

**В.А. КОШЕЧКИН, П.П. МАЛЫШЕВ, Т.А. РОЖКОВА**

# **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЛИПИДОЛОГИЯ С МЕТОДАМИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ**

**РУКОВОДСТВО**

2-е издание, переработанное и дополненное



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2019**

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений . . . . .	6
Введение . . . . .	9
<b>ГЛАВА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУР, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛИПОПРОТЕИНОВ КРОВИ . . . . .</b>	<b>11</b>
1.1. Липопротеины . . . . .	11
1.1.1. Структура липопротеинов . . . . .	14
1.2. Липиды . . . . .	17
1.2.1. Классификация липидов . . . . .	17
1.3. Аполипопротеины . . . . .	19
1.3.1. Основные аполипопротеины семейства апо А (A-I, A-II, A-IV, A-V) . . . . .	19
1.3.2. Аполипопротеин E . . . . .	22
1.4. Рецепторы поверхностных мембран клеток . . . . .	23
1.4.1. Рецепторы наружных клеточных мембран . . . . .	23
1.4.2. Рецепторы ЛППП и ЛПНП . . . . .	23
1.4.3. ЛПНП-рецептор . . . . .	24
1.4.4. ЛПВП-рецепторы-скэвенджеры (очистители) SCARB1 . . . . .	26
1.4.5. Белок, переносящий эфиры холестерина . . . . .	26
1.4.6. Белок, связывающий жирные кислоты . . . . .	26
1.4.7. Микросомальный триглицерид-переносящий белок . . . . .	27
1.4.8. Белок, переносящий фосфолипиды . . . . .	27
1.4.9. ABC-транспортеры . . . . .	28
1.4.10. Стеролируляторный элемент — связывающий транскрипторный фактор . . . . .	28
1.4.11. 3-гидрокси-β-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза . . . . .	29
1.5. Внеклеточные ферменты ЛХАТ (LCAT), ПЛ (LIPC), ЛПЛ (LPL) . . . . .	30
1.5.1. Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ) . . . . .	30
1.5.2. Триацилглицероллипаза печеночная (LIPC) . . . . .	30
1.5.3. Липопротеин-липаза [Lipoprotein lipase (LPL) (EC 3.1.1.34)] . . . . .	31
1.6. Метаболизм липопротеинов плазмы крови в норме . . . . .	31
1.6.1. Экзогенный (диетарный/диетический) метаболический путь липидов . . . . .	31
1.6.2. Эндогенный путь . . . . .	32
1.6.3. Транспорт ЛПНП в соматическую клетку . . . . .	33
1.7. Роль ЛПВП в метаболизме липидов, обратный транспорт холестерина . . . . .	36
1.8. Анализ концентраций липидов и липопротеинов плазмы крови . . . . .	38
1.8.1. Цели и задачи определения концентраций липидов, липопротеинов, аполипов . . . . .	39

<b>ГЛАВА 2. КЛАССИФИКАЦИЯ СЕМЕЙНЫХ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ</b> .....	44
2.1. Чистая гиперхолестеринемия (Код МКБ-10 — E78.0) .....	45
2.1.1. Чистая гиперхолестеринемия, детерминированная мутацией гена рецептора ЛПНП (номер фенотипа ОМІМ 145750) .....	46
2.1.2. Чистая гиперхолестеринемия аутосомно-доминантная, тип Б (номер фенотипа ОМІМ 144010) .....	47
2.1.3. Чистая гиперхолестеринемия, аутосомно-доминантная 3 (ГХС-3, номер фенотипа ОМІМ 603776) .....	47
2.2. Чистая гиперглицеридемия (Pure hyperglyceridemia МКБ-10 — E78.1, тип 4) (номер фенотипа ОМІМ 144600) .....	48
2.3. Смешанная (комбинированная) гиперлипидемия (Mixed hyperlipidemia МКБ-10 — E78.2) .....	50
2.3.1. Семейная комбинированная гиперлипидемия (ОМІМ 144250) .....	51
2.3.2. Смешанная гиперлипидемия (болезнь «широких» бета, ОМІМ 107741) .....	51
2.4. Гиперхиломикронемия (МКБ-10 — E78.3) .....	54
2.4.1. Чистая гиперхиломикронемия .....	54
2.4.2. Смешанная гиперхиломикронемия (ОМІМ 144650) .....	55
<b>ГЛАВА 3. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОСТИЖЕНИЮ НОРМАЛЬНОГО ФЕНОТИПА ИЛИ РЕКОМЕНДУЕМЫХ УРОВНЕЙ ПО ГРУППАМ РИСКА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ</b> .....	58
3.1. Принципы диетической коррекции семейных гиперлипопротеинемий .....	59
3.1.1. Задачи диетических мероприятий, направленных на фенотипическую коррекцию семейной гиперлипидемии .....	59
3.1.2. Особенности диетической коррекции отдельных типов СГХС. Диетическая коррекция чистой гиперхолестеринемии 2а (МКБ-10 — E.78.0) .....	60
3.1.3. Диетическая коррекция семейной чистой триглицеридемии, тип 4 (МКБ-10 — E78.1) .....	62
3.1.4. Диетическая коррекция семейной смешанной гиперлипидемии, Типы 2 б и 3 (МКБ-10 — E78.2) .....	63
3.1.5. Диетическая коррекция гиперхиломикронемии типа 1 (МКБ-10 — E78.3) .....	64
3.1.6. Диетическая коррекция семейной гипертриглицеридемии с хиломикронемией типа 5 (МКБ-10 — E78.3) .....	64
3.2. Принципы медикаментозной терапии семейных гиперлипопротеинемий .....	65
3.2.1. Краткое описание гиполипидемических препаратов .....	66
3.3. Принципы медикаментозной коррекции в зависимости от типа семейной гиперлипидемии .....	76
3.3.1. Медикаментозная терапия семейной гиперхолестеринемии тип, 2а (МКБ-10 — E78.0) .....	76
3.3.2. Медикаментозная коррекция семейной чистой триглицеридемии, тип 4 (МКБ-10 — E78.1) .....	78

