



# РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

---

В.А. Кошечкин, П.П. Малышев, Т.А. Рожкова

## МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ДИСЛИПИДЕМИЯХ

---



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений . . . . .	9
Термины . . . . .	12
Введение . . . . .	19
<b>Глава 1. Характеристика структур, участвующих в метаболизме липопротеинов плазмы крови. . . . .</b>	<b>22</b>
1.1. Липопротеины. . . . .	22
1.1.1. Структура липопротеинов. . . . .	25
1.1.2. Классификация липопротеинов . . . . .	26
1.2. Липиды . . . . .	29
1.2.1. Классификация липидов. . . . .	30
1.3. Аполипопротеины . . . . .	32
1.3.1. Аполипопротеины семейства АРОА (А1, А2, А4, А5). . . . .	32
1.3.2. Аполипопротеины семейства АРОВ (АРОВ-48, АРОВ-100). . . . .	35
1.3.3. Аполипопротеины семейства АРОС (С1, С2, С3, С4). . . . .	35
1.3.4. Аполипопротеин Е (АРОЕ). . . . .	36
1.4. Рецепторы поверхностных мембран клеток . . . . .	37
1.4.1. Рецепторы липопротеинов промежуточной плотности и липопротеинов низкой плотности . . . . .	37
1.4.2. Белок-адаптер 1 рецепторов к липопротеинам низкой плотности . . . . .	40
1.4.3. Рецепторы липопротеинов высокой плотности . . . . .	41
1.5. Внутриклеточные ферменты и белки, участвующие в метаболизме липидов и липопротеидов . . . . .	41
1.5.1. Пропотеиновая конвертаза субтилизин- кексинового типа 9 . . . . .	41
1.5.2. Белок, переносящий эфиры холестерина . . . . .	42
1.5.3. Белок, связывающий жирные кислоты . . . . .	42
1.5.4. Микросомальный триглицерид-переносящий белок . . . . .	43
1.5.5. Белок, переносящий фосфолипиды . . . . .	43
1.5.6. Кассетные белки-транспортеры . . . . .	43
1.5.7. Стеролрегуляторный элемент — связывающий транскрипторный фактор. . . . .	44
1.5.8. 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза . . . . .	44

1.6. Внеклеточные ферменты метаболизма липидов: лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, липопротеин- липаза, печеночная (триглицеридная) липаза. . . . .	46
1.6.1. Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза . . . . .	46
1.6.2. Триацилглицероллипаза печеночная. . . . .	46
1.6.3. Липопротеинлипаза . . . . .	47
1.6.4. Фактор созревания липазы 1 . . . . .	47
1.6.5. Гликосилфосфатидилинозитол-якорный белок липопротеинов высокой плотности . . . . .	47
1.6.6. Аполипопротеин Lp (a) . . . . .	48
1.7. Метаболизм липопротеинов плазмы крови в норме. . . . .	48
1.7.1. Экзогенный (диетарный/диетический) метаболиче- ский путь липидов . . . . .	48
1.7.2. Эндогенный метаболический путь липидов. . . . .	49
1.7.3. Транспорт липопротеинов низкой плотности в соматическую клетку . . . . .	52
1.7.4. Обратный транспорт холестерина . . . . .	52
1.8. Цели и задачи определения концентраций липидов, липопротеинов, апобелков . . . . .	56
1.8.1. Определение концентраций апопротеинов. . . . .	58
<b>ГЛАВА 2. Классификация (клинико-биохимическая) фенотипическая семейных дислипидемий. . . . .</b>	<b>60</b>
2.1. Фенотипическая классификация гиперлипидемии по Фредриксону и Международной классификации болезней-10 . . . . .	62
2.1.1. Фенотипическая диагностика семейных дислипидемий . . . . .	64
2.1.2. Классификация гиперлипидемий в соответствии с диагностическими кодами Международной классификации болезней-10. . . . .	66
2.2. Клиническо-биохимическая и генетическая характеристика разных фенотипов семейных дислипидемий . . . . .	69
2.2.1. Гиперхиломикронемия типа 1 . . . . .	69
2.2.2. Чистая гиперхолестеринемия типа 2a . . . . .	71
2.2.3. Семейная комбинированная гиперлипидемия типа 2b. . . . .	73

2.2.4. Семейная дисбеталипопротеинемия типа 3, болезнь «широких β» . . . . .	75
2.2.5. Первичная гипертриглицеридемия типа 4 . . . . .	77
2.2.6. Смешанная гиперхиломикронемия, гиперлипидемия типа 5. . . . .	82
2.2.7. Ксантоматоз (кожные поражения) при семейных дислипидемиях . . . . .	84

### **ГЛАВА 3. Генетическая характеристика фенотипов семейных гиперлипопротеинемий . . . . . 87**

3.1. Гиперхиломикронемия, гиперлипидемия типа 1 . . . . .	90
3.2. Чистая (семейная) гиперхолестеринемия типа 2а. . . . .	92
3.2.1. Чистая гиперхолестеринемия, аутосомно-доминантная, тип 2а, подтип Б, детерминированная мутациями гена рецептора липопротеинов низкой плотности . . . . .	95
3.2.2. Чистая гиперхолестеринемия, аутосомно-доминантная, тип 2а, детерминированная мутациями гена АРОВ. . . . .	96
3.2.3. Чистая гиперхолестеринемия, аутосомно-доминантная, тип 2а, подтип В, детерминированная мутациями гена рецептора пропротеина конвертазы субтилизин/кексин тип 9 . . . . .	97
3.2.4. Чистая гиперхолестеринемия, тип 2а, подтип Г, аутосомно-рецессивная, детерминированная мутациями гена LDLRAP1 . . . . .	98
3.2.5. Архитектура моногенного и полигенного детерминирования, повышенных концентраций общего холестерина в плазме крови . . . . .	99
3.3. Семейная комбинированная гиперлипидемия типа 2Б . .	100
3.4. Семейная дисбеталипопротеинемия, болезнь «широких β», тип 3. . . . .	104
3.5. Первичная гипертриглицеридемия, гиперлипидемия типа 4 . . . . .	105
3.6. Смешанная гиперхиломикронемия типа 5. . . . .	109

### **ГЛАВА 4. Генетика атерогенных дислипидемий и сердечно-сосудистые заболевания атерогенного генеза . . . . . 110**

4.1. Гиперхиломикронемия, тип 1 и риск сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза . . . . .	110
--	-----

4.2. Семейная гиперхолестеринемия типа 2а и риск сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза . . . . .	112
4.2.1. Регистр «РЕНЕССАНС». . . . .	113
4.3. Семейная комбинированная гиперлипидемия типа 2б и риск сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза . . . . .	114
4.4. Дислипидемия типа 3, болезнь «широких β» и сердечно-сосудистые заболевания . . . . .	118
4.5. Гипертриглицеридемия типа 4 и сердечно-сосудистые заболевания . . . . .	119
4.6. Гиперлипидемия типов 1 и 5 и риск сердечно-сосудистых заболеваний. . . . .	122
<b>ГЛАВА 5. Генетический полиморфизм коронарной (ишемической) болезни сердца . . . . .</b>	<b>124</b>
5.1. Исследования геномной ассоциации однонуклеотидного полиморфизма с коронарной болезнью сердца . . . . .	128
5.2. Менделевская рандомизация. . . . .	132
5.3. Использование генетической оценки риска для принятия решений по лечению коронарных болезней сердца . . . . .	137
5.4. Изучение редких генетических полиморфизмов, имеющих ассоциации с коронарными болезнями сердца . . . . .	138
5.5. Значение выявления одного однонуклеотидного полиморфизма в диагностике коронарной болезни сердца . . . . .	140
5.6. Системный генетический подход к пониманию патогенеза коронарной болезни сердца . . . . .	142
5.7. От генетического локуса к функции гена и проявлению коронарной болезни сердца . . . . .	142
<b>ГЛАВА 6. Принципы медико-генетического консультирования при семейных гиперлипидопроteinемиях . . . . .</b>	<b>147</b>
6.1. Общий алгоритм медико-генетического консультирования . . . . .	148
6.1.1. Генеалогическое обследование и составление родословной . . . . .	149

---

6.1.2. Анализ родословной и семейной истории . . . . .	151
6.1.3. Алгоритм генетического тестирования . . . . .	153
6.1.4. Обсуждение генетического диагноза . . . . .	154
6.1.5. Этико-правовые вопросы медико-генетического консультирования. . . . .	155
6.2. Медико-генетическое консультирование в зависимости от фенотипа дислипидемии. . . . .	155
6.2.1. Медико-генетическое консультирование при семейной гиперхолестеринемии, детерминированной мутациями в генах: рецептор липопротеинов низкой плотности, аполипротеин В и пропротеин конвертаза субрилизин/кексин тип 9 . . . . .	156
6.2.2. Принципы медико-генетического консультирования при семейной комбинированной гиперлипидемии типа 2б . . . . .	166
6.2.3. Медико-генетическое консультирование при гиперлипидемии типа 3, дисбеталипопротеинемии	170
6.2.4. Медико-генетическое консультирование при семейной гипертриглицеридемии, гиперлипидемии типа 4. . . . .	173
6.2.5. Медико-генетическое консультирование при гиперхиломикронемии типов 1 и 5. . . . .	178
6.2.6. Обсуждение. Перспективы медико-генетического консультирования при семейных дислипидемиях . . . .	180
6.3. Принципы гиполипидемической коррекции (диетической и медикаментозной) семейных гиперлипопротеинемий по результатам медико- генетического консультирования и генетической оценки гиперлипидемий . . . . .	183
6.3.1. Принципы диетической коррекции семейных гиперлипопротеинемий . . . . .	184
6.3.2. Особенности диетической и медикаментозной коррекции отдельных фенотипов гиперлипидемий. . .	187
6.3.3. Принципы медикаментозной гиполипидемической терапии (коррекции) отдельных фенотипов семейных гиперлипопротеинемий . . . . .	190
Заключение . . . . .	200

---

Приложения. . . . .	205
Приложение 1. Примеры клинических диагнозов гиперлипидемий у пациентов. . . . .	205
Приложение 2. Примерное однодневное меню при гиперлипидемии типа 2а . . . . .	207
Приложение 3. Примерное однодневное меню для больных с гиперлипидемией типа 4. . . . .	210
Приложение 4. Примерное однодневное меню для больных с гиперлипидемией типа 2б. . . . .	212
Приложение 5. Первичная генетическая консультация липидолога . . . . .	215
Приложение 6. Клинические примеры . . . . .	218
Список литературы . . . . .	230

## Глава 1

# **ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУР, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ**

---

### **1.1. ЛИПОПРОТЕИНЫ**

Лipoproteины (лиipoproteиды) представляют собой комплексы, состоящие из белков (апопротеинов; сокращенно — «апо») и липидов, связь между которыми осуществляется посредством гидрофобных и электростатических взаимодействий. Выделяют пять основных классов липопротеинов (ЛП): хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) (табл. 1.1). Циркулируя в крови, частицы липопротеинов обмениваются между собой поверхностными липидами и апопротеинами. При этом апопротеины поддерживают структурную целостность липопротеинов, участвуют в процессах обмена между липопротеинами и отвечают за взаимодействие липопротеинов с их рецепторами на поверхности клеток [4, 15, 17, 63]. В табл. 1.1 указаны физико-химические характеристики основных классов липопротеинов (ЛП) [ХМ, ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП]. Представлены электрофоретическая подвижность ЛП частиц, их размер, структурный состав по содержанию белка, триглицериды (ТГ), холестерин (ХС) разных апопротеинов.

