

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА E В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА (ОБЗОР)

*М.А. Павленко* – аспирант КРСУ,  
*А.А. Байрамукова* – аспирант КРСУ,  
*Н.Т. Алибаева* – м.н.с. отд. общей терапии НЦКТ,  
*Д.А. Дронов* – кл. ординатор КГМА,  
*Э.М. Миррахимов* – докт. мед. наук, проф. КГМА

Polymorphism of apolipoprotein genes plays a great role in development and progressing of atherosclerosis. In this article are described the features of apolipoproteins in different ethnic groups. The influence of apoE polymorphisms on progressing of atherosclerotic process and risk of cardiovascular complications development are also reviewed.

Общеизвестно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре смертности в различных странах, в том числе и Кыргызстане. В последнее время смертность кыргызстанцев от данной причины превышает смертность европейцев более чем в два раза. Развитие ССЗ, в первую очередь коронарной болезни сердца (КБС), определяется взаимодействием различных генетических и средовых факторов. К генетическим факторам риска КБС относятся, прежде всего, изменения белков генов, связанных с регуляцией синтеза липидов и их метаболизма [1]. Кроме того, разнообразные генетические дефекты генов, контролирующей работу сосудистой стенки, также ведут к ускоренному развитию атеросклероза и КБС [2].

На основе комплексного подхода, с учетом наследственной предрасположенности каждого индивидуума к развитию сердечно-сосудистой патологии во взрослом возрасте, возможно выделение групп риска. Изложенное выше послужило основанием для анализа структурных полиморфизмов апопротеиновых генов и липидных показателей в сыворотке крови. Обнаружена строгая взаимосвязь между

носителем гена аполипопротеином E2 (апоE2) и повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и апоE4 – с повышенным уровнем как общего холестерина (ОХ), так и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП) [3].

Для выявления характера наследственной предрасположенности в возникновении и темпах развития атеросклероза необходимо более углубленное изучение генетических особенностей с учетом этнического фактора.

Ранее проводимые научные исследования в нашей республике выявили этнические особенности в распределении спектра липопротеинов (ЛП) и аполипопротеинов у пациентов кыргызской национальности [4]. В частности, было показано, что этнические кыргызы имеют более низкое содержание атерогенных липидных фракций в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями в русской группе. В развитии атеросклероза могут иметь значение мутации генов, кодирующих белковую часть ЛП, в частности аполипопротеина E (апоE).

АпоE – функционально активный белок, входящий в состав атерогенных и неатерогенных классов ЛП, который играет ключевую роль во взаимодействии экзогенных (пищевых) и эндогенных (синтезированных в пече-

ни) ЛП с клеточными рецепторами. АпоЕ обнаружен в липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП), в крупных фракциях липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), в липопротеидах промежуточной плотности (ЛППП), остаточных компонентах хиломикрон (ХМ) и обеспечивает связывание всех этих ЛП с апопротеин-В,Е-рецепторами, а также с рецепторами апоЕ. Около 90% апоЕ в плазме крови синтезируется гепатоцитами и только 1–2% – макрофагами. АпоЕ осуществляет независимую доставку ремнантов ХМ и богатых апоЕ ЛПВП в печень. Передача ХС и пищевых липидов с ремнантов ХМ в гепатоциты проходит в два этапа. На первом этапе в синусных пространствах идет перенос ХС и его эфиров с ремнантов и ЛПОНП на апоЕ.

В ответ на захват ремнантов ХМ макрофаги синусной выстилки синтезируют и секретируют в синусное пространство апоЕ дискоидные частицы, лишенные ХС. Далее пул новообразованных апоЕ обеспечивает “эстафетную” перекачку ХС и его эфиров из синусов в пространство Диссе. Дегрированные мелкие частицы ремнантных комплексов доставляются и удерживаются в пространствах Диссе за счет высокоаффинных взаимодействий липопротеид-липазы и гепарансульфата. Нарастающий градиент апоЕ от капилляров-синусов к пространству Диссе обеспечивает направленный транспорт ХС в гепатоциты. Гепатоциты и синусные клетки продуцируют апоЕ, чтобы селективно “скачать” ХС и эфиры с крупных ремнантов ХМ и ЛПОНП на гепарансульфатную “оболочку” гепатоцитов. Эта оболочка является скоплением экстраклеточных рецепторов для апоЕ, содержащих липопротеидных частиц.

