



# Функциональная гетерогенность липопротеинов высокой плотности: от структурного анализа к клинической оценке воспалительного ремоделирования

М.И. Трифонов, С.А. Дербенева, д.м.н.

Адрес для переписки: Михаил Игоревич Трифонов, trifonov\_m@outlook.com

Для цитирования: Трифонов М.И., Дербенева С.А. Функциональная гетерогенность липопротеинов высокой плотности: от структурного анализа к клинической оценке воспалительного ремоделирования. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (12): 38–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-12-38-45

*Кризис парадигмы холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) как хорошего холестерина привел к смещению фокуса с количественной оценки его уровня на анализ функциональной состоятельности частиц. Известно, что ЛПВП представляют собой гетерогенную популяцию липопротеинов, различающихся по структуре, белковому составу и биологическим свойствам. В условиях системного воспаления и метаболических нарушений возможно формирование дисфункциональных ЛПВП, характеризующихся снижением антиатерогенных свойств. Современные лабораторные подходы, включая функциональные тесты и омиксные технологии, помогают более точно оценивать биологическую активность ЛПВП.*

*Интеграция функциональных тестов и омиксных технологий позволяет преодолеть ограничения традиционной липидограммы и открывает перспективы для персонализированной стратификации сердечно-сосудистого риска.*

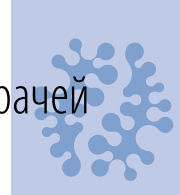
**Ключевые слова:** липопротеины высокой плотности, дисфункциональные липопротеины высокой плотности, атеросклероз, воспаление, обратный транспорт холестерина, сердечно-сосудистый риск

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), патогенетической основой которых является атеросклероз, остаются ведущей причиной смертности в мире [1]. Одним из ведущих факторов риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом, считают гиперхолестеринемия, развивающуюся на фоне повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [2]. Неслучайно современные методы стратификации сердечно-сосудистого риска, такие как SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2) [3], ориентированы на ХС-ЛПНП и основные препараты для лечения атеросклероза направлены преимущественно на коррекцию его содержания в плазме крови. Несмотря на успехи в контроле ХС-ЛПНП [4], значительный остаточный сердечно-сосудистый риск сохраняется даже при его экстремально низких значениях [5–7]. Этот феномен указывает на важность и таких патофизиологических

механизмов, как системное воспаление и дисфункция защитных систем, в частности системы липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [8].

Обратная корреляция между уровнем ХС-ЛПВП и риском развития ССЗ, выявленная в эпидемиологических исследованиях, стала основой концепции о ХС-ЛПВП как хорошем холестерине [9, 10]. Однако она была подвергнута сомнению, когда было установлено, что фармакологические вмешательства, радикально повышающие ХС-ЛПВП, в частности ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (cholesterol ester transfer protein, CETP), не приводили к ожидаемому снижению частоты сердечно-сосудистых событий. Исследования нового препарата из группы CETP пока находятся на завершающей, третьей фазе клинических испытаний [11]. Выявленный парадокс продемонстрировал, что количество ЛПВП не эквивалентно их качеству и функциональной активности.



Согласно современным данным, ЛПВП – гетерогенная популяция сложных надмолекулярных комплексов, выполняющих широкий спектр биологических функций – от ключевой роли в обратном транспорте холестерина (ОТХ) до участия в противовоспалительной [12], антиоксидантной [12] и цитопротективной [13] защите. В условиях хронического воспаления ЛПВП подвергаются структурным модификациям, превращаясь из антиатерогенных в проатерогенные (дисфункциональные) частицы [14].

В фокусе современных исследований – разработка методов, оценивающих именно функциональный статус и воспалительное ремоделирование ЛПВП. Настоящий обзор систематизирует данные о таких подходах, чтобы сформировать представление о функциональной оценке ЛПВП для персонализации профилактики ССЗ.

### **Гетерогенность и воспалительная дисфункция ЛПВП: от структуры к функции**

Липопротеины высокой плотности – спектр частиц, различающихся по размеру, плотности, заряду, липидному и белковому составу [15]. Основной функцией ЛПВП считается обратный транспорт холестерина из периферических тканей и стенок сосудов в печень с целью выведения его из организма [16].

