

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© В.М. Ермоленко, 2024
УДК 616.61-036.12 : 612.397]-02 : 616.153.922.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-13-29

EDN: BTZUND

ДИСФУНКЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ХБП). ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ХБП – ДИСЛИПИДЕМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Валентин Михайлович Ермоленко

Кафедра нефрологии и гемодиализа, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Россия

v.m.ermolenko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-5725-0241>

РЕФЕРАТ

Дислипидемия развивается на начальных стадиях хронической болезни почек (ХБП) и усугубляется по мере прогрессирования нефропатии. Основным проявлением дислипидемии является гиперхолестеринемия, особенно при нефротическом синдроме. Однако, при ХПБ 4–5 стадий она сменяется гипертриглицеридемией в сочетании с повышением в крови уровней липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Подобные изменения тесно связаны с развитием сердечно-сосудистой патологии с высокой смертностью. Постепенно снижается содержание в крови липопротеинов высокой плотности (ЛВП), а также реверсивный транспорт холестерина. Таким образом утрачиваются их антиатерогенные, антиоксидантные и противовоспалительные функции. Основные компоненты ЛВП – аполипопротеины апоА-I и апоА-II, обеспечивающие функциональность, замещаются острофазовыми белками, а ЛВП лишаются своего кардиопротективного потенциала и приобретают провоспалительный и проатерогенный фенотип. По современным представлениям, дисфункция ЛВП, наряду с метаболическими сдвигами, в значительной степени обусловлена эпигенетическими нарушениями, влияющими на экспрессию генов и частично устраняемые назначением препаратов, содержащих микроРНК (мРНК) или антисмысловые нуклеотиды. Препараты с интерферирующими РНК, созданные в последние годы, с успехом применяются не только для лечения дислипидемии у нефрологических больных, но и пациентов с неопластическими процессами, воспалительными артритами, дегенеративными заболеваниями ЦНС, порфирией, гемофилией и многими другими заболеваниями. Предлагаемый обзор посвящен механизмам нарушений структуры и функций ЛВП у больных ХБП и коррекции этих нарушений.

Ключевые слова: дислипидемия, липопротеины, хроническая болезнь почек, ингибиторы эпигенетической модификации, РНК-терапия

Для цитирования: Ермоленко В.М. Дисфункция липопротеинов у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Патогенез и лечение ХБП – дислипидемии (обзор литературы). *Нефрология* 2024;28(1):13-29. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-13-29. EDN: BTZUND

LIPOPROTEIN DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD). PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CKD DYSLIPIDEMIA (LITERATURE REVIEW)

Valentin M. Ermolenko

Department of Nephrology and Hemodialysis, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

v.m.ermolenko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-5725-0241>

ABSTRACT

Dyslipidemia develops in the initial stages of chronic kidney disease (CKD) and worsens as nephropathy progresses. The main manifestation of dyslipidemia is hypercholesterolemia, especially in nephrotic syndrome. However, with CKD of stages 4-5, it is replaced by hypertriglyceridemia in combination with an increase in blood levels of lipoproteins low and very low density. Such changes are closely related to the development of cardiovascular pathology with high mortality. The content of high-density lipoproteins (HDL) in the blood is gradually decreasing, as well as the reversible transport of cholesterol. Thus, their anti-atherogenic, antioxidant and anti-inflammatory functions are lost. The main components of HDL – apolipoproteins ApoA-I and ApoA-II, which provide functionality, are replaced by acute-phase proteins, and HDL lose their cardioprotective potential and acquire a proinflammatory and proatherogenic phenotype. According to modern concepts, HDL dysfunction, along with metabolic shifts, is largely due to epi-

genetic disorders affecting gene expression and partially eliminated by prescribing drugs containing microRNAs (mRNAs) or anti-sense nucleotides. Drugs with interfering RNAs created in recent years have been successfully used not only for the treatment of dyslipidemia in nephrological patients, but also in patients with neoplastic processes, inflammatory arthritis, degenerative diseases of the central nervous system, porphyria, hemophilia and many other diseases. The proposed review is devoted to the mechanisms of disorders of the structure and functions of HDL in patients with CKD and the correction of these disorders.

Keywords: dyslipidemia, high-density lipoproteins, chronic kidney disease, inhibitors of epigenetic modification, RNA therapy

For citation: Ermolenko V.M. Lipoprotein dysfunction in patients with chronic kidney disease (CKD). Pathogenesis and treatment of CKD dyslipidemia (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):13-29 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-13-29. EDN: BTZUND

ВВЕДЕНИЕ

У больных с хронической болезнью почек (ХБП) уже на начальных стадиях заболевания развивается дислипидемия, усугубляющаяся по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [1]. Дислипидемия не только ускоряет прогрессирование нефропатии, но и в значительной мере ответственна за сердечно-сосудистые осложнения (ССО) и неблагоприятные исходы у 50% больных на заместительной почечной терапии [ЗПТ] [2]. Влияние дислипидемии на почки J. Moorhead в 1982 г. обозначил термином липотоксичность [3].

Дислипидемия у больных с ХБП обусловлена нарушением метаболизма холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеинов, в первую очередь липопротеинов высокой плотности (ЛВП), фракция которых, обладающая при электрофорезе альфа-подвижностью, была идентифицирована в 1951 г. D. Wag и соавт. в сыворотке больных с острым инфарктом миокарда [4]. Анализируя результаты Фраменгейского исследования, W. Kannell и соавт. [5] выявили отрицательную зависимость между холестерином и пре-β-липопротеинами в циркуляции и ССО, а в проспективном исследовании PROCAM было установлено, что ЛВП способны препятствовать атеросклерозу [6]. D. Gordon и соавт. [7] рассчитали, что повышение содержания в сыворотке ХС ЛВП на 1 мг/дл снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 2–3%. Другие фракции липопротеинов – низкой и очень низкой плотности (ЛНП, ЛПН-ХС и ЛОНП) являются фактором риска ССО.

При хронической почечной недостаточности структура и функции ЛВП подвергаются существенной модификации вследствие метаболических нарушений, воспаления и оксидативного стресса, что является одной из причин высокой сердечно-сосудистой и общей смертности больных с ХБП.

В представленном обзоре анализируются механизмы нарушений и возможности коррекции дислипидемии у больных с ХБП с особой ролью в этих процессах ЛВП.

Структура и функции липопротеинов

В плазме человека липиды транспортируются водорастворимыми частицами – хиломикронами и липопротеинами различной плотности, состоящими из ядра, включающего ТГ и эстерифицированный ХС (ЭХС), окруженного оболочкой, представленной аполипопротеинами (Апо), фосфолипидами и другими соединениями, определяющими текучесть оболочки и плотность липопротеинов. Например, молекула ЛОНП способна переносить от 3000 до 6000 частичек жира.

На основании результатов ультрацентрифугирования, липопротеины подразделяют на ЛВП (>1063 г/л), липопротеины промежуточной (ЛПП), ЛНП и ЛОНП, но только ЛВП транспортируют экстралируемый ХС из периферических тканей, включая сосуды, в печень. Хиломикроны – капельки жира, образующиеся в энтероцитах и поступающие в кровь по лимфатическим путям, переносят ТГ и ХС из кишечника в миоциты, стероидогенные железы и места хранения (адипоциты). В циркуляции хиломикроны обогащаются апоЕ, апоС и фосфолипидами, высвобождая апоА-I, апоА-IV, и расщепляются липопротеиновой липазой. Подвергаясь интракапиллярному гидролизу, ТГ хиломикронов высвобождают жирные кислоты (ЖК), генерирующие энергию для сокращения мышц. Неусвоенные ЖК взаимодействуют с альбумином или другими липопротеинами и также утилизируются печенью.

ЛОНП, ЛНП и ЛПП образуются в печени и транспортируют эндогенные липиды в периферические ткани. В инкорпорации ЭХС и ТГ в ЛОНП участвуют CoA-диацилглицерид ацилтрансфераза (diacylglycerol acyltransferase, DGAT) и ацил-CoA-ХС ацилтрансфераза (Acyl-CoA cholesterol acyltransferase, ACAT). В циркуляции ЛОНП обменивают апоА-I и апоА-II на апоЕ и фосфолипиды. Этот обмен необходим для последующей трансформации ЛОНП в ЛПП и взаимодействия со специфическими рецепторами эндотелия капилляров. Липолиз ЛОНП липопротеиновой липазой на 70% снижает в ЛОНП содержание ТГ, индуцируя образование ЛПП. В циркуляции ЛПП

возвращают апоС и апоЕ в ЛВП в обмен на ЭХС. Этот обмен осуществляется с участием белка, транспортирующего ЭХС (cholesterol ester transfer protein, CETP). Утилизируются ЛПП печенью, миоцитами, адипоцитами.

ЛВП – гетерогенный класс липопротеинов, которые в зависимости от размеров (5–17 нм) подразделяются на 5 фракций. Наибольший интерес для клиницистов представляют фракции ЛВП2 и ЛВП3, участвующие в реверсивном транспорте ХС (РТХС). АпоА-I и апоА-II, на которые приходится 70 и 20% массы ЛВП соответственно, секретируются печенью совместно с ЛОНП и хиломикронами и непосредственно участвуют в РТХС. АпоА-I является основой АТФ-связывающего кассетного транспортера ABCA1, а апоА-II активирует печеночную липопротеиновую липазу, способствующую утилизации ТГ печенью.

Реверсивный транспорт холестерина

Около 50% образованного в организме ХС синтезируется в печени. Другими его источниками являются пища, кожа, мембраны отмирающих клеток. Для поддержания нейтрального баланса ХС (9 мг/кг массы тела) количество поступающего и утилизированного ХС должно быть эквивалентным. В печень ХС доставляется ЛВП, а избыток неутрилизированного ХС частично откладывается в сосуды, образуя атеросклеротические бляшки. В стенки сосудов ХС проникает с перегруженными ХС «пенистыми» макрофагами, которые являются мишенью РТХС. Работа транспортера обеспечивается АТФ. Предварительно апоА-I преодолевает эндотелиальный барьер и освобождается от ЭХС, который с участием CETP опускается в ядро ЛВП.