3.3.3. Медикаментозная терапия при гиперлипидемиях типов 2Б и 3 (МКБ-10 — E78.2) . . . . .	80
3.3.4. Медикаментозная коррекция семейной чистой гиперхиломикронемии, тип 1 (МКБ-10 — E78.1) . . . . .	81
3.3.5. Медикаментозная коррекция семейной чистой триглицеридемии, тип 5 (МКБ-10 — E78.1) . . . . .	81
<b>ГЛАВА 4. ПРИНЦИПЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПРИ СЕМЕЙНЫХ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯХ . . . . .</b>	<b>82</b>
4.1. Принципы медико-генетического консультирования при семейных гиперлипидемиях . . . . .	83
4.1.1. Общий алгоритм медико-генетического консультирования . . . . .	83
4.1.2. Первичное обследование . . . . .	83
4.1.3. Генеалогическое обследование и составление родословной . . . . .	84
4.1.4. Анализ родословной и семейной истории . . . . .	86
4.2. Алгоритм генетического тестирования . . . . .	88
4.2.1. Алгоритм диагностики гиперлипидемии с гипертриглицеридемией . . . . .	90
4.2.2. Выявление гиперхиломикронемии . . . . .	91
4.3. Оценка риска и диагноз . . . . .	91
4.3.1. Обсуждение диагноза и генетического состояния . . . . .	91
4.4. Этико-правовые вопросы обследования . . . . .	92
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ . . . . .</b>	<b>93</b>
Приложение 1. Примеры клинических диагнозов гиперлипидемий у пациентов . . . . .	93
Приложение 2. Примерное однодневное меню при 2 а типе ГЛП (МКБ-10 — E78.0) . . . . .	95
Приложение 3. Примерное однодневное меню для больных с 4-м типом ГЛП (МКБ-10 — E78.2) . . . . .	96
Приложение 4. Примерное однодневное меню для больных с 2 б типом ГЛП (МКБ-10 — E78.2) . . . . .	98
Приложение 5. Анкета . . . . .	99
Приложение 6. Клинические примеры . . . . .	102

# Глава 1

---

## Характеристика структур, участвующих в метаболизме липопротеинов крови

### 1.1. ЛИПОПРОТЕИНЫ

**Липопротеины** (липопротеиды) представляют собой комплексы, состоящие из белков (аполипопротеинов; сокращенно — «апо») и липидов, связь между которыми осуществляется посредством гидрофобных и электростатических взаимодействий. Выделяют 5 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.

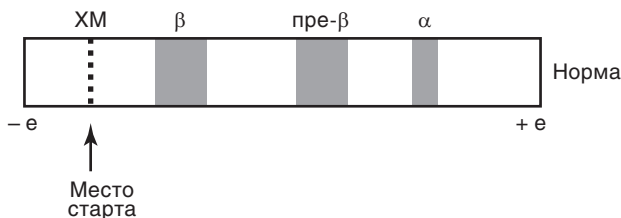
В табл. 1.1 указаны физико-химические характеристики **ХМ, ЛПОНП, ЛПНП** и **ЛПВП**. Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) образуются при липолитической деградации ЛПОНП под действием липопротеинлипазы. Они характеризуются коротким временем

жизни в крови, так как в нормальном организме быстро поглощаются рецепторным путем печенью или превращаются в еще более мелкие липопротеины низкой плотности под действием печеночной липазы. Физико-химические характеристики ЛППП находятся в пределах таковых ЛПОНП и ЛПНП.

**Таблица 1.1.** Физико-химическая характеристика основных классов липопротеинов

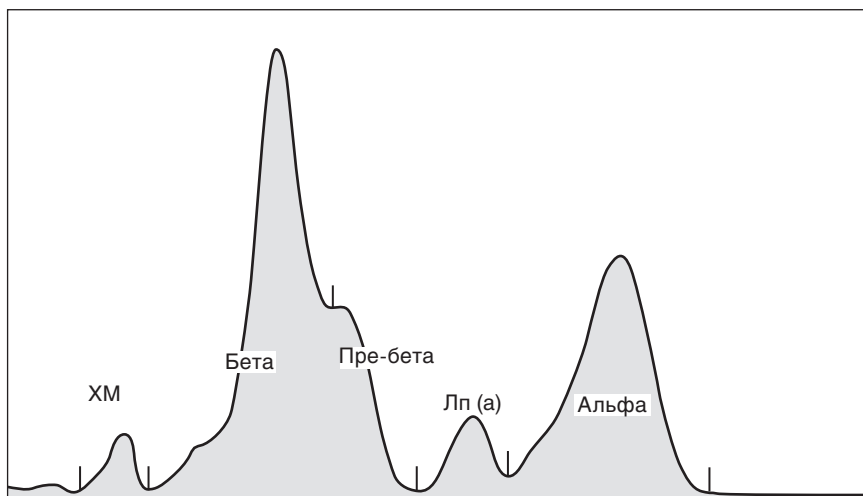
Физико-химические свойства и состав	Классы липопротеинов			
	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Гидратированная плотность, г/мл	0,93–0,94	0,94–1,006	1,006–1,063	1,063–1,21
Размер частиц, А°	750–12 000	280–750	215–220	75–150
Электрофоретическая подвижность*	старт	пре-бета	бета	альфа
<b>Состав, %</b>				
Белки	0,5–2	7–13	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 апо, %</b>				
A1	7,4	следы	–	67
A2	4,2	следы	–	22
B-48	22,5	36,9	–	следы
B-100	–	–	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	–
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0

\* Электрофоретическая подвижность липопротеинов плазмы крови в норме представлена на рис. 1.1.



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

Денситометрия обеспечивает диагностику фенотипа ГЛП, количественную оценку отдельных фракций липопротеинов, а также является методом выявления наличия ХМ или «широких бета» (бета+пре-бета) (рис. 1.2). Такая оценка может оказаться полезной для контроля состояния пациента путем наблюдения за изменениями содержания фракций.



**Рис. 1.2.** График денситометрии

При электрофорезе сывороток, полученных из крови, взятой натощак, на электрофореграммах обычно обнаруживаются три основные полосы с последовательно увеличивающейся подвижностью, соответствующие ЛПНП (бета), ЛПОНП (пре-бета) и ЛПВП (альфа). Дополнительно может быть полоса (пик) ЛП(а): между ЛПОНП (пре-бета) и ЛПВП (альфа) и на старте — ХМ.

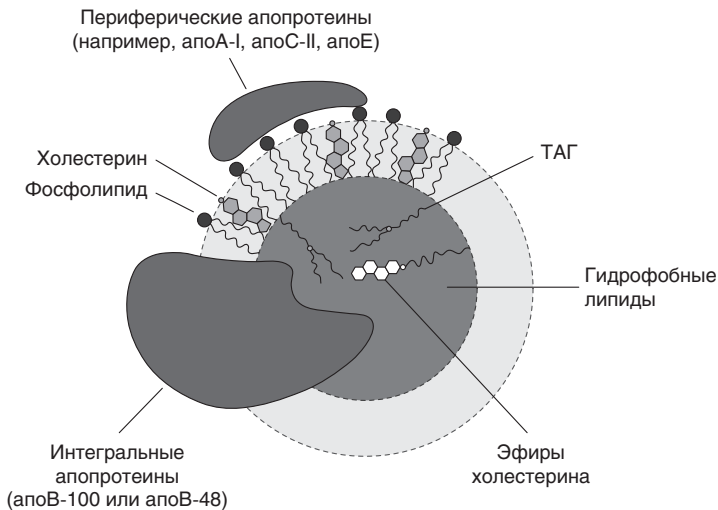
Каждый класс липопротеинов выполняет специфические функции по поддержанию гомеостаза (табл. 1.2).