Обратный транспорт холестерина – многоступенчатый процесс, обеспечивающий мобилизацию избытка холестерина из периферических тканей, в первую очередь из макрофагов сосудистой стенки, и его последующее выведение с желчью через печень [17]. Инициация ОТХ происходит при взаимодействии бедного липидами аполипопротеина А1 (apoA1) с аденозинтрифосфат-связывающим кассетным транспортером А1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1), экспрессированным на поверхности макрофагов. ABCA1, функционируя как насос, перемещает фосфолипиды и холестерин из внутреннего слоя плазматической мембраны на наружный, после чего эти липиды передаются apoA1. Этот процесс, требующий гидролиза аденозинтрифосфата, завершается образованием дискоидальных наночастиц – насцентных ЛПВП, состоящих из двух молекул apoA1, фосфолипидного бислоя и небольшого количества свободного холестерина [18, 19]. Именно ABCA1-зависимый отток является первым и лимитирующим этапом всего ОТХ, что делает его перспективной терапевтической мишенью.

На втором этапе лецитин-холестерин-ацилтрансфераза активируется apoA1 на поверхности насцентных частиц [20] и катализирует перенос жирных кислот от фосфатидилхолина к свободному холестерину с образованием эфиров холестерина, которые перемещаются во внутреннее ядро липопротеиновой частицы. В результате этерификации дискоидальные насцентные ЛПВП трансформируются в сферические зрелые частицы, способные аккумулировать дополнительные порции холестерина с поверхности клеток через транспортеры ABCG1 (ATP-binding cassette transporter G1) и SR-BI (scavenger receptor BI).

Под действием СЕТР эфиры холестерина из ЛПВП обмениваются на триглицериды из атерогенных липопротеинов (липопротеины низкой и очень низкой плотности), что обеспечивает непрямой вклад ЛПВП в клиренс холестерина через рецепторы ЛПНП в печени [21].

Финальный этап ОТХ заключается в селективном захвате эфиров холестерина из зрелых частиц ЛПВП рецептором SR-BI на поверхности гепатоцитов, после чего холестерин выводится из организма либо в составе желчных кислот, либо непосредственно в виде свободного холестерина [22].

В условиях хронического воспаления происходит ремоделирование ЛПВП, что ведет к появлению дисфункциональных частиц, неспособных эффективно осуществлять ОТХ и теряющих защитные антиатерогенные свойства [23], в связи с чем простой подсчет уровня ХС-ЛПВП не является эффективным инструментом оценки их функционала.

Липопротеины высокой плотности помимо ОТХ выполняют ряд других функций, препятствуя окислению [24], апоптозу [25], воспалению [26], контролируя коагуляцию и продукцию оксида азота [27], регулируя метаболизм глюкозы [28], участвуя в транспорте эссенциальных жирных кислот и витаминов, оказывая протеолитическое [29] и антибактериальное воздействие [30, 31].

При воспалении происходят белковые, липидные модификации ЛПВП, что приводит к их дисфункции. Происходит замена белка apoA1 белками острой фазы, такими как сывороточный амилоид А, церулоплазмин, гаптоглобин, фибриноген [32], повышение содержания apoC3, снижение уровня параоксоназы 1 (PON1) и других защитных компонентов [33], окисление фосфолипидов, истощение сфингозин-1-фосфата, изменение соотношения сфингомиелинов и фосфатидилхолинов [21].

В результате описанных выше процессов в организме накапливаются заряженно-модифицированные электроотрицательные частицы, которые демонстрируют провоспалительные свойства и ассоциированы с клиническими сердечно-сосудистыми событиями [32, 34].

Дисфункциональные ЛПВП усиливают адгезию моноцитов к эндотелию, активируют NF-κB-сигнальный путь в макрофагах и способствуют развитию эндотелиальной дисфункции [33].

Таким образом, одна и та же концентрация ХС-ЛПВП у пациента со стабильным течением ишемической болезни сердца без нарушений иммунного ответа и пациента с активным аутоиммунным заболеванием может отражать принципиально разные по функциональному статусу частицы.

### **Методы выделения и фракционирования**

Лабораторная оценка свойств ЛПВП начинается с их выделения из плазмы. Выбор метода критически влияет на состав и, следовательно, интерпретацию последующих функциональных тестов. Чаще всего используют следующие методы.



1. Изоплотностное ультрацентрифугирование – золотой стандарт для разделения и анализа биологических макромолекул, в том числе липопротеинов. Он позволяет выделять ЛПВП и их подфракции (ЛПВП2, ЛПВП3) в больших количествах. Однако длительная экспозиция в солевых градиентах (бромиды натрия и калия) может вызывать артефактные диссоциации аполипопротеинов, окислительные повреждения и обмен липидами между собой, что ставит под сомнение чистоту частиц [35].