РТХС является важнейшей функцией ЛВП, заключающейся в экструзии ХС из стенок артерий, включая коронарные, посредством кассетного транспортера ABCA1, а акцептором служат обедненные ХС ЛВП, функционально неполноценные у больных с нарушенной функцией почек. Эффективность транспорта в значительной степени определяется текучестью оболочки ЛВП, состоящей из аполипидов (в основном апоА-I) и фосфолипидов (фосфатидилхолина и сфингозила).

Поскольку ABCA1 постоянно рециркулирует между клеточными структурами макрофагов и оболочкой ЛВП, его движение пространственно ограничено и облегчается пальмитированием. Пальмитат – жирная кислота, посттрансляционно взаимодействует с белком. Пальмитирование ДННС домена транспортера осуществляется пальмитаттрансферазой, и нарушение пальмитирования снижает РТХС.

Отложения ХС в стенки артерий представляют небольшую фракцию общего пула ХС в организме, однако, РТХС протекает непрерывно. Извлеченный ХС насыщает апоА-I, завершая образование зрелых ЛВП, а также захватывается многофункциональными печеночными scavenger-рецепторами класса В типа I (SR-BI) – рецепторами-«мусорщиками».

Недавно появилась возможность сравнивать РТХС у различных категорий пациентов, в том числе, с ХБП [8]. У последних РТХС оказался сниженным и не восстанавливался при лечении статинами.

В здоровой популяции и у больных с заболеванием сердца и сосудов установлена обратная зависимость между интенсивностью РТХС и ССО, однако, в ряде исследований такой зависимости не обнаружено [9, 10]. В исследовании CARE for Home, включавшем 526 пациентов, активность РТХС значимо не различалась у больных с ССО и без ССО [11]. Также не выявлено различий при 4-летнем наблюдении в РТХС у здоровых и 1147 гемодиализных больных ДБП [12].

Для экструзии ХС из «пенистых» макрофагов, находящихся в субэндотелиальном пространстве, ЛВП необходимо преодолеть эндотелиальный барьер, захватить ХС и вернуться в циркуляцию. Этот маневр обеспечивает ABCG4-транспортер. Возвращение в циркуляцию возможно и по лимфатическим путям. Генетическое или механическое повреждение этих путей у экспериментальных животных снижает доставку ХС в печень, а ангиогенный фактор (VEGF) восстанавливает ее. ABCG1 и G4 обеспечивают выход стеролов из внутриклеточных органелл на плазматические мембраны клеток, а SR-BI облегчает движение ХС и его захват ЛВП. ХС, не захваченный ЛВП, или подвергается эстерификации, или с участием CETP утилизируется печенью. Из организма ХС элиминируется в основном с желчными кислотами, а у мышей описано трансинтестинальное удаление ХС.

Нарушения РТХС свойственно не только больным с коронарным синдромом, сердечной недостаточностью и некоторыми генетическими заболеваниями, но и у пациентов с изначально не кардиологической патологией, но в дальнейшем приобретающим ССО.

При нефротическом синдроме, наряду с нарушением транспорта липопротеинов почками, РТХС снижается. Следствием этого является накопление в сосудах «пенистых» макрофагов, индуцирующих атеросклеротические изменения и гломерулосклероз. Потери с мочой LCAT акти-

вируют СЕТР, ингибирующего экспрессию на гепатоцитах SR-B1-рецепторы, захватывающие обогащенные ХС ЛВП, и замедляют РТХС [13]. ХС из адипоцитов также удаляется посредством РТХС.

У реципиентов почечного трансплантата, несмотря на улучшение почечной функции, структура ЛВП не восстанавливается, остается обогащенной SAA и протеином SP-B-маркером развивающейся сердечной недостаточности, сниженной способностью захватывать экстражированный ХС [14].

К. Kawachi и соавт. [15] выявили зависимость между снижением на 30% СКФ и низким уровнем ЛВП-ХС в циркуляции. Эта зависимость была максимальной у женщин старше 70 лет. Выраженная дислипидемия характерна и для больных с диабетической болезнью почек [16] у женщин в постменопаузальном периоде вследствие дефицита эстрогенов [17].

Структура и функция ЛВП при ХБП

Метаболические нарушения у больных с уреимией влияют на структуру и функцию ЛВП, но поскольку почки активно участвуют в транспорте липопротеинов, дисфункциональность ЛВП закономерно отражается на их почечной обработке.

В клубочках у здоровых людей не фильтруются молекулы с массой более 60–100 кДа. Масса дискоидных ЛВП составляет 60–85 кДа, пре-β ЛВП – 28 кДа, апоА-I – 17 кДа, апоА-II – 10 кДа, апоА-IV и ассоциированной с ЛВП LCAT – 67 кДа, и они свободно преодолевают клубочковый фильтр и взаимодействуют с кубилин-мегалиновыми рецепторами клеток, проксимальных канальцев и подвергаются эндоцитозу и деградации в лизосомах. При протеинурических нефропатиях даже с умеренным снижением СКФ повышаются проницаемость клубочкового фильтра и катаболизм в канальцах со снижением содержания апоА-I в циркуляции.

Нарушение обработки ЛВП почками со сниженной функцией влияет и на экстраренальный метаболизм ЛВП, особенно в случае значительной протеинурии. У больных с уреимией снижена активность печеночной липопротеиновой липазы, что замедляет экстракцию из ЛВП ТТ и фосфолипидов, дестабилизирует SR-B1, уменьшает содержание в ЛВП ХС, повышает уровень СЕТР и активность АСАТ-1, препятствуя в итоге созреванию ЛВП.

Профильтрованные ЛВП и апоА-I возвращаются частично в циркуляцию, как и профильтрованный альбумин. Созревшие ЛВП2 в моче у здоровых людей не обнаруживаются. При генетическом

или приобретенном дефиците LCAT замедляется созревание ЛВП и повышается их фильтруемость. Обнаружение в моче LCAT и апоА-I свидетельствует о повреждении гломерулярного фильтра и проксимальных канальцев. В частности, LCAT и апоА-I находят в моче больных при обострении нефротического синдрома и тубулопатиях (синдром Фанкони, болезнь Дента), а высокомолекулярные формы апоА-I периодически выявляются в моче у больных с ФСТС и реципиентов почечного трансплантата, свидетельствуя о рецидиве ФСТС в трансплантате [18].

Окислительный стресс (ОС) – нарушение баланса между окисленными продуктами и антиоксидантной защитой является следствием прогрессирующей ХБП, процедур гемодиализа, в/в введением препаратов железа и других факторов. Важнейшее значение в генезе осложнений ОС придают окисленным ЛНП, способствующим образованию проатерогенных частиц – укороченных плотных ЛНП (small dense lipoprotein), усугубляющих атеросклеротические нарушения даже у молодых пациентов [19].

ОС, помимо ССО, сопровождается белково-энергетической недостаточностью, саркопенией, ацидозом и другими осложнениями. Окисленные ЛНП являются хемоаттрактантами, стимулируя поглощение макрофагами окисленных ЛНП. Образовавшиеся «пенистые» макрофаги представляют основу атеросклеротических бляшек. Их отложение в мезангии почек индуцирует продукцию внеклеточного матрикса и формирование интерстициального фиброза, ухудшающего функции почек.

Постоянство ОС поддерживается уремическими токсинами. Индоксил-сульфат – производное пищевого белка, метаболизируемого кишечными бактериями и накапливающийся в крови больных с почечной недостаточностью, представляет серьезный источник свободных радикалов кислорода и способствует прогрессированию нефропатии, нарушая функцию эндотелия, повышая продукцию адгезивных молекул (adhesion molecule-1, VCAM-1), ингибируя пролиферацию эндотелиальных клеток и стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток [20].

Уровень малонового диальдегида (MDA) в крови – побочного продукта окисления полиненасыщенных жиров и показателя интенсивности ОС повышен у больных с ХБП и является маркером окисления ЛНП и риска коронарного синдрома.

Основным механизмом противодействия окисдации является перенос фосфолипидных гидроперекисей (PLOOH) с ЛНП на ЛВП для доставки

в печень, зависящий от текучести оболочки ЛВП, обеспечиваемой ее компонентами—сфингомиелином, свободным ХС, насыщенными и мононенасыщенными ЖК и соотношением перечисленных компонентов к фосфатидилхолину.

Повышение текучести увеличивает трансфер липидных гидроперекисей с мембраны клеток на ЛВП. В ЛВП, не подвергшихся трансформационным изменениям, апоА-I инактивирует LOOH. У здоровых людей немодифицированные ЛВП тормозят образование проатерогенных частиц, а апоА-I удаляет липиды из ЛНП, делая их рефрактерными к окислению.

Повышать антиоксидантную активность ЛВП в определенной степени способны токоферол и параоксоназа 1 (PON1), ингибируя активность макрофагов.

Ассоциированный с фосфолипазой A₂ липопротеин (Lp-PLA₂) дает ингибирующий эффект на ЛНП. У трансгенных мышей с высоким содержанием в крови ацетилгидролазы Lp-PLA₂ (прежнее название тромбоцит-активирующий фактор) уровень ЛНП в циркуляции был низким [21].

В определенной степени редуцирует окисление спонтанный перенос на концевые структуры апоА-I и апоА-II метионина и сульфоксида.

У больных на ЗПТ в крови нередко повышены уровни СРБ и цитокинов, свидетельствуя о хроническом субклиническом воспалении, являющимся не традиционным фактором риска ССО и неблагоприятного прогноза [22]. Согласно J. Bergstrom и соавт. [23], из длительно наблюдавшихся больных на хроническом гемодиализе у 50% был повышен СРБ, и они все умерли в течение ближайших двух лет. Нарушения иммунитета – причина многих хронических бактериальных и вирусных инфекций у больных на ЗПТ.

Недавняя пандемия COVID-19 подтвердила роль ЛВП в иммунном ответе. Тяжелое течение и неблагоприятные исходы болезни коррелировали с низким содержанием ЛВП в циркуляции и, хотя механизмы этой корреляции не установлены, авторы публикаций обсуждают целесообразность повышения в циркуляции ЛВП у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [24, 25]. Однако в этом направлении исследования уже проводятся. Еще в 1999 г. R. Tangirale и соавт. [26] сообщили, что им удалось уменьшить проявление атеросклероза у мышей путем пересадки в печень стимулированного гена апоА-I.