**Таблица 1.2.** Функции липопротеинов

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

### 1.1.1. Структура липопротеинов

Сердцевина сферической липопротеиновой частицы состоит из двух неполярных липидов — ТГ и эфиров холестерина, количества которых в разных липопротеинах различны, и белковых молекул (апопротеинов) на поверхности частицы (рис. 1.3).



**Рис. 1.3.** Схематическое изображение структуры липопротеиновой частицы



## **Хиломикроны**

ХМ — самые крупные липопротеиновые комплексы, они содержат 85—92% ТГ, 6—12% фосфолипидов, 1—3% белков; основным белком ХМ — апо В-48. Насцентные ХМ формируются в энтероцитах тонкого кишечника.

## **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 насцентных форм, содержат апо В-100, апо С—I и апо Е, ХС, эфиры ХС и ТГ. В кровотоке насцентные ЛПОНП захватывают апо С2 и апо Е, содержащиеся в ЛПВП, в результате чего становятся зрелыми ЛПОНП. Последние могут взаимодействовать с липопротеин-липазой (ЛПЛ) в капиллярных сетях жировой ткани, сердечной и скелетных мышц. ЛПЛ отщепляет от ЛПОНП ТГ, которые 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).

## **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 оставшиеся в них ТГ подвергаются гидролизу и ЛППП превращаются в ЛПНП. При патологии частиц ЛППП очень много и они формируют «широкие бета».

## **Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)**

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — главный представитель группы 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 — апо В-100.

### **Подклассы липопротеинов низкой плотности**

Доказана гетерогенность циркулирующих в плазме ЛПНП-частиц; они включают два подкласса (А и В), отличающихся по ряду физических свойств: размеру частиц, показателю флотации (плавучести) и плотности. Фенотип подкласса А характеризуется преобладанием более крупных и плавучих частиц, тогда как фенотип подкласса В — преобладанием мелких и более плотных ЛПНП-частиц. Большинство (85—90%) лиц может быть идентифицировано как имеющие либо тот, либо другой подкласс ЛПНП-частиц, тогда как у оставшейся части популяции будет промежуточный фенотип. Распространенность фенотипа 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.

### **Липопротеины высокой плотности**

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — гетерогенный класс ЛП, он включает несколько подклассов, различающихся по размеру и заряду. ЛПВП синтезируются в печени и содержат в основном апо А1 и апо А2. Печень синтезирует ЛПВП в виде комплексов, состоящих из аполипопротеинов и фосфолипидов, напоминающих сплюсненные сферические структуры, не содержащие холестерина. Подклассы ЛПВП разделяют с помощью различных методов на: 1) ЛПВП2 и ЛПВП3 (по плотности при ультрацентрифугировании); 2) крупные, средние и мелкие ЛПВП-частицы (по размеру частиц при ядерном магнитном резонансе); 3) 12 отдельных видов частиц, отличающихся по заряду и размеру при электрофорезе. ЛПВП играют решающую роль в обратном транспорте ХС, предназначенного 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 выделения в виде желчных кислот и с калом. В норме около 30% ХС от общего его содержания в крови содержится в ЛПВП.

### **Липопротеин (а)**

Липопротеин (а) как особая ЛП-частица характеризуется уникальным гликопротеином (а), связанным с апо В-100 дисульфидными связями. Плотность ЛП (а) занимает промежуточное положение между ЛПНП и ЛПВП. Гетерогенность апо (а) определяет изменения 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, — слабый лиганд для ЛПНП-рецептора, поэтому диета и лекарства, которые обычно влияют на уровень ЛПНП, не действуют на ЛП (а).

Гомология апо (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 фактором риска ССЗ, особенно при повышенных их концентрациях, в сочетании с нормальными концентрациями ХС и ХСЛПНП.

Концентрация ЛП (а) в плазме предопределена генетически и находится под контролем главным образом гена *apolipoprotein (a) LPA*, локализованного на хромосоме 6q26-27.

## 1.2. ЛИПИДЫ

К липидам относят жирные кислоты 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.

### 1.2.1. Классификация липидов

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

#### Жирные кислоты

Жирные кислоты (ЖК) в организме могут либо находиться в свободном состоянии (в следовых количествах), либо служат строительными блоками для большинства классов липидов, особенно для ТГ. Жирные кислоты могут быть насыщенными (НЖК, только с одинарными связями между атомами углерода), мононенасыщенными (МНЖК, с одной двойной связью между атомами углерода) и полиненасыщенными (ПНЖК, с двумя и более двойными связями). Они различаются по ко-

личеству 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).

### Нейтральные жиры (триглицериды)

Нейтральные жиры — это эфиры 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 одна — моноглицеридом (моноацилглицеролом).

Основную массу природных нейтральных жиров составляют ТГ. ЖК, входящие в состав ТГ, практически определяют их физико-химические свойства. В одной молекуле ТГ обычно содержатся остатки двух или трех разных ЖК, насыщенных или ненасыщенных.

### 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 2 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 и до конца не выяснена. 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.

## 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 холестерин. Он содержит стероидное ядро из 4 колец и гидроксильную группу, 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)
	• половых гормонов (эстрогены, андрогены)

## 1.3. АПОЛИПОПРОТЕИНЫ

Белки, входящие в состав ЛП, получили название аполипопротеинов (апо), наиболее важные из которых: апо А (А-I, А-II, А-IV, А-V), апо В, апо С (С-I, С-II, С-III, С-IV), апо D, апо Е, апо Н, апо SAA (SAA1).

Апопротеины выполняют три основные функции:

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

### 1.3.1. Основные аполипопротеины семейства апо А (А-I, А-II, А-IV, А-V)

Апо семейства А — апо А-I и А-II — основные белковые компоненты ЛПВП плазмы. Основные функции ЛПВП состоят в связывании липидов, удалении ХС из периферических клеток, активации ЛХАТ и узнавании рецепторов в печени и стероидогенных тканях. Апо А-I

составляет около 70% от общей массы белка в ЛПВП, что указывает на его важную структурную роль. Апо А-I участвует в обратном транспорте ХС из периферических тканей в печень и служит кофактором ЛХАТ.

### Генетика аполипопротеина А-I

Апо А-I кодируется геном *APOA1*, который локализуется в области длинного плеча хромосомы 11 (11q23-q24). Мутации *APOA1* связаны с дефицитом ЛПВП, включая болезнь Танжера и системный не нейропатический амилоидоз.

- ✧ ОМIM — 107680.
- ✧ Символика гена — *APOA1*.