2. Градиентный гель-электрофорез и капиллярный электрофорез – высокоэффективные методы, разделяющие макромолекулы по размеру и заряду. Они позволяют качественно и полуколичественно оценивать подфракции ЛПВП (например, ЛПВП2b, ЛПВП3a, ЛПВП3b и ЛПВП3c) без использования солей [36]. Недостаток – сложность физического выделения фракций для дальнейшего анализа. К подтипам электрофореза относятся липопринт-система и двумерный электрофорез с иммуноблоттингом:

✓ липопринт-система объединяет разделение липопротеинов плазмы крови методом гель-электрофореза высокого разрешения (в готовых коммерческих трубочках с 3%-ным полиакриламидным гелем), сканирование полученных электрограмм и компьютерную обработку данных, сокращающую время анализа подфракций ЛПВП до трех часов [37];

✓ двумерный электрофорез с иммуноблоттингом позволяет разделить ЛПВП на пять основных субфракций: пре $\beta$ -1 (мелкие дискоидальные частицы, инициирующие отток холестерина через ABCA1),  $\alpha$ -4,  $\alpha$ -3,  $\alpha$ -2 и  $\alpha$ -1 (крупные сферические зрелые частицы) [38]. В исследовании «случай – контроль» (n = 753) была показана клиническая значимость субфракционного анализа ЛПВП. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению с контролем выявлено снижение содержания apoA1 в крупных  $\alpha$ -1 ЛПВП и повышение содержания apoA1 в мелких пре $\beta$ -1 ЛПВП [38].

3. ЯМР-спектроскопия (ядерный магнитный резонанс) – высокопроизводительный метод, оценивающий концентрацию частиц ЛПВП разных размерных классов (крупные, средние, мелкие) на основе их спектральных характеристик [39]. Метод полностью автоматизирован и не разрушает образец, что идеально для клинических когорт, но не дает информации о биохимическом составе и не позволяет выделить сами частицы. В исследовании JUPITER было показано, что общее количество частиц ЛПВП является более сильным предиктором сердечно-сосудистого риска, чем уровень ХС-ЛПВП [40].

Для задач, требующих получения нативного материала для функционального тестирования, оптимальным будет быстрое ультрацентрифугирование с минимальным временем экспозиции в сочетании с контролем чистоты (например, электрофорезом). Для крупных скрининговых исследований предпочтительны неразрушающие методы, такие как ЯМР или капиллярный электрофорез.

## Оценка функциональной активности: от клеточных методик к клиническим биомаркерам

Клеточные тесты способности к обратному транспорту холестерина

Способность ЛПВП к оттоку холестерина (cholesterol efflux capacity, CEC) из макрофагов считается интегральным показателем эффективности ОТХ и долгое время оставалась золотым стандартом функциональной оценки ЛПВП. В исследовании A.V. Khera и соавт. впервые было продемонстрировано, что ОТХ является сильным независимым предиктором атеросклероза, причем этот показатель превосходит по прогностической мощности уровень ХС-ЛПВП [41]. В последующем крупном проспективном исследовании Dallas Heart Study способность к оттоку холестерина обратно коррелировала с частотой сердечно-сосудистых событий, даже после поправки на традиционные факторы риска и уровень ХС-ЛПВП [42].

Несмотря на высокую значимость, клеточные методы оценки ОТХ малоприменимы для рутинной клинической практики вследствие трудоемкости, отсутствия стандартизации, необходимости точной культивации и использования радиоактивных меток [43].

## Бесклеточные тесты

Для преодоления ограничений клеточных методик в последние годы разработаны бесклеточные тесты, позволяющие оценивать функциональную активность ЛПВП с высокой воспроизводимостью и пропускной способностью.

*Способность к поглощению холестерина* (cholesterol uptake capacity, CUC). Японские исследователи разработали полностью автоматизированный иммуноанализ CUC. Метод основан на оценке способности ЛПВП захватывать холестерин из искусственных наночастиц-доноров. Ключевые преимущества метода заключаются в полной автоматизации, быстром (в течение нескольких часов) получении результата и отсутствии необходимости в культивировании клеточных культур. В клиническом исследовании с участием пациентов после чрескожного коронарного вмешательства было показано, что снижение CUC связано с повышенным риском реваскуляризации, а абсолютное изменение CUC в динамике – с риском повторных вмешательств. В настоящее время метод проходит клиническую валидацию для широкого применения [44].

*Оценка фосфолипидного оттока* (high-density lipoprotein-specific phospholipid efflux, HDL-SPE). Альтернативным является флуоресцентный тест, оценивающий способность ЛПВП вытягивать фосфолипиды из искусственных мембран. В исследовании M. Sato и соавт. установлена высокая прогностическая ценность данного метода в отношении наступления сердечно-сосудистых событий [45]. При этом по прогностической ценности он значительно превосходит традиционную оценку уровня ХС-ЛПВП и даже классические тесты ОТХ.