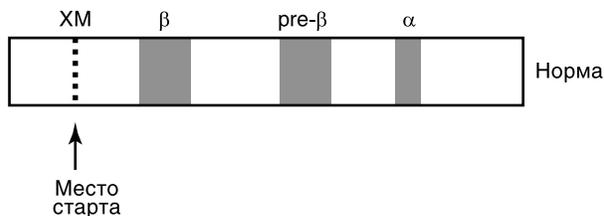
Разные классы липопротеинов плазмы крови имеют специфическую электрофоретическую подвижность на бумаге или в геле на стекле, что учитывают в лабораторной диагностике разных фенотипов ГЛП. В норме эта картина представляет собой расположение полос фракций ЛП при их движении на пластине с разной скоростью, последовательно от места старта: ХМ,  $\beta$ , пре- $\beta$  и  $\alpha$

Таблица 1.1

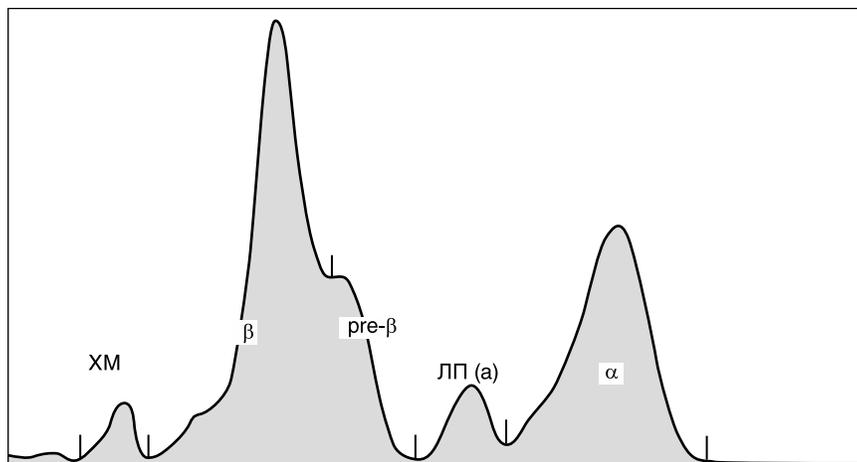
**Физико-химическая характеристика основных классов липопротеинов**

Физико-химические свойства и состав	Классы липопротеинов			
	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Гидратированная плотность, г/мл	0,93–0,94	0,94–1,006	1,006–1,063	1,063–1,21
Размер частиц, Å	750–12 000	280–750	215–220	75–150
Электрофоретическая подвижность	Старт	Пре-β	β	α
<b>Состав, %</b>				
Белки	0,5–2	7–13	21–25	45–55
Триглицериды (ТГ)	84–87	50–60	10–12	3–7
Холестерин (ХС)	5–7	13–18	35–45	17–22
Фосфолипиды (ФЛ)	4–7	12–19	22–24	27–30
<b>Содержание АРО, %</b>				
A1	7,4	Следы	–	67
A2	4,2	Следы	–	22
B48	22,5	36,9	–	Следы
B100	–	–	98	1–3
C1	15	10	Следы	1–3
C2	15	6,7	Следы	3–5
C3	36	39,9	Следы	–
E	–	12	–	–
D	–	–	Следы	–
<b>Всего</b>	100,0	100,0	100,0	100,0

(рис. 1.1). Эти полосы указанных фракций ЛП можно визуализировать не только качественно, характерно для разных фенотипов ГЛП, но и количественно, с расчетом по графику денситометрии (рис. 1.2).



**Рис. 1.1.** Электрофоретический профиль липопротеинов (схема)



**Рис. 1.2.** График денситометрии липопротеидов в полиакриламидном геле.  
ЛП (а) — липопротеид а

Каждый класс липопротеинов при метаболизме выполняет специфические функции в организме для поддержания гомеостаза (табл. 1.2) и повышенное или, наоборот, пониженное их содержание в крови или выявление ЛП, не наблюдаемых в норме [например, ХМ или ЛП(а)], определяют диагностику фенотипов ГЛП.

Денситометрия разных фракций ЛП, полученных при электрофорезе липопротеинов, обеспечивает диагностику фенотипа ГЛП, количественную оценку (%) отдельных фракций липопротеинов, а также является методом выявления наличия ХМ или «широких β» (β + пре-β) (см. рис. 1.1). Данные электрофореза липопротеинов помогают уточнить фенотип ГЛП и могут быть

Таблица 1.2

**Функции разных фракций липопротеинов**

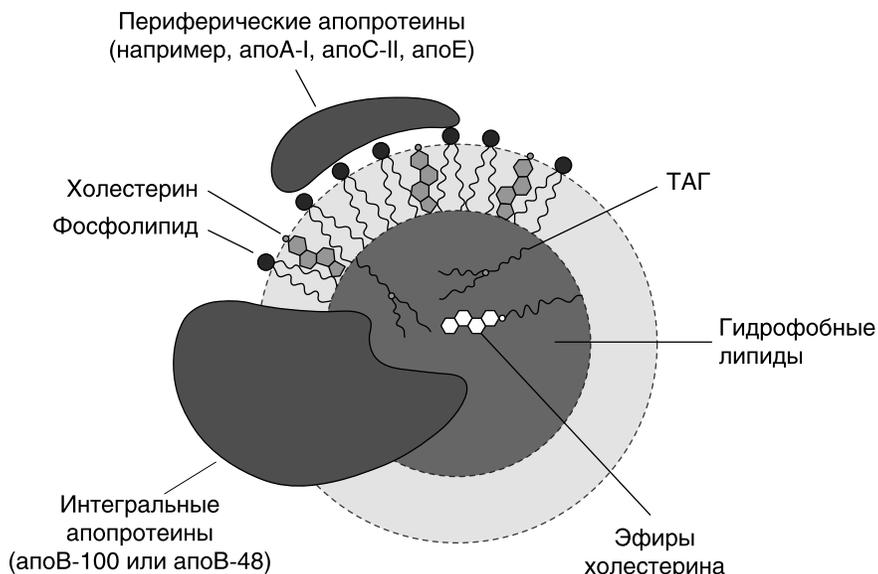
<b>Класс ЛП липопротеинов</b>	<b>Функции липопротеинов</b>
<b>ХМ</b>	Транспорт холестерина и жирных кислот, поступающих с пищей, из кишечника в периферические ткани и печень
<b>ЛПОНП</b>	Транспорт ХС, ТГ и ФЛ от печени к периферическим тканям
<b>ЛППП</b>	Транспорт ХС, ТГ и ФЛ от печени к периферическим тканям
<b>ЛПНП</b>	Транспорт ХС, ТГ и ФЛ от печени к периферическим тканям
<b>ЛПВП</b>	Транспорт ХС от периферических тканей к печени

полезны для контроля и дифференциальной диагностики ГЛП типов 2 и 3, динамики и количественной оценки ХМ, изменения содержания фракций при гиполипидемической терапии.

Картина электрофореза сывороток плазмы крови, взятой натощак, представлена на пластинах в виде полос фракций ЛП, по которым в последующем рассчитывают количественный состав фракций (%) по кривой электрофореграммы. Процентное количество отдельных фракций установлено для нормы и для отдельных фенотипов ГЛП. Обычно фракции ЛП представляются в виде трех основных полос с последовательно увеличивающейся подвижностью и соответствуют фракциям: ЛПНП ( $\beta$ ), ЛПОНП (пре- $\beta$ ) и ЛПВП ( $\alpha$ ). Дополнительно может быть полоса (пик) ЛП(a): между ЛПОНП (пре- $\beta$ ) и ЛПВП ( $\alpha$ ) и на старте — ХМ. Каждый класс липопротеинов выполняет специфические функции по поддержанию гомеостаза (см. табл. 1.2).

**1.1.1. СТРУКТУРА ЛИПОПРОТЕИНОВ**

Физико-химическая характеристика основных классов липопротеинов представлена в табл. 1.1 [15, 102]. Сердцевина сферической липопротеиновой частицы состоит из двух неполярных липидов (ТГ и эфиров ХС), количество которых в разных липопротеинах различно, и белковой части молекулы (апопротеины), находящихся на поверхности частицы (рис. 1.3). Все составные



**Рис. 1.3.** Схематическое изображение структуры липопротеиновой частицы.  
ТАГ — триацилглицеролы, нейтральные жиры

части ЛП функционально и генетически взаимосвязаны и при количественных и качественных нарушениях детерминируют развитие атеросклеротических поражений сосудов.

## 1.1.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ

### 1.1.2.1. Хиломикроны

ХМ — самые крупные липопротеиновые комплексы, они содержат 85–92% ТГ, 6–12% фосфолипидов, 1–3% белков. Основной белок этой частицы (ХМ) представлен апопротеином — АРОВ-48. Насцентные ХМ формируются в энтероцитах тонкого кишечника.

### 1.1.2.2. Липопротеины очень низкой плотности

Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) транспортируют продукты эндогенного происхождения, чем отличаются от ХМ, которые транспортируют ХС и ТГ экзогенного (диетического) происхождения. ЛПОНП продуцируются печенью в виде

наскентных форм. Циркулирующие ЛПОНП содержат АРОВ-100, АРОВ-48, АРОС1, АРОС-3 и АРОЕ, ХС, эфиры ХС и ТГ. В кровотоке наскентные ЛПОНП захватывают АРОС2 и АРОЕ, содержащиеся в ЛПВП, в результате чего становятся зрелыми ЛПОНП. Последние могут взаимодействовать с липопротеинлипазой (ЛПЛ) в капиллярных сетях жировой ткани, сердечной и скелетных мышц. Липопротеинлипаза (ЛПЛ) отщепляет ТГ от ЛПОНП, именно ТГ накапливаются в клетках и служат субстратом выработки энергии. По мере того как ТГ отщепляются от ЛПОНП при участии ЛПЛ и белка, переносящего эфиры ХС, состав ЛПОНП изменяется, и они превращаются в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП).

### 1.1.2.3. Липопротеины промежуточной плотности

Отличие липопротеинов промежуточной (средней) плотности (ЛППП) от ЛПОНП состоит в том, что ЛППП содержат небольшое количество ТГ, при этом сохраняют в своем составе эфиры ХС. Некоторые ЛППП захватываются печенью, другие остаются в кровотоке, где содержащиеся в них ТГ подвергаются гидролизу, и ЛППП превращаются в ЛПНП, наиболее насыщенные холестерином. При некоторых патологических нарушениях метаболизма ЛП образуется много частиц ЛППП, и они формируют фенотип ЛП при электрофорезе липидов крови в виде полосы «широких  $\beta$ ».

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — главный представитель группы атерогенных ЛП, богатых ХС. Их размер позволяет пересекать эндотелий сосуда и проникать в тканевую жидкость, снабжая ткани ХС. Исключение составляет центральная нервная система, поскольку ЛПНП не пересекают гематоэнцефалический барьер. Липидное ядро ЛПНП почти целиком состоит из эфиров ХС (приблизительно 1500 молекул на одну ЛПНП-частицу). На поверхности этих ЛП содержится единственный апобелок — АРОВ-100.

### 1.1.2.4. Подклассы липопротеинов низкой плотности

Доказана гетерогенность циркулирующих в плазме ЛПНП-частиц; они включают в себя два подкласса (А и В), отличаю-

щихся по ряду физических свойств: размеру частиц, показателю флотации (плавучести) и плотности. Фенотип ЛПНП подкласса А характеризуется преобладанием более крупных и плавучих частиц, тогда как фенотип ЛПНП подкласса В — преобладанием мелких и более плотных ЛПНП-частиц. Большинство лиц (85–90%) могут быть идентифицированы как имеющие либо тот, либо другой подкласс ЛПНП-частиц, тогда как у оставшейся части популяции будет промежуточный фенотип. Распространенность ЛПНП фенотипа подкласса В составляет приблизительно 30% среди взрослых мужчин, 5–10% среди подростков мужского пола и женщин моложе 20 лет и примерно 15–25% среди женщин постклимактерического периода.

#### 1.1.2.5. Липопротеины высокой плотности

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — гетерогенный класс ЛП частиц, он включает несколько подклассов, различающихся по размеру и заряду. ЛПВП синтезируются в печени и содержат в основном апоА1 и апоА2. Печень синтезирует ЛПВП в виде комплексов, состоящих из аполипопротеинов и фосфолипидов, напоминающих сплюснутые сферические структуры, не содержащие ХС. Рассматривают несколько подклассов ЛПВП, которые разделяют с помощью различных методов на:

- ЛПВП2 и ЛПВП3 (по плотности при ультрацентрифугировании);
- крупные, средние и мелкие ЛПВП-частицы (по размеру частиц при ядерном магнитном резонансе);
- 12 отдельных видов частиц, отличающихся по заряду и размеру при электрофорезе.

ЛПВП играют решающую роль в обратном транспорте ХС, предназначенных для удаления избытка ХС из периферических клеток и его доставки в печень и стероидогенные клетки для последующего катаболизма. Понятие обратного транспорта ХС описывает процесс, в котором ЛПВП способствуют захвату ХС на периферии и его возврату в печень для выведения в виде желчных кислот и с калом. В норме около 20–30% ХС общего его содержания в крови содержится в ЛПВП.

### 1.1.2.6. Липопротеин (а)

Липопротеин (а) как особая ЛП-частица характеризуется уникальным гликопротеином (а), связанным с АРОВ-100 дисульфидными связями [15, 102, 184]. Плотность ЛП (а) занимает промежуточное положение между ЛПНП и ЛПВП. Гетерогенность апо (а) определяет широкий диапазон концентрации ЛП (а) в плазме; между молекулярным весом апо (а) и концентрацией ЛП (а) в плазме есть отчетливая обратная корреляция. Нативный ЛП (а), в отличие от ЛПНП, является слабым лигандом для ЛПНП-рецептора, поэтому диета и лекарства обычно влияют на концентрации ЛПНП и ЛП (а).

Гомология апопротеина (а) с плазминогеном человека дает повод для гипотезы, что повышенный риск раннего атеросклероза и тромботических осложнений, ассоциирующийся с повышенным уровнем ЛП (а), возникает вследствие молекулярной идентичности плазминогена и апо (а). Физиологические и сосудистые эффекты ЛП (а) окончательно не выяснены, однако показано, что у человека эти частицы способны проникать в артериальную стенку и являются независимым атерогенным фактором риска ССЗ, особенно при повышенных их концентрациях, в сочетании с нормальными концентрациями ХС и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Концентрация ЛП (а) в плазме предопределена генетически и находится под контролем главным образом гена LPA, локализованного на хромосоме 6q26-27 [102].

## 1.2. ЛИПИДЫ

К липидам относят жирные кислоты (ЖК) и их производные. Липиды играют важную роль в жизнедеятельности живых организмов. Это один из основных компонентов биологических мембран, который влияет на их проницаемость, участвует в передаче нервного импульса и создании межклеточных контактов. Липиды входят в состав липопротеинов, которые участвуют в транспорте липидов в организме [4, 15, 17, 102].

## 1.2.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПИДОВ

В упрощенном виде (на основании структурных особенностей) можно выделить следующие основные классы липидов: жирные кислоты (ЖК), нейтральные жиры (ТГ), фосфолипиды (ФЛ), стероиды.

### 1.2.1.1. Жирные кислоты

Жирные кислоты (ЖК) очень гетерогенные и многообразны в зависимости от структурных особенностей, сформированных разным количеством атомов углерода (C2—C28). В организме могут либо находиться в свободном состоянии в следовых количествах, либо служат строительными структурными блоками для большинства классов липидов, особенно для ТГ [12, 67]. Жирные кислоты также могут быть насыщенными (НЖК), при которых отмечаются только одинарными связями между атомами углерода, или могут быть мононенасыщенными (МНЖК) с одной двойной связью между атомами углерода; или полиненасыщенными (ПНЖК) с двумя и более двойными связями. Они различаются по количеству углеродных атомов в цепи, а также, в случае ненасыщенных кислот, по положению, конфигурации (как правило, цис-) и количеству двойных связей. Жирные кислоты можно условно делить на низшие (до семи атомов углерода), средние (восемь—двенадцать атомов углерода) и высшие (более двенадцати атомов углерода), влияющие на структуру и функции ТГ [12, 63, 64].

### 1.2.1.2. Нейтральные жиры (триглицериды)

Нейтральные жиры — это структура эфиров глицерина и жирных кислот. Если ЖК этерифицированы (этерификация — реакция образования сложных эфиров при взаимодействии кислот и спиртов) и имеют все три гидроксильные группы глицерина, то такое соединение называется триглицеридом (триацилглицеролом), если две — диглицеридом (диацилглицеролом), если одну — моноглицеридом (моноацилглицеролом).

Основную массу природных нейтральных жиров составляют ТГ. Различные жирные кислоты, входящие в состав ТГ, прак-

тически определяют их физико-химические свойства. В одной молекуле ТГ обычно содержатся остатки двух или трех разных ЖК, насыщенных или ненасыщенных, которые определяют различие физико-химических свойств.

### 1.2.1.3. Фосфолипиды

Фосфолипиды (ФЛ) — сложные эфиры многоатомных спиртов глицерина или сфингозина с высшими ЖК и фосфорной кислотой. В состав некоторых ФЛ входят также азотсодержащие соединения — холин, этаноламин или серин. ФЛ делят на две группы — глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды — в зависимости от того, какой многоатомный спирт (глицерин или сфингозин) они содержат. Наиболее распространены в тканях животных глицерофосфолипиды. Они в свою очередь подразделяются на фосфатидилхолины (ФХ) или лецитины, фосфатидилэтанолламины и фосфатидилсерины в зависимости от характера азотистого основания, присоединенного к фосфорной кислоте. Около половины всех ФЛ животного организма составляют ФХ. На эти соединения приходится подавляющая часть ФЛ содержимого тонкой кишки; основная масса ФХ поступает в кишечник с желчью (11–12 г/сут), меньшая (1–2 г/сут) — с пищей. Функция ФЛ в организме многообразна, они играют важную роль в структуре и функции клеточных мембран, активации мембранных и лизосомальных ферментов, проведении нервных импульсов, свертывании крови, иммунных реакциях, процессах клеточной пролиферации и регенерации тканей, переносе электронов в реакциях дыхательной цепи, всасывании продуктов расщепления жиров, формировании липопротеиновых частиц [64, 232].

### 1.2.1.4. Стероиды. Стерины или стеролы (холестерин и эфиры холестерина)

Стероиды — широко распространенные в природе соединения. К ним относятся гормоны коркового вещества надпочечников, половые гормоны, желчные кислоты. В организме человека важное место среди стероидов занимают стерины (стеролы), т.е. стероидные спирты, главным представителем которых служит ХС. Он содержит стероидное ядро из 4 колец и гидроксильную груп-

пу, которая может быть этерифицирована высшей ЖК с образованием эфиров ХС. Основные функции холестерина представлены в табл. 1.3.

Таблица 1.3

### Основные функции холестерина

Основной компонент	Предшественник
Мембран клеток (трансмембранный транспорт)	Желчных кислот (всасывание жиров)
Липопротеидов плазмы (транспорт липидов)	Стероидов надпочечников (гидрокортизон), альдостерон)
Тестостерон, дигидростерон. Эстрогены, Прогестерон	Половых гормонов (эстрогены, андрогены)

## 1.3. АПОЛИПОПРОТЕИНЫ

Белки, входящие в состав ЛП частиц, получили название апопротеинов (апо), которые объединены в группы. Наиболее важные апопротеины формируют семейства, которые представлены: АРОА (А1, А2, А4, А5), АРОВ, АРОС (С1, С2, С3, С4), АРОД, АРОЕ, АРОН [59, 352, 411].

Апопротеины, входящие в состав ЛП, выполняют три основные функции:

- способствуют растворимости неполярных липидов (ТГ, этерифицированного ХС), взаимодействие с ФЛ;
- регулируют взаимодействие липидов с ферментами, такими как липазы и лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ);
- служат лигандами для некоторых рецепторов на поверхности клеток, определяя деградацию других компонентов ЛП-частиц, например ХС.

### 1.3.1. АПОЛИПОПРОТЕИНЫ СЕМЕЙСТВА АРОА (А1, А2, А4, А5)

Апопротеины семейства А — АРОА1 [каталог «Менделеевское наследование у человека онлайн» (ОМIM) 107670] и А2 — основные белковые компоненты ЛПВП плазмы. Основные функции ЛПВП состоят в связывании липидов, удалении ХС из перифери-

ческих клеток, активации ЛХАТ и узнавании рецепторов в печени и стероидогенных тканях. АРОА1 составляет около 70% общей массы белка в ЛПВП, что указывает на его важную структурную роль. АРОА1 участвует в обратном транспорте ХС из периферических тканей в печень и служит кофактором ЛХАТ.

#### **1.3.1.1. Функции и генетика аполипопротеина А1 (АРОА1)**

АРОА1 кодируется геном аполипопротеин А1 (АРОА1), который локализуется в области длинного плеча хромосомы 11 (11q23-q24). Мутации АРОА1 связаны с дефицитом ЛПВП, включая болезнь Танжера и системный не нейропатический амилоидоз. Ген АРОА1 представлен следующими характеристиками в генетическом каталоге. Мутации АРОА1 могут быть причиной дефицита АРОА1 или гиперхолестеринемии (ГХС) [212].

- ОМIM — 107680.
- Символика гена — АРОА1.

#### **1.3.1.2. Функции и генетика аполипопротеина А2 (АРОА2)**

АРОА2 — другой важный аполипопротеин ЛПВП, на его долю приходится около 20% белков этих частиц. АРОА2 кодируется геном АРОА2, который локализован на хромосоме 1. Мутации АРОА2 могут быть причиной дефицита АРОА2 или гиперхолестеринемии (ГХС).

- ОМIM — 107670.
- Символика гена — АРОА2.

#### **1.3.1.3. Функции и генетика аполипопротеина А3 (АРОА3)**

АРОА3 синтезируется и секретируется в печени, в меньшей степени — в кишечнике, служит структурным компонентом ЛПВП, а также липопротеинов, содержащих АРОВ. АРОА3 влияет на катаболизм и захват печенью частиц ЛПВП.

- ОМIM — 107720.
- Символика гена — АРОА3.

#### **1.3.1.4. Функции и генетика аполипопротеина А4 (АРОА4)**

Белок АРОА4 секретируется из печени в кровоток, располагаясь на поверхности свежесинтезированных ХМ. Абсорбция жиров

из тонкого кишечника значительно увеличивает синтез и секрецию АРОА4. Известно, что основные функции АРОА4 следующие:

- активирует лецитинхолестеринацилтрансферазу (ЛХАТ) и белок, переносящий эфиры холестерина (БПЭХ);
- участвует в регуляции аппетита и ощущения чувства насыщения, что было выявлено на моделях животных;
- проявляет антиоксидантные и антиатерогенные функции;
- изменяет эффективность транспорта липидов энтероцитами и клетками печени *in vitro*.

АпоА4 — плазменный белок, продукт гена АРОА4, локализованного на хромосоме 11; сцеплен с генами АРОА1 и аполипопротеин С (АРОС3).

- • ОМІМ — 107690.
- • Символика гена — АРОА4.

### 1.3.1.5. Функции и генетика аполипопротеина А5 (АРОА5)

Белок АРОА5 является составной частью нескольких фракций липопротеинов, включая ЛПОНП, ЛПВП, ХМ. Предполагается, что АРОА5 влияет на метаболизм ЛП, взаимодействуя с семейством рецепторов ЛПНП-Р (LDL-R).

АРОА5 является важным регулятором гидролиза ТГ плазмы, одновременно служит важным стимулятором функции АРОС2 и ЛПЛ и ингибитором продукции ТГ и ЛПОНП в печени. АРОА5 способен активировать ЛХАТ. АРОА5 у человека кодируется геном АРОА5 [129, 289, 293, 397, 407].

- ОМІМ — 606368.
- Символика гена — АРОА5.

АРОА5, аполипопротеин А5 (АРОА5) считается важным фактором, определяющим концентрации ТГ в плазме, являясь стимулятором АРОС2-активируемого липолиза триглицеридов под действием липопротеинлипазы и ингибитора синтеза триглицеридов в печени. Белок, кодируемый геном АРОА5, представляет собой аполипопротеин, который играет важную роль в регулировании концентраций ТГ в плазме крови. Гипертриглицеридемия является фактором риска развития ишемической болезни сердца. АРОА5 является компонентом липопротеинов высокой плотности, который активируется в ответ на повреждение печени.

Мутации в этом гене определяют гипертриглицеридемию и ГЛП типа 5 [293, 411].

- OMIM — 606368.
- Символика гена — APOA5.

### **1.3.2. АПОЛИПОПРОТЕИНЫ СЕМЕЙСТВА АРОВ (АРОВ-48, АРОВ-100)**

АРОВ — ключевой белок, вовлеченный в метаболизм ЛП, который поддерживает нормальный гомеостаз концентраций ХС плазмы крови. Белок АРОВ существует в виде двух изоформ: АРОВ-48 и АРОВ-100. АРОВ служит структурным компонентом нескольких ЛП: ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и частиц липопротеина (а). АРОВ необходим для сборки и секреции ХМ, поступающих из тонкой кишки и печени в составе ЛПОНП, а также поддержания структурной целостности частиц ЛПОНП и ЛПНП. Этот белок так же важен, как лиганд ЛПНП-рецептора, который участвует в поглощении ХС клеткой [272, 403, 414].

АРОВ-48 синтезируется исключительно в тонком кишечнике, а другой АРОВ-100 — в печени. Повышенные концентрации АРОВ в плазме крови связаны с повышенным риском ССЗ. АРОВ-48 и АРОВ-100 кодируются одним геном — аполипопротеином В (АРОВ), однако АРОВ-48 образуется в результате редактирования мРНК из АРОВ-100, что и приводит к синтезу более короткого полипептида. Мутации АРОВ могут детерминировать гипобеталипопротеинемию, гипобеталипопротеинемию в сочетании с нормальными концентрациями ТГ в плазме крови, а также гиперхолестеринемию, обусловленную дефектом функции АРОВ [349].

- OMIM — 107730.
- Символика гена — АРОВ.

### **1.3.3. АПОЛИПОПРОТЕИНЫ СЕМЕЙСТВА АРОС (С1, С2, С3, С4)**

Группу АРОС плазмы крови человека относят к так называемым регуляторным белкам. Они составляют 40–80% общего содержания белка ХМ и ЛПОНП и содержатся также в ЛПВП [80, 346].

АРОС1 — составная часть ЛП, которые богаты ТГ. Обнаружено, что АРОС1 ингибирует печеночную липазу и препятствует клиренсу ЛП с участием:

- 1) ЛПНП-рецептора;
- 2) белка, родственного ЛПНП-рецептору (LDL receptor-related protein, LRP);
- 3) ЛПОНП-рецептора.

АРОС1 кодируется геном АРОС1, который расположен в хромосоме 19, внутри кластера аполипопротеиновых генов. Этот ген экспрессируется главным образом в печени.

- OMIM — 107710.
- Символика гена — АРОС1.

АРОС2 — специфический физиологический активатор, необходимый для активации ЛПЛ — фермента, ответственного за удаление ТГ из ЛПОНП; следовательно, он играет центральную роль в метаболизме ТГ плазмы. *In vivo* АРОС2 обнаружен в основном в составе ХМ и ЛПОНП. АРОС2 кодируется геном АРОС2.

- OMIM — 608083.
- Символика гена — АРОС2.

АРОС3 в основном секретируется печенью и в меньшей степени — тонким кишечником. АРОС3 — белковый компонент ЛПОНП, который ингибирует ЛПЛ и печеночную липазу и, полагают, замедляет катаболизм ЛП, богатых ТГ. Повышение уровня АРОС3 сопровождается гипертриглицеридемией [158, 201, 252, 329].

- OMIM — 107720.
- Символика гена — АРОС3.

АРОС4 кодируется геном АРОС4, членом семейства генов АРОС. Экспрессия гена проявляется в клетках печени. В геноме человека гены АРОА1, АРОС3 и АРОА4 тесно сцеплены [80].

- OMIM — 600745.
- Символика гена — АРОС4.

#### 1.3.4. АПОЛИПОПРОТЕИН Е (АРОЕ)

АРОЕ характеризуется значительной распространенностью в тканях и широким спектром функций. Хотя печень служит главным источником АРОЕ плазмы, другие типы клеток также

продуцируют этот белок и вносят вклад в его концентрации в плазме. Основным местом клиренса АРОЕ, содержащих ЛП, служит печень.

АРОЕ — основа для связывания ЛПНП-рецептора и липидов. АРОЕ вовлечен во многие стадии гомеостаза ЛП, способствуя эндоцитозу ЛП плазмы, особенно ЛПОНП и ремнантных ЛП. АРОЕ кодируется геном аполипопротеин Е (АРОЕ). Аполипопротеин Е является сайтом распознавания рецепторов, участвующих в очистке от остатков липопротеинов и хиломикрон очень низкой плотности [107, 262, 264, 424].

Особенности генетической вариабельности аполипопротеина Е. АРОЕ человека существует в трех основных изоформах ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  и  $\epsilon 4$ ), обозначаемых как E2, E3 и E4 и шесть родственных генотипов (E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4 и). Изоформы АРОЕ2, E3 и E4 отличаются друг от друга точечными аминокислотными заменами в положениях 158 и 112 соответственно [445]. Каждый генотип АРОЕ отличается как по своей распространенности, так и по функциональной значимости [107, 249, 390, 437].

- • OMIM — 107741.
- • Символика гена — АРОЕ.

## 1.4. РЕЦЕПТОРЫ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕМБРАН КЛЕТОК

### 1.4.1. РЕЦЕПТОРЫ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПЛОТНОСТИ И ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

В метаболизме липопротеинов существенная роль принадлежит функции многочисленных рецепторов наружных клеточных мембран, регулирующих гомеостаз липидов. Условно рассмотрим следующие группы рецепторов.

ЛППП: LRP (LRP1, LRP1B, LRP2, LRP3, LRP4, LRP5, LRP5L, LRP6, LRP8, LRP10, LRP11, LRP12).

ЛПНП: LDL-R, LDL-AP1.

ЛПВП: SCARB1

Рецепторы ЛППП и ЛПНП, находящиеся на поверхности мембран клеток, объединяют в группу белков под общим назва-

нием LRP. Наибольшее клиническое значение имеет рецептор ЛПНП [6, 119, 187, 208].

В эту группу относят следующие рецепторы.

LRP1 — известный и как  $\alpha$ -2-макроглобулиновый рецептор (A2MR), аполипопротеин E-рецептор, или кластер дифференциации 91 (CD91). Это белок-рецептор, обнаруженный в плазматической мембране клеток, обеспечивающий рецептор-опосредуемый эндоцитоз. У человека белок LRP1 кодируется геном LRP1.

- OMIM — 107770.
- Символика гена — LRP1.

LRP1B — эту группу рецепторов также относят к генному семейству рецепторов ЛПНП. Эти рецепторы выполняют разнообразные функции в жизнедеятельности и развитии клеток, поскольку они взаимодействуют с большим количеством лигандов.

LRP1B у человека кодируется геном LRP1B.

LRP2 (мегалин) — у человека кодируется геном LRP2, и этот LRP2 — мультилигандный рецептор обнаруживается в плазматической мембране многих абсорбтивных эпителиальных клеток. LRP2 — член семейства рецепторов со структурными свойствами рецептора ЛПНП (LDLR). LRP2 участвует в качестве медиатора в эндоцитозе лигандов, приводя к их распаду или трансцитозу.

LRP2 активен в эпителиальных клетках щитовидной железы (тироцитах), где функционирует в качестве рецепторов тироглобулина. Мутации гена LRP2 связаны с синдромом Donnai–Barrow.

LRP3 у человека кодируется геном LRP3.

LRP4 у человека кодируется геном LRP4.

LRP5 у человека кодируется геном LRP5. Показано, что LRP5 взаимодействует с осевым ингибитором (AXIN1).

LRP6 у человека кодируется геном LRP6. Показано, что LRP6 взаимодействует с DKK1.

LRP8 у человека кодируется геном LRP8. Этот белок, известный также как аполипопротеин E-рецептор 2 (APOER2), — член семейства рецепторов ЛПНП и участвует в эндоцитозе и сигнальной трансдукции. Вместе с VLDLR он способен связывать рилин, приводящий к фосфорилированию DAB1. Аполипопротеин E —

лиофильный плазменный белок и является составной частью липопротеинов, таких как ремнанты ХМ, ЛПОНП и ЛПВП. АРОЕ-рецептор вовлечен в распознавание клетками и интернализацию указанных липопротеинов. АРОЕ2 также обеспечивает регуляцию поглощения клетками селена с помощью эндоцитоза селенопротеина плазмы (SEPP1).

LRP10 у человека кодируется геном LRP10.

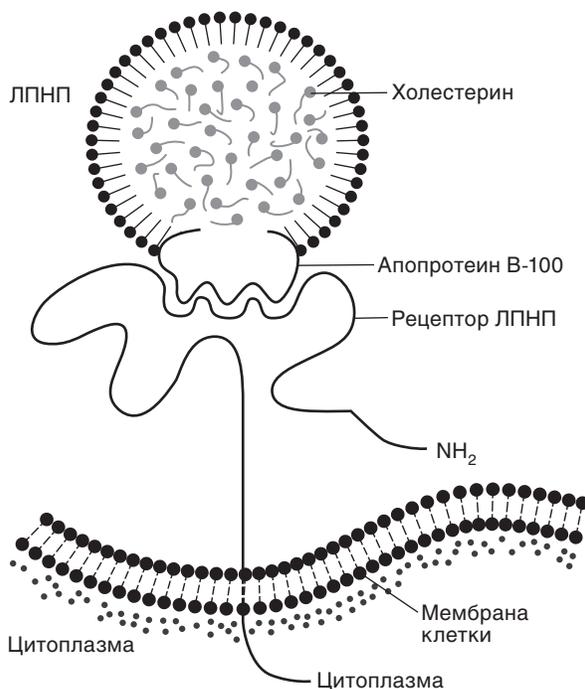
#### 1.4.1.1. Рецептор липопротеина низкой плотности

В 1985 г. Brown и Goldstein получили Нобелевскую премию за идентификацию ЛПНП-Р в результате изучения семейной гиперхолестеринемии. ЛПНП-рецептор (ЛПНП-Р) [119, 208, 410] содержит ~840 аминокислот и участвует в эндоцитозе ЛПНП-частиц. ЛПНП-Р располагается на поверхности мембран и распознает АРОВ-100, находящиеся во внешнем слое этих частиц. Данный рецептор также узнает белок апоЕ, содержащийся в ХМ и ремнантах ЛПОНП (ЛППП). У человека ЛПНП-Р кодируется геном LDLR, принадлежащим к семейству рецепторов ЛПНП.

- OMIM — 606945.
- Символика гена — LDLR.

**Структура гена LDLR и белка рецептора липопротеинов низкой плотности (Р-ЛПНП).** Ген, кодирующий ЛПНП-рецепторы, состоит из 18 экзонов. Экзон 1 содержит сигнальную последовательность, которая локализует рецептор в эндоплазматическом ретикулуме для последующего транспорта на поверхность клетки.

- Экзоны 2–6 кодируют лиганд-связывающий участок.
- Экзоны 7–14 кодируют домен, гомологичный эпидермальному фактору роста.
- Экзон 15 кодирует участок белка, богатый олигосахаридами.
- Экзон 16 (и в некоторых случаях — 17) кодирует трансмембранный домен.
- Экзон 18 (и частично экзон 17) кодирует цитоплазматический домен. ЛПНП-рецептор (рис. 1.4) относят к химерным белкам, поскольку он состоит из функционально самостоятельных участков (доменов), действующих независимо друг от друга.



**Рис. 1.4.** Схематическое представление комплекса, состоящего из рецептора липопротеина низкой плотности на мембране клетки и липопротеина низкой плотности липопротеида.  $\text{NH}_2$  — одновалентная группа

#### 1.4.2. БЕЛОК-АДАПТЕР 1 РЕЦЕПТОРОВ К ЛИПОПРОТЕИНАМ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

LDLRAP1 представляет собой белок, кодируемый этим геном, является цитозольным белком, который содержит домен, связывающий фосфотирозин (PTD). Было обнаружено, что домен PTD взаимодействует с цитоплазматическим хвостом рецептора ЛПНП. Мутации в этом гене приводят к нарушению работы рецептора ЛПНП и вызывают нарушение в виде аутосомно-рецессивной гиперхолестеринемии. Рецептор ХС-ЛПНП существует в высоких концентрациях в почках, печени и плаценте и в меньшей концентрации обнаруживается в мозге, сердце, мышцах, толстой кишке,

селезенке, кишечнике, легких и лейкоцитах. Адаптерный белок [клатрин-ассоциированный сортировочный белок (CLASP)] необходим для эффективного эндоцитоза рецептора ЛПНП (ЛПНП) в поляризованных клетках, таких как гепатоциты и лимфоциты, но не в неполяризованных клетках (фибробластах). Может потребоваться для связывания и интернализации ЛПНП, но не для кластеризации рецепторов в покрытых ямках [410].

- OMIM — 605747.
- Символика гена — LDLRAP1.

### **1.4.3. РЕЦЕПТОРЫ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ**

Ген SCARB1 (OMIM — 601040) кодирует интегральный мембранный рецептор, который образует канал для клеточного поглощения липофильных молекул. SCARB1 обеспечивает поглощение холестерина и различных липидов, включая фосфолипиды, продукты гидролиза триглицерина, липофильные витамины А и D и каротиноиды [420].

- OMIM — 601040.
- Символика гена — SCARB1.

## **1.5. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ФЕРМЕНТЫ И БЕЛКИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИДОВ**

### **1.5.1. ПРОПРОТЕИНОВАЯ КОНВЕРТАЗА СУБТИЛИЗИН-КЕКСИНОВОГО ТИПА 9**

PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) — фермент-гидролаза, продукт гена человека PCSK9. Относится к семейству пропротеиновых конвертаз, которые активируют ферменты, отщепляя от них пептид, ингибирующий их каталитическую активность. Было обнаружено, что PCSK9 взаимодействует с цитоплазматическим хвостом рецептора ЛПНП. Мутации в этом гене приводят к нарушению работы рецептора ЛПНП и вызывают нарушение в виде аутосомно-рецессивной гиперхолестеринемии.

Активность PCSK9 играет важную роль в гомеостазе холестерина и является важной потенциальной мишенью для агентов,

снижающих концентрации ХС-ЛПНП в крови. Среди его функций — подавление активности рецепторов липопротеинов низкой плотности клеток печени (Р-ЛПНП) [381].

- ОМІМ — 607786.
- Символика гена — РССК9.

### **1.5.2. БЕЛОК, ПЕРЕНОСЯЩИЙ ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА**

БПЭХ секретируется в печени и переносит эфиры ХС от ЛПВП к ЛП, богатым ТГ, и к ЛПНП, а также ТГ от ЛП, богатых ТГ, к ЛПВП. БПЭХ модулирует концентрации ЛП плазмы, транспортируя неполярные липиды между разными классами ЛП. Выявлены мутации в гене БПЭХ и их связи с регуляцией липидов плазмы и ишемической болезнью сердца (ИБС) [357, 363, 415].

- ОМІМ — 118470.
- Символика гена — белок, переносящий эфиры холестерина (СЕТР).

### **1.5.3. БЕЛОК, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ**

Длинноцепочечные ЖК — гидрофобные молекулы; свои функции они выполняют с помощью специфических внутриклеточных липидсвязывающих белков, которые обозначают как «белки, связывающие жирные кислоты» (БСЖК). В настоящее время установлено, что БСЖК играют важную роль:

- в контроле процессов поглощения ЖК клетками и их последующего метаболизма;
- распределении/хранении ЖК внутри клеток;
- модуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции;
- переносе сигнальных ЖК к ядерным рецепторам, таким как рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (РРАР).

Большое количество типов этих белков свидетельствует об их особых функциях в специфических тканях. Множеством экспериментальных данных показано, что отдельные БСЖК обладают как уникальными, так и перекрестными функциями, обусловленными специфическими элементами их белковой структуры. БСЖК не только модулируют внутриклеточный липидный гомеостаз,

регулируя транспорт ЖК в ядерные и неядерные области клетки, но также влияют на системный энергетический гомеостаз [144].

- ОММ — 134650.
- Символика гена — белок, связывающий жирные кислоты (FABP1).

#### **1.5.4. МИКРОСОМАЛЬНЫЙ ТРИГЛИЦЕРИД-ПЕРЕНОСЯЩИЙ БЕЛОК**

Микросомальный триглицерид-переносящий белок (МТПБ) — внутриклеточный липид-переносящий белок, обнаруженный в эндоплазматическом ретикулуме, отвечает за перенос липидных молекул (в частности, эфиров ХС, ТГ и ФЛ) из цитозоля и/или мембраны эндоплазматического ретикулума к насцентным АРОВ для образования АРОВ-содержащих ЛП. Этот перенос — часть сборки ЛП, богатых ТГ, таких как ХМ в кишечнике и ЛПОНП в печени. У пациентов с генетическим нарушением — абетапопротеинемией — вследствие мутаций с утратой функции белка в гене МТТР отмечаются экстремально низкие концентрации ХС и ТГ в плазме и отсутствие ХМ, ЛПОНП и ЛПНП [161].

- ОММ — 157147.
- Символика гена — МТТР.

#### **1.5.5. БЕЛОК, ПЕРЕНОСЯЩИЙ ФОСФОЛИПИДЫ**

Ускорение переноса ФЛ между митохондриями, микросомами, клеточными мембранами и ЛП плазмы крови обеспечивается с помощью белка под названием «белок, переносящий фосфолипиды» (БПФЛ). БПФЛ взаимодействует с АРОА1 и АРОА2, усиливает связывание на поверхности клетки и ремоделирование ЛПВП-частиц, что повышает их способность усиливать отток ХС и ФЛ. БПФЛ кодируется геном PLTP [30, 58].

- ОММ — 172425.
- Символика гена — PLTP.

#### **1.5.6. КАССЕТНЫЕ БЕЛКИ-ТРАНСПОРТЕРЫ**

Кассетные белки-транспортеры (АВС-транспортеры), связывающие аденозинтрифосфат (АТФ) [adenosine triphosphate binding

cassette (ABC) transporters], — одни из самых крупных белковых семейств, представленных в широком диапазоне живых организмов от бактерий до человека. Несмотря на свое разнообразие, с точки зрения воздействия на субстрат все они похожи, обеспечивая вследствие гидролиза АТФ клетки энергией, необходимой для активного транспорта субстратов через биологические мембраны [280]. В метаболизм клеточных липидов вовлечено значительное число транспортеров ABC. Тот факт, что мутации этих генов ассоциируются с патологическими фенотипами или даже клинически значимыми заболеваниями, связанными с липидным метаболизмом, подчеркивает их решающую роль в гомеостазе клеточных липидов. Насчитывается 48 видов ABC-транспортеров, которые классифицированы на 7 семейств. ABCA1-транспортер (АТФ-связывающий кассетный белок-транспортер типа 1) — ключевой «игрок» в гомеостазе липидов клетки, опосредует отток ХС и ФЛ из клеток к АРОА1 и контролирует скорость образования ЛПВП [30, 58, 280].

- ОМIM — 600046.
- Символика гена — ABCA1.

### **1.5.7. СТЕРОЛРЕГУЛЯТОРНЫЙ ЭЛЕМЕНТ — СВЯЗЫВАЮЩИЙ ТРАНСКРИПТОРНЫЙ ФАКТОР**

Стеролрегуляторный элемент — связывающий транскрипторный фактор (SREBP1) и SREBP2 (600481) — структурно сходные белки, которые обеспечивают контроль гомеостаза холестерина с помощью активирования транскрипции стеролрегуляторных генов [333].

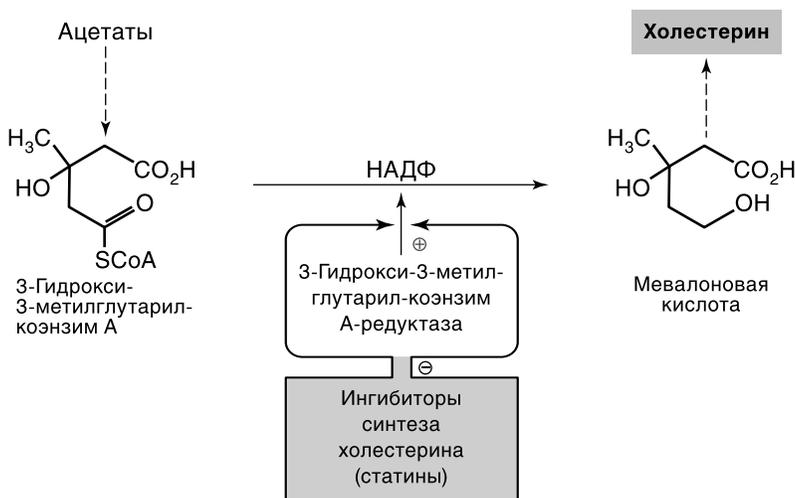
- ОМIM — 184756.
- Символика гена — SREBF1.
- ОМIM — 600481.
- Символика гена — SREBF2.

### **1.5.8. 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛ-КОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗА**

ГМГ-КоА-редуктаза катализирует лимитирующую раннюю стадию синтеза холестерина. Этот микросомальный фермент превращает ГМГ-КоА [3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА база дан-

ных номенклатуры ферментов (ЕС) 1.1.1.88] в мевалонат путем двухступенчатого восстановления за счет никотинамидадениндинуклеотидфосфата (восстановленного) (НАДФН) (на первом этапе синтеза холестерина из ацетил-КоА). Предполагается, что эта реакция — скорость-лимитирующая стадия на пути синтеза холестерина (рис. 1.5) [119].

ГМГ-КоА-редуктаза (см. рис. 1.5) представляет собой гликопротеин, который находится в эндоплазматическом ретикулуме всех клеток, в частности клеток печени, тонкого кишечника, надпочечников и гонад, обладает способностью синтезировать ХС. Фермент катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Его активность снижается конечными продуктами реакции, в том числе ХС, а также метаболитами, такими как 26-гидрокси-ХС. Эндогенный синтез ХС снижается при экспозиции клеток с ЛПНП, которые обеспечивают доставку к клетке ХС, тогда как ЛПВП, которые осуществляют акцепцию ХС из клеток, дают обратный эффект. Фармакологические агенты, которые конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, блокируют эндогенный синтез ХС и посредством этого стимулируют активность ЛПНП-рецепторов,



**Рис. 1.5.** Локализация действия ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы. НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат

в результате чего концентрация ХС-ЛПНП в плазме крови снижается [276].

- ОМІМ — 142910.
- Символика гена — НМGCR.

## **1.6. ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ: ЛЕЦИТИН-ХОЛЕСТЕРИН-АЦИЛТРАНСФЕРАЗА, ЛИПОПРОТЕИНИЛИПАЗА, ПЕЧЕНОЧНАЯ (ТРИГЛИЦЕРИДНАЯ) ЛИПАЗА**

### **1.6.1. ЛЕЦИТИН-ХОЛЕСТЕРИН-АЦИЛТРАНСФЕРАЗА**

Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, или фосфатидилхолин-стерол-трансфераза (ЛХАТ, база данных номенклатуры ферментов (ЕС) 2.3.1.43, англ. Lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT), — фермент, превращающий свободный холестерин ЛПВП в более гидрофобные эфиры холестерина. ЛХАТ связана с поверхностью липопротеинов высокой плотности, которые содержат АРОА1 — активатор этого фермента. ХС, превращенный в эфиры ХС, благодаря высокой гидрофобности перемещается с поверхности липопротеина в ядро, освобождая место на поверхности частицы для захвата нового свободного ХС. Таким образом, эта реакция исключительно важна для процесса освобождения периферических тканей от ХС (обратный транспорт ХС) [251].

- ОМІМ — 606967.
- Символика гена — LCAT.

### **1.6.2. ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛЛИПАЗА ПЕЧЕНОЧНАЯ**

Печеночная липаза [печеночная триглицеридная липаза, триглицеридная липаза (ПЛ); англ. hepatic lipase, hepatic triglyceride lipase], (ЕС 3.1.1.3) — один из ферментов липидного метаболизма. Печеночная липаза синтезируется в печени и секретируется в кровь. После секреции фермент связывается со стенкой сосуда (почти исключительно в печени) и расщепляет липиды липопротеинов, участвует в регенерации ЛПНП.

ПЛ работает в кровотоке в тандеме с ЛПЛ, которая расщепляет липопротеины, богатые ТГ (ЛПОНП и ХМ), до их ремнантов. Ремнанты липопротеинов, в свою очередь, — субстраты для

печеночной липазы. Таким образом, в результате действия печеночной липазы образуются атерогенные ЛПНП, поглощаемые печенью посредством рецепторного эндоцитоза [118].

- OMIM — 151670.
- Символика гена — LIPC.

### **1.6.3. ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗА**

Липопротеинлипаза [Lipoprotein lipase (LPL) (EC 3.1.1.34)] — многофункциональный белок, вовлеченный в различные аспекты метаболизма ЛП и липидов. Фермент располагается на поверхности эндотелия, обращенного в просвет сосуда, катализирует гидролиз ФЛ ЛП и играет важную роль в формировании ЛПВП. В дополнение к гидролизу ТГ плазмы до диглицеридов ЛПЛ также участвует во взаимодействии ЛП с клеточными рецепторами [456].

- OMIM — 609708.
- Символика гена — LPL.

### **1.6.4. ФАКТОР СОЗРЕВАНИЯ ЛИПАЗЫ 1**

Фактор созревания липазы 1 (LMF1) представляет собой связанный с мембраной белок, расположенный в эндоплазматической сети, является важным элементом для созревания группы липаз, которые включают липопротеинлипазу (LPL), печеночную липазу и эндотелиальную липазу [175].

- OMIM — 611761.
- Символика гена — LMF1.

### **1.6.5. ГЛИКОСИЛФОСФАТИДИНОЗИТОЛ-ЯКОРНЫЙ БЕЛОК ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ**

Триглицериды в хиломикронах гидролизуются липопротеинлипазой (LPL; 609708) вдоль внутренней поверхности капилляров, главным образом в сердце, скелетных мышцах и жировой ткани. GPIIb/IIIa представляет собой белок капиллярных эндотелиальных клеток, который обеспечивает базу для LPL-опосредованного процессинга хиломикронов [97].

- OMIM — 612757.
- Символика гена — GPIIb/IIIa.

### 1.6.6. АПОЛИПОПРОТЕИН LP (A)

Lp (a) (ОМІМ 152200) был впервые идентифицирован и классифицирован как «вариант липопротеинов низкой плотности» более 50 лет назад [102]. Липопротеин (a) похож на липопротеин низкой плотности (ЛПНП), но содержит дополнительный белок, апо (a). Lp (a), как оказалось, является патогенным по своей природе и участвует в развитии ишемической болезни сердца (ИБС). На сегодняшний день единственным существенным значением для определения концентрации Lp (a) является размерный полиморфизм в гене АРОА [421].

## 1.7. МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ В НОРМЕ

Выделяют три основных пути продукции и транспорта липидов в организме. Эти пути включают экзогенный, эндогенный и обратный транспорт холестерина [4, 17, 56, 220].

### 1.7.1. ЭКЗОГЕННЫЙ (ДИЕТАРНЫЙ/ДИЕТИЧЕСКИЙ) МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПУТЬ ЛИПИДОВ

Жиры, содержащиеся в пище, после переваривания в желудке поступают в двенадцатиперстную кишку, где эмульгируются под воздействием желчных кислот, после чего попадают в тонкий кишечник. Длинноцепочечные жирные кислоты в тонком кишечнике упаковываются в мицеллы (рис. 1.6, а).

Мицеллы захватываются клетками слизистой оболочки тонкого кишечника. В этих клетках содержимое мицелл (желчные кислоты, гидрофильные и гидрофобные липиды) используется для синтеза ХМ. Синтез ХМ стимулируется поступлением мицелл в клетки ворсинок тонкой кишки.

Выделяют три стадии «жизненного цикла» ХМ: насцентные ХМ, зрелые ХМ и ремнанты ХМ. Насцентные ХМ синтезируются в энтероцитах тонкого кишечника. В составе насцентных ХМ находятся: АРОВ-48, ХС, ТГ, ФЛ. Насцентные ХМ во время циркуляции в лимфатических сосудах и крови взаимодействуют с ЛПВП, от которых они получают АРОС2 и АРОЕ. В результате

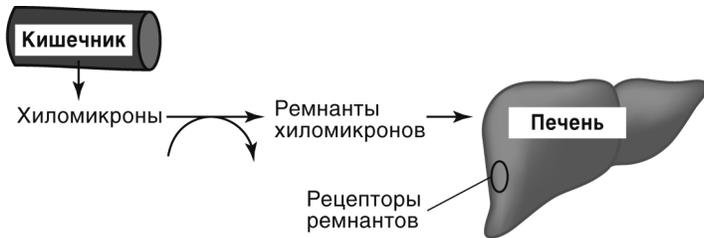
этого взаимодействия формируются зрелые ХМ, или просто ХМ. АРОС2 — кофактор фермента ЛПЛ.

Зрелые ХМ, освобождаясь от ТГ под воздействием ЛПЛ, расположенной на поверхности эндотелия капилляров, превращаются в ремнанты (остатки) ХМ. Ремнанты зрелых ХМ содержат только АРОВ-48 и АРОЕ. Освободившиеся от зрелых ХМ свободные жирные кислоты и диглицериды проникают в ближайшие клетки различных тканей, где они утилизируются или накапливаются. Ремнанты зрелых ХМ попадают в печень благодаря способности АРОВ-48 связываться с рецептором печеночной клетки. Таким образом происходит эндоцитоз ремнантов зрелых ХМ в гепатоциты. В результате этого процесса ХМ транспортируют экзогенные липиды в печень, жировую ткань, сердечную мышцу и скелетные мышцы, где под воздействием ЛПЛ из них высвобождаются ТГ.

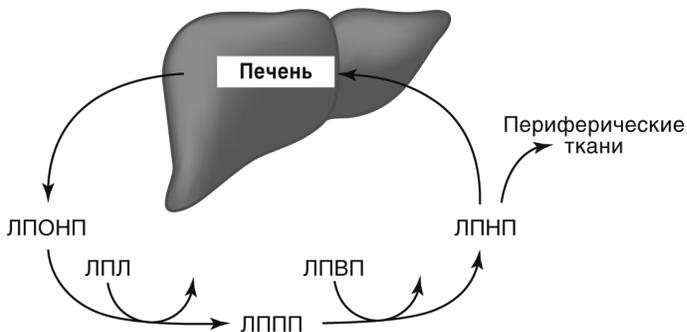
### 1.7.2. ЭНДОГЕННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПУТЬ ЛИПИДОВ

Эндогенный метаболический путь липидов (рис. 1.6, б) отличается от экзогенного тем, что ЛПОНП в виде насцентных форм образуются в печени и поступают в кровь. Насцентные формы ЛПОНП содержат: АРОВ-100, С1 и Е, ХС, эфиры ХС и ТГ. В крови ЛПОНП подвергаются воздействию ЛПЛ, в результате чего от ЛПОНП отщепляются жирные кислоты и глицериды. Одновременно от ЛПВП в насцентные ЛПОНП перемещаются АРОС2 и АРОЕ, в результате чего насцентные ЛПОНП становятся «зрелыми». «Зрелые» ЛПОНП содержат АРОЕ, С2 и В-100 (примерно 8% общего состава), 5–15% ХС, 55–80% ТГ, 10–20% ФЛ. Наряду с ХМ, ЛПОНП относят к триглицерид-богатым ЛП.

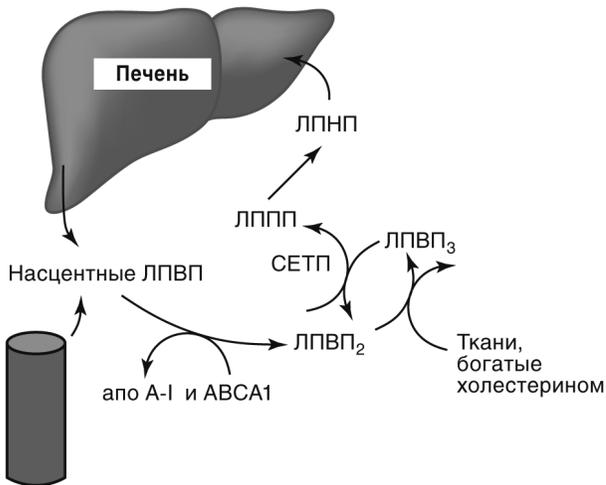
Таким образом, в отличие от ХМ, которые переносят экзогенные липиды, полученные организмом с пищей, ЛПОНП транспортируют эндогенные липиды (синтезированные в печени). Зрелые ЛПОНП взаимодействуют с ЛПЛ в капиллярных сетях жировой, сердечной и скелетных мышц. ЛПЛ, активированная АРОС2, способствует отщеплению ТГ от ЛПОНП. Свободные ЖК и диглицериды, возникшие во время этого процесса, захватываются клетками прилегающих тканей, где они утилизируют-



а



б



в

ся для выработки энергии или накапливаются в них. При взаимодействии ЛПВП со «зрелыми» ЛПОНП АРОС2 из ЛПОНП переходят в ЛПВП. В свою очередь, ЛПВП также переносят эфиры ХС в ЛПОНП. Перенос ФЛ и ТГ от ЛПОНП в ЛПВП происходит с помощью БПЭХ. По мере того как ТГ отщепляются от ЛПОНП под воздействием ЛПЛ и БПЭХ, состав ЛПОНП изменяется, и они превращаются в ЛППП. Около 50% ЛППП распознается рецепторами печени и подвергается эндоцитозу. Постепенно ЛППП теряют АРОЕ, и когда содержание в них ХС становится больше, чем ТГ, они превращаются в ЛПНП, содержащие АРОВ-100.

ЛПНП — основные переносчики ХС в организме во внепеченочные клетки, где они используются для формирования клеточных мембран и синтеза стероидных гормонов. Большая часть ЛПНП захватывается рецепторами ЛПНП печени, их остатки перемещаются через скэвенджер-рецепторы на клеточном уровне.

  
**Рис. 1.6.** Упрощенная схема метаболизма липопротеинов плазмы крови в норме: а — экзогенный путь. Зрелые хиломикроны, освобождаясь от триглицеридов под воздействием липопротеинлипазы, расположенной на поверхности эндотелия капилляров, превращаются в ремнанты (остатки) хиломикронов. Ремнанты зрелых хиломикронов попадают в печень благодаря способности АРОВ-48 связываться с рецептором печеночной клетки; б — эндогенный путь. В крови липопротеины очень низкой плотности подвергаются воздействию липопротеинлипазы и превращаются в липопротеины промежуточной плотности. При взаимодействии с липопротеинами высокой плотности липопротеины промежуточной плотности превращаются в липопротеины низкой плотности. Липопротеины низкой плотности захватываются печенью и периферическими тканями посредством рецепторного механизма; в — обратный путь. Насцентные липопротеины высокой плотности под воздействием АРОА1 и АВСА1 превращаются в липопротеины высокой плотности 2. Более крупные липопротеины высокой плотности 2, которые образуются из липопротеинов высокой плотности 3, при дальнейшем присоединении холестерина способны к липидации от гидролиза липопротеинов, богатых триглицеридами, дающего фосфолипиды, которые могут затем переноситься к липопротеинам высокой плотности, — процесс, регулируемый липопротеинлипазой и белком, переносящим липиды

### **1.7.3. ТРАНСПОРТ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ В СОМАТИЧЕСКУЮ КЛЕТКУ**

Клетки захватывают ЛПНП, циркулирующие в плазме крови, с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза, который происходит в нижеследующем порядке (рис. 1.6, в). Если клетка нуждается в ХС, то она начинает синтезировать ЛПНП-рецепторы, которые включаются в плазматическую мембрану. ЛПНП-рецепторы накапливаются в зоне окаймленных ямок (clathrin-coated pits). К ЛПНП-рецепторам присоединяются ЛПНП. Окаймленные пузырьки, содержащие ЛПНП, формируют везикулы, которые поступают внутрь клетки, где они попадают в лизосомы (рис. 1.7). Там эфиры ХС, содержащиеся в ЛПНП, подвергаются гидролизу, а освобождающиеся ЛПНП-рецепторы снова встраиваются в мембрану клетки (см. рис. 1.7, верхняя схема).

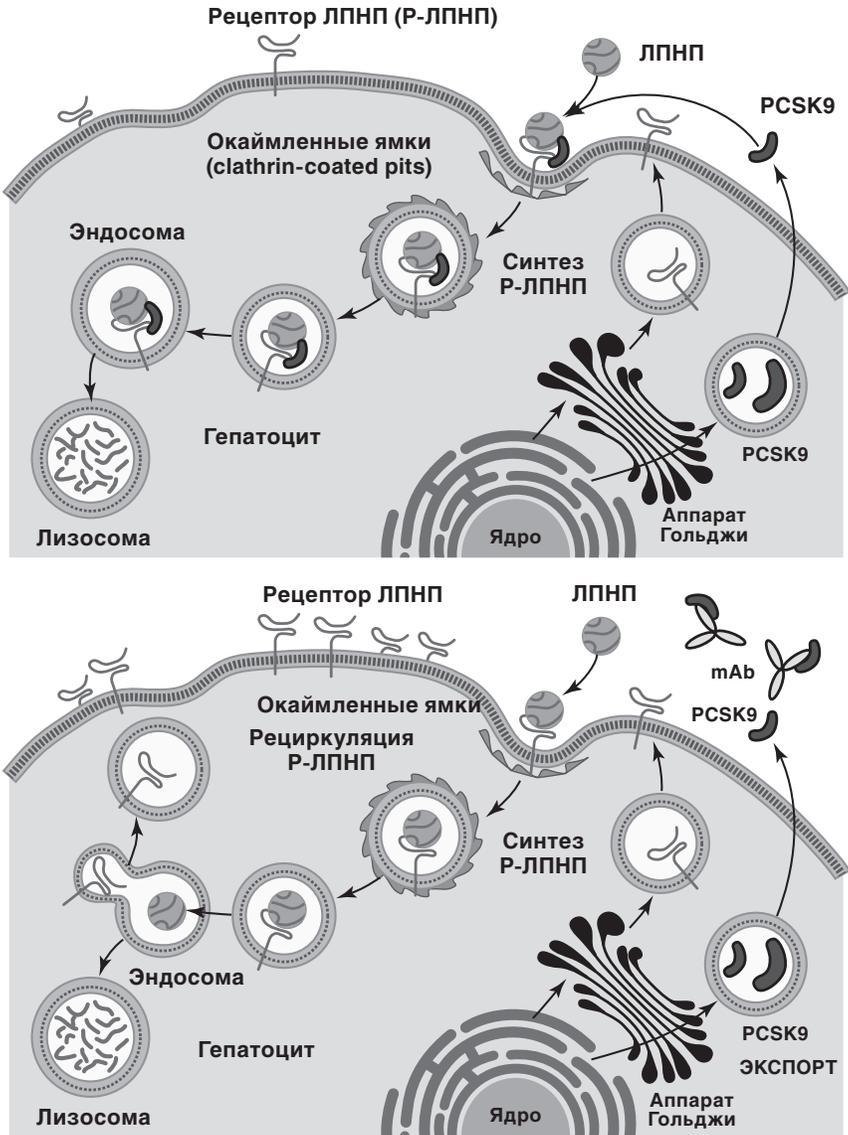
#### **1.7.3.1. Регуляция активности рецепторов липопротеина низкой плотности**

Активность ЛПНП-рецепторов подавляется высокими концентрациями ХС внутри клетки. Этот процесс включает снижение выделения мембранного белка SREBP (sterol regulatory element binding protein). Подклассы семейства SREBP активируют транскрипцию генов ЛПНП-рецептора, а также такие необходимые для синтеза ХС, как ген ГМГ-КоА-редуктазы. Снижение синтеза рецепторов ЛПНП ограничивает избыточное поступление ХС в соматическую клетку (см. рис. 1.7, нижняя схема). Представлены структуры, участвующие в метаболизме липопротеинов крови.

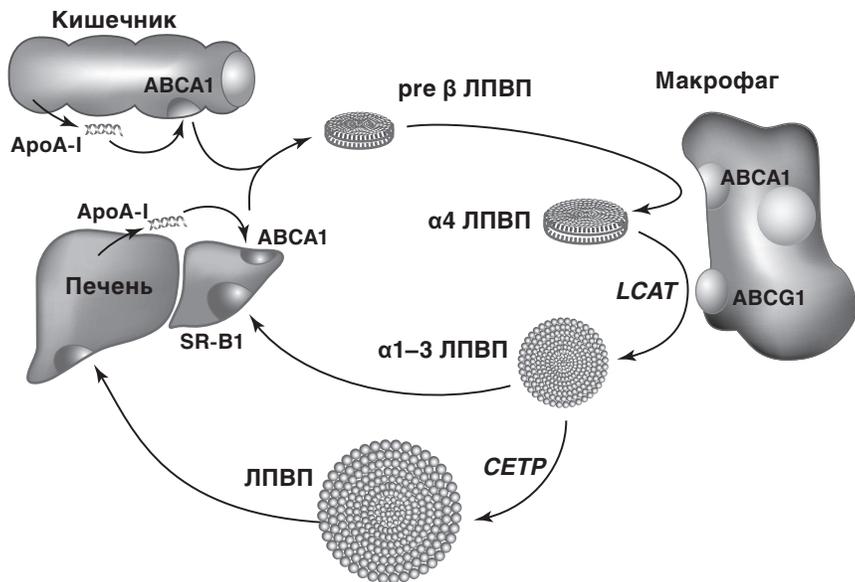
### **1.7.4. ОБРАТНЫЙ ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРИНА**

ЛПВП — ключевые структуры в обратном транспорте ХС в печень и переносе эфиров ХС между ЛП. ЛПВП синтезируются в насцентной форме, включающей АРОА1 (составляющий 70% белка ЛПВП), который образуется в печени и тонком кишечнике, и АРОА2 (составляющий 20% белка ЛПВП), который образуется только в печени. Оставшиеся 10% белка приходятся на другие апопротеины, такие как АРОА4, АРОЕ и АРОЖ (рис. 1.8).

Насцентные ЛПВП приобретают ФЛ и ХС; этот процесс называется липидацией. Центральную роль в ранней липида-



**Рис. 1.7.** Участие пропротеин конвертаза субтилизин/кексин в регуляции активности рецепторов липопротеинов низкой плотности [269]. mAb — моноклональные антитела к PCSK9



**Рис. 1.8.** Обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень. ABCA1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер; ABCG1 — член 1 подсемейства G АТФ-связывающей кассеты; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; LCAT — лецитин-холин ацилтрансфераза; CETP — белок, переносящий эфиры холестерина

ции играют APOA1 и ABCA1-транспортер (АТФ-связывающий кассетный белок-транспортер типа 1), содержащийся в клетках печени и кишечника. В периферических тканях липидация в значительной степени происходит благодаря оттоку ХС от скелетных мышц, жировой ткани, кожи и макрофагов. Для созревания ЛПВП и образования гидрофобного липидного ядра необходима этерификация ХС; этот процесс опосредован действием фермента ЛХАТ. Окончательный состав зрелых ЛПВП (обозначаемых ЛПВП3), имеющих сферическую форму, включает монослой ФЛ, небольшие количества свободного ХС и ядро из этерифицированного ХС. Более крупные ЛПВП2, которые образуются из ЛПВП3 при дальнейшем присоединении ХС, способны к липидации от гидролиза ЛП, богатых ТГ, дающего ФЛ, которые могут затем переноситься к ЛПВП, — процесс, регулируемый ЛПЛ и БПФЛ.

Таким образом, ЛПВП играют решающую роль в обратном транспорте ХС, который вовлечен в удаление избытка ХС из периферических клеток и его доставку в печень и стероидогенные клетки для последующего выделения в виде желчных кислот и с калом.

ЛПВП удаляются из плазмы с помощью скэвенджер-рецепторов [scavenger receptor BI (SRBI)], которые обеспечивают селективный отбор ХС из ЛПВП. Возможно, наиболее важен не прямой путь с участием БПЭХ. Вместе с тем у ЛПВП есть разновидности, отличающиеся составом липидов и белков; некоторые из этих частиц, несмотря на низкие концентрации, биологически очень активны. Они участвуют в подавлении окисления, воспаления, активации эндотелия, свертывания крови и агрегации тромбоцитов. Транспорт ХС из нагруженных липидами макрофагов, находящихся в атеросклеротических артериях, так называемых пенистых клеток, обеспечивается в несколько этапов метаболизма ЛПВП. Этот путь называют обратным транспортом ХС, который считается классической защитной функцией ЛПВП против атеросклероза.

В результате сложного метаболизма липидов и ЛП в организме формируются плазменный (экзогенный) и внутриклеточный объемы (пулы) ХС. ХС каждого из пулов обменивается с ХС плазмы, причем скорости установления равновесия сильно различаются. Быстро обменивающийся пул представлен ХС в составе липопротеинов плазмы, эритроцитов, печени, кишечника и некоторых других внутренних органов и содержит 50–65 ммоль (20–25 г) холестерина. Количество ХС в промежуточном пуле составляет около 25 ммоль (10–12 г). К этому пулу, вероятно, относится ХС периферических тканей, таких как кожа и жировая ткань.

В стационарном состоянии метаболизма поступление синтезируемого и всасываемого ХС в быстро обменивающийся пул сбалансировано выведением ХС путем фекальной экскреции. ЛПВП играют защитную роль, забирают лишний ХС из крови, собирают его с поверхности клеток и несут к печени, где он разрушается [условно холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — «хороший» ХС]. ЛПНП, напротив, отдают ХС клеточным мембранам, приводя к отложению ХС в стенках артерий и образованию атеросклеротических бляшек (условно ХС-ЛПНП — «плохой» ХС).

В результате многочисленных эпидемиологических исследований, направленных на изучение связи концентраций липидов плазмы крови с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получены эпидемиологические показатели относительно того, какие концентрации липидов плазмы крови желательны. В частности, по мнению Всероссийского научного общества кардиологов, концентрация общего ХС в плазме крови не должна превышать 5 ммоль/л; ТГ — 1,7 ммоль/л; ХС-ЛПНП — 3 ммоль/л; ХС-ЛПВП — в пределах 1–1,89 ммоль/л.

В соответствии с рекомендациями ЕОК/ЕОА [40] по диагностике и лечению дислипидемий для анализа динамики изменений липидного профиля следует использовать показатели концентраций ОХС и ХС-ЛПНП. Эти рекомендации основаны на результатах многочисленных клинических исследований, где было установлено, что у пациентов из группы высокого риска снижение концентраций ОХС и ХС-ЛПНП в плазме крови связано со статистически и клинически значимым снижением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии. Именно поэтому концентрации ОХС и ХС-ЛПНП в плазме крови остаются основными рекомендуемыми терапевтическими мишенями [15, 40, 59, 61, 66, 102, 352, 411].

## **1.8. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛИПИДОВ, ЛИПОПРОТЕИНОВ, АПОБЕЛКОВ**

ХС-ЛПНП — атерогенный ЛП, его концентрация в крови определяет риск развития атеросклеротических заболеваний. В клинических исследованиях часто концентрации ХС-ЛПНП определяют с использованием формулы Фридвальда (в ммоль/л):  $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП} - (\text{ТГ}/2,2)$ ; (в мг/дл):  $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП} - (\text{ТГ}/5)$ . Предпочтительно использовать методы прямого определения концентраций ХС-ЛПНП. В настоящее время появилось много коммерчески доступных методов прямого определения уровня ХС-ЛПНП. Рекомендуемые концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови представлены в различных публикациях, в том числе в Российских рекомендациях, для разных групп риска [40].

Другой показатель в качестве оценки риска развития атеросклероза — это ХС, не связанный с ЛПВП (ХС неЛПВП), особенно это имеет значение при высоком уровне ТГ или невозможности определить уровень ТГ и поэтому невозможности получить оценку ХС-ЛПНП. Уровень ХС-неЛПВП используется для оценки общего числа атерогенных частиц в плазме [липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) + липопротеины промежуточной плотности (ЛПП) + ЛПНП]; ЛП (а) — этот показатель в значительной степени связан с уровнем АРОВ. Уровень ХС-неЛПВП легко вычисляется путем вычитания из уровня ОХС значения ХС-ЛПВП.

Некоторые данные анализа этой вариабельности в алгоритмах оценки риска были опубликованы, но определенного заключения не предъявили. В нескольких докладах большая роль принадлежит ХС неЛПВП, однако в других ХС-ЛПНП и ХС неЛПВП значительно не отличаются по воздействию на риски.

Рекомендуется использовать концентрации ХС-неЛПВП в качестве вторичной цели при достижении нужной концентрации ХС-ЛПНП в крови. Значения для ХС неЛПВП легко вычисляются по формуле как ХС-ЛПНП + 0,8 ммоль/л (30 мг/дл).

Следующий показатель оценки риска атерогенности — это ХС-ЛПВП. Низкие концентрации ХС-ЛПВП в крови являются сильным и независимым фактором риска в нескольких исследованиях и включаются в схему оценки риска ССЗ атерогенного генеза, доступную в том числе в Heart Score. Не было установлено, что очень высокие концентрации ХС-ЛПВП ассоциируются с атеропротекцией. На основе эпидемиологических данных концентрации для мужчин <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) и для женщин <1,2 ммоль/л (48 мг/дл) считаются концентрациями ХС-ЛПВП, связанными с повышенным риском [14].

**Оценка концентраций триглицеридов (ТГ) в плазме крови.** В настоящее время концентрации ТГ определяются с использованием точных и недорогих ферментных методик. Высокие концентрации ТГ обычно сочетаются с низкими концентрациями ХС-ЛПВП и высокими концентрациями мелких и плотных частиц ЛПНП. В некоторых метаанализах повышенные концентрации ТГ в крови обозначаются как независимый фактор риска

развития инфаркта миокарда (ИМ) [31, 41, 43, 60, 63]. Более того, последние генетические исследования подтвердили мнение, что повышенные концентрации ТГ являются прямой причиной развития ССЗ. Возможность использовать этот показатель в клинической практике для оценки риска атеросклероза пока обсуждается, но высокая гипертриглицеридемия (ГТГ) коррелирует с сопутствующими заболеваниями, являющимися проявлениями вторичных гиперлипидемий.

### 1.8.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ АПОПРОТЕИНОВ

С технической точки зрения определение уровней АРОВ и АРОА1 обладает некоторыми преимуществами. Доступны качественные иммунохимические методики, которые легко применяются на традиционных автоматических анализаторах. Метод не требует взятия крови натощак и не чувствителен к умеренно высоким концентрациям ТГ в крови.

АРОВ является основным апобелком из группы атерогенных липопротеинов, включающей ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП. Концентрация АРОВ в значительной степени отражает количество этих частиц в плазме. Это особенно важно в случае высокой концентрации в крови мелких плотных частиц ЛПНП. В нескольких проспективных исследованиях было показано, что концентрации АРОВ являются прогностическим показателем риска, эквивалентным ХС-ЛПНП.

АРОА1 является основным белком ХС-ЛПВП и хорошо коррелирует с концентрациями ХС-ЛПВП в крови. Каждая частица ЛПВП может нести на себе от 1 до 5 молекул АРОА1. Концентрации АРОА1 <120 мг/дл у мужчин и <140 мг/дл у женщин соответствуют низкому содержанию ХС-ЛПВП. Соотношения между атерогенными липопротеинами и ХС-ЛПВП (ОХС/ХС-ЛПВП, ХС неЛПВП/ХС-ЛПВП, АРОВ/АРОА1) дают в целом сходную информацию, являются ценными показателями для оценки степени риска ССЗ, но в диагностических целях и при выборе мишеней терапии они должны оцениваться по отдельности.

АРОСЗ был идентифицирован как потенциально важный новый фактор риска. АРОСЗ является ключевым регулятором

метаболизма ТГ, а высокие концентрации в плазме АРОСЗ связаны с высокими концентрациями ЛПОНП и ТГ в плазме крови. Кроме того, мутации с утратой функции АРОСЗ связаны с низкими концентрациями ТГ, а также со снижением риска ССЗ. АРОСЗ был идентифицирован как новая потенциальная терапевтическая цель, которая в настоящее время изучается, но неизвестна ее роль в клинической практике и не оценена необходимость измерения.

**Липопротеин (а).** Концентрации ЛП (а) в плазме крови рекомендуется определять у пациентов из группы высокого риска и у людей с наследственным анамнезом развития ранних ССЗ. Риск рассматривается как значительный, когда ЛП (а) выше 80-й перцентили (50 мг/дл). Предполагается, что у лиц в пределах высокого и умеренного сердечно-сосудистого риска включение ЛП (а) для оценки риска дает дополнительную реклассификацию. Кому показан скрининг на липопротеин (а)?

Пациентам:

- с ранним развитием ССЗ;
- гиперхолестеринемией (дополнительный фактор риска);
- семейным анамнезом раннего развития ССЗ и/или повышенных концентраций ЛП (а);
- рецидивом ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию;
- 10-летним риском фатальных ССЗ по SCORE  $\geq 5\%$ .

Концентрации ЛП (а) в крови не изменяются под влиянием стандартных диетических ограничений, используемых при гиперлипидемиях, но снижаются при применении некоторых гиполипидемических препаратов. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) и никотиновая кислота уменьшают уровень ЛП (а) приблизительно на 30%. Для пациентов с сердечно-сосудистым риском и высоким уровнем ЛП (а) показана интенсивная коррекция модифицируемых факторов риска, включая ХС-ЛПНП [14, 40].