### Генетика аполипопротеина А-II

Апо А-II — другой важный аполипопротеин ЛПВП, на его долю приходится около 20% от всех белков этих частиц. Апо А-II кодируется геном *APOA2*, который локализован на хромосоме 1. Мутации *APOA2* могут быть причиной дефицита апо А-II или гиперхолестеринемии (ГХС).

- ✧ ОМIM — 107670.
- ✧ Символика гена — *APOA2*.

### Генетика аполипопротеина А-III

Апо А-III синтезируется и секретируется печенью, в меньшей степени — кишечником, служит структурным компонентом ЛПВП, а также липопротеинов, содержащих апо В. Апо А-III влияет на катаболизм и захват печенью частиц ЛПВП.

- ✧ ОМIM — 107720.
- ✧ Символика гена — *APOA3*.

### Функции и генетика аполипопротеина А-IV

Апо А-IV секретируется из печени в кровоток, располагаясь на поверхности свежесинтезированных ХМ. Абсорбция жиров из тонкого кишечника значительно увеличивает синтез и секрецию апо А-IV.

Известно, что апо А-IV:

- 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*.

Апо А-IV — плазменный белок, продукт гена *APOA4*, локализованного на хромосоме 11; сцеплен с генами *APOA1* и *APOC3*.

- ✧ ОМIM — 107690.
- ✧ Символика гена — *APOA4*.

### Функции и генетика аполипопротеина А-V

Апо А-V — составная часть нескольких фракций липопротеинов, включая ЛПОНП, ЛПВП, ХМ. Предполагается, что апо А-V влияет на метаболизм ЛП, взаимодействуя с семейством рецепторов ЛПНП-Р (LDL-R). Важный регулятор гидролиза ТГ плазмы, одновременно служит важным стимулятором апо С-II и ЛПЛ и ингибитором продукции ТГ ЛПОНП в печени. Способен активировать ЛХАТ.

Апо А-V у человека кодируется геном *APOA5*. Данный ген локализован в проксимальном отделе кластера аполипопротеиновых генов на хромосоме 11q23.

- ✧ ОМIM — 606368.
- ✧ Символика гена — *APOA5*.

### Функции и генетика апо В

Апо В — ключевой белок, вовлеченный в метаболизм ЛП и поддержание нормального гомеостаза уровней ХС плазмы крови. Апо В существует в виде двух изоформ: апо В-48 и апо В-100. Апо В служит структурным компонентом нескольких ЛП: ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и частиц липопротеина (а). Он необходим для сборки и секреции ХМ, поступающих из тонкой кишки, ЛПОНП, поступающих из печени, и поддержания структурной целостности частиц ЛПОНП и ЛПНП. Этот белок так же важен, как лиганд ЛПНП-рецептора, опосредующего поглощение ХС.

Апо В-48 синтезируется исключительно в тонком кишечнике, а апо В-100 — в печени. Повышенные концентрации апо В в плазме крови связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Апо В-48 и апо В-100 кодируются одним геном — *APOB*, однако апо В-48 образуется в результате редактирования мРНК апо В-100, что и приводит к синтезу более короткого полипептида.

Мутации *APOB* могут детерминировать гипобеталипопротеинемию, гипобеталипопротеинемию в сочетании с нормальными уровнями ТГ в плазме крови, а также гиперхолестеринемию, обусловленную дефектом связывающих функций апо В.

- ✧ OMIM — +107730.
- ✧ Символика гена — *APOB*.

### Аполипопротеины семейства апо С: С-I, С-II, С-III, С-IV

Апо С плазмы человека относят к так называемым регуляторным белкам. Они составляют 40—80% от общего содержания белка ХМ и ЛПОНП и содержатся также в ЛПВП.

Апо С-I — составная часть ЛП, богатых ТГ. Обнаружено, что апо С-I 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.

Апо С-I кодируется геном *APOC1*, который расположен в хромосоме 19, внутри кластера аполипопротеиновых генов. Этот ген экспрессируется главным образом в печени.

- ✧ OMIM — 107710.
- ✧ Символика гена — *APOC1*.

Апо С-II — специфический физиологический активатор, необходимый для активности ЛПЛ — фермента, ответственного за удаление ТГ из ЛПОНП; следовательно, он играет центральную роль в метаболизме ТГ плазмы. *In vivo* апо С-II обнаружен в основном в составе ХМ и ЛПОНП. Апо С-II кодируется геном *APOC2*.

- ✧ OMIM — 608083.
- ✧ Символика гена — *APOC2*.

Апо С-III в основном секретируется печенью и в меньшей степени — тонким кишечником. Апо С-III — белковый компонент ЛПОНП, который ингибирует ЛПЛ и печеночную липазу и, полагают, замедляет катаболизм ЛП, богатых ТГ. Повышение уровня апо С-III сопровождается гипертриглицеридемией.

- ✧ OMIM — 107720.
- ✧ Символика гена — *APOC3*.

Апо С-IV кодируется геном *APOC4*, членом семейства генов апо С. Экспрессия гена проявляется в клетках печени. В геноме человека гены *APOA1*, *APOC3* и *APOA4* тесно сцеплены.

- ✧ OMIM — 600745.
- ✧ Символика гена — *APOC4*.

## 1.3.2. Аполипопротеин Е

Апо Е характеризуется значительной распространенностью в тканях и широким спектром функций. Хотя печень служит главным источни-



ком апо Е плазмы, другие типы клеток также продуцируют этот белок и вносят вклад в его уровень в плазме. Основным местом клиренса апо Е-содержащих ЛП служит печень.

Апо Е — основа для связывания ЛПНП-рецептора и липидов. Апо Е вовлечен во многие стадии гомеостаза ЛП, способствуя эндоцитозу ЛП плазмы, особенно ЛПОНП и ремнантных ЛП. Апо Е кодируется геном *APOE*.

- ✧ OMIM — 107741.
- ✧ Символика гена — *APOE*.

## Генетическая варибельность аполипопротеина Е

Апо Е человека, в противоположность другим видам, существует в одной из трех основных изоформ, обозначаемых E2, E3 и E4, отличающихся между собой по аминокислотному составу в положениях 112 и 158.

Полиморфизм апо Е обусловлен неоднородностью локуса гена *APOE*, который может присутствовать в одной из трех форм (аллелей):  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  («дикий» тип),  $\epsilon 4$ . Таким образом, в популяции возможно существование 6 фенотипов апо Е, отличающихся как по своей распространенности, так и функциональной значимости.

## 1.4. РЕЦЕПТОРЫ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕМБРАН КЛЕТОК

### 1.4.1. Рецепторы наружных клеточных мембран

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

ЛПНП: LDL-R, LRP-AP1.

ЛПВП: SCARB1.