## Маркеры воспалительной дисфункции ЛПВП

В условиях системного воспаления ЛПВП подвергаются структурно-функциональной перестройке, что приводит к утрате ими антиатерогенных свойств и приобретению провоспалительных [18, 32]. Оценка ключевых воспалительных маркеров косвенно позволяет судить о функциональном статусе ЛПВП и стратифицировать пациентов по риску развития дисфункционального фенотипа.

На основании анализа современных данных, включая результаты крупного исследования E.O. Stock и соавт. (2025 г.) с применением машинного обучения [38], для оценки воспалительного компонента дисфункции ЛПВП оптимальным является следующий набор биомаркеров.

**Высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ).** Это наиболее изученный маркер системного воспаления. Он рекомендован экспертами Американской коллегии кардиологии и Американской ассоциации сердца в качестве усилителя риска при уровне > 2,0 мг/л. В группе ИБС по сравнению с контрольной группой уровень высокочувствительного СРБ был повышен на 78% у мужчин и на 200% у женщин ( $p < 0,001$ ). Несмотря на то что высокочувствительный СРБ не является прямым компонентом ЛПВП, он отражает интенсивность системного воспалительного фона, в условиях которого происходит ремоделирование ЛПВП.

**Сывороточный амилоид А (SAA).** Это белок острой фазы, синтезируемый в печени в ответ на провоспалительные стимулы (интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )). В условиях воспаления SAA замещает апоА1 в составе ЛПВП, что приводит к трансформации функциональных свойств частиц. SAA-обогащенные ЛПВП теряют способность к оттоку холестерина и приобретают провоспалительные свойства, усиливая адгезию моноцитов к эндотелию [21].

В исследовании E.O. Stock и соавт. было показано, что у пациентов с ИБС в отличие от контроля уровень SAA был повышен, при этом у мужчин – на 84%, у женщин – на 33% ( $p < 0,001$ ) [38]. Важно отметить, что повышение содержания SAA наблюдалось даже в отсутствие значимого повышения содержания высокочувствительного СРБ, что указывает на дополнительную прогностическую ценность этого маркера.

**Миелопероксидаза (МРО).** Это гемсодержащий фермент, секретируемый активированными нейтрофилами и макрофагами. Он играет ключевую роль в окислительной модификации ЛПВП. Миелопероксидаза катализирует образование реактивных форм кислорода, которые окисляют апоА1 и фосфолипиды ЛПВП, приводя к формированию дисфункциональных электроотрицательных частиц [46].

Уровень МРО значительно различается у пациентов с и без ИБС. Так, он оказался на 109% выше у мужчин с ИБС и на 106% – у женщин с ИБС по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Более того, в анализе с использованием метода машинного обучения МРО оказалась в числе предикторов ИБС наряду

с субфракционным составом ЛПВП и ЛПНП малой плотности [38].

## Влияние липидснижающей терапии на функциональную активность ЛПВП

### Статины и эзетимиб

Несмотря на неоспоримую эффективность статинов и эзетимиба в снижении уровня ХС-ЛПНП и сердечно-сосудистого риска, проблема остаточного риска сохраняется, что указывает на существование патофизиологических механизмов, не зависящих от уровня ЛПНП. Таковыми являются системное воспаление и дисфункция защитных систем, в частности ЛПВП [47].

Наряду с уменьшением биосинтеза холестерина за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы статины блокируют образование изопреноидов – ключевых интермедиатов для посттрансляционной модификации малых гуанозинтрифосфатгидролаз семейства Rho, Ras и Rac. В частности, ингибирование Rho-ассоциированной протеинкиназы лежит в основе эффектов статинов, которые реализуются независимо от их липидснижающего действия [48, 49].

Эзетимиб – селективный ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике – не обладает прямыми плейотропными эффектами, сопоставимыми с эффектами статинов. Его вклад в снижение сердечно-сосудистого риска, подтвержденный в исследовании IMPROVE-IT [50], преимущественно опосредован дополнительным снижением уровня атерогенных липопротеинов, а также системного воспаления, что отражается в супрессии уровня СРБ [51].

На функциональную активность ЛПВП традиционная липидснижающая терапия оказывает преимущественно опосредованное влияние. Установлено, что снижение уровня воспалительного сигнала (уровня СРБ, ИЛ-6, улучшение эндотелиальной функции) создает фон, препятствующий провоспалительному ремоделированию частиц ЛПВП [40].