Антиоксидантные и противовоспалительные эффекты нативных и реконструированных ЛВП реализуются благодаря индуцированной цитокинами инфильтрации моноцитов/макрофагов холе-

стерином, апоптоза эндотелия, стимулированием восстановления эндотелия после повреждения и реэндотелизации сосудов, повышением продукции NO фосфорилированием eNOS.

ЛВП, помимо вышеупомянутых, обладают и антитромботической способностью, дезактивируя тромбоциты, повышают продукцию простаглицина ЦОГ2, снижают продукцию свободных радикалов кислорода в ЛНП и активацию Nf-каппа β-фактора в гладкомышечных клетках, подавлять аутоиммунизацию, а также деструктурировать опухолевые клетки.

Функциональность ЛВП кардинально изменяется у больных с нарушенной функцией почек.

Нарушение структуры и функции липопротеинов у больных с ХБП

Дислипидемия выявляется у нефрологических больных еще при нормальной функции почек и усугубляется у пациентов при прогрессировании ХБП. У детей при гломерулонефрите с минимальными изменениями развитие нефротического синдрома сопровождается повышением в плазме крови ХС, ТГ, ЛНП, снижением ХС в ЛВП, нарушением структуры липопротеинов и аполипопротеинов, что однозначно усугубляет риск ССО даже у подростков.

При болезнях почек нарушается соотношение различных фракций липопротеинов в плазме, накопление в интерстиции ЛНП и ЛОНП, индуцируя интерпозицию мезангиального матрикса, что считается фактором неиммунного прогрессирования нефропатий, а депозиты апоВ в мезангиальных клетках, экспрессирующих В/Е рецепторы, активируют гены, кодирующие факторы роста. Стимулированные пролиферирующие мезангиоциты избыточно генерируют вещество базальной мембраны, а в клубочках откладываются коллаген I, III и IV типов, способствуя гломерулосклерозу с развитием терминальной уремии.

Уремическая дислипидемия характеризуется гипертриглицеридемией, нарушением метаболизма апоВ, обогащенных ТГ, повышением ЛОНП, ЛПП и хиломикронов в плазме, печени и периферических тканях. В плазме также накапливаются продукты незавершенного метаболизма ЛОНП (ремнантные ЛОНП), вызывая оксидативную модификацию липопротеинов и их компонентов, снижение активности ЛВП и экспрессии рецепторов ЛОНП в мышцах, жировой ткани и печени.

В крови уменьшается не только содержание ЛВП, но и апоА-I, и LCAT, но возрастает в печени и периферических тканях активность ацил-CoA – ацилтрансферазы (ACAT), сокращается РТХС и доставка экстрагированного ХС в печень. В

ЛВП снижается уровень холестерина (ЛВП-ХС), а эстерифицированный холестерин (ЭХС) аккумулируется в пре-β-ЛВП, в норме не содержащих ЭХС. Трансформация ЛВП-3, обедненных ХС, в ЛВП-2, нагруженных ЭХС, сопровождается повышением в ЛВП ТГ и снижением апоА-I и LCAT, обеспечивающих эстерификацию ХС и созревание ЛВП. У 40% больных с повышением креатинина и пациентов с массивной протеинурией увеличивается активность СЕТР – белка, транспортирующего ЭХС, усугубляя уремическую гипертриглицеридемию и увеличивая содержание ТГ в ЛВП. Н. Moradi и соавт. [27] наблюдали у 32 больных на лечении хроническим ГД снижение в циркуляции концентрация ЛВП, содержание в них ХС, апоА-I – на 41%, глутатионпероксидазы – на 50%, LCAT – на 60% и параоксоназы – на 20% в сравнении с контрольной группой.

Количественные изменения компонентов ЛВП, свойственные уремии, подтверждены К. Kalantar-Zadeh и соавт. [28], N. Vaziri и соавт. [29] и др. авторами. Согласно К. Rubinow и соавт. [30], у 509 больных с ХБП эти изменения нарастали пропорционально снижению СКФ. У пациентов с СКФ, не превышающей 10 мл/мин, содержание в ЛВП ретинол-связывающего протеина было повышено в 1,8 раза и в 1,5 раза – апоСIII, замедляющего РТХС, и снижен уровень апоLI и витронектина.

По данным Е. Klimak и соавт. [31], обследовавших 183 больных с креатинином сыворотки 177–442 мкмоль/л, из которых 123 находились на лечении ГД, 81 – на перитонеальном диализе и 103 – были реципиентами почечного трансплантата, гипертриглицеридемия наблюдалась у всех обследованных и была пропорциональна стадии ХБП. Одновременно у всех обследованных наблюдалось повышение в сыворотке ХС, апоЕ, обогащенного ТГ, снижение ЛВП-ХС и апоА-I и присутствовали другие факторы риска ССО.

У реципиентов почечного трансплантата, как и у больных с ХБП, ССО также являются основной причиной смерти, встречаясь много чаще, чем в популяции [32]. У реципиентов риск ССО существенно ниже, чем у диализных пациентов, но в 3–5 раз выше общепопуляционного [33] и зависит от функции трансплантата. У реципиентов с утраченной функцией трансплантата РТХС был ниже, чем у реципиентов с хорошей функцией пересаженной почки. В то же время, L. Oterdoom и соавт. [34] на основании длительного наблюдения пришли к выводу, что сердечная и общая смертность не коррелирует с РТХС, но его исходные значения являются предиктором дальнейшей судьбы трансплантата.

Протективная роль ЛВП в отношении ССО подтверждается не всеми авторами. С. Kopesky и соавт. [35] у 1147 пациентов на хроническом гемодиализе, страдающих диабетической болезнью почек и участвующих в исследовании 4D, не выявили при post hoc анализе зависимости между РТХС и развитием ССО и общей смертностью. L. Kilpatrick и соавт. [36] не обнаружили влияния ЛВП-ХС на исходы лечения гемодиализом у 15 859 больных с различной патологией почек. У 495 живых и умерших в течение семилетнего наблюдения реципиентов почечного трансплантата исходно и в дальнейшем не выявлено различий в значениях РТХС и сердечной и общей смертности, но у пациентов с низкими значениями РТХС значительно чаще ($p < 0,001$) развивалось отторжение трансплантата. Не выявлено также влияние на выживаемость трансплантата апоА-I, ЛВП-ХС и уровня креатинина [37].

При ХБП липопротеины подвергаются не только количественным, но и качественным изменениям, выявляемым протеомным анализом.

Протеомный анализ

Данные протеомного анализа свидетельствуют, что основные компоненты ЛВП у больных с ХБП, обеспечивающие функциональность ЛВП (РТХС, антиоксидантные, противовоспалительные и другие свойства), подвержены качественным изменениям: так, апоА-I на 90% замещается SAA-острофазовым белком – предшественником амилоидных фибрилл при вторичном амилоидозе (AA), гаптоглобином, церулоплазмином и фибриногеном [38], что закономерно снижает РТХС и экспрессию SR-B1 [39], который взаимодействует с липополисахаридами протеогликанов сосудов и индуцирует продукцию моноцитами и гладкомышечными клетками цитокинов и хемокинов [40].

У больных с СД 2 типа окислительная модификация апоА-I ассоциирована с избытком миелопероксидазы [41], в то время как активность параоксоназы снижена не только у пациентов СД 2 типа, но и у больных с ХБП, ревматоидным артритом и другими воспалительными заболеваниями. Обогащенные апоС-III ЛВП, вызывая апоптоз эндотелиальных клеток, также снижают антиоксидативную функцию ЛВП [42].

Сама процедура ГД модифицирует компоненты ЛВП. К. Wang и соавт. [43] установили, что у 410 больных с ХБП 5 ст. перевод на лечение ГД ознаменовался повышением в ЛВП амилоидных предшественников, А-I, А-II и А-IV, гемоглобина-β, протеина, родственного гаптоглобину, СЕТР, протеина, транспортирующего фосфолипиды, и апоЕ. Выявленные изменения липидограммы

могут влиять на РТХС, а дефицит параоксоназы угнетает продукцию эндотелием NO и малонового диальдегида, способствуя модификации лизина [44], участвующего в посттрансляционной модификации протеинов.

АпоА-II и апоА-IV – минорные, но важные компоненты ЛВП, также обладают апоА-свойствами и вовлечены в РТХС. АпоА-IV продуцируется в тонком кишечнике и, кроме ЛВП, входит в состав ЛОНП и хиломикронов и присутствует в циркуляции. Из организма апоА-IV выводится КФ и частично метаболизируется или реабсорбируется в проксимальных канальцах; его содержание в сыворотке у больных с почечной недостаточностью повышено. Помимо участия в РТХС, апоА-IV стимулирует СЕТР, обладает антиатерогенными и антиоксидантными свойствами и освобождает мезангиальные клетки от ХС. У пациентов недиабетической и диабетической нефропатией повышение апоА-IV в крови рассматривается в качестве предиктора быстрого прогрессирования: повышение апоА-IV на 10 мг/дл увеличивает риск прогрессирования на 62% [45]. У больных на лечении ГД низкий уровень апоА-IV считается предиктором риска общей летальности и внезапной смерти [46].

АпоL1 обладает, подобно параоксоназе, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, но терминальная почечная недостаточность встречается в 3–4 раза чаще у африканцев с геном АпоL1, чем у белых. Носители гена чаще болеют ФСГС и ВИЧ-нефропатией, артериальной гипертензией с поражением почек. В то же время одна из разновидностей гена АпоL1 обуславливает резистентность ее носителей к *Tyranosoma brucei rhodesiense*, вызывающей сонную болезнь.

В 2003 г. установлено, что ЛВП больных с ХБП в отличие от здоровых лиц содержит симметричный диметиларгинин (СДМА), который, объединяясь с апоА-I, способен угнетать продукцию NO. В отсутствие СДМА апоА-I не обладает такими свойствами. В сочетании с СДМА апоА-I ингибирует провоспалительную и регенеративную активность ЛВП [47]. Накопление в сыворотке больных с нарушенной функцией почек асимметричного диметиларгинина (ADMA) повышает кардиологическую и общую летальность [48]. Антиоксидативную функцию ЛВП больных с ХПН угнетают и конечные продукты окисления протеинов (AOPPs), которые окисляют альбумин сыворотки, блокируют SR-B1 и утилизацию ЭХС [49].

