



© Н. Н. Смирнова, Н. Б. Куприенко, С. А. Уразгильдеева, 2023
УДК 616.1-02 : 577.125.3
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-69-76

Н. Н. Смирнова^{1*}, Н. Б. Куприенко¹, С. А. Уразгильдеева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ: МЕТАБОЛИЗМ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. ЧАСТЬ 1

Поступила в редакцию 21.02.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

Резюме

Высокий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в плазме крови традиционно считался антиатерогенным фактором, однако эта точка зрения не всегда подтверждается данными эпидемиологических и генетических исследований. Значительно большее значение имеют функции липопротеинов, основная из которых — осуществление обратного тока холестерина (ОТХ) из клеток в печень. В первой части обзора приведена последовательность перемещения холестерина в составе ЛВП, показана значимость каждого звена этой цепи для развития атеросклероза; приведены основные методы определения ОТХ. Во второй части будут рассмотрены изменения структуры и функции ЛВП, играющие важную роль в патогенезе ряда хронических заболеваний, так или иначе стимулирующих развитие атеросклероза.

Ключевые слова: липопротеины высокой плотности, обратный ток холестерина, атеросклероз

Для цитирования: Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б., Уразгильдеева С. А. Липопротеины высокой плотности: метаболизм, биологические функции и риск сердечно-сосудистой патологии. Часть 1. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(2):69–76. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-69-76.

* **Автор для связи:** Наталья Николаевна Смирнова, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru.

Natalia N. Smirnova^{1*}, Natalia B. Kuprienko¹, Soreiia A. Urazgildeeva²

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

HIGH DENSITY LIPOPROTEINS: METABOLISM, BIOLOGICAL FUNCTIONS AND RISK OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY. PART 1

Received 21.02.2023; accepted 13.09.2023

Summary

High levels of high-density lipoproteins (HDL) in blood plasma have traditionally been considered an anti-atherogenic factor, but this opinion is not always supported by epidemiological and genetic studies. The functions of lipoproteins are of much greater importance, the main of which is the implementation of the reverse cholesterol transport (RCT) from cells to the liver. The part 1 of the review presents the sequence of passage of cholesterol in HDL, shows the importance of each link in this chain for the development of atherosclerosis; the main methods for determining RCT are given. Changes in the structure and function of HDL, which play the important role in the pathogenesis of a number of chronic diseases that in one way or another stimulate the development of atherosclerosis, are considered in part 2 of the review.

Keywords: high density lipoproteins, reverse cholesterol transport, atherosclerosis

For citation: Smirnova N. N., Kuprienko N. B., Urazgildeeva S. A. High Density Lipoproteins: Metabolism, Biological Functions and Risk of cardiovascular pathology. Part 1. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(2):69–76. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-69-76.

* **Corresponding author:** Natalia N. Smirnova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Ключом к эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), патогенетически связанных с атеросклерозом, является понимание сложной транспортной системы липопротеинов в организме. Традиционно считается, что холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) — «хороший» холестерин (ХС) и высокий уровень ЛВП в плазме гарантируют снижение сердечно-сосудистого риска. Однако в настоящее время связь между уровнем ЛВП в плазме и риском развития ССЗ и смертностью пересматривается. Выявленная первоначально во Фремингемском исследовании связь между ЛВП и риском ССЗ [1] оказалась чрезвычайно сложной из-за множества функций ЛВП. Частицы ЛВП обладают несколькими потенциально антиатерогенными свойствами, включая антиоксидантные, противовоспалительные и антитромботические [2]. С другой стороны, Framingham Offspring Study продемонстрировало, что изолированный низкий уровень ХС-ЛВП не ассоциировался с повышением риска, если уровни ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и триглицеридов (ТГ) остаются нормальными. Более того, недавние сообщения показали, что чрезвычайно высокий уровень ХС-ЛВП был связан с увеличением, а не снижением смертности [3]. В настоящее время большое внимание уделяется оценке тех или иных функций ЛВП. Опубликована серия работ, доказывающих независимость между уровнем ЛВП в плазме и их функцией [4–6].

ОТТОК КЛЕТОЧНОГО ХОЛЕСТЕРИНА (ОБРАТНЫЙ ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРИНА)

ЛВП — плазменные белково-липидные комплексы, содержащие в качестве белковой составляющей апопротеины группы А. В основном апопротеины ЛВП представлены апоА-I (около 70 %), несколько меньше — апоА-II (примерно 20 %), только 10 % приходится на другие апобелки (апоЕ, апоА-IV, апоА-V, апоJ, апоС-I, апоС-II и апоС-III). В составе ЛВП сравнительно большое количество ХС (до 25 %) и очень мало ТГ (около 5 %) [7]. Структура ЛВП неоднородна; частицы различаются соотношением белков и липидов, размером (от <7 до >14 нм), формой, зарядом. Гетерогенность ЛВП является результатом действия нескольких факторов, участвующих в сборке и ремоделировании этих частиц в плазме. В их числе АТФ-связывающий кассетный переносчик А1 (АВСА1), лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), белок-переносчик эфира холестерина (СЕТР), печеночная липаза, белок-переносчик фосфолипидов, эндотелиальная липаза и скевенджер-рецептор класса В типа I (SR-BI). Биогенез ЛВП начинается с синтеза в клетках печени и кишечника молекул апоА-I, не связанного с молекулами липидов (делипидированного). Присоединение к этим белковым

молекулам свободного ХС и фосфолипидов (ФЛ) осуществляется при участии АВСА1 [8].