Прямые эффекты статинов на функцию ЛПВП остаются предметом активного изучения. Так, в проспективном рандомизированном исследовании с участием 21 пациента восьминедельная терапия как аторвастатином в дозе 20 мг, так и комбинацией аторвастатина в дозе 5 мг с эзетимибом в дозе 10 мг приводила к сопоставимому и значимому увеличению способности ЛПВП к оттоку холестерина – на 35,6 и 34,6% соответственно ( $p = 0,60$ ) [52]. Динамика других функциональных параметров ЛПВП, включая стимуляцию продукции оксида азота в эндотелиальных клетках, подавление экспрессии молекул адгезии (васкулярной молекулы клеточной адгезии 1) и снижение продукции активных форм кислорода в макрофагах, между группами также не различалась.

Один из важных результатов исследования – выявление корреляции между изменениями функциональной активности ЛПВП и их протеомным составом. Так, увеличение способности



к оттоку холестерина положительно коррелировало с изменением содержания нескольких аполипопротеинов, в особенности apoA2, что свидетельствует о положительном вкладе традиционной липидоснижающей терапии в качественный состав ЛПВП. Однако стоит заметить, что чаще коррекция дисфункции ЛПВП реализуется через подавление системного воспаления и, как следствие, предотвращение провоспалительного ремоделирования частиц [21].

### Ингибиторы PCSK9

Моноклональные антитела к PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб) продемонстрировали беспрецедентное снижение уровня ХС-ЛПНП (на 50–60%) и значимое уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий [3]. Однако их применение в реальной клинической практике остается ограниченным из-за необходимости парентерального введения и высокой стоимости.

Важным достижением последних лет стала разработка первого перорального ингибитора PCSK9 энлицитида, представляющего собой макроциклический пептид, блокирующий взаимодействие PCSK9 с рецептором ЛПНП. В рамках исследования CORALgeef 24-недельная терапия энлицитидом у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития приводила к снижению уровня ХС-ЛПНП на 59,6% по сравнению с плацебо, а также сопровождалась снижением уровня аполипопротеина В на 49,6% и липопротеина (а) на 29% [53]. Частота нежелательных явлений не отличалась от таковой в группе плацебо, а высокая приверженность пациентов (85% продолжили участие в открытой фазе исследования) свидетельствовала о хорошей переносимости пероральной формы.

Ингибиторы PCSK9 опосредованно влияют на функцию ЛПВП, в основном за счет повышения экспрессии рецепторов ЛПНП и усиления клиренса атерогенных липопротеинов. Прямое воздействие на функциональные свойства ЛПВП остается минимальным и реализуется преимущественно через снижение системного воспаления [54].

### Терапевтические стратегии, нацеленные на функцию ЛПВП

Помимо липидоснижающей терапии все больше внимания уделяется подходам, направленным на восстановление защитных свойств ЛПВП.

### Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина

Ингибиторы CETP дебютировали не слишком удачно. Так, в исследовании ILLUMINATE первый препарат из группы ингибиторов CETP торцетрапид ассоциировался с повышением смертности больных [55]. В настоящее время проводится исследование обидетрапиба, который демонстрирует не только безопасность, но и клинически значимую эффективность [11]. Ключевое отличие

обидетрапиба от предшественников заключается в высокой селективности и способности не только повышать уровень ХС-ЛПВП (на 30–40%), но и значительно снижать уровень ХС-ЛПНП (на 29,9–31,9%) и липопротеина (а) (на 33,5%). В исследовании BROADWAY терапия обидетрапибом у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или подтвержденным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием ассоциировалась с устойчивым снижением уровня ХС-ЛПНП на протяжении 52 недель, при этом без увеличения частоты развития серьезных нежелательных реакций [56].

### Реконструированные ЛПВП

Принципиально иным подходом является прямое введение экзогенных ЛПВП. Препарат CSL112 представляет собой реконструированные дискоидальные частицы, состоящие из человеческого аполипопротеина А1 и фосфатидилхолина. Механизм действия CSL112 направлен на быструю активацию ОТХ и стабилизацию атеросклеротической бляшки, что особенно актуально в ранние сроки после острого инфаркта миокарда [57, 58].

В исследовании AEGIS-II у лиц с исходным уровнем ХС-ЛПНП  $\geq 100$  мг/дл наблюдалось значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, а также уменьшение риска повторного инфаркта [59].

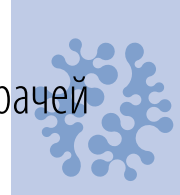
### Агонисты рецепторов, влияющие на ABCA1

Транспортер ABCA1 играет ключевую роль в инициации обратного транспорта холестерина, опосредуя отток холестерина из макрофагов на аполипопротеин А1 [19]. Стратегии фармакологической активации ABCA1 долгое время рассматривались как перспективный подход к повышению функциональной активности ЛПВП. Однако, несмотря на разработку многочисленных агентов, способных увеличивать экспрессию ABCA1 в доклинических исследованиях, ни один из них пока не достиг успеха в клинических испытаниях [60]. В настоящее время ведется поиск более специфических подходов, включая модуляцию посттрансляционных модификаций ABCA1 и разработку малых молекул, стабилизирующих взаимодействие транспортера с apoA1.