### 1.4.2. Рецепторы ЛППП и ЛПНП

Рецепторы ЛППП и ЛПНП объединяют в группу белков под общим названием LRP. В эту группу относят:

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

- ✧ OMIM — 107770.
- ✧ Символика гена — *LRP1*.

LRP1B 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*. 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 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 (апо ER2), — член семейства рецепторов ЛПНП и участвует в эндоцитозе и сигнальной трансдукции. Вместе с ЛПОНП он способен связывать рилин, приводящий к фосфорилированию DAB1. Аполипопротеин E — лиофильный плазменный белок и составная часть липопротеинов, таких как ремнанты ХМ, ЛПОНП и ЛПВП. Апо E-рецептор вовлечен в распознавание клетками и интернализацию указанных липопротеинов. Апо ER2 также обеспечивает регуляцию поглощения клетками селена с помощью эндоцитоза SEPP1.

LRP10 у человека кодируется геном *LRP10*.

### 1.4.3. ЛПНП-рецептор

В 1985 г. Brown и Goldstein получили Нобелевскую премию за идентификацию ЛПНП-Р в результате изучения семейной гиперхолестеринемии.

ЛПНП-рецептор (ЛПНП-Р) содержит ~840 аминокислот и участвует в эндоцитозе ЛПНП-частиц. ЛПНП-Р располагается на поверхности мембран и распознает апо В-100, находящиеся во внешнем слое этих частиц. Данный рецептор также узнает белок апо Е, 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 ЛПНП-Р

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 функциональ-

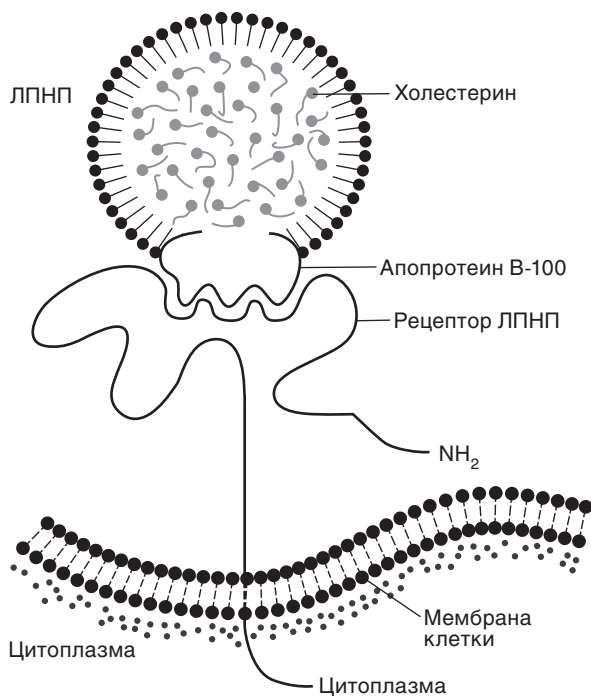


Рис. 1.4. Структура ЛПНП-рецептора

но самостоятельных участков (доменов), действующих независимо друг от друга.

#### 1.4.4. ЛПВП-рецепторы-скэвенджеры (очистители) SCARB1

##### Scavenger receptor class B member 1 (SRB1/SR-BI/SCARB1)

Скэвенджер-рецепторы класса В типа I [**Scavenger receptor class B member 1 (SRB1)**], также известные как **SR-BI (SCARB1)**, входят в состав клеточных мембран и присутствуют во многих типах клеток и тканей, включая печень и надпочечники. Наиболее изучена их роль в обеспечении захвата эфиров ХС из ЛПВП в печени, в результате обеспечивается перенос ХС из периферических тканей в печень для дальнейшей их экскреции. Этот процесс переноса ХС известен как обратный транспорт ХС и как защитный механизм от развития атеросклероза.

Скэвенджер-рецепторы класса В типа I (SRB1) кодируются геном *SCARB1*.

- ✧ OMIM — 601040.
- ✧ Символика гена — *SCARB1*.

#### 1.4.5. Белок, переносящий эфиры холестерина

##### Cholesteryl ester transfer protein (CETP)

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 уровни ЛП плазмы, транспортируя неполярные липиды между разными классами ЛП. Выявлены мутации в гене БПЭХ и их связи с регуляцией липидов плазмы и ИБС. БПЭХ кодируется геном *CETP*.

- ✧ OMIM — 118470.
- ✧ Символика гена — *CETP*.

#### 1.4.6. Белок, связывающий жирные кислоты

##### Fatty acid-binding protein 1 (FABP1)

Длинноцепочечные ЖК — гидрофобные молекулы; свои функции они выполняют с помощью специфических внутриклеточных липид-связывающих 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 PPAR.

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 и на системный энергетический гомеостаз.

- ✧ ОМIM — 134650.
- ✧ Символика гена — *FABP1*.
- ✧ Цитогенетическая локализация — 2p11.2.
- ✧ Геномные координаты — 2:88,422,500–88,427,649 (NCBI).

### 1.4.7. Микросомальный триглицерид-переносящий белок

#### Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP)

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 апо В для образования апо В-содержащих ЛП. Этот перенос — часть сборки ЛП, богатых ТГ, таких как ХМ в кишечнике и ЛПОНП в печени. У пациентов с генетическим нарушением — абеталипопротеинемией — вследствие мутаций с утратой функции белка в гене *MTTP* отмечаются экстремально низкие концентрации ХС и ТГ в плазме и отсутствие ХМ, ЛПОНП и ЛПНП.

- ✧ ОМIM — 157147.
- ✧ Символика гена — *MTTP*.

### 1.4.8. Белок, переносящий фосфолипиды

#### Phospholipid transfer protein (PLTP)

Ускорение переноса ФЛ между митохондриями, микросомами, клеточными мембранами и ЛП плазмы обеспечивается с помощью белка

под названием «белок, переносящий фосфолипиды» (БПФЛ). БПФЛ взаимодействует с апо А-I и апо А-II, усиливает связывание на поверхности клетки и ремоделирование ЛПВП-частиц, что повышает их способность усиливать отток ХС и ФЛ. БПФЛ кодируется геном *PLTP*.

- ✧ OMIM — 172425.
- ✧ Символика гена — *PLTP*.

### 1.4.9. ABC-транспортеры

Кассетные белки-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. 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 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 апо А-I и контролирует скорость образования ЛПВП.

- ✧ OMIM — 600046.
- ✧ Символика гена — *ABCA1*.

### 1.4.10. Стеролрегуляторный элемент — связывающий транскрипторный фактор

#### Sterol regulatory element binding transcription factor 1 (SREBF1)

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

- ✧ OMIM — 184756.
- ✧ Символика гена — *SREBF1*.
- ✧ OMIM — 600481.
- ✧ Символика гена — *SREBF2*.