Поскольку большинство типов клеток не способны катаболизировать ХС, для поддержания его гомеостаза необходим обратный транспорт холестерина (ОТХ), представляющий собой процесс перемещения ХС из внепеченочных тканей обратно в печень. ОТХ состоит из следующих этапов: 1) отток ХС из периферических тканей в плазму; 2) ЛХАТ-опосредованная этерификация ХС и ремоделирование частиц ЛВП; 3) прямой путь доставки ХС-ЛВП в печень; 4) непрямой путь доставки ХС-ЛВП в печень посредством СЕТР-опосредованного переноса [9].

Отток ХС из клеток в сыворотку является начальным этапом пути ОТХ, ключевыми медиаторами которого являются липопротеины, содержащие апоА-I, то есть ЛВП, в то время как липопротеины, содержащие апоВ (преимущественно ЛНП) участвуют в доставке липидов. Считается, что ЛВП разного состава участвуют в различных путях оттока клеточного ХС [10]. Отток ХС из клеток зависит от его содержания в макрофагах, экспрессии различных переносчиков ХС из макрофагов, которые опосредуют отток, а также от особенностей ЛВП, выступающих в качестве внеклеточных акцепторов, в основном с точки зрения липидного и белкового состава, а также размера частиц [11, 12]. Именно способность осуществлять ОТХ (Cholesterol Removal Capacity) определяет основное антиатерогенное действие ЛВП: предотвращение образования атеросклеротических бляшек и прогрессирования атеросклероза за счет удаления ХС из артериальной стенки [13].

На первом этапе ХС перемещается из артериальных макрофагов в ЛВП, циркулирующие в плазме. Этот этап ограничивает скорость всего процесса ОТХ, и он играет ключевую роль в поддержании гомеостаза внутриклеточного ХС, что имеет решающее значение для функции и жизнеспособности макрофагов. Избыток свободного ХС (СХ) токсичен для клеток, и это может быть очень важным отрицательным фактором, тем более что большинство периферических клеток и тканей (кроме клеток стероидогенных органов) не способны катаболизировать ХС. Макрофаги защищают себя от накопления СХ, либо превращая его в сложные эфиры ХС (ЭХ) для внутриклеточного хранения, либо выводя его к внеклеточным акцепторам, таким как ЛВП. Обогащенные ХС макрофаги могут высвободить его 4 независимыми путями, включая водную диффузию, посредством SR-BI, АВСА1 и АВСГ1.

Важную роль в биогенезе ЛВП играет кассетный транспортер АВСА1, обеспечивающий *однонаправленный* экспорт ХС и ФЛ в свободный от липидов апоАI (основной структурный белок ЛВП). Это запускает процесс образования ЛВП [14]. АВСА1 принадлежит к семейству АТФ-связыва-

ющих кассетных транспортеров, которое состоит из 49 членов, разделенных на 7 подсемейств, от А до G; все они используют АТФ в качестве источника энергии [15]. Кассетный транспортер ABCA1 был обнаружен в 1999 г. у пациентов с болезнью острова Танжер — редким заболеванием, характеризующимся резким снижением концентрации ЛВП в плазме, накоплением пенистых клеток в различных тканях, периферической невропатией и умеренным усилением атеросклероза. Было установлено, что за это заболевание у человека ответственны несколько мутаций в гене *ABCA1*, контролирующего перенос ХС и ФЛ на апоА-I. При этом в структуре ЛВП образуются пре-β-мигрирующие частицы. Регуляции транскрипции гена *ABCA1* способствуют циклический аденозин-монофосфат (цАМФ) и ингибиторы фосфодиэстеразы-4, которые стимулируют транскрипцию гена [16]. Нарушение активности ABCA1 из-за аномальных вариаций в гене *ABCA1* влечет за собой низкую нагрузку апоА-1 липидами, что ускоряет его выведение с мочой и, в конечном итоге, предотвращает образование ЛВП. Эпидемиологические исследования показали, что генетические вариации в гене *ABCA1* связаны с повышенным риском ССЗ независимо от уровня ХС-ЛВП в плазме. R. Frikke-Schmidt (2011) представил данные об ассоциации между распространенными однонуклеотидными полиморфизмами в гене *ABCA1* и риском заболеваний и смертности от ССЗ [17].

Кассетный транспортер ABCG1 представляет собой мембранный полутранспортер, который отвечает за связывание и гидролиз АТФ. Белок ABCG1 экспрессируется во многих типах клеток, таких как макрофаги, нейроны, астроциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также в клетках печени, кишечника, почек, селезенки, легких и мозга [18]. В отличие от ABCA1, ABCG1 способствует поступлению ХС главным образом в зрелые ЛВП. В связи с этим представляется, что транспортеры ABCA1 и ABCG1 могут действовать последовательно: ABCA1 способствует оттоку ХС и ФЛ к апоА-I или пре-β-мигрирующим ЛВП, что приводит к образованию дисковидных ЛВП, нагруженных липидами, которые, в свою очередь, осуществляют отток ХС с помощью ABCG1. Активность ABCG1 частично неспецифична, так как он может способствовать оттоку ХС не только в ЛВП, но и в ЛНП и фосфолипидные везикулы [19]. ABCG1, по-видимому, играет роль в некоторых нарушениях обмена веществ, включая диабет, резистентность к инсулину и ожирение, хотя результаты исследований на мышах и людях все еще противоречивы [20].