### Противовоспалительные препараты

С учетом центральной роли воспаления в формировании дисфункциональных ЛПВП логичным представляется применение противовоспалительных препаратов.

В настоящее время активно изучается влияние на атерогенез противовоспалительных препаратов, среди которых ингибиторы ИЛ-1 $\beta$ , ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб), колхицин, метотрексат, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2. Данные препараты способны положительно влиять на функциональный статус ЛПВП у пациентов с высоким остаточным воспалительным риском [61].



## Заключение

Парадигма оценки ЛПВП претерпела эволюцию – от измерения количества (хороший холестерин, поэтому чем больше, тем лучше) к анализу качества (оценка субфракций ЛПВП и их состава, функциональные тесты) и далее к пониманию контекст-зависимой функции (про- или противовоспалительной). Современные данные свидетельствуют, что у пациентов с хроническим воспалением противовоспалительная функция ЛПВП может быть нарушена, что вносит вклад в сердечно-сосудистый риск, не улавливаемый традиционной липидограммой.

Самым эффективным способом оценки функциональности ЛПВП являются клеточные тесты ОТХ, бесклеточные тесты СUC. Однако оценка ОТХ в настоящий момент времени не стандартизирована, а СUC только проходит стадию валидации.

Маркеры воспаления, обнаруживаемые в дисфункциональных ЛПВП, могут стать перспективными инструментами для более точной оценки индивидуального остаточного сердечно-сосудистого

риска у пациентов с нормальной липидограммой благодаря меньшим затратам на их внедрение в клиническую практику и большей возможности стандартизации, чем у имеющихся на сегодняшний день методик оценки ОТХ и СUC. В будущем ЛПВП могут перестать быть маркером остаточного сердечно-сосудистого риска и превратиться в активную мишень для персонализированной медицины. 🌐

**Финансирование.** *Источник финансирования – федеральный бюджет. Публикация подготовлена в рамках фундаментального научного исследования FGMP-2025-0003 «Разработка и внедрение инновационных диетологических технологий в системе медицинской реабилитации для пациентов с алиментарно-зависимыми (неинфекционными) заболеваниями» ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи».*

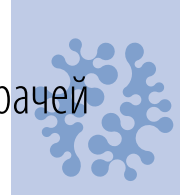
**Конфликт интересов.** *Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.*

## Литература

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) Burden and Strength of Evidence by Risk Factor 1990–2021. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2024.
2. Озерова И.Н., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е. Атерогенная нормолипидемия у больных с коронарным атеросклерозом: особенности субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов. Атеросклероз. 2018; 14 (3): 5–11.
3. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Шляхто Е.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (5): 5471.
4. Mach F, Roeters van Lennep J.E., Koskinas K.C. The '10 commandments' for the 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J. 2026; 47 (6): 658–659.
5. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Субфракционный спектр липопротеинов высокой плотности у больных с коронарным атеросклерозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (2): 31–34.
6. Karagiannis A.D., Mehta A., Dhindsa D.S., et al. How low is safe? The frontier of very low (< 30 mg/dL) LDL cholesterol. Eur. Heart J. 2021; 42 (22): 2154–2169.
7. Ahn J.H., Tantry U.S., Kang M.G., et al. Residual inflammatory risk and its association with events in East Asian patients after coronary intervention. JACC Asia. 2022; 2 (3): 323–337.
8. Ridker P.M., Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. Circ. Res. 2021; 128 (11): 1728–1746.
9. Assmann G., Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am. Heart J. 1988; 116 (6 Pt. 2): 1713–1724.
10. McQueen M.J., Hawken S., Wang X., et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet. 2008; 372 (9634): 224–233.
11. Chang B., Laffin L.J., Sarraju A., Nissen S.E. Obicetrapib – the rebirth of CETP inhibitors? Curr. Atheroscler. Rep. 2024; 26 (10): 603–608.
12. Tabet F., Rye K.-A. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. Clin. Sci. (Lond.). 2009; 116 (2): 87–98.
13. Tran-Dinh A., Diallo D., Delbosc S., et al. HDL and endothelial protection. Br. J. Pharmacol. 2013; 169 (3): 493–511.
14. Gluba-Sagr A., Olszewski R., Franczyk B., et al. High-density lipoproteins. Part 2. Impact of disease states on functionality. Am. J. Prev. Cardiol. 2025; 23: 101073.