### 1.4.11. 3-гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-коэнзим А-редуктаза

ГМГ-КоА-редуктаза катализирует лимитирующую раннюю стадию синтеза холестерина. Этот митохондриальный фермент превращает ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА ЕС 1.1.1.88) в мевалонат путем двухступенчатого восстановления за счет НАДФН (на первом этапе синтеза холестерина из ацетил-КоА). Предполагается, что эта реакция — скорость-лимитирующая стадия на пути синтеза холестерина (рис. 1.5).

ГМГ-КоА-редуктаза (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, бло-

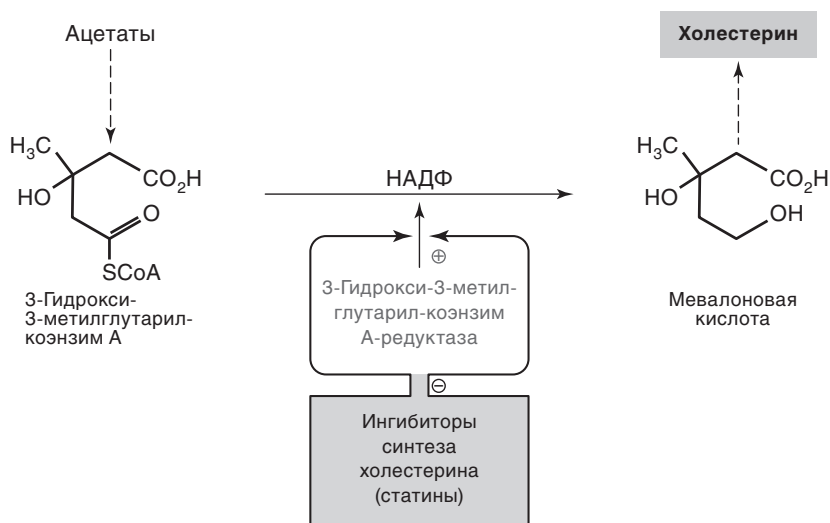


Рис. 1.5. Локализация действия ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы. <https://studfiles.net/preview/5845054/page:63/>

кируют эндогенный синтез ХС и посредством этого стимулируют активность ЛПНП-рецепторов, в результате чего уровень ХС ЛПНП в плазме крови снижается.

✧ ОМIM — 142910.

✧ Символика гена — *HMGCR*.

## 1.5. ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ФЕРМЕНТЫ ЛХАТ (LCAT), ПЛ (LIPC), ЛПЛ (LPL)

### 1.5.1. Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ)

**Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза**, или фосфатидилхолин-стерол О-трансфераза (ЛХАТ, ЕС 2.3.1.43, *англ.* Lecithin-cholesterol acyltransferase, *LCAT*) — фермент, превращающий свободный холестерин ЛПВП в более гидрофобные эфиры холестерина. Таким образом, ЛХАТ — фермент метаболизма липопротеинов. ЛХАТ связана с поверхностью липопротеинов высокой плотности, которые содержат апо А-I — 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).

✧ ОМIM — 606967.

✧ Символика гена — *LCAT*.

### 1.5.2. Триацилглицероллипаза печеночная (LIPC)

**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.

- ✧ ОМIM — 151670.
- ✧ Символика гена — *LIPC*.

### **1.5.3. Липопротеин-липаза [Lipoprotein lipase (LPL) (EC 3.1.1.34)]**

Липопротеин-липаза (ЛПЛ) — многофункциональный белок, вовлеченный в различные аспекты метаболизма ЛП и липидов. Фермент располагается на поверхности эндотелия, обращенного в просвет сосуда, и катализирует гидролиз ФЛ и ТГ ХМ и ЛПОНП. ЛПЛ вовлечена в перенос липидов между различными типами 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.

- ✧ ОМIM — 609708.
- ✧ Символика гена — *LPL*.

## **1.6. 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.

### **1.6.1. 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 (см. рис. 1.3 на с.14).

Мицеллы захватываются клетками слизистой оболочки тонкого кишечника. В этих клетках содержимое мицелл (желчные кислоты, гидрофильные и гидрофобные липиды) используются 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: апо В-48, ХС, ТГ, ФЛ. Насцентные ХМ во время циркуляции в лимфатических сосудах и крови взаимодействуют с ЛПВП, от которых они получают апо С-II и апо Е. В результате этого взаимодействия формируются зрелые ХМ, или просто ХМ. Апо С-II — кофактор фермента ЛПЛ.

Зрелые ХМ, освобождаясь от ТГ под воздействием ЛПЛ, расположенной на поверхности эндотелия капилляров, превращаются в ремнанты (остатки) ХМ. Ремнанты зрелых ХС содержат только апо В-48 и апо Е. 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 апо В-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.

## 1.6.2. Эндогенный путь

Эндогенный путь отличается от экзогенного тем, что ЛПОНП в виде насцентных форм образуются в печени и поступают в кровь. Насцентные формы ЛПОНП содержат: апо В-100, С-I 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 апо С-II и апо Е, в результате чего насцентные ЛПОНП становятся «зрелыми». Зрелые ЛПОНП содержат апо Е, С-II и В-100 (примерно 8% от 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 апо С-II, способствует отщеплению ТГ от ЛПОНП. Свободные ЖК и диглицериды, возникшие во время этого процесса, захватываются

клетками прилегающих тканей, где они утилизируются для выработки энергии или накапливаются в них. При взаимодействии ЛПВП со зрелыми ЛПОНП апо С-II 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 апо Е, и когда содержание в них ХС становится больше, чем ТГ, они превращаются в ЛПНП, содержащие апо В-100.

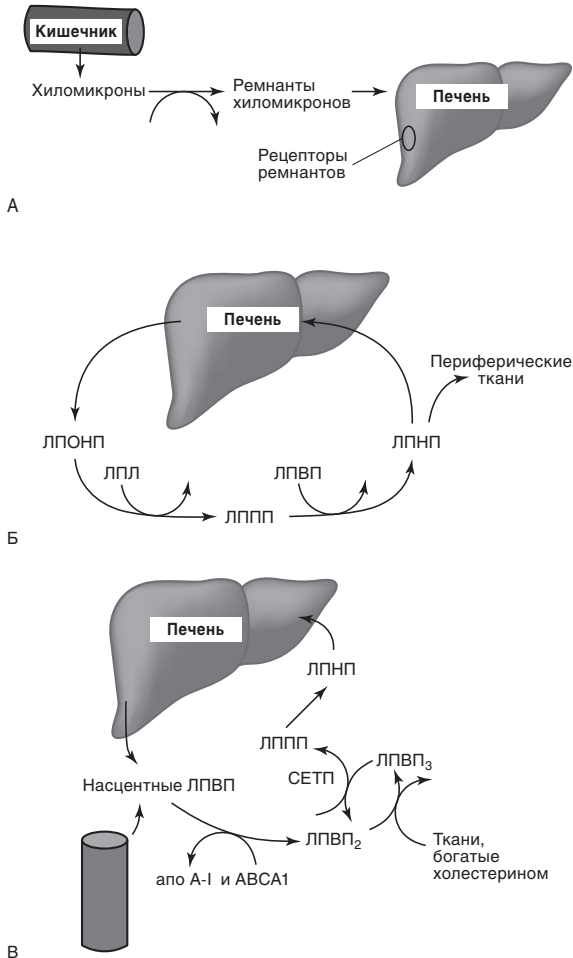
ЛПНП — основные переносчики ХС в организме во внепеченочные клетки, где они используются для формирования клеточных мембран и синтеза стероидных гормонов. Большая часть ЛПНП захватывается рецепторами ЛПНП печени, их остатки перемещаются через скэвенджер-рецепторы на клеточном уровне.

### 1.6.3. Транспорт ЛПНП в соматическую клетку

Клетки захватывают ЛПНП, циркулирующие в плазме крови, с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза, который происходит в нижеследующем порядке. 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. 1.6). Там эфиры ХС, содержащиеся в ЛПНП, подвергаются гидролизу, а освобождающиеся ЛПНП-рецепторы снова встраиваются в мембрану клетки (рис. 1.7, верхняя схема).

#### Регуляция активности ЛПНП-рецепторов

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).



**Рис. 1.6.** Упрощенная схема метаболизма липопротеинов плазмы крови в норме. А — экзогенный путь. Зрелые ХМ, освобождаясь от ТГ под воздействием ЛПЛ, расположенной на поверхности эндотелия капилляров, превращаются в ремнанты (остатки) ХМ. Ремнанты зрелых ХМ попадают в печень благодаря способности апо В-48 связываться с рецептором печеночной клетки. Б — эндогенный путь. В крови ЛПОНП подвергаются воздействию ЛПЛ и превращаются в ЛППП. При взаимодействии с ЛПВП ЛППП превращаются в ЛПНП. ЛПНП захватываются печенью и периферическими тканями посредством рецепторного механизма. В — обратный путь. Насcentные ЛПВП под воздействием Апо А-I и ABCA1 превращаются в ЛПВП<sub>2</sub>. Более крупные ЛПВП<sub>2</sub>, которые образуются из ЛПВП<sub>3</sub>, 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

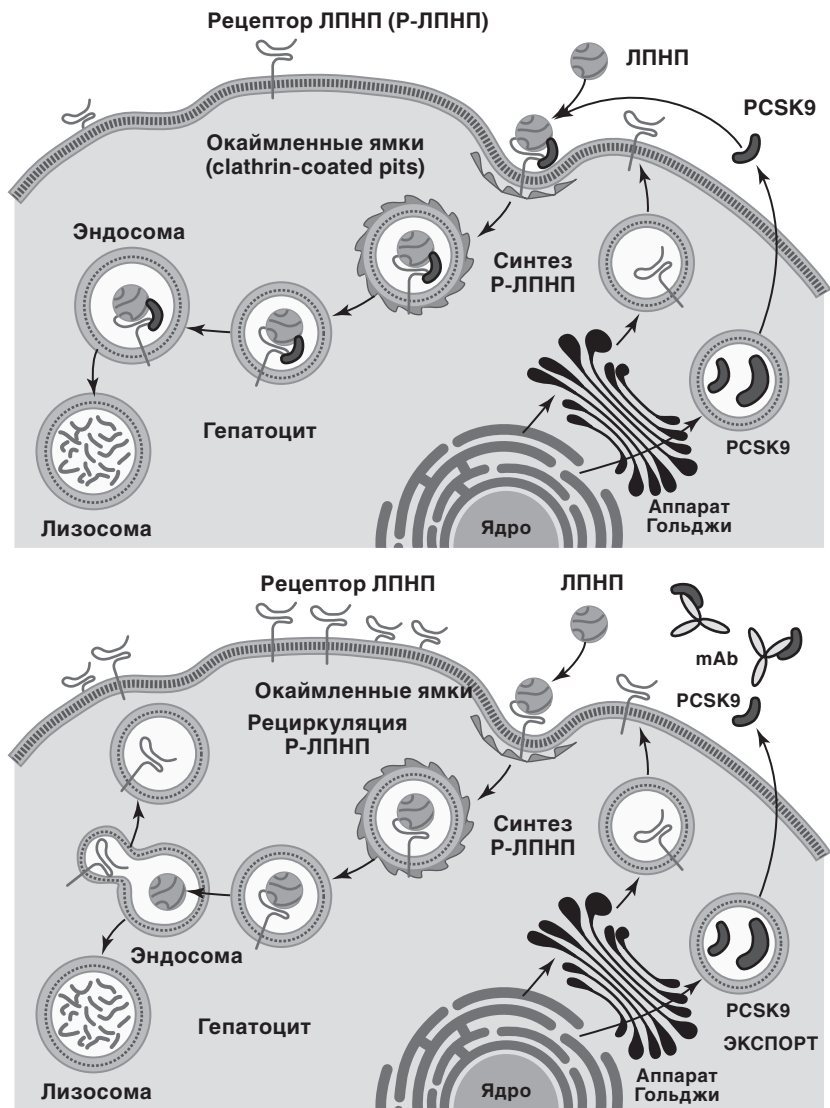


Рис. 1.7. Регуляция активности ЛПНП-рецепторов

## 1.7. РОЛЬ ЛПВП В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛИПИДОВ, ОБРАТНЫЙ ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРИНА

ЛПВП — ключевые структуры в обратном транспорте ХС в печень и переноса эфиров ХС между ЛП. ЛПВП синтезируются в nascентной форме, включающей апо А-I (составляющий 70% белка ЛПВП), который образуется в печени и тонком кишечнике, и апо А-II (составляющий 20% белка ЛПВП), который образуется только в печени. Оставшиеся 10% белка приходится на другие апопротеины, такие как апо А-IV, апо Е и апо J. (рис. 1.8).

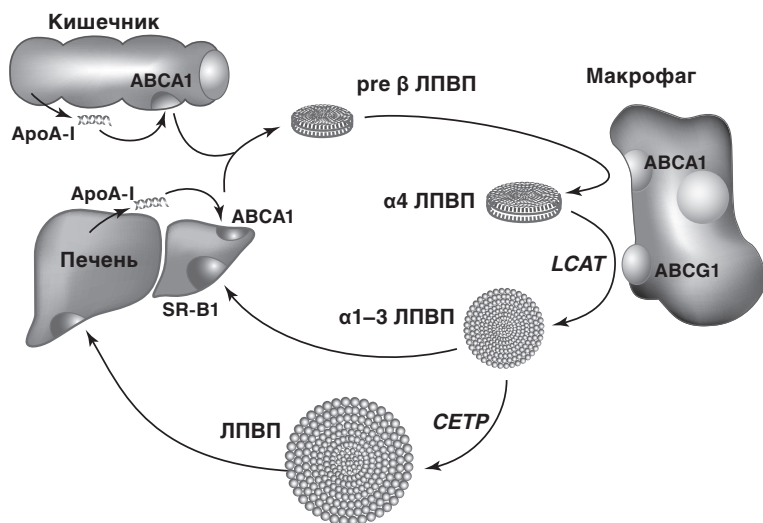


Рис. 1.8. Обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень

Насцентные ЛПВП приобретают ФЛ и ХС; этот процесс называется липидацией. Центральную роль в ранней липидации играют апо А-I 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 VI (SR-VI)], которые обеспечивают селективный отбор ХС из ЛПВП. Возможно, наиболее важен непрямой 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, по-видимому, ХС ЛП 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. Медленно обменивающийся и наибольший по содержанию ХС пул (90 ммоль, 35–36 г) включает ХС разнообразных тканей, таких как скелетные мышцы и стенки сосудов. Кроме того, есть необменивающийся пул ХС центральной нервной системы, включающий 35–40% общего ХС организма.

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 ХС ЛПВП — «хороший» ХС). ЛПНП, напротив, отдают ХС клеточ-

ным мембранам, приводя к отложению ХС в стенках артерий и образованию атеросклеротических бляшек (условно ХС ЛПНП — «плохой» ХС).

Про «хороший» и «плохой» ХС необходимо знать по двум причинам. Во-первых, показатели «хорошего» и «плохого» ХС необходимы для рациональной организации питания. Известно, что некоторые продукты могут понизить «плохой» ХС, а другие — повысить «хороший». Во-вторых, чтобы правильно ориентироваться в показателях анализа крови, который нужен для диагностики заболевания и оценки эффективности проводимого лечения по коррекции нарушенного липидного обмена. Считается, что уровень хорошего ХС должен быть не менее 1,5 ммоль/л. В отличие от «хорошего» ХС уровень верхней границы «плохого» ХС для каждого конкретного человека зависит от наличия у него тех или иных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или осложнений. В целом, в соответствии с современными представлениями о липидном обмене показатель ХС ЛПНП у пациентов с ИБС или высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений не должен превышать 2,6 ммоль/л. Практика доказательной медицины показывает, что снижение уровня ХС ЛПНП до названных значений ведет к замедлению или стабилизации атеросклеротического процесса.

В результате многочисленных эпидемиологических исследований, направленных на изучение связи концентраций липидов плазмы крови с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получены эпидемиологические показатели относительно того, какие уровни липидов плазмы крови желательны. В частности, по мнению Всероссийского научного общества кардиологов, уровень общего ХС в плазме крови не должен превышать 5,0 ммоль/л; ТГ — 1,7 ммоль/л; ХСЛПНП — 3,0 ммоль/л; ХС ЛПВП — в пределах 1–1,89 ммоль/л.

## **1.8. АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ**

В соответствии с рекомендациями ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. для анализа динамики изменений липидного профиля следует использовать показатели уровня ОХС и ХС ЛПНП (ЕОК, 2016). Эти рекомендации основаны на результатах многочисленных клинических исследований, где было установлено, что у пациентов из группы высокого риска снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП связано со



статистически и клинически значимым снижением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии. Именно поэтому уровни ОХС и ХС ЛПНП остаются основными рекомендуемыми терапевтическими мишенями.

### 1.8.1. Цели и задачи определения концентраций липидов, липопротеинов, апобелков

**Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).** В большинстве клинических исследований концентрации ХС ЛПНП определяют с использованием формулы Фридвальда (в ммоль/л):  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - (\text{TГ}/2,2)$ ; (в мг/дл):  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - (\text{TГ}/5)$ . Предпочтительно использовать методы прямого определения уровня ХС ЛПНП. В настоящее время появилось много коммерчески доступных методов прямого определения уровня ХС ЛПНП.

**Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности (ХС неЛПВП).** 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 апо В. 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 нужного уровня ХС ЛПНП. Значения для ХС неЛПВП легко вычисляются как  $\text{ХС ЛПНП} + 0,8$  ммоль/л (30 мг/дл).

**Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).** Низкий уровень ХС ЛПВП является сильным и независимым фактором риска в нескольких исследованиях и включается в схему оценки риска, 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 уровнями ХС ЛПВП, связанными с повышенным риском.

**Триглицериды (ТГ).** В настоящее время концентрации ТГ определяются с использованием точных и недорогих ферментных методик.

Высокие концентрации ТГ обычно сочетаются с низким уровнем ХС ЛПВП и высоким уровнем мелких и плотных частиц ЛПНП. В некоторых метаанализах ТГ обозначаются как независимый фактор риска. Более того, последние генетические исследования подтвердили мнение, что повышенный уровень ТГ является прямой причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний. Возможность использовать этот показатель в клинической практике пока обсуждается.

## Апобелки

С технической точки зрения, определение уровней апо В и апо А1 обладает некоторыми преимуществами. Доступны качественные иммунохимические методики, которые легко применяются на традиционных автоматических анализаторах. Качество проводимого анализа высокое. Метод не требует взятия крови натощак и не чувствителен к умеренно высоким уровням ТГ.

**Апобелок В** является основным апобелком из группы атерогенных липопротеинов, включающей ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП. Концентрация апо В 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 уровень апо В является прогностическим показателем риска, эквивалентным уровню ХС ЛПНП.

**Апобелок А1 (Апо А1)** является основным белком ХС ЛПВП и хорошо отражает его уровень в крови. Каждая частица ЛПВП может нести на себе от 1 до 5 молекул апо А1. Плазменный уровень апо А1 <120 мг/дл у мужчин и <140 мг/дл у женщин соответствует низкому содержанию ХС ЛПВП. Соотношения между атерогенными липопротеинами и ХС ЛПВП (ОХС/ХС ЛПВП, ХС нелПВП/ХС ЛПВП, апо В/апо А1) дают в целом сходную информацию, являются ценными показателями для оценки степени риска, но в диагностических целях и при выборе мишеней терапии они должны оцениваться по отдельности.

**Апобелок СIII (апо СIII)** был идентифицирован как потенциально важный новый фактор риска. Апо СIII является ключевым регулятором метаболизма ТГ, а высокие уровни в плазме апо СIII связаны с высокими уровнями ЛПОНП и ТГ в плазме крови. Кроме того, мутации с утратой функции связаны с низким уровнем ТГ, а также со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Апо СIII был идентифицирован как новая потенциальная терапевтическая цель, которая в настоящее время изучается, но не известна ее роль в клинической практике, и не оценена необходимость измерения.

**Липопротеин (а).** Установлено, что ЛП (а) является дополнительным маркером сердечно-сосудистого риска; генетические исследования доказали его причