K., Orr J. et al. Changes in lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy individuals treated with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib // *J. Lipid Res.*— 2012.— Vol. 53.— P. 540—547.
16. Luscher T.F., Taddei S., Kaski J.C. et al. Dal-VESSEL investigators. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial // *Eur. Heart J.*— 2012.— Vol. 33.— P. 857—865.
17. Nicholls S.J. Is niacin ineffective? Or did aim-high miss its target? // *Cleve Clin. J. Med.*— 2012.— Vol. 79.— P. 38—43.
18. 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 // *J. Am. Med. Assoc.*— 2003.— Vol. 290.— P. 2292—2300.
19. Rayner K.J., Esau C.C., Hussain P.N. et al. Inhibition of miR-33 a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides // *Nature.*— 2011.— Vol. 478.— P. 404—407.
20. Rizzo M., Vekic J., Koulouris S. et al. Effects of rosiglitazone on fasting and postprandial low- and high density lipoproteins size and subclasses in type 2 diabetes // *Angiology.*— 2010.— Vol. 61, N 6.— P. 584—590.
21. Rosenson R.S., Brewer H.B., Chapman M.J. et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events // *Clin. Chem.*— 2011.— Vol. 57.— P. 392—410.
22. Schmitz G., Langmann T., Heimerl S. Role of ABCG1 and other ABCG family members in lipid metabolism // *J. Lipid Res.*— 2001.— Vol. 42.— P. 1513—1520.
23. Shuhei N., Soderlund S., Jauhiainen M., Taskinen M.R. Effect of HDL composition and particle size on the resistance of HDL to oxidation // *Lipids Health Dis.*— 2010.— Vol. 9.— P. 104—105.
24. Skalen K., Gustafsson M., Rydberg E.K. et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis // *Nature.*— 2002.— Vol. 417.— P. 750—754.
25. Tardif J.C., Gregoire J., L'Allier P.L. et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.*— 2007.— Vol. 297.— P. 1675—1682.
26. Umaerus M., Rosengren B., Fagerberg B. et al. HDL<sub>2</sub> interferes with LDL association with arterial proteoglycans: a possible atheroprotective effect // *Atherosclerosis.*— 2012.— Vol. 225, N 1.— P. 115—120.
27. Vaisar T., Pennathur S., Green P.S. et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the anti-inflammatory properties of HDL // *J. Clin. Invest.*— 2007.— Vol. 117.— P. 746—756.
28. Velasco M., Alexander C., King J. et al. Association of lower plasma estradiol levels and low expression of scavenger receptor class B type 1 in infertile women // *Fertil. Steril.*— 2006.— Vol. 85.— P. 1391—1397.
29. Vergeer M., Korpmaal S.J., Franssen R. et al. Genetic variant of the scavenger receptor B1 in humans // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 364.— P. 136—145.
30. Watanabe H., Soderlund S., Soro-Paavonen A. et al. Decreased high-density lipoprotein (HDL) particle size, prebeta<sub>1</sub>, and large HDL subspecies concentration in Finnish low-HDL families: relationship with intima-media thickness // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2006.— Vol. 26.— P. 897—902.
31. Williams K.J., Feig J.E., Fisher E.A. Rapid regression of atherosclerosis: insights from the clinical and experimental literature // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*— 2008.— Vol. 5.— P. 91—102.
32. Williams K.J., Tabas I. Lipoprotein retention — and clues for atheroma regression // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2005.— Vol. 25.— P. 1536—1540.
33. Williams P.T., Feldman D.E. Prospective study of coronary heart disease vs HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore cohort // *Atherosclerosis.*— 2011.— Vol. 214.— P. 196—202.
34. Yvan-Charvet L., Matsuura F., Wang N. et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2007.— Vol. 27.— P. 1132—1138.
35. Zhang B., Fan P., Shimoji E. et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity by JTT-705 increases apolipoprotein E-containing high-density lipoprotein and favorably affects the function and enzyme composition of high-density lipoprotein in rabbits // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2004.— Vol. 24.— P. 1910—1915.

**В.А.Чернишов**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

**Частинки ліпопротеїдів високої щільності:  
чи завжди вони антиатерогенні?**

Огляд посвячено обговоренню актуальної проблеми клінічної ліпидології — антиатерогенності частинок ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Окрім участі у зворотному транспорті холестерину (ХС), частинки ЛПВЩ перешкоджають незворотному сполученню плазмових ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з протеїнгліканами судинної стінки. У зв'язку із другою функцією розглядається питання, чи завжди ЛПВЩ антиатерогенні. Важливе місце в огляді відведено аналізу нового механізму, що прискорює атерогенез у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу з позиції проатерогенності окремих підфракцій ЛПВЩ. Підкреслюється, що найбільш небезпечним у хворих на ЦД є зниження вмісту в крові ЛПВП<sub>2b</sub> і підвищення рівня ЛПВП<sub>3b</sub>. Розкрито механізми, які залучаються до такої проатерогенної ситуації. Не менш небезпечна й проатерогенна субендотеліальна затримка модифікованих ЛПВЩ, у яких підвищується спорідненість до артеріальних протеїнгліканів. Обговорюються невдачі досліджень з нікотиною кислотою й інгібіторами білка, що переносить ефіри ХС, в яких, незважаючи на підвищення ХС ЛПВЩ, не досягнуто зниження частоти кардіоваскулярних подій. Зроблено припущення про те, що, імовірно, необхідні спеціальні маніпуляції з ЛПВЩ, у результаті яких змінені частинки змогли б впливати на всі ланки атерогенезу, починаючи із захопленням артеріальним матриксом ЛПНЩ.

**Ключові слова:** дисліпідемія, ліпопротеїди високої щільності, цукровий діабет 2 типу, атерогенез.

**V.A. Chernyshov**

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

**High density lipoprotein particles:  
whether are they always antiatherogenic?**

The review is devoted to discussion of the actual problem of clinical lipidology such as antiatherogenicity of high density lipoprotein (HDL) particles. Except their participation in reverse cholesterol (C) transport, HDL particles prevent from connection of plasma low density lipoproteins (LDLs) with vascular proteinglycans. Connected with this second function, whether HDL particles are always antiatherogenic? An important place in the review is taken to consideration of the new mechanism accelerated atherogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus from the position of proatherogenicity of some subfractions of HDL particles. A decrease in HDL2b blood concentration and an increase in HDL3b blood level are emphasized to be the most dangerous for the patients with type 2 DM. The mechanisms involved in such proatherogenic situation are uncovered. Nor less than dangerous and proatherogenic is a subendothelial retention of modified HDLs with increased affinity to arterial proteinglycans. The failures of some trials with nicotinic acid and inhibitors of protein transferred C-esters in which in spite of an increase in HDL-C there was no decrease in cardiovascular events frequency are discussed. It was supposed that perhaps some special maneuvers with HDLs are necessary, due to which modified particles could influence on the whole links of atherogenesis beginning from uptake of LDLs by arterial matrix.

**Key words:** dyslipidemia, high density lipoproteins, type 2 diabetes mellitus, atherogenesis.