У больных с почечной недостаточностью неспособность ЛВП нормально функционировать

обусловлена не только оксидативным стрессом и хроническим воспалением, уремическими токсинами и т.д., но и эпигенетическими нарушениями, вызванными метаболическими сдвигами.

Посттрансляционная модификация

Клетки тканей животных и человека содержат одинаковый для видов набор хромосом и генов, однако, экспрессия генов, контролирующих органогенез и функции органов, зависит от многих факторов. В процессе органогенеза у зародыша человека последовательно экспрессируются 2–3% генов, однако, конечный фенотип человека зависит не только от генной информации, но и от эпигенетических модификаций, в конечном итоге определяющих фенотип живых существ.

Эпигенетика по определению, предложенному в 1947 г. английским биологом E. Waddington, изучает «врожденные изменения экспрессии генов, не ассоциированные с изменениями структуры ДНК» [50]. Иными словами, эпигенетика – это передающиеся при делении клеток изменения экспрессии генов без нарушения последовательности нуклеотидов в ДНК. У человека эпигенетическая регуляция влияет на процессы развития и самообновления, дифференцировки и пролиферации. Считается, что эпигенетические вариации позволяют человеку приспособиться к изменившимся условиям существования, однако, они не всегда полезны. Эпигенетические модификации не затрагивают первичную структуру ДНК и при устранении вызывающих их причин, как правило, обратимы.

Эпигенетическая модификация ДНК и гистонов осуществляется различными механизмами (всего более 100): метилированием, ацетилизацией, фосфорилированием, убиквитинированием и т.д. [51], однако, метилирование и ацетилизирование являются ключевыми вариантами модификации. Модифицированные внутриклеточные структуры воспринимают внешнюю информацию, нередко утяжеляя течение патологического процесса (диабетическая и недиабетическая нефропатия, ОПП) [52]. У больных с ХБП с почечной недостаточностью триггером эпигенетической модификации являются метаболические нарушения, вызывающие метилирование и ацетилизирование ДНК и гистонов, передаваемых наследственно в процессе синтеза белка (трансляции).

Метилирование ДНК осуществляется присоединением метильной группы CH_3 к цитозину – одному из нуклеотидов ДНК. Донором CH_3 для более 100 реакций метилирования служит дери́ват гомоцистеина S-аденилметионин (S-AM). После потери метильной группы S-AM трансфор-

мируется в S-аденозил-гомоцистеин – конкурентный ингибитор метилтрансферазы и подвергается гидролизу с образованием гомоцистеина и аденозина. Высвобождаемый гомоцистеин усугубляет свойственную уремии гипергомоцистеинемии, ассоциированную с повышенной продукцией свободных радикалов кислорода [53], однако, коррекция гипергомоцистеинемии фолиевой кислотой и витаминами группы В не влияет на частоту кардиологических и тромботических осложнений [54]. Метилирование ДНК контролируется ДНК-трансферазой, в то время как деметилирование (пассивный процесс) заключается в замене метилированного цитозина на неметилированный.

Гистоны – белки, сосредоточенные в хроматине (хромосомный материал) и образующие нуклеосомы. Метилирование гистонов заключается в переносе метильной группы с S-аденозил-Е-метионина на концевые участки лизина или аргинина, образуя моно-, ди- или триметилированный лизин и симметричный или асимметричный метиларгинин. Метилирование ДНК ингибирует экспрессию генов, в то время как активные гены неметилированы или гипометилированы. Согласно M. Wing и соавт. [55], из 3939 больных, участвовавших в исследовании CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort Study), были отобраны 20 пациентов с быстрым прогрессированием и 20 – с замедленным прогрессированием нефропатии (снижение СКФ за период наблюдения на 5,1 мл/мин и повышение на 2,2 мл/мин, соответственно). У первых отмечалась интенсивная экспрессия NRHP4, IQSC1 и TCF3 генов, ответственных за эпителиально-мезенхимальную трансформацию клеток и развитие фиброза.

Ацетилирование гистонов ацетилтрансферазой заключается в переносе COCH_3 с ацил-СоА на концевые участки лизина. Удаление COCH_3 обеспечивается четырехвалентной гистондеацетилазой. Ацетилирование гистонов «размягчает» хроматин, облегчая транскрипцию. Ядерные экстрактерминальные белки (ВЕТ-протеины) BRD2, BRD3, BRD4, BRDT (Т-тестикулярные), принадлежащие к семейству бромодоменов, способны распознавать ацетилированный лизин – маркер хроматина, индуцирующий посттрансляционную модификацию через экспрессию соответствующих генов.

Многочисленные публикации свидетельствуют, что посттрансляционная эпигенетическая модификация в значительной степени определяет почечный прогноз острого повреждения почек, диабетической нефропатии у экспериментальных животных и человека [56, 57].

Воздействие гипометилирующими агентами (ингибиторы ДНК-метилтрансферазы) и ингибиторами гистондеацетилазы с эффектом применяется у онкогематологических больных и других нозологиях, а наиболее изученным ингибитором метилирования ДНК является апабеталон (Ara-betalon, RVX-208). Свойства апабеталона и других ингибиторов модификаций, способных снижать риск ССО и прогрессирование ХБП, обсуждаются в разделе «Лечение».

МикроРНК и РНК-интерференция: регуляция экспрессии генов

РНК-интерференция – процесс подавления экспрессии генов на стадии транскрипции, трансляции, а также деградации матричной РНК (мРНК) или информационной (messenger) РНК при взаимодействии с микроРНК (миРНК).

миРНК – это укороченные ферментом Dicer РНК, представляющие собой фрагменты (21–25 нуклеотидов) двухцепочечной РНК. Двухцепочечные фрагменты РНК (дуплексы) в ядре клетки подвергаются ступенчатой трансформации, экспортируются в цитоплазму и образуют белковый RISC-комплекс (RNA-induced silencing complex). Входящие в комплекс белки Argonaute раскручивают дуплекс, и одна из цепочек – ведущая цепочка (guide strand) – связывается с комплементарным участком мРНК, вызывая его деградацию или нарушение трансляции. Это основной механизм интерференции, свойственный позвоночным. Малые интерферирующие РНК (siRNA) безошибочно взаимодействуют с участком мРНК – мишенью. В то же время, миРНК не обладают таким четким взаимодействием с мишенью и могут ингибировать трансляцию многих участков мРНК со сходными последовательностями аминокислот.

К 2014 г. у человека идентифицировано 1800 миРНК, каждая из которых может иметь до 200 транскриптов, взаимодействующих с мишенью [58]. Согласно В. Lewis и соавт. [59], мишенями миРНК являются от 30 до 60% генов человека, кодирующих белки.

В геноме человека закодировано несколько тысяч миРНК, образующих обширную регуляторную сеть, задействованную в сигнальных путях и клеточных процессах [60]. Множество миРНК (miR-33, -758, -26, -46 и др.) регулируют экспрессию генов, контролирующих метаболизм липидов, включая биогенез липопротеинов и их функции [61–63].

У больных с ХБП интерферирующие РНК (инРНК) обнаружены в крови, моче, а также в полученной при биопсии почечной ткани. У пациентов с подоцитопатией миРНК модулируют

апоптоз подоцитов и интеграцию цитоскелета [64], поддерживают функцию эндотелия и мезангиальных клеток [65], регулируют трансформацию эндотелиальных клеток в мезангиальные и гипертрофию последних [66]. Например, у больных с первичным ФСГС содержание miR-193a в ткани почек повышено по сравнению со здоровыми людьми, как и у пациентов с минимальными изменениями [67] и в моче у детей, страдающих ФСГС, позволяя рассматривать miR-193a как маркер этого заболевания [68].

У больных с ХБП экспрессия miR-21 и miR-155 оказалась повышенной в мононуклеарных лейкоцитах [69], а экспрессия miR-145a снижена [70]. В публикациях из Таиланда содержание miR-21 в моче было снижено и обратно коррелировало с протеинурией и СКФ [71], но противоположные данные были получены в Испании [72]. Не совпадающие данные о содержании miR-146a и miR-26a в моче приводятся в публикациях из Японии и Америки [73].

Для больных с IgA-нефропатией повышение в сыворотке let-7b и miR-148b не только подтверждает диагноз, но и является прогностическим благоприятным маркером, так как miRНК регулирует O-гликозилирование и продукцию гипогликозилированных IgA [74].

J. Barratt и соавт. [75] считают, что дискондантность приведенных данных не позволяет использовать miRНК в качестве маркера активности и прогноза IgA- и других нефропатий.

В то же время, использование препаратов на основе коротких интерферирующих РНК (кинРНК) было одобрено FDA для лечения различных заболеваний, включая заболевания почек [76, 77]. Лечение различно при гипер- и гипокспрессии генов. Так, при гиперэкспрессии вводят анти-miRНК нуклеотиды, а при гипокспрессии следует использовать миметики miRНК, активирующие гены в целевых тканях, поскольку вводимая miRНК может активировать комплементарные последовательности в различных генах с неожиданными побочными эффектами.

Помимо гломерулярных болезней, кинРНК и miRНК-терапия с успехом применяется для лечения онкологических заболеваний, включая онкогематологические, дегенеративных заболеваний ЦНС, порфирию, гемофилию за счет ингибирования продукции антитромбина, первичную гипероксалурию I типа, глазных болезней (глаукома, передняя ишемическая оптическая нейропатия, синдром сухих глаз), облегчает течение ОПП. У больных с транстиретиновым (TTR) амилоидозом (ATTR) лечение Патисираном (коммерческое

название Onpattro) – препаратом на базе технологии РНК-интерференции не устраняет генетический дефект, но снижает образование в печени нормального и aberrантного (у больных ATTR) транстиретина, положительно влияя на нейро- и кардиопатию.

Лечение дислипидемии

Дислипидемия диагностируется практически у всех больных с гломерулярными заболеваниями вне зависимости от стадии ХБП и характеризуется при массивной протеинурии гиперхолестеринемией, снижением в циркуляции ЛВП, ЛВП-ХС и повышением в печени синтеза и содержания в крови ЛНП, ЛОНП, ЛНП-ХС, усугубляя риск ССО. У пациентов с выраженным нарушением функции почек профиль дислипидемии меняется, уровень в крови ЛВП и ЛВП-ХС снижается, но возрастает содержание триглицеридов, ЛНП и ЛОНП с повышением в ЛНП ХС с последующими атеросклеротическими нарушениями.