В этом случае ремнантам не нужно пересекать синусные клетки, чтобы оказаться в пространстве Диссе. При пищевых нагрузках весь пул апоЕ переходит в пространство Диссе, где накапливается в перлекановом геле. Спустя 12–18 час. после пищевой нагрузки основной пул апоЕ оказывается вновь в цитоплазме. Таким образом, перекачка липидов и ХС из пространства Диссе в гепатоциты осуществляется циклической миграцией апоЕ частиц [5]. Циклическая миграция апоЕ вдоль плазматической мембраны гепатоцитов выполняет роль селективного “липидного канала”. При высокой

концентрации апоЕ в перлекане и гепатоцитах этот альтернативный путь перекачки ХС (в обход ЛНП рецепторов) резко усиливается.

Полиморфизм апо Е был впервые описан Утерманном и др. [6]. Затем Заннис и Бреслау [7] предположили, что изоформы апо Е наследуются в одном локусе с тремя общими аллелями. Наиболее часто встречающиеся аллели называются эпсилон 2, эпсилон 3 и эпсилон 4 [7]. Благодаря существованию трех различных аллелей в соответствующем локусе хромосом, апоЕ представлен несколькими изоформами. При изоэлектрическом фокусировании выделяют шесть основных фенотипов: три гомозиготных (АпоЕ4/4, АпоЕ3/3, АпоЕ2/2) и три гетерозиготных (АпоЕ4/3, АпоЕ4/2, АпоЕ3/2). Замещения нейтральной аминокислоты на основную являются причиной различий в заряде, который у Е2/2 равен нулю, у Е3/3 – плюс единице и у Е4/4 – плюс двум. Три аллели эпсилон 2, эпсилон 3 и эпсилон 4 наследуются ко-доминантно. Встречаемость этих аллелей различается в популяциях, например, частота наиболее распространенной аллели эпсилон 3 колеблется от 0,88 среди сингапурских индусов [8] до 0,77 у европейского населения [9]. Относительная частота аллели эпсилон 2 минимальна в Японии (0,02) и максимальна во Франции (0,13). Аллель эпсилон 4 наиболее редко встречается среди китайцев (0,06), но у финнов относительная частота достигает значения 0,23.

Генетический полиморфизм апоЕ – важная предпосылка для возникновения гиперлипидемии и развития атеросклероза [10] в человеческих популяциях, причем у женщин в большей степени, чем у мужчин [11]. Свыше 90% пациентов с семейной дисбеталипопротеинемией были гомозиготными по аллелю апоЕ2. Большинство пациентов, страдающих клинической формой ускоренного коронарного атеросклероза в сочетании с гиперлипидемией III типа, являются гомозиготными по мутантной аллели гена Е2/Е2. Частота встречаемости Е2/Е2 или других комбинаций функционально дефектных апоЕ аллелей в европейской популяции равна 1:100. Однако реальная распространенность заболевания лишь 1:3000. Оказывается, для проявления заболевания необходимы такие факторы, как ожирение, диабет, гипотиреоз и т.д. Эти состояния изменяют

скорость всасывания липидов в кишечнике и осложняют клиренс ремнантов ХМ в печени.

В человеческой популяции наиболее распространен фенотип E3/3, который отмечается у 60% обследованных лиц [12]. Люди с фенотипом E 2/3 (встречается у 12–15% людей) менее подвержены развитию атеросклероза, чем люди с фенотипом E 3/3 и E 4/3, благодаря тому, что экзогенные липопротеины, содержащие E 2/3, в меньшей степени блокируют клеточные рецепторы, удаляющие из крови атерогенные эндогенные ЛП. Аллель E4 связана с высоким уровнем ХС в плазме крови и высоким риском развития ССЗ, а именно АпоЕ4 является фактором риска атеросклероза с повышенным содержанием ЛПНП в крови [13].