Сквенджер-рецепторы SR-BI и транспортер ABCG1 способствуют созреванию ЛВП. SR-BI опосредует двусторонний обмен ХС [21]. ЭХ захватываются или непосредственно печеночными клетками посредством SR-B1 или СЕТР, который

осуществляет их перенос на апоВ-содержащие ЛНП. ABCG1 способствует транспорту СХ изнутри клетки к плазматической мембране. ХС, перемещаемый ABCG1 в клеточную мембрану, экспортируется в ЛВП посредством водной диффузии. На последующих этапах ОТХ ЛВП, обогащенные ХС, могут подвергаться ремоделированию по размеру и составу за счет активности 2 ферментов: ЛХАТ и СЕТР.

ЛХАТ, синтезируемый в печени, является единственным ферментом, способным этерифицировать СХ ЛВП до этерифицированного, превращая зарождающиеся дисковидные частицы в сферические ЛВП. Этерифицируя ХС ЛВП, фермент ЛХАТ помогает поддерживать градиент неэтерифицированного ХС между клеточной мембраной и внеклеточными акцепторами, определяя постоянный поток ХС от периферии к циркулирующим липопротеинам и избегая обратного захвата ХС клетками. Несмотря на его центральную роль в ремоделировании и созревании ЛВП, роль ЛХАТ в патогенезе атеросклероза все еще обсуждается. Существующие данные противоречивы, но явно поддерживают идею о том, что снижение концентрации и активности ЛХАТ, несмотря на снижение уровня ЛВП, не связано с патогенезом атеросклероза [22]. В частности, исследование, проведенное группой L. Calabresi (2009), показало, что сыворотка пациентов с дефицитом ЛХАТ демонстрирует повышенную ABCA1-опосредованную способность увеличивать отток ХС по сравнению с контрольными субъектами из-за высоких уровней пре-β-ЛВП [23]. Зрелые частицы ЛВП могут ремоделироваться в более мелкие частицы с высвобождением апоА под действием печеночной липазы, эндотелиальной липазы и фосфолипиды А2, которые гидролизуют ТГ и ФЛ в составе ЛВП [24–26].

Вторым ферментом, играющим ключевую роль в ОТХ, является СЕТР. Этот фермент представляет собой гидрофобный гликопротеин, в основном вырабатываемый печенью, циркулирующий в плазме и в значительной степени связанный с ЛВП. Он способствует переносу ЭХ от антиатерогенных ЛВП к проатерогенным липопротеинам, содержащим апоВ, в обмен на ТГ. Исследования на людях в целом подтверждают идею о том, что дефицит СЕТР, связанный с повышенным уровнем ЛВП и апоА-I, является антиатерогенным. Эта гипотеза проложила путь к разработке ингибиторов СЕТР в качестве возможной стратегии повышения уровня ЛВП у людей, уменьшения прогрессирования атеросклероза и лечения ССЗ. В исследованиях на людях ингибирование СЕТР действительно вызвало увеличение уровня ЛВП вместе со снижением не-ЛВП. При этом только 4-й препарат этого класса Энацетрапид показал способность снижать риск повторных сердечно-сосудистых событий (коронарная смерть, инфаркт миокарда, коронарная

реваскуляризация) на 20 % по сравнению с плацебо в клиническом исследовании REVEAL [27, 28]. Весьма перспективным представляется и новый препарат этого класса Обицетрапиб, обеспечивший не только значимое повышение уровня ХС-ЛВП, но и снижение уровня ХС-ЛНП на 45,3 % в исследовании TULIP. В настоящее время инициирована целая серия клинических исследований этого препарата у различных категорий больных, в том числе для оценки влияния на сердечно-сосудистые исходы [29].

На следующем этапе ОТХ свободный и эстерифицированный ХС поступает из ЛВП в гепатоциты при участии SR-BI. ЛВП, освободившиеся от основного количества ХС, могут рециркулироваться [30]. После поглощения печенью ХС может выводиться в желчь в виде нейтральных стеролов через транспортеры ABCG5/ABCG8 или через ABCA1, после преобразования в желчные кислоты, и удаляться с фекалиями. В течение многих лет гепатобилиарный путь считался единственным путем экскреции ХС. В последние годы был открыт другой метаболический путь — трансинтестинальная экскреция; по этому пути ХС поступает непосредственно из плазмы в просвет кишечника и заметно способствует экскреции нейтральных стеролов с фекалиями [31].