Статины в определенной степени корректируют липидные сдвиги и снижают у больных с ХБП риск ССО, сердечную и общую смертность. Согласно современным рекомендациям, назначение статинов показано всем больным с ХБП. Однако у пациентов на хроническом гемодиализе – самом распространенном методом ЗПТ (лечатся более 2 млн больных) – статины не улучшают жизненный прогноз. Корректирующее воздействие различных статинов на дислипидотемию подтверждено многочисленными популяционными исследованиями и данными мета-анализов [78–80], но одновременно было установлено отсутствие снижения риска неблагоприятных исходов у больных на лечении ГД. D. Nikolic и соавт. [81] проанализировали результаты применения статинов в период с 1996 г. по май 2012 г. и отобрали 16 РКИ с общим числом больных 3594 с ХБП различных стадий и сроками наблюдения. Терапия статинами сопровождалась значимым снижением общего ХС, ТГ и ХС ЛНП. Уровень ЛВП-ХС в первые 3 мес лечения повысился на 0,7 мг/дл и на 2,4 мг/дл при более длительной терапии. У диализных больных положительные сдвиги были менее значительными, нежели у пациентов с преддиализными стадиями ХБП.

У пациентов с нарушенной функцией почек в отличие от здоровых высокое содержание ХС в ЛВП не ассоциировано со снижением жесткости сонных артерий и кардиологической летальности. У диализных больных уровень ЛВП-ХС в сыворотке не коррелировал с РТХС, но усиливал окислительный и воспалительный стресс [82]. Даже розовастатин, снижающий в популяции частоту

ССО в отсутствии гиперлипидемии, не влиял на выживаемость диализных пациентов [83]. Обследовав в течение 3 лет 33 109 пациентов на хроническом ГД, М. Moradi с соавт. [84] установили, что риск повышения общей и сердечно-сосудистой смерти наблюдается при концентрации в крови ХС в ЛВП менее 30 мг/дл и более 60 мг/дл. В соответствии с современными рекомендациями, статины больным на ЗПТ могут назначаться выборочно, например, пациентам с сахарным диабетом 2 типа, больным, ранее получавшим статины и т.д.

Согласно Z. Reiner [85], от 5 до 70% больных не переносят длительного лечения статинами в основном вследствие развития миопатии с необходимостью или снижения дозы, или полной отмены препарата. В этих случаях статины в небольших дозах комбинируют с приемом эзетимиба, снижающим абсорбцию ХС в тонком кишечнике, секвестратами желчных кислот (БАДы), фибратами. Сочетание статинов и фибратов, значимо снижающих в крови уровень ТГ, опасно возникновением рабдомиолиза, а самым безопасным считается фенофибрат [86]. Фибраты повышают ЛВП-ХС в плазме больных с ХПН на 10–20%, умеренно снижают уровень ТГ и ЛНП-ХС. Н. Rubins и соавт. [87] продемонстрировали, что у больных с уремией с низкими значениями ЛВП-ХС и нормальным или повышенным содержанием ТГ в сыворотке лечение гемфибризолом увеличивало содержание ЛВП-ХС и снижало частоту коронарных событий. Воздействие фибратов осуществляется через PPARs – подсемейство нуклеарных рецепторов, действующих как транскрипционные факторы, индуцирующие экспрессию генов, которые при взаимодействии с респонсивным элементом пролифератора пероксисом кодируют ЛВП-ХС, апоА-I, апоА-II, липопротеиновую липазу, SR-B1 и ABCA1.

PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), рецептор активатора пролиферации пероксисом – ключевой регулятор катаболизма ЖК, экспрессируется в органах, где происходит катаболизм свободных ЖК: печени, почках, сердце и скелетной мускулатуре. В почках PPAR экспрессирован в проксимальных канальцах, медулярном веществе, восходящем колоне петли Генле и в меньшей степени – в клубочках и мезангии [88]. PPAR – мишень лекарственных средств не только для коррекции дислипидемии, но и лечения заболеваний почек с массивной протеинурией и развитием фиброза, включая диабетическую нефропатию и недиабетическую патологию. Пиоглитазон селективно ингибирует γ -рецепторы PPAR,

влияя на метаболизм липидов и углеводов, и в эксперименте положительно изменяет фенотип мышей с PKD1 мутацией [89]. Агонист PPAR β/δ Seladelpar у 181 пациента с дислипидемией в дозе 50 или 100 мг/сут в течение 8 нед в виде монотерапии или в сочетании с аторвастатином снижал в крови ЛНП-ХС на 18–43%, не ЛВП-ХС – на 18–41%, ТГ – на 26–30%, апоВ – на 20–38%. Переносимость препарата была хорошей, однако, отмечалось повышение в плазме PCSK9, требующее уточнения причин.

Дислипидемия, подлежащая лечению, у больных на перитониальном диализе (ПД) встречается чаще, чем у гемодиализных пациентов (78,6 и 61%), и более атерогенна с повышенным риском ССО [90]. Основными ее проявлениями являются выраженная гипертриглицеридемия, повышение в циркуляции ЛНП, нагруженных холестерином, и с увеличенной фракцией коротких плотных ЛНП (small dense LDL, sdLDL), являющейся наиболее атерогенной, а также повышенным уровнем апоВ и La.

Причинами липидных нарушений являются абсорбция декстрозы из внутрибрюшинного диализирующего раствора (ДР) с гипергликемией и закономерным увеличением синтеза инсулина и легкой степени гипоальбуминемия, обусловленная утечкой 5–10 г/сут альбумина в диализирующий раствор. Гипоальбуминемия сопровождается повышенной продукцией альбумина и ЛОНП печенью, как и при нефротическом синдроме, а свойственное уремии снижение активности липопротеиновой липазы вызывает нарушение липолиза ЛОНП с развитием гипертриглицеридемии. Одновременно у больных снижается продукция ЛВП и увеличивается их клиренс [91].

В репрезентативном РКИ SHARP [92] с участием 9270 больных с ХБП с последующим наблюдением в течение 4,5 лет было показано, что симвастатин (20 мг/сут.) в сочетании с эзетимибом (10 мг/сут) на 7% снижают у больных частоту ССО.

Дислипидемия является важнейшей причиной высокой сердечно-сосудистой и общей смертности у больных на ПД и основанием для лечения статинами. Лечение статинами рекомендуется и реципиентам почечного трансплантата с учетом антидислипидемических и плейотропных эффектов этих препаратов. А. Jardine и соавт. [93] в исследовании ALERT в течение 5–6 лет и с дальнейшим продлением еще на 2 года Holdaas [94] наблюдали более 2000 реципиентов почечного трансплантата, из которых 1050 лечились флувастатином (90 мг/сут) и 1052 получали плацебо. У

реципиентов основной группы ЛНП-ХС снизился с 4,1 до 2,5 ммоль/л, на 29% уменьшилась сердечная смертность и частота нелетальных инфарктов миокарда, но летальность от общих причин и частота отторжения в группах не различались, свидетельствуя, что статины не оказывают отрицательного влияния на трансплантат. Это подтверждено и в других исследованиях [95, 96].

В последние годы для лечения больных с неопластическими процессами, включая онкогематологию, сердечно-сосудистыми и воспалительными заболеваниями стали использовать ингибиторы эпигенетической модификации. Самым востребованным препаратом этой группы считается Апабеталон (Aprobetalon RVX-208) – небольшая молекула, взаимодействующая с бромодоменами (BRD) BET-протеинов, способных распознавать ацетилованный лизин – компонент хроматина, индуцирующий посттрансляционную модификацию через экспрессию соответствующих генов. Согласно В. Suarez-Alvarez и соавт. [97], ингибирование бромодомена BRD4 уменьшает у лабораторных животных почечный интерстициальный фиброз при односторонней перевязке мочеточника и склероз гломерулярной базальной мембраны у мышей с гломерулонефритом, вызванном инфузией ангиотензина II. Нейтрализация BRD4 при аутосомно-доминантном поликистозе почек способна тормозить увеличение объема кист [98]. Ингибирование BRD4, снижая активность факторов роста и экспрессию рецепторов, также положительно влияет и на фиброз печени у человека.

S. Wasiak и соавт. [99] в 169 пробах плазмы 8 больных с нарушенной функцией почек при протеомном анализе обнаружили 42 сигнальных протеина, ответственных за воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, кальцификацию, нарушение коагуляции и иммунитета. Через 12 ч после однократного введения апобеталона в плазме снизились уровень сигнальных протеинов и маркеров активности воспаления (хемокины, цитокины, интерлейкин-6, остеопонтин, активатор ингибитора плазминогена) и тяжесть заболевания. При post-hoc анализе у 35 больных с ХБП (исходная СКФ < 60 мл/мин) с кардиологическими осложнениями, получавших в течение 24–26 нед Апабеталон (200 мг/сут), значимо (на 14%) уменьшились активность щелочной фосфатазы, являющейся маркером ССО, кальцификация и летальность. У пациентов с ХБП повысилась на 3,4% СКФ, снизившаяся в контрольной группе за полгода на 5,8% [100]. К. Kalantar-Zadeh и соавт. [101] наблюдали 288 больных со СКФ менее 60 мл/мин. 124 пациента

в течение 20–32 мес (в среднем 27 мес) получали Апабеталон, остальные – плацебо. ССО в группе Апабеталона случались в 2 раза реже, чем у получавших плацебо 164 больных.

1-BET151 – молекула, аналогичная Апабеталону, угнетает пролиферацию макрофагов (in vitro) и развитие интерстициального фиброза у мышей с односторонним лигированием мочеточника [102]. У больных на хроническом ГД и реципиентов почечного трансплантата количество метилированных участков ДНК на фоне применения ингибиторов модификации было значимо меньше, чем у не получавших ЗПТ [103]. Таким образом, использование ингибиторов бромодоменов способно влиять на неблагоприятную эпигенетическую модификацию у больных с заболеванием почек.

Ингибиторы PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) – новый класс гиполипидемических препаратов, широко применяемый в клинической практике. PCSK9 – сериновая протеаза с порядковым номером 9, экспрессированная в основном в печени, а также в поджелудочной железе и кишечнике. Протеаза, взаимодействующая с рецепторами ЛНП на гепатоцитах, вызывает деградацию рецепторов, что повышает ЛНП-ХС в циркуляции. Ингибирование PCSK9 сохраняет рецепторы, захватывающие ЛНП-ХС, снижает ЛНП-ХС концентрацию в крови [104]. При генетических нарушениях с повышением функции PCSK9 развивается аутосомно-доминантная гиперхолестеринемия, а при снижении функции уменьшаются в крови содержание ЛНП-ХС и риск ССО [105].