У больных с острым инфарктом миокарда частота обнаружения E4 была выше, а E2 – ниже по сравнению с контрольной группой. Эти результаты указывают на то, что апоЕ4 является положительным, а апоЕ2 – отрицательным фактором риска в атерогенезе. Следует заметить, что не у всех людей с фенотипом E4 развивается выраженная гиперлипидемия. Вероятно, существуют и другие факторы (гормональные, средовые, пищевые), компенсирующие функциональные дефекты фенотипа E4.

В популяции людей с преобладанием аллеля E4 выявлена также повышенная скорость синтеза апоВ, хотя механизм влияния этого аллеля на экспрессию гена апоВ остается неясным [14]. Вместе с тем, в греческих популяциях не было обнаружено связи 4 аллели гена апоЕ с риском развития КБС и инфаркта миокарда [15]. Гомозиготы по апоЕ4, одной из изоформ апоЕ, имеют в 5–15 раз более высокий риск развития болезни Альцгеймера [16]. Причем аллель E4 является признанным фактором риска развития этого заболевания у людей пожилого и старческого возраста.

При выявлении неблагоприятного аллеля E4 для ранней диагностики заболевания пациентов пожилого возраста необходим постоянный мониторинг психического состояния, который поможет определить эффективность стандартной терапии. Аллель E2, напротив, обладает некоторым протективным свойством для болезни Альцгеймера и связана с увеличением продолжительности жизни.

Измерение ХС показывает, что наличие эпсилон 2-аллели определяет более низкие, по сравнению с показателями у лиц с “нормальной” эпсилон 3-аллелью, средние значения холестерина сыворотки, в то время как противоположный эффект наблюдается у имеющих аллель эпсилон 4. Различия в частоте эпсилон 2 и эпсилон 4 аллелей приводят к отличиям в уровнях ХС в разных странах, но для отдельно взятого фенотипа соответствующая концентрация ХС финнов выше по сравнению с японцами, что отражает наложение влияния диеты. Рассчитано, что примерно 7 % фенотипических вариаций в уровне сывороточного ХС между индивидуумами, обусловленных в значительной степени различиями ХС ЛПНП, связаны с полиморфизмом апо E. Механизм этого влияния обусловлен, по-видимому, ролью апо E как лиганда ЛПНП-рецептора и, возможно, рецептора ремнантов хиломикрон, а также участием этого апоЕ в превращении ЛППП в ЛПНП. Выведение ремнантных частиц, содержащих апо E2, происходит очень медленно из-за неэффективного связывания апо E2 с соответствующими рецепторами, превращение ЛППП в ЛПНП также нарушено. Снижение вследствие этого доставки ХС в печень приводит к увеличению синтеза ЛПНП-рецепторов и, соответственно, к уменьшению концентрации ЛПНП в плазме. Клиренс частиц, несущих апо E4, напротив, идет быстрее, чем нормальных частиц, что замедляет синтез ЛПНП-рецепторов и в последующем увеличивает ХС ЛПНП плазмы.

В обзоре (Davignon J. Ea, 1998) [9] показано, что аллель эпсилон 4 сопряжена с повышенным риском ИБС, по сравнению с гомозиготами по эпсилон 3, в то время как лица с аллелью эпсилон 2 имеют минимальный риск, если у них не развивается гиперлипидемия III типа. Два продукта перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид и 4-гидрокси-2-ноненал – могут ковалентно модифицировать апоЕ и изменять его дальнейшую судьбу. По отношению к малоновому диальдегиду 4-гидрокси-2-ноненал оказался более эффективным “сшивателем”, а очищенный апоЕ3 был более чувствительным к сшивке, чем апоЕ4. Модифицированный белок сохранил апоЕ-иммунореактивность [17].

Необходимо отметить, что знание генотипических характеристик пациента позволяет не только оценить риск развития жизнеугрожающих состояний, но и правильно определить тактику их профилактики. В первую очередь оптимизация должна затронуть использование липидснижающей терапии (статины, диета) как обязательного компонента терапии атеросклеротических изменений, лежащих в основе ССЗ.

Исследования показали, что пациенты с аллелем E2 плохо реагируют на диетотерапию. Использование в этом случае препаратов, снижающих уровень липидов и ЛПНП, является наиболее эффективным решением. Наоборот, при наличии аллеля E4 эффективность диетотерапии максимальна. Кроме того, показано, что при наличии аллеля E2 у женщин (особенно в менопаузе) требуется коррекция уровней эстрогенов и гормонов щитовидной железы, низкие значения которых усиливают атерогенный эффект ЛПОНП.

Таким образом, определение фенотипа E дает информацию не только о том, какие профилактические воздействия (диетические или медикаментозные) будут более эффективно влиять на уровень липидов крови конкретного человека и отдельных групп населения, но и позволяют оценить прогноз в отношении развития и течения КБС, а также выделить группы высокого риска развития ССЗ среди населения.

Пока сложность метода определения фенотипа E ограничивает его использование в практической деятельности, однако по мере решения этой проблемы интерес к апо E резко возрастет.

#### Литература

1. Paik Y-K., Chang D.J., Reardon C.A., Davies G.E., Mahley R.W. and Taylor J.M. Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1989. – V. 82. – P. 3445–3449.
2. Brown M.S., Goldstein J.L. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis // Annu. Rev. Biochem. – 1983. – V. 52. – P. 220–223.
3. Utermann G. Apolipoprotein E morphism in health and disease // Am. Heart J. – 1987. – V. 113. – P. 433–440.
4. Айтбаев К.А. Влияние адаптации к условиям высоты и характера питания на параметры липидного метаболизма и распространенность ишемической болезни сердца в Киргизской ССР: Автореф. дис. .... докт. мед. наук. – М., 1990. – 42 с.
5. Linton M.F., Atkinson I.B., Fazio S. // Science. – 1995. – V. 267. – P. 1034–1037.
6. Utermann G. ea, 1980; Utennan G., Steinmetz Q., Weber W. // Human genetics. – 1982. – V. 60. – P. 344.
7. Zannis V.I., Breslow J.L. Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and post-translational modification // Biochemistry. – 1981. – V. 20. – P. 1033–1041.
8. Utermann G. Apolipoprotein polymorphism and multifactorial hyperlipidaemia // J. Inher. Metab. Dis. – 1988. – (suppl.1). – P. 74–86.
9. Davignon J., Gregg R.E., Sing C.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis // Atherosclerosis. – 1988. – V. 8. – P. 1–21.
10. Виноградова С.В. Роль полиморфизма эпсилон2/эпсилон3/эпсилон4 гена аполипопротеина E в развитии атеросклероза // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5. – № 2. – С. 3–10.
11. Heng O.K., Saha N., Toy J.S.H. // Clin. Genetics. – 1995. – V. 48. – P. 113.
12. Utennan G. // Arteriosclerosis. – 1995. – V. 183. – P. 173.
13. Brouwer D.A.J., Vandoormaaft, Muskiet F.A.J. // J. Chromatogr. – 1996. – V. 678. – P. 23.
14. Mann W.A., Lohse P., et al // J. Clin. Invest. – 1995. – V. 6. – P. 1100.
15. Reardon C.Q., Lan Y.F., Paik Y.K., Weisgraher K.H., Mahley R., Taylor J.W. // J. Biol. Chem. – 1988. – V. 261. – P. 9858.
16. Kolovou G., Yiannakouris N., Hatzivassiliou M., Malakos J., Daskalova D., Hatzigeorgiou G., et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with myocardial infarction in greek patients with coronary artery disease // Curr. Med. Res. Opin. – 2002. – V. 18(3). – P. 118–124.
17. Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D.E., Gaskell P.C., Small G.W., Roses A.d., Haines J.L., Pericak-Vance M.A. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families // Science. – 1993. – V. 261. – P. 921–923.
18. Monline T.J., Huang D.Y., Vaiennne W.M., Amarnath V., Saunders A., Wefshraher K.H., Graham D.G., Strittmatter W.J. // J. Neuropathol. and Experm. Neurology. – 1996. – V. 55. – P. 202.