SR-BI экспрессируется во многих типах клеток, включая клетки кишечника, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, кератиноциты, адипоциты, клетки плаценты. SR-BI способствует двустороннему потоку СХ между клетками и зрелыми частицами ЛВП; направление потока зависит от градиента концентрации ХС. Несколько исследований на моделях мышей показали, что сверхэкспрессия SR-BI в печени замедляет развитие атеросклероза, тогда как частичная или полная потеря SR-BI стимулирует ускоренное развитие патологии. Помимо роли в оттоке ХС, SR-BI проявляет свою антиатерогенную активность, регулируя воспаление макрофагов посредством активации сигнального пути Akt (протеинкиназа B) и подавления нуклеарного фактора транскрипции NF- κ B после взаимодействия с ЛВП [32].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛВП

Анализ ряда проспективных и кросс-секционных исследований, посвященных функции ЛВП, показал, что повышенная способность ЛВП осуществлять ОТХ, а также антиоксидантные и противовоспалительные свойства, присущие этому классу липопротеинов, были связаны с более низким риском ССЗ. Однако, учитывая неоднородность исследований и свидетельства предвзятости публикаций, авторы обзора призывают к осторожности в их интерпретации и подчеркивают необходимость проведения более крупных проспективных исследований со стандартизированными анализами и конкретными результатами [33].

Неоднозначны и результаты клинических исследований фармакологических вмешательств, направленных на повышение уровня ХС-ЛВП. Испытания, связанные с лечением никотиновой кислотой, ингибиторами СЕТР Эвацетрапибом и Далцетрапибом, не продемонстрировали клинической пользы, несмотря на увеличение ХС-ЛВП [34–36]. Более обнадеживающими являются результаты исследований Энацетрапиба и Обицетрапиба, которые помимо повышения ХС-ЛВП значимо снижают уровень ХС-ЛНП [28, 29].

Генетические исследования показали, что ни редкие, ни распространенные генетические варианты, приводящие к изменению уровня ХС-ЛВП, не имеют сильной связи с ССЗ [37]. Эти результаты укрепили представление о том, что уровень ХС-ЛВП не является ни надлежащим предиктором риска ССЗ, ни подходящей терапевтической целью. Принимая во внимание растущее количество доказательств, подчеркивающих лучшую прогностическую значимость потенциала ЛВП для реализации ОТХ, а не уровней ХС-ЛВП, были предприняты значительные усилия для разработки методов измерений этого параметра при различных состояниях, связанных с риском ССЗ [38].

Описанию методов измерения способности ЛВП осуществлять ОТХ посвящен подробный обзор, опубликованный в 2019 г. Ryuji Toh [3]. На сегодняшний день существует несколько ограничений для внедрения этого маркера в клиническую практику. Во-первых, метод предполагает использование радиоактивной метки и культивирование клеток, и эти процедуры требуют много времени. Во-вторых, процедуры измерения ОТХ не стандартизированы, что затрудняет сравнение результатов различных исследований. Существуют различные системы определения ОТХ. Поскольку процедура ультрацентрифугирования для выделения ЛВП требует нескольких дней, в большинстве сообщений в качестве акцептора ХС использовалась сыворотка, обедненная апоВ. Однако такая сыворотка содержит не только ЛВП и апоА1, но и другие компоненты, такие как альбумин, которые могут принимать ХС, высвобождаемый из макрофагов. Более того, состав ЛВП и/или распределение по размеру входящих в него частиц могут варьировать в зависимости от методов удаления [39]. Для измерения ОТХ на разных этапах оттока используются несколько донорских клеток. Клетки гепатомы крыс Fu5AH, которые экспрессируют высокие уровни SR-BI, но лишены функционального ABCA1, используются для оценки SR-BI-опосредованного [40]. Мышиные макрофагальные клетки J774 экспрессируют низкие уровни SR-BI, и стимуляция циклическим аденозин-монофосфатом (цАМФ) может усиливать экспрессию ABCA1 [41]. В качестве альтернативы радиоактивной метке для измерений ОТХ можно использовать ХС с флуоресцентной меткой. Сообщалось, что фракци-

онная скорость оттока, полученная с BODIPY-холестерином, была выше, чем у меченного тритием ХС [42]. 3 ограничение заключается в том, что статус доноров эндогенного ХС не будет учитываться в анализах ОТХ *in vitro*. В различных условиях клеточная функция макрофагов *in vivo* меняется.

Для преодоления этих ограничений Ryuji Toh et al. (2017) предложил «простую, высокопроизводительную, бесклеточную систему анализа» для оценки способности поглощения холестерина (СПХ) в качестве новой концепции функциональности ЛВП [43]. Суть этой системы в следующем: после удаления апоВ сыворотку инкубируют с флуоресцентно-меченым ХС, ЛВП захватывают специфическими антителами к апоА1, нанесенными на микропланшет, а затем измеряют количество меченого ХС в ЛВП с помощью планшет-ридера. Эта система анализа не требует радиоактивной маркировки и культивирования клеток, а процедуры просты и занимают короткое время. Более того, применение антител против апоА1 позволяет специфически оценить способность ЛВП акцептировать ХС. Авторы доказали, что СПХ обратно коррелирует с потребностью в реваскуляризации из-за рецидива коронарных поражений у пациентов с оптимальным контролем уровня ХС-ЛНП. Многофакторный анализ с поправкой на традиционные коронарные факторы риска показал, что только СПХ оставался значимым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛВП остаются главным компонентом липидограммы, защищающим от атеросклероза. Однако их количество в циркуляции не может считаться достоверным маркером протекции, более значимыми представляются изменения структуры и функции ЛВП, прежде всего ОТХ. Предлагаемые методы определения функции липопротеинов пока не применимы в рутинной клинической практике, т. к. отсутствуют единые методики, не выработаны референсные значения для разного возраста и пола.