15. Rosenson R.S., Brewer H.B. Jr., Chapman M.J., et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin. Chem.* 2011; 57 (3): 392–410.
16. Pownall H.J., Rosales C., Gillard B.K., Gotto A.M. Jr. High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021; 18 (10): 712–723.
17. Diaz L., Bielczyk-Maczynska E. High-density lipoprotein cholesterol: how studying the 'good cholesterol' could improve cardiovascular health. *Open Biol.* 2025; 15 (2): 240372.
18. Linton M.F., Yancey P.G., Tao H., Davies S.S. HDL function and atherosclerosis: reactive dicarbonyls as promising targets of therapy. *Circ. Res.* 2023; 132 (11): 1521–1545.
19. Chen L., Zhao Z.W., Zeng P.H., et al. Molecular mechanisms for ABCA1-mediated cholesterol efflux. *Cell Cycle.* 2022; 21 (11): 1121–1139.
20. Xu Z., Yang S., Cui L. Understanding the heterogeneity and dysfunction of HDL in chronic kidney disease: insights from recent reviews. *BMC Nephrol.* 2024; 25 (1): 400.
21. Короткова Т.Н., Ворожко И.В. Биомаркеры дисфункциональных изменений липопротеинов высокой плотности. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 52–60.
22. Sacks F.M., Jensen M.K. From high-density lipoprotein cholesterol to measurements of function: prospects for the development of tests for high-density lipoprotein functionality in cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38 (3): 487–499.
23. Heinecke J.W., Segrest J.P., Phillips M.C., Davidson W.S. ABCA1-mediated structural diversity of HDL subspecies and their proposed roles in cardioprotection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2026; 46 (5): e318266.
24. Zhang Q., Jiang Z., Xu Y. HDL and oxidation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022; 1377: 63–77.
25. Norata G.D., Catapano A.L. Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005; 1 (2): 119–129.
26. Ansell B.J., Navab M., Watson K.E., et al. Anti-inflammatory properties of HDL. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2004; 5 (4): 351–358.
27. Ruiz M., Frej C., Holmér A., et al. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein M limits endothelial inflammation by delivering sphingosine-1-phosphate to the sphingosine-1-phosphate receptor 1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37 (1): 118–129.
28. Rotllan N., Julve J., Escolà-Gil J.C. Type 2 diabetes and HDL dysfunction: a key contributor to glycemic control. *Curr. Med. Chem.* 2024; 31 (3): 280–285.
29. Ortiz-Muñoz G., Houard X., Martín-Ventura J.L., et al. HDL antielastase activity prevents smooth muscle cell anoikis, a potential new antiatherogenic property. *FASEB J.* 2009; 23 (9): 3129–3139.
30. Rani A., Stadler J.T., Marsche G. HDL-based therapeutics: a promising frontier in combating viral and bacterial infections. *Pharmacol. Ther.* 2024; 260: 108684.
31. Метельская В.А. Функциональная многогранность липопротеинов высокой плотности: поиск золотой середины. Атеросклероз. 2021; 17 (2): 61–71.
32. Перова Н.В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Часть II. Профилактическая медицина. 2017; 20 (4): 37–44.
33. Besler C., Heinrich K., Rohrer L., et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (7): 2693–2708.
34. Ke L.-Y., Law S.H., Mishra V.K., et al. Molecular and cellular mechanisms of electronegative lipoproteins in cardiovascular diseases. *Biomedicines.* 2020; 8 (12): 550.
35. Holzer M., Ljubojevic-Holzer S., Souza Junior D.R., et al. HDL isolated by immunoaffinity, ultracentrifugation, or precipitation is compositionally and functionally distinct. *J. Lipid Res.* 2022; 63 (12): 100307.
36. Chary A., Hedayati M. Review of laboratory methods to determine HDL and LDL subclasses and their clinical importance. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022; 23 (4): 147.
37. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Использование липопринт-системы для исследования субфракционного спектра липопротеинов сыворотки крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (5): 271–275.
38. Stock E.O., Asztalos B.F., Miller J.M., et al. High-density lipoprotein particles, inflammation, and coronary heart disease risk. *Nutrients.* 2025; 17 (7): 1182.
39. Yang C.-H., Ho Y.-H., Tang H.-Y., Lo C.-J. NMR-based analysis of plasma lipoprotein subclass and lipid composition demonstrate the different dietary effects in apoE-deficient mice. *Molecules.* 2024; 29 (5): 988.
40. Khera A.V., Demler O.V., Adelman S.J., et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein particle number, and incident cardiovascular events: an analysis from the JUPITER trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *Circulation.* 2017; 135 (25): 2494–2504.
41. Khera A.V., Cuchel M., de la Llera-Moya M., et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (2): 127–135.
42. Akinmolayemi O., Saldanha S., Joshi P.H., et al. Cholesterol efflux capacity and its association with prevalent metabolic syndrome in a multi-ethnic population (Dallas Heart Study). *PLoS One.* 2021; 16 (9): e0257574.
43. Khera A.V., Rader D.J. Cholesterol efflux capacity: full steam ahead or a bump in the road? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33 (7): 1449–1451.



44. Hata K., Okada T., Takahashi M., et al. Cholesterol uptake capacity of HDL in culture medium of fresh primary human hepatocytes: an in vitro system for screening anti-atherosclerosis drugs focused on HDL functions. *BMC Res. Notes.* 2025; 18 (1): 480.
45. Sato M., Neufeld E.B., Playford M.P., et al. Cell-free, high-density lipoprotein-specific phospholipid efflux assay predicts incident cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2023; 133 (18): e165370.
46. Ouyang F.W., Chiang H.-H., Hsu W.-L., et al. Dysfunctional high-density lipoprotein: an updated review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2025; 12: 1713387.
47. Vincent J. Lipid lowering therapy for atherosclerotic cardiovascular disease: it is not so simple. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018; 104 (2): 220–224.
48. Kounatidis D., Tentolouris N., Vallianou N.G., et al. The pleiotropic effects of lipid-modifying interventions: exploring traditional and emerging hypolipidemic therapies. *Metabolites.* 2024; 14 (7): 388.
49. Yu D., Liao J.K. Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering. *Cardiovasc. Res.* 2022; 118 (2): 413–423.
50. Correia L.C. Ezetimibe: clinical and scientific meaning of the IMPROVE-IT study. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016; 106 (3): 247–249.
51. Yang W., Cai X., Lin C., et al. Reduction of C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol, and its relationship with cardiovascular events of different lipid-lowering therapies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (37): e30563.
52. Lee C.J., Choi S., Cheon D.H., et al. Effect of two lipid-lowering strategies on high-density lipoprotein function and some HDL-related proteins: a randomized clinical trial. *Lipids Health Dis.* 2017; 16 (1): 49.
53. Navar A.M., Mikhailova E., Catapano A.L., et al. A placebo-controlled trial of the oral PCSK9 inhibitor enlicitide. *N. Engl. J. Med.* 2026; 394 (6): 529–539.
54. Borràs C., Canyelles M., Girona J., et al. PCSK9 antibodies treatment specifically enhances the macrophage-specific reverse cholesterol transport pathway in heterozygous familial hypercholesterolemia. *JACC Basic Transl. Sci.* 2024; 9 (10): 1195–1210.
55. 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; 357 (21): 2109–2122.
56. Nicholls S.J., Nelson A.J., Dittmarsch M., et al. Safety and efficacy of obicetrapib in patients at high cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (1): 51–61.
57. Pamir N., Ulusoy R.E. Advancing secondary prevention post-myocardial infarction with CSL112. *JACC Basic Transl. Sci.* 2025; 10 (4): 419–421.
58. Lan N.S.R., Watts G.F. Quo vadis after AEGIS: new opportunities for therapies targeted at reverse cholesterol transport? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2025; 27 (1): 35.
59. Gibson C.M., Duffy D., Bahit M.C., et al. Apolipoprotein A-I infusions and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction according to baseline LDL-cholesterol levels: the AEGIS-II trial. *Eur. Heart J.* 2024; 45 (47): 5023–5038.
60. Choi H.Y., Choi S., Iatan I., et al. Biomedical advances in ABCA1 transporter: from bench to bedside. *Biomedicines.* 2023; 11 (2): 561.
61. Attiq A., Afzal S., Ahmad W., Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2024; 966: 176338.

## Functional Heterogeneity of High-Density Lipoproteins: from Structural Analysis to Clinical Assessment of Inflammatory Remodeling

M.I. Trifonov, S.A. Derbeneva, PhD

*Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety*

Contact person: Mikhail I. Trifonov, trifonov\_m@outlook.com

*The crisis of the paradigm of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol as good cholesterol has shifted focus from quantitative HDL levels to the evaluation of HDL functional capacity. HDL represents a heterogeneous population of particles differing in structure, protein composition, and biological properties. Under conditions of systemic inflammation and metabolic disorders, dysfunctional HDL may form and exhibit reduced antiatherogenic activity. Modern laboratory approaches, including functional assays and omics technologies, allow a more precise characterization of HDL biological properties.*

*Integration of functional assays and omics technologies may overcome the limitations of the traditional lipid profile and improve personalized cardiovascular risk stratification.*

**Keywords:** *high-density lipoproteins, dysfunctional high-density lipoproteins, atherosclerosis, inflammation, reverse cholesterol transport, cardiovascular risk*