Эффективными ингибиторами PCSK9 являются моноклональные антитела Evolocumab [106] и Alirocumab [107], которые с 2-недельным интервалом вводят подкожно больным с гиперхолестеринемией.

Снижает ЛНП-ХС и назначаемая перорально бемпедоевая кислота (БК), пролекарство, которое при участии ацил-СоА-синтетазы (ACSVL1) превращается в активный метаболит ETC-1002-СоА. Метаболит ингибирует аденозинтрифосфат лиазу, снижающую уровень ацил-СоА, необходимого для поддержания активности HMG-СоА. Последняя участвует в синтезе холестерина и является мишенью для статинов. Уменьшение синтеза ХС активирует печеночные рецепторы ЛНП с последующим снижением ЛНП-ХС в циркуляции.

В 40-месячном исследовании S. Nissen и соавт. [108] назначали бемпедоевую кислоту (БК) в дозе 120 мг/сут 6992 пациентам, не толерантным к статинам. 6078 участников исследования, не получавших БК, служили контролем. У лечив-

шихся испытуемых на 29% реже возникали ССО (инсульты, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда), реже возникала необходимость госпитализации, но общая и сердечная летальность не уменьшилась. Побочными явлениями были развитие подагры (в 3,5%), холелитиаза (в 2,1%), мочевиная инфекция (в 4,3%) [109].

Поскольку ASCVLI содержится в печени и отсутствует в мышцах, лечившиеся больные не страдали миопатией, но наблюдались случаи разрыва сухожилий и снижение СКФ. Не рекомендуется назначать бемпедоевую кислоту совместно со статинами и фибратами [110].

Для снижения в крови ЛНП-ХС, в том числе у больных на ЗПТ, с успехом применяются ингибиторы мРНК. Один из таких ингибиторов Инклизирин (торговое наименование *Subrala*) – короткая интерферирующая РНК (siRNA), супрессирующая продукцию PCSK9 печенью, что увеличивает экспрессию ЛНП-рецепторов на мембране гепатоцитов, снижая ЛНП-ХС в крови [111]. В трех 18-месячных РКИ (*Orion 9, 10, 11*) установлено, что к концу исследования ЛНП-ХС снизился на 38,1%, в то время как в контрольной группе – повысился на 8,2%, причем частота серьезных побочных реакций в основной и контрольной группе была примерно одинаковой. При совместном приеме Инклизирин со статинами снижение ЛНП-ХС было более выраженным (на 52,3%) в отсутствие учащения побочных реакций, в том числе у больных с ХБП с нарушенной функцией почек [112].

Печеночный X-рецептор (LXR) представляет транскрипционный фактор, регулирующий метаболизм липидов, положительно влияя на РТХС, воспаление, снижая абсорбцию ХС в ЖКТ. Его активация в макрофагах повышает РТХС, но агонисты LXR не используются для лечения дислипидемии ввиду усугубления гипертриглицеридами, вызывая липогенез и другие побочные эффекты [113]. Считают, что Инклизирин и ингибиторы PCSK9 открывают новую эру в лечении гиперхолестеринемии [114].

Ангиопоетин-подобный протеин (ANGPTL), кодируемый соответствующим геном (ANGPTL3) на хромосоме Tr31, содержит 400 аминокислот и секретируется исключительно печенью [115]. ANGPTL влияет также на метаболизм ТГ, его N-терминальный домен увеличивает содержание ТГ в циркуляции через обратимое ингибирование активности липопротеиновой липазы (ЛПЛА), повышающей клиренс содержащих ТГ хиломикрон и липопротеинов (TRL), а также формирование ремнантных и ЛПП. Ингибция ANGPTL3

снижает в крови уровень ТГ, апоВ, ЛНП-ХС и ЛВП-ХС [116, 117].

Фармакологическое ингибирование ANGPTL3 является обещающей стратегией коррекции дислипидемии.

Эвинакумаб (*Evinacumab*) – моноклональные антитела, взаимодействующие с С-терминалом фрагментом домена ANGPTL3, снижает у испытуемых с гиперхолестеринемией (1-я фаза РКИ) уровень в крови ТГ на 76% и ЛНП-ХС – на 23%, однако, эффективность лечения зависит от функциональной сохранности ЛНП-рецепторов [118].

У 44 пациентов для коррекции семейной гиперхолестеринемии использовали подкожное введение антисмыслового олигонуклеотида ANGPTL3, взаимодействующего с матричной РНК (mRNA) в дозе от 20 до 80 мг в течение 6 нед. Помимо существенной коррекции липидных сдвигов, олигонуклеотид оказывал противовоспалительное и антиангиогенное действие [119].

Мипомерсен (*Mipomersen*) – антисмысловый нуклеотид, связываясь с апоВ100 мРНК, вызывает ее деградацию. У пациентов, получающих Мипомерсен, снижается продукция ЛНП, ЛОНП и Lp(a). Препарат может использоваться у больных с умеренной дислипидемией [120, 121]. В качестве дополнительного препарат назначают гомозиготам с семейной гиперхолестеринемией. Мипомерсен ингибирует продукцию апоВ, снижая его уровень в сыворотке и ЛНП-ХС [122]. Препарат не вызывает серьезных побочных реакций, однако, при длительном применении рекомендуется мониторировать активность печеночных трансфераз.

Аполипопротеин С-III (апоС-III), синтезируемый в печени, регулирует уровень ТГ в плазме, а также является компонентом TRL (триглицериды, обогащающие липопротеины – TG rich LP), ингибирует активность ЛППЛ, захват печенью ремнантных TRL и конверсию ЛОНП в ЛНП. Воланесорсен (*Volanesorsen*) представляет антисмысловый олигонуклеотид, вызывающий деградацию печеночной апоС-III мРНК. В проведенном D. Gaudet и соавт. исследовании Воланесорсен дозозависимо снижал у больных с гипертриглицеридемией содержание в циркуляции апоС-III и на 70% уровень ТГ. В последующем положительные эффекты препарата подтверждены в РКИ COMPASS у больных с мультифакторной хиломикронемией и диабетом [123].

У больных с ХБП, наряду с традиционными факторами риска, дислипидемия в значительной степени связана с дефектами ЛВП, и коррекции этих нарушений посвящено множество исследований.

Инфузии реконструированных ЛВП использовались у больных с генетическими нарушениями, например, при болезни Танжера или дефектом ABCA1 кассетного транспортера.

Редкая болезнь Танжера (описано около 100 случаев) характеризуется отсутствием в циркуляции ЛВП, накоплением эфиров ХС в ретикуло-эндотелиальной системе с развитием гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии, периферической нейропатии, помутнением роговицы и ССО [124, 125]. Эффект от инфузии ЛВП был умеренным, а при реконструкции ЛВП следует учитывать, что максимальное воздействие ассоциировано с ЛВП небольшого размера, в то время как в циркуляции у больных с ХБП преобладают большие ЛВП [126].

Использование реконструированных апоА-I оказалось весьма затратным и в дальнейшем для восстановления функциональности ЛВП стали применять миметики апоА-I, позволяющие улучшить антиоксидантные и противовоспалительные свойства ЛВП, активировать РТХС и доставку экстрагированного ХС в печень, повысить продукцию эндотелием NO как в эксперименте, так и у больных с ХБП.

N. Vaziri и соавт. [127] к культуре эндотелия аорты человека добавляли плазму здоровых лиц и больных на гемодиализе. В плазме больных содержание ЛВП было снижено, как и их функциональность. Добавление к плазме больных 4F-миметика апоА-I предупреждало окисление ЛВП и восстанавливало другие функции ЛВП. У мышей апоА-I миметики редуцировали атеросклеротические изменения сосудов, однако, пептидные миметики, состоящие из кислот, требовали парентерального введения [128]. Методы синтеза миметиков из D-аминокислот расширили возможности их применения [129]. Существуют пептидные миметики, стимулирующие апоЕ, апоJ и другие аполипопротеины, однако, в последние годы применение миметиков в клинической практике снизилось и не упоминается в Рекомендациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липопротеины являются не только важнейшими регуляторами метаболизма липидов, доставляя ХС, ТГ, фосфолипиды и другие соединения в органы и ткани, но и обладают широким набором функций, влияющих на многие другие процессы в организме человека. Например, ЛВП посредством ABCA1 кассетного транспортера осуществляют экструдицию ХС из стенок артерий, замедляя развитие атеросклеротических нарушений, в то время как ЛНП-ХС являются фактором риска ССО.

Генетические нарушения и приобретенные заболевания, включая болезни почек, способны влиять на функциональность липопротеинов. Так, из апоА-I – основного компонента липопротеинов могут формироваться амилоидные фибриллы, а при ХБП ЛВП утрачивают анти-оксидантные и противовоспалительные способности и приобретают провоспалительный фенотип, ускоряя прогрессирование нефропатии.

Для лечения дислипидемии и предупреждения ССО повсеместно с определенным успехом применяются статины часто совместно с препаратами, уменьшающими абсорбцию холестерина в ЖКТ. Сравнительно недавно появились лекарственные средства с отличным от статинов механизмом действия. Так, бемпедоевая кислота – сериновая протеаза, не только снижает в циркуляции ЛНП-ХС, но и протеинурию у больных с ХБП, замедляя прогрессирование нефропатии.

В настоящее время для коррекции дислипидемии и лечения многих других заболеваний стали применять препараты на основе микро- и интерферирующих РНК и антисмысловые липиды, влияющие на эпигенетические нарушения. Этим препаратам в предлагаемом обзоре уделено особое внимание.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Attman P, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int Suppl* 1991;31:16–23
2. Sarnak M, Levey A, Schoolwerth A et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2151–2169. doi: 10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80
3. Moorhead J, Chan M, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982;2(8311):1309–1311. doi: 10.1016/s0140-6736(82)91513-6
4. Barr D, Russ E, Eder H. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med* 1951;11(4):480–493. doi: 10.1016/0002-9343(51)90183-0
5. Kannell W, Castelli W, Gordon T et al. Serum cholesterol, lipoprotein and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74(4):1–12. doi: 10.7326/0063-4819-74-11
6. Assmann G, Schulte H. The prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetic mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116(6):1713–1721. doi: 10.1026/0002-8703(88)90220-7
7. Gordon D, Probstfield J, Garrison R et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79(1):8–15. doi: 10.1161/01.cir.79.1.8
8. Khara A, 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. doi: 10.1056/NEJMoa1001689

9. Bauer L, Kern S, Rogacev K et al. HDL Cholesterol efflux capacity and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(2):246–247. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.054
10. Kopecky C, Ebtehaj S, Genser B et al. HDL cholesterol efflux does not predict cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(3):769–775. doi: 10.1681/ASN.2016030262
11. Wang N, Silver D, Costet P, Tall A. Specific binding of ApoA-I, enhanced cholesterol efflux, and altered plasma membrane morphology in cells expressing ABC1. *J Biol Chem* 2000;275(42):33053–33058. doi: 10.1074/jbc.M005438200
12. Von Eckardstein A, Nofer J, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(1):13–27. doi: 10.1161/01.atv.21.1.13
13. Shen W, Azhar S, Kraemer B. SP-B1: a unique multi-functional receptor for cholesterol influx and efflux. *Ann Rev Physiol* 2018;10(80):95–116. doi: 10.1146/annurev-physiol-0213170121550
14. Kopecky C, Haidinger M, Grünberger R et al. Restoration of renal function does not correct impairment of uremia HDL properties. *JASN* 2015;26(3):565–575. doi: 10.1681/ASN.2013111219
15. Kawachi K, Kataoka H, Manabe S et al. Low HDL cholesterol as predictor chronic kidney disease progression. *Heart Vessels* 2019;39(9):1440–1455. doi: 10.1007/500380-019-013-75-4
16. Li Y, Zhao M, He D et al. HDL in diabetic nephropathy has less effect in endothelial repairing than diabetes without complications. *Lipid Health Dis* 2016;15:76. doi: 10.1186/s12944-016-0246-z
17. Wang O, Ferreira D, Nelson S et al. Metabolic charectization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC Med* 2018;16(1):17. doi: 10.1186/s12916-018-1008-8
18. Lopez-Hollin J, Cantarell C, Jimeno I et al. A form of lipoprotein A-1 is found specifically in relapses of focal segmental glomerulosclerosis following transplantation. *Am J Tranpl* 2013;13(2):493–500. doi: 20.1111/j.1600-6143.2012.04335.x
19. Shen H, Xu Y, Lu J et al. Small low-dense lipoprotein cholesterol was associated with future cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrology* 2016;17:143. doi: 10.1186/s12882-016-0358-8
20. Tumor Z, Shimizu H, Enomoto A et al. Indoxyl sulfate up-regulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF-kappaB activation. *Am J Nephrol* 2010;31(5):435–441. doi: 10.1159/000299798
21. Noto H, Hara M, Karasawa K et al. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase binds to all the murine lipoproteins, conferring protection against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(5):829–835. doi: 10.1161/01.ATV.0000067701.09398.18
22. Panichi V, Maggiore U, Taccola D et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1154–1160. doi: 10.1093/ndt/gfh052
23. Bergstrom J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi A. Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* (abstract) 1995;6:573
24. Wang G, Zhang Q, Zhao X et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipid Res* 2020;19:204. doi: 10.1186/s12944_020_01382-9
25. Wang G, Dang J, Li J et al. The role of high-density lipoprotein in COVID-19. *Frontiers in pharmacology* 2021;12:720283. doi: 10.3389/fphaz.2021.720283
26. Tangirala R, Tsukamoto K, Chin S et al. Regression of atherosclerosis induced by liver-directed gene transfer of apolipoprotein A-I in mice. *Circulation* 1999;100(17):1816–1822. doi: 10.1161/01.CIR.100.17.1816
27. Moradi H, Pahl M, Elahimehr R, Vaziri N. Impaired antioxidant activity of high-density lipoprotein in chronic kidney disease. *Transl Res* 2009;153(2):77–85. doi: 10.1016/j.trsl.2008.11.007
28. Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Kamranpour N et al. HDL-inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(9):1149–1156. doi: 10.1038/sj.ki.5002491
29. Vaziri N, Moradi H, Pahl M et al. In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney Int* 2009;76(4):437–444. doi: 10.1038/ki.2009.177
30. Rubinow K, Henderson C, Robinson-Cohen C et al. Kidney function is associated with an altered protein composition of high-density lipoprotein. *Kidney Int* 2017;92(6):1526–1535. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.020
31. Kimak E, Ksiazek A, Solski J. Disturbed lipoprotein composition in non-dialyzed, hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and post-transplant patients with chronic renal failure. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(1):64–69. doi: 10.1515/CCLM.2006.013
32. Sunder-Plassmann G, Födinger M, Säemann MD. Cardiovascular disease mortality in kidney transplant recipients: no light at the end of the tunnel? *Am J Kidney Dis* 2012;59(6):754–757. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.022
33. Ortiz A, Covic A, Fliser D et al. Board of the EURECA-m Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet* 2014;383(9931):1831–1843. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60384-6
34. Oterdoom LH, de Vries AP, van Ree RM et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in renal transplant recipients versus the general population. *Transplantation* 2009;87(10):1562–1570. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a4bb80
35. Kopecky C, Haidinger M, Birner-Grünberger R et al. Restoration of renal function does not correct impairment of uremic HDL properties. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(3):565–575. doi: 10.1681/ASN.2013111219
36. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP et al. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):293–303. doi: 10.1681/ASN.2006070795
37. Annema W, Dikkers A, de Boer J et al. HDL Cholesterol efflux predicts graft failure in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(2):595–603. doi: 10.1681/ASN.2014090857
38. Honda H, Hirano T, Ueda M et al. Associations among apolipoproteins, oxidized high-density lipoprotein and cardiovascular events in patients on hemodialysis. *PLoS One* 2017;12(5):e0177980. doi: 10.1371/journal.pone.0177980
39. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995;96(6):2758–2767. doi: 10.1172/JCI118345
40. Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M et al. Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(5):934–947. doi: 10.1681/ASN.2011070668
41. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010;121(1):110–122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.836346
42. Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation* 2013;127(8):891–904. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.108753
43. Wang K, Zelnick LR, Hoofnagle AN et al. HFM Study. Alteration of HDL Protein Composition with Hemodialysis Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(8):1225–1233. doi: 10.2215/CJN.11321017
44. 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. doi: 10.1172/JCI42946
45. Boes E, Fliser D, Ritz E et al. Apolipoprotein A-IV predicts

progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):528–536. doi: 10.1681/ASN.2005070733

46. Kollerits B, Krane V, Drechsler C et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Apolipoprotein A-IV concentrations and clinical outcomes in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus—a post hoc analysis of the 4D Study. *J Intern Med* 2012;272(6):592–600. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02585.x

47. Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L et al. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2017;38(20):1597–1607. doi: 10.1093/eurheartj/ehx118

48. Schlesinger S, Sonntag SR, Lieb W, Maas R. Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2016;11(11):e0165811. doi: 10.1371/journal.pone.0165811

49. Zhou LL, Hou FF, Wang GB et al. Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms. *Kidney Int* 2009;76(11):1148–1160. doi: 10.1038/ki.2009.322

50. Waddington CH. Basic ideas of biology. Moscow, Mir, 1970, p. 11–38

51. Susztak K. Understanding the epigenetic syntax for the genetic alphabet in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(1):10–17. doi: 10.1681/ASN.2013050461

52. Reddy MA, Natarajan R. Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2015;88(2):250–261. doi: 10.1038/ki.2015.148

53. Au-Yeung KK, Woo CW, Sung FL et al. Hyperhomocysteinemia activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells via oxidative stress. *Circ Res* 2004;94(1):28–36. doi: 10.1161/01.RES.0000108264.67601.2C

54. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation* 2011;123(16):1763–1770. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000588

55. Wing MR, Devaney JM, Joffe MM et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. DNA methylation profile associated with rapid decline in kidney function: findings from the CRIC study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(4):864–872. doi: 10.1093/ndt/gft537

56. Bomsztyk K, Denisenko O. Epigenetic alterations in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2013;33(4):327–340. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.05.005

57. Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy-emerging epigenetic mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(9):517–530. doi: 10.1038/nrneph.2014.116

58. Baek D, Villén J, Shin C et al. The impact of microRNAs on protein output. *Nature* 2008;455(7209):64–71. doi: 10.1038/nature07242

59. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005;120(1):15–20. doi: 10.1016/j.cell.2004.12.035

60. John B, Enright AJ, Aravin A et al. Human microRNA targets. *PLoS Biol* 2004;2(11):e363. doi: 10.1371/journal.pbio.0020363

61. Fernández-Hernando C, Suárez Y, Rayner KJ, Moore KJ. MicroRNAs in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2011;22(2):86–92. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283428d9d

62. Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ et al. miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity. *EMBO Mol Med* 2012;4(9):882–895. doi: 10.1002/emmm.201201228

63. Canfrán-Duque A, Ramírez CM, Goedeke L et al. microRNAs and HDL life cycle. *Cardiovasc Res* 2014;103(3):414–422. doi: 10.1093/cvr/cvu140

64. Trionfini P, Benigni A. MicroRNAs as master regulators of glomerular function in Health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(6):1686–1696. doi: 10.1681/ASN.2016101117

65. Bhatt K, Mi QS, Dong Z. microRNAs in kidneys: biogenesis,

regulation, and pathophysiological roles. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(3):F602–610. doi: 10.1152/ajprenal.00727.2010

66. Kato M, Park JT, Natarajan R. MicroRNAs and the glomerulus. *Exp Cell Res* 2012;318(9):993–1000. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.034

67. Gebeshuber CA, Kornauth C, Dong L et al. Focal segmental glomerulosclerosis is induced by microRNA-193a and its downregulation of WT1. *Nat Med* 2013;19(4):481–487. doi: 10.1038/nm.3142

68. Huang Z, Zhang Y, Zhou J, Zhang Y. Urinary exosomal miR-193a can be a potential biomarker for the diagnosis of primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Biomed Res Int* 2017;7298160. doi: 10.1155/2017/7298160

69. Khoshmirsafa M, Kianmehr N, Falak R et al. Elevated expression of miR-21 and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells as potential biomarkers for lupus nephritis. *Int J Rheum Dis* 2019;22(3):458–467. doi: 10.1111/1756-185X.13410

70. Hashad DI, Abdelmagid MH, Elsherif SH. microRNA146a expression in lupus patients with and without renal complications. *J Clin Lab Anal* 2012;26(1):35–40. doi: 10.1002/jcla.20501

71. Tangtanatakul P, Klinchanhom S, Sodsai P et al. Down-regulation of let-7a and miR-21 in urine exosomes from lupus nephritis patients during disease flare. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019;37(4):189–197. doi: 10.12932/AP-130318-0280

72. Solé C, Moliné T, Vidal M et al. An exosomal urinary miRNA signature for early diagnosis of renal fibrosis in lupus nephritis. *Cells* 2019;8(8):773. doi: 10.3390/cells8080773

73. Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Horino T et al. Decreased miR-26a expression correlates with the progression of podocyte injury in autoimmune glomerulonephritis. *PLoS One* 2014;9(10):e110383. doi: 10.1371/journal.pone.0110383

74. Kouri NM, Stangou M, Lioulios G et al. Serum levels of miR-148b and Let-7b at diagnosis may have important impact in the response to treatment and long-term outcome in IgA nephropathy. *J Clin Med* 2021;10(9):1987. doi: 10.3390/jcm10091987

75. Barratt J, Pawluczyk I, Selvaschandani H. Clinical application of microRNAs in glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2022;gfac230. doi: 10.1093/ndt/gfac230

76. Setten RL, Rossi JJ, Han SP. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18(6):421–446. doi: 10.1038/s41573-019-0017-4

77. Machin N, Ragni MV. An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B. *J Blood Med* 2018;9:135–140. doi: 10.2147/JBM.S159297

78. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1448–1454. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.072

79. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395–1407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177

80. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181–2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3

81. Nikolic D, Nikfar S, Salari P. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Effects of statins on lipid profile in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2013;29(5):435–451. doi: 10.1185/03007995.2013.779237

82. Annema W, von Eckardstein A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implications for diagnostics and therapy. *Transl Res* 2016;173:30–57. doi: 10.1016/j.trsl.2016.02.008

83. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195–2207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646

84. Moradi H, Streja E, Kashyap ML et al. Elevated high-

- density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(8):1554–1562. doi: 10.1093/ndt/gfu022
85. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(10):1057–1066. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.009
86. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrates therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):3C–18C. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.016
87. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(6):410–418. doi: 10.1056/NEJM199908053410604
88. Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(11):2801–2815. doi: 10.1097/O1.ASN.0000139067.83419.46
89. Muto S, Aiba A, Saito Y et al. Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet* 2002;11(15):1731–1742. doi: 10.1093/hmg/11.15.1731
90. Prichard S. Management of hyperlipidemia in patients on peritoneal dialysis: current approaches. *Kidney Int Suppl* 2006;103:S115–S117. doi: 10.1038/sj.ki.5001926
91. Heimbürger O. Statins and lipid-lowering strategies in PD. In book *Peritoneal Dialysis*. Ed. C Ronco, M Rosner, C Crepaldi. Karger, Vicenza. 2012, 178, 106–110. doi: 10.1159/000337828
92. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160(5):785–794. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012
93. Jardine A, Holdaas H, Fellström B et al. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant* 2004;4(6):988–995. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00445.x
94. Holdaas H, Fellström B, Cole E et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5(12):2929–2936. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01105.x
95. Mach F, Ray K, Wiklund O et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39(27):2526–2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182
96. Filler G, Taheri S, McIntyre C et al. Chronic kidney disease stage affects small, dense low-density lipoprotein but not glycated low-density lipoprotein in younger chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin Kidney J* 2018;11(3):383–388. doi: 10.1093/ckj/sfx115
97. Suarez-Alvarez B, Morgado-Pascual JL, Rayego-Mateos S et al. Inhibition of bromodomain and extraterminal domain family proteins ameliorates experimental renal damage. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):504–519. doi: 10.1681/ASN.2015080910
98. Zhou X, Fan LX, Peters DJ et al. Therapeutic targeting of BET bromodomain protein, Brd4, delays cyst growth in ADPKD. *Hum Mol Genet* 2015;24(14):3982–3993. doi: 10.1093/hmg/ddv136
99. Wasiak S, Tsujikawa LM, Halliday C et al. Benefit of Apabetalone on Plasma Proteins in Renal Disease. *Kidney Int Rep* 2017;3(3):711–721. doi: 10.1016/j.ekir.2017.12.001
100. Kulikowski E, Halliday C, Johansson J et al. Apabetalone mediated epigenetic modulation is associated with favorable kidney function and alkaline phosphatase profile in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(2):449–457. doi: 10.1159/000488257
101. Kalantar-Zadeh K, Schwartz GG, Nicholls SJ et al. BETonMACE Investigators. Effect of apabetalone on cardiovascular events in diabetes, ckd, and recent acute coronary syndrome: results from the BETonMACE randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(5):705–716. doi: 10.2215/CJN.16751020
102. Xiong C, Masucci MV, Zhou X et al. Pharmacological targeting of BET proteins inhibits renal fibroblast activation and alleviates renal fibrosis. *Oncotarget* 2016;7(43):69291–69308. doi: 10.18632/oncotarget.12498
103. Witaszp A, Luttrupp K, Qureshi AR et al. Longitudinal genome-wide DNA methylation changes in response to kidney failure replacement therapy. *Sci Rep* 2022;12(1):470. doi: 10.1038/s41598-021-04321-5
104. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1500–1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858
105. Leren T. Mutations in the PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2004;65(5):419–422. doi: 10.1111/j.0009-9163.2004.0238.x
106. Kosmas C, Arjona C, DeJesus E et al. Alirocumab in the treatment of hypercholesterolemia. *Clin Med Rev Ther* 2017;9(1):1–5. doi: 10.1177/117925817690768
107. Kosmas C, Pantou D, Sourlas A et al. New and emerging lipid-modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Drugs Context* 2021;10:2021-8-3, doi: 10.7573/dic.2021-8-3
108. Nissen S, Lincoff M, Brennan D et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023;388(15):1353–1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024
109. Cicero A, Pontremoli R, Fogacci F et al. Effect of Bempedoic acid on serum uric acid and related outcomes: a systematic review and meta-analysis of the available phase 2 and phase 3 clinical studies. *Drug Saf* 2020;43(8):727–736. doi: 10.1007/s40264-020-00931-6
110. Keaney J. Bempedoic Acid and the prevention of cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2023;388(15):1427–1430. doi: 10.1056/NEJMe2300793
111. Ray K, Wright R, Kallend D et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387
112. Dyrbus K, Gašior M, Penson P et al. Inclisiran-new hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol* 2020;14(1):16–27. doi: 10.1016/j.jacl.2019.11.001
113. Baranowski M. Biological role of liver X receptors. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 Suppl 7:31–55
114. German C, Shapiro M. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs* 2020;34(1):1–9. doi: 10.1007/s40259-019-00399-6
115. Kersten S. Angiopoietin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(12):731–739. doi: 10.1038/nrendo.2017.119
116. Biterova E, Esmaeeli M, Alanen H et al. Structures of Angptl3 and Angptl4, modulators of triglyceride levels and coronary artery disease. *Sci Rep* 2018;8(1):6752. doi: 10.1038/s41598-018-25237-7
117. Li N, Wang X, Xu Y et al. Identification of a novel liver x receptor agonist that regulates the expression of key cholesterol homeostasis genes with distinct pharmacological characteristics. *Mol Pharmacol* 2017;91(4):264–276. doi: 10.1124/mol.116.105213
118. Kersten S. Bypassing the LDL receptor in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383(8):775–776. doi: 10.1056/NEJMe2023520
119. Graham M, Lee R, Brandt T et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017;377(3):222–232. doi: 10.1056/NEJMoa1701329
120. Nurmohamed N, Dallinga-Thie G, Stroes L et al. Targeting apoC-III and ANGPTL3 in the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;18(6):355–361. doi: 10.1080/14779072.2020.1768848
121. Akdim E, Visser M, Tribble D et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010;105(10):1413–1419. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.003
122. Vuorio A, Tikkanen M, Kovanen P. Inhibition of hepatic mi-

croosomal triglyceride transfer protein – a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:263–270. doi: 10.2147/VHRM.S36641

123. Gouni-Berthold I, Alexander V, Yang O et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(5):264–275. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00046-2

124. Bodzioch M, Orsó E, Klucken J et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999;22(4):347–351. doi: 10.1038/11914

125. Rust S, Rosier M, Funke H et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999;22(4):352–355. doi: 10.1038/11921

126. Du XM, Kim MJ, Hou L et al. HDL particle size is a critical determinant of ABCA1-mediated macrophage cellular cholesterol export. *Circ Res* 2015;116(7):1133–1142. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305485

127. Vaziri N, Moradi H, Pahl M et al. In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney Int* 2009;76(4):437–444. doi: 10.1038/ki.2009.177

128. Navab M, Anantharamaiah G, Garber H et al. Oral administration of an apoA-I mimetic peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation* 2002;105(3):290–292. doi: 10.1161/hc0302.103711

129. Navab M, Ruchala P, Waring A et al. A novel method for oral delivery of apolipoprotein mimetic peptides synthesized

from all L-amino acids. *J Lipid Res*, 2009, 50(8), 1538–1547. doi: 10.1194/jlr.M800539-JLR200

Сведения об авторе:

Проф. Ермоленко Валентин Михайлович, д-р мед. наук 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, кафедра нефрологии и гемодиализа. E-mail: v.m.ermolenko@gmail.com. ORCID: 0009-0001-5725-0241

About the author:

Prof. Valentin M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci 123242, Russia, Moscow, 2/1 Barrikadnaya Str., bid. 1. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Department of Nephrology and Hemodialysis, e-mail: v.m.ermolenko@gmail.com. ORCID: 0009-0001-5725-0241

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Author declare no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 20.11.2023;
одобрена после рецензирования 28.12.2023;
принята к публикации 19.01.2024
The article was submitted 20.11.2023;
approved after reviewing 28.12.2023;
accepted for publication 19.01.2024