Во второй части обзора будут рассмотрены изменения структуры и функции ЛВП, играющие важную роль в патогенезе ряда хронических заболеваний, так или иначе стимулирующих развитие атеросклероза.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson P. W., Garrison R. J., Castelli W. P., Feinleib M., McNamara P. M., Kannel W. B. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: Role of lipoprotein cholesterol // *Am. J. Cardiol.* – 1980. – Vol. 46. – P. 649–654. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90516-0.
2. Karathanasis S. K., Freeman L. A., Gordon S. M., Remaley A. T. The changing face of HDL and the best way to measure it // *Clin. Chem.* – 2017. – Vol. 63. – P. 196–210. DOI: 10.1373/clinchem.2016.257725.
3. Toh R. Assessment of HDL cholesterol removal capacity: toward clinical application // *J Atheroscler Thromb.* – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 111–120. DOI: 10.5551/jat.RV17028.
4. Agarwala A. P., Rodrigues A., Risman M., McCoy M., Trindade K. et al. High-Density Lipoprotein (HDL) phospholipid content and cholesterol efflux capacity are reduced in patients with very high HDL cholesterol and coronary disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 1515–1519. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305504.
5. Ko D. T., Alter D. A., Guo H., Koh M., Lau G. et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 2073–2083. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.038.
6. Josefs T., Wouters K., Tietge U. J. F., Annema W., Dullaart R. P. F. et al. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity is not associated with atherosclerosis and prevalence of cardiovascular outcome: The CODAM study // *J. Clin. Lipidol.* – 2020. – Vol. 14. – P. 122–132.e4. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.10.012.
7. Asztalos B. F., Schaefer E. J. HDL in atherosclerosis: actor or bystander? // *Atheroscler. Suppl.* – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 21–9. DOI: 10.1016/s1567-5688(03)00006-0.
8. Перова Н. В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Часть I. Липопротеины высокой плотности: структура, состав, физико-химические и физиологические ангиатерогенные свойства, их механизмы и маркеры (обзор литературы) // *Профилактическая медицина.* – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 47–54. DOI: 10.17116/profmed.201720347-54.
9. Toseska Trajkovska K., Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol // *Anatol. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 149–154. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.760.
10. Tanaka N., Irino Y., Shinohara M., Tsuda S., Mori T. et al. Eicosapentaenoic acid-enriched high-density lipoproteins exhibit anti-atherogenic properties // *Circ. J.* – 2018. – Vol. 82. – P. 596–601. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0294.
11. Talbot C. P. J., Plat J., Ritsch A., Mensink R. P. Determinants of cholesterol efflux capacity in humans // *Prog. Lipid Res.* – 2018. – Vol. 69. – P. 2132. DOI: 10.1016/j.plipres.2017.12.001.
12. Niisuke K., Kuklennyik Z., Horvath K. V., Gardner M. S., Toth C. A., Asztalos B. F. Composition-function analysis of HDL subpopulations: Influence of lipid composition on particle functionality // *J. Lipid Res.* – 2020. – Vol. 61. – P. 306–315. DOI: 10.1194/jlr.RA119000258.
13. Saleheen D., Scott R., Javad S., Zhao W., Rodrigues A. et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective

- case-control study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3. – P. 507–513. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00126-6.
14. *Gulshan K., Brubaker G., Conger H., Wang S., Zhang R. et al.* PI(4,5)P2 is translocated by ABCA1 to the cell surface where it mediates apolipoprotein A1 binding and nascent HDL assembly // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 119. – P. 827–838.
15. *Qian H., Zhao X., Cao P., Lei J., Yan N., Gong X.* Structure of the human lipid exporter ABCA1 // *Cell.* – 2017. – Vol. 169. – P. 1228–1239. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.020.
16. *Favari E., Lee M., Calabresi L., Franceschini G., Zimetti F. et al.* Depletion of pre-beta-high density lipoprotein by human chymase impairs ATP-binding cassette transporter A1- but not scavenger receptor class B type I-mediated lipid efflux to high density lipoprotein // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 9930–9936. DOI: 10.1074/jbc.M312476200.
17. *Frikke-Schmidt R.* Genetic variation in ABCA1 and risk of cardiovascular disease // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 218. – P. 281–282. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.010.
18. *Frambach S. J. C. M., de Haas R., Smeitink J. A. M., Rongen G. A., Russel F. G. M., Schirris T. J. J.* Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment // *Pharmacol. Rev.* – 2020. – Vol. 72. – P. 152–190. DOI: 10.1124/pr.119.017897.
19. *Ayaori M., Ikewaki K.* Role of ATP-binding cassette transporters A1 and G1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. 2nd ed. – Amsterdam: Elsevier, 2014.
20. *Hardy L. M., Frisdal E., le Goff W.* Critical role of the human ATP-binding cassette G1 transporter in cardiometabolic diseases // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1892. DOI: 10.3390/ijms18091892.
21. *Cedó L., Metso J., Santos D., García-León A., Plana N. et al.* LDL receptor regulates the reverse transport of macrophage-derived unesterified cholesterol via concerted action of the HDL-LDL axis: insight from mouse models // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 127. – P. 778–792. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316424.
22. *Ossoli A., Simonelli S., Vitali C., Franceschini G., Calabresi L.* Role of LCAT in atherosclerosis // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. 23. – P. 119–127. DOI: 10.5551/jat.32854.
23. *Calabresi L., Favari E., Moleri E., Adorni M. P., Pedrelli M. et al.* Functional LCAT is not required for macrophage cholesterol efflux to human serum // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 204. – P. 141–146. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.038.
24. *Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F. B.* SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux // *Annu. Rev. Physiol.* – 2018. – Vol. 80. – P. 95–116. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550.
25. *Jebari-Benslaïman S., Uribe K. B., Benito-Vicente A., Galicia-García U., Larrea-Sebal A. et al.* Cholesterol efflux efficiency of reconstituted HDL is affected by nanoparticle lipid composition // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8. – P. 373. DOI: 10.3390/biomedicines8100373.
26. *Hoekstra M.* SR-B1 as target in atherosclerosis and cardiovascular disease – a comprehensive appraisal of the cellular functions of SR-B1 in physiology and disease // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol. 258. – P. 153–1. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.034.
27. *Barter P. J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S. M., Kastelein J. J. P. et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2109–2122. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628.
28. *REVEAL Collaborative Group, Bowman L., Chen F., Sammons E., Hopewell J. C. et al.* Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL) – A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics // *Am Heart J.* – 2017. – Vol. 187. – P. 182–190. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.021.
29. *Nurmohamed N. S., Ditmarsch M., Kastelein J. J. P.* Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: from high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol lowering agents? // *Cardiovasc Res.* – 2022. – Vol. 118, № 14. – P. 2919–2931. DOI: 10.1093/cvr/cvab350.
30. *Bashore A. C., Liu M., Key C. C., Boudyguina E., Wang X. et al.* Targeted deletion of hepatocyte Abca1 increases plasma HDL (high-density lipoprotein) reverse cholesterol transport via the LDL (low-density lipoprotein) receptor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2019. – Vol. 39. – P. 1747–1761. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312382.
31. *Tietge U. J. F., Groen A. K.* Role the TICE? Advancing the concept of transintestinal cholesterol excretion // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 1452–1453. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301562.
32. *Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F. B.* SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux // *Annu. Rev. Physiol.* – 2018. – Vol. 80. – P. 95–116. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550.
33. *Soria-Flórida M. T., Schröder H., Grau M., Fitó M., Lassale C.* High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis // *Atherosclerosis.* – 2020. – Vol. 302. – P. 36–42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.015.
34. *AIM-HIGH Investigators.* The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients (AIM-HIGH) trial // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 161. – P. 538–543. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.12.007.
35. *Schwartz G. G., Olsson A. G., Abi M., Ballantyne C. M., Barter P. J. et al.* Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797.
36. *Lincoff A. M., Nicholls S. J., Riesmeyer J. S., Barter P. J., Brewer H. B. et al.* Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376, № 20. – P. 1933–1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1609581.
37. *Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B. G., Stene M. C. A., Sethi A. A., Remaley A. T. et al.* Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299. – P. 2524–2532. DOI: 10.1001/jama.299.21.2524.
38. *Ouimet M., Barrett T. J., Fisher E. A.* HDL and reverse cholesterol transport // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124. – P. 1505–1518. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617.
39. *Davidson W. S., Heink A., Sexmith H., Melchior J. T., Gordon S. M. et al.* The effects of apolipoprotein B depletion on HDL subspecies composition and function // *J Lipid Res.* – 2016. – Vol. 57. – P. 674–686. DOI: 10.1194/jlr.M066613.
40. *Miwa K., Inazu A., Kawashiri M., Nohara A., Higashikata T. et al.* Cholesterol efflux from J774 macrophages and Fu5AH hepatoma cells to serum is preserved in CETP-deficient patients // *Clin Chim Acta.* – 2009. – Vol. 402. – P. 19–24. DOI: 10.1016/j.cca.2008.12.012.
41. *Santamarina-Fojo S., Remaley A. T., Neufeld E. B., Brewer H. B. Jr.* Regulation and intracellular trafficking of the ABCA1 transporter // *J Lipid Res.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1339–1345. DOI: 10.1194/jlr.D018051.
42. *Sankaranarayanan S., Kellner-Weibel G., de la Llera-Moya M., Phillips M. C., Asztalos B. F. et al.* A sensitive assay for ABCA1-mediated cholesterol efflux using BODIPY-cholesterol // *J Lipid Res.* – 2011. – Vol. 52. – P. 2332–2340. DOI: 10.1194/jlr.D018051.

43. Harada A., Toh R., Murakami K., Kiriyama M., Yoshikawa K. et al. Cholesterol uptake capacity: a new measure of HDL functionality for coronary risk assessment // *J Appl Lab Med.* – 2017. – Vol. 2. – P. 186–200. DOI: 10.1373/jalm.2016.022913.

REFERENCES

1. Wilson P. W., Garrison R. J., Castelli W. P., Feinleib M., McNamara P. M., Kannel W. B. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: Role of lipoprotein cholesterol // *Am. J. Cardiol.* 1980;46:649–654. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90516-0.

2. Karathanasis S. K., Freeman L. A., Gordon S. M., Remaley A. T. The changing face of HDL and the best way to measure it // *Clin. Chem.* 2017;63:196–210. DOI: 10.1373/clinchem.2016.257725.

3. Toh R. Assessment of HDL cholesterol removal capacity: toward clinical application // *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(2):111–120. DOI: 10.5551/jat.RV17028.

4. Agarwala A. P., Rodrigues A., Risman M., McCoy M., Trindade K. et al. High-Density Lipoprotein (HDL) phospholipid content and cholesterol efflux capacity are reduced in patients with very high HDL cholesterol and coronary disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35:1515–1519. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305504.

5. Ko D. T., Alter D. A., Guo H., Koh M., Lau G. et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;68:2073–2083. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.038.

6. Josefs T., Wouters K., Tietge U. J. F., Annema W., Dullaart R. P. F. et al. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity is not associated with atherosclerosis and prevalence of cardiovascular outcome: The CODAM study // *J. Clin. Lipidol.* 2020;14:122–132.e4. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.10.012.

7. Asztalos B. F., Schaefer E. J. HDL in atherosclerosis: actor or bystander? // *Atheroscler. Suppl.* 2003;4(1):21–9. DOI: 10.1016/s1567-5688(03)00006-0.

8. Perova N. V. Atheromarkers of high-density lipoproteins. Part I. High-density lipoproteins: Structure, composition, physicochemical and physiological antiatherogenic properties, their mechanisms and markers (a review of literature) // *Profilakticheskaya Meditsina.* 2017;20(3):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201720347-54.

9. Tosheska Trajkovska K., Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol // *Anatol. J. Cardiol.* 2017;18(2):149–154. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.760.

10. Tanaka N., Irino Y., Shinohara M., Tsuda S., Mori T. et al. Eicosapentaenoic acid-enriched high-density lipoproteins exhibit anti-atherogenic properties // *Circ. J.* 2018;82:596–601. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0294.

11. Talbot C. P. J., Plat J., Ritsch A., Mensink R. P. Determinants of cholesterol efflux capacity in humans // *Prog. Lipid Res.* 2018;69:2132. DOI: 10.1016/j.plipres.2017.12.001.

12. Niisuke K., Kuklennyk Z., Horvath K. V., Gardner M. S., Toth C. A., Asztalos B. F. Composition-function analysis of HDL subpopulations: Influence of lipid composition on particle functionality // *J. Lipid Res.* 2020;61:306–315. DOI: 10.1194/jlr.RA119000258.

13. Saleheen D., Scott R., Javad S., Zhao W., Rodrigues A. et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:507–513. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00126-6.

14. Gulshan K., Brubaker G., Conger H., Wang S., Zhang R. et al. PI(4,5)P2 is translocated by ABCA1 to the cell sur-

face where it mediates apolipoprotein A1 binding and nascent HDL assembly // *Circ. Res.* 2016;119:827–838.

15. Qian H., Zhao X., Cao P., Lei J., Yan N., Gong X. Structure of the human lipid exporter ABCA1 // *Cell.* 2017;169:1228–1239. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.020.

16. Favari E., Lee M., Calabresi L., Franceschini G., Zimetti F. et al. Depletion of pre-beta-high density lipoprotein by human chymase impairs ATP-binding cassette transporter A1- but not scavenger receptor class B type I-mediated lipid efflux to high density lipoprotein // *J. Biol. Chem.* 2004;279:9930–9936. DOI: 10.1074/jbc.M312476200.

17. Frikke-Schmidt R. Genetic variation in ABCA1 and risk of cardiovascular disease // *Atherosclerosis.* 2011;218:281–282. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.010.

18. Frambach S. J. C. M., de Haas R., Smeitink J. A. M., Rongen G. A., Russel F. G. M., Schirris T. J. J. Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment // *Pharmacol. Rev.* 2020;72:152–190. DOI: 10.1124/pr.119.017897.

19. Ayaori M., Ikewaki K. Role of ATP-binding cassette transporters A1 and G1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. 2nd ed. Amsterdam, Elsevier, 2014.

20. Hardy L. M., Frisdal E., le Goff W. Critical role of the human ATP-binding cassette G1 transporter in cardiometabolic diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1892. DOI: 10.3390/ijms18091892.

21. Cedó L., Metso J., Santos D., García-León A., Plana N. et al. LDL receptor regulates the reverse transport of macrophage-derived unesterified cholesterol via concerted action of the HDL-LDL axis: insight from mouse models // *Circ. Res.* 2020;127:778–792. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.316424.

22. Ossoli A., Simonelli S., Vitali C., Franceschini G., Calabresi L. Role of LCAT in atherosclerosis // *J. Atheroscler. Thromb.* 2016;23:119–127. DOI: 10.5551/jat.32854.

23. Calabresi L., Favari E., Moleri E., Adorni M. P., Pedrelli M. et al. Functional LCAT is not required for macrophage cholesterol efflux to human serum // *Atherosclerosis.* 2009;204:141–146. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.038.

24. Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F. B. SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux // *Annu. Rev. Physiol.* 2018;80:95–116. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550.

25. Jebari-Benslaiman S., Uribe K. B., Benito-Vicente A., Galicia-García U., Larrea-Sebal A. et al. Cholesterol efflux efficiency of reconstituted HDL is affected by nanoparticle lipid composition // *Biomedicines.* 2020;8:373. DOI: 10.3390/biomedicines8100373.

26. Hoekstra M. SR-BI as target in atherosclerosis and cardiovascular disease – A comprehensive appraisal of the cellular functions of SR-BI in physiology and disease // *Atherosclerosis.* 2017;258:153–1. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.034.

27. Barter P. J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S. M., Kastelein J. J. P. et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events // *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2109–2122. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628.

28. REVEAL Collaborative Group, Bowman L., Chen F., Sammons E., Hopewell J. C. et al. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL) – A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics // *Am Heart J.* 2017;187:182–190. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.021.

29. Nurmohamed N. S., Ditmarsch M., Kastelein J. J. P. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: from high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol

- of lowering agents? // *Cardiovasc Res.* 2022;118(14):2919–2931. DOI: 10.1093/cvr/cvab350.
30. Bashore A. C., Liu M., Key C. C., Boudyguina E., Wang X. et al. Targeted deletion of hepatocyte *Abca1* increases plasma HDL (high-density lipoprotein) reverse cholesterol transport via the LDL (low-density lipoprotein) receptor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39:1747–1761. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312382.
31. Tietge U. J. F., Groen A. K. Role the TICE? Advancing the concept of transintestinal cholesterol excretion // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33:1452–1453. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301562.
32. Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F. B. SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux // *Annu. Rev. Physiol.* 2018;80:95–116. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550.
33. Soria-Florido M. T., Schröder H., Grau M., Fitó M., Lassale C. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis // *Atherosclerosis.* 2020;302:36–42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.015.
34. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients (AIM-HIGH) trial // *Am. Heart J.* 2011;161:538–543. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.12.007.
35. Schwartz G. G., Olsson A. G., Abt M., Ballantyne C. M., Barter P. J. et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2012;367:2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797.
36. Lincoff A. M., Nicholls S. J., Riesmeyer J. S., Barter P. J., Brewer H. B. et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease // *N Engl J Med.* 2017; 376(20):1933–1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1609581.
37. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B. G., Stene M. C. A., Sethi A. A., Remaley A. T. et al. Association of loss-of-function mutations in the *ABCA1* gene with high-density // *JAMA.* 2008;299:2524–2532. DOI: 10.1001/jama.299.21.2524.
38. Ouimet M., Barrett T. J., Fisher E. A. HDL and reverse cholesterol transport // *Circ. Res.* 2019;124:1505–1518. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617.
39. Davidson W. S., Heink A., Sexmith H., Melchior J. T., Gordon S. M. et al. The effects of apolipoprotein B depletion on HDL subspecies composition and function // *J Lipid Res.* 2016;57:674–686. DOI: 10.1194/jlr.M066613.
40. Miwa K., Inazu A., Kawashiri M., Nohara A., Higashikata T. et al. Cholesterol efflux from J774 macrophages and Fu5AH hepatoma cells to serum is preserved in CETP-deficient patients // *Clin Chim Acta.* 2009;402:19–24. DOI: 10.1016/j.cca.2008.12.012.
41. Santamarina-Fojo S., Remaley A. T., Neufeld E. B., Brewer H. B. Jr. Regulation and intracellular trafficking of the *ABCA1* transporter // *J Lipid Res.* 2001;42:1339–1345. DOI: 10.1194/jlr.D018051.
42. Sankaranarayanan S., Kellner-Weibel G., de la Llera-Moya M., Phillips M. C., Asztalos B. F. et al. A sensitive assay for *ABCA1*-mediated cholesterol efflux using BODIPY-cholesterol // *J Lipid Res.* 2011;52:2332–2340. DOI: 10.1194/jlr.D018051.
43. Harada A., Toh R., Murakami K., Kiriya M., Yoshikawa K. et al. Cholesterol uptake capacity: a new measure of HDL functionality for coronary risk assessment // *J Appl Lab Med.* 2017;2:186–200. DOI: 10.1373/jalm.2016.022913.

Информация об авторах

Смирнова Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0581-7285, eLibrary SPIN: 4518-0640; **Куприенко Наталья Борисовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2054-3419, eLibrary SPIN: 3394-8106; **Уразгильдеева Сорейя Асафовна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза научно-клинического и образовательного центра «Кардиология», Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3046-372X, eLibrary SPIN: 1322-4940.

Information about authors

Smirnova Natalia N., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0581-7285, eLibrary SPIN: 4518-0640; **Kuprienko Natalia B.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2054-3419, eLibrary SPIN: 3394-8106; **Urazgildeeva Soreiia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Department of Atherosclerosis of the Scientific-Clinical and Educational Center «Cardiology», St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3046-372X, eLibrary SPIN: 1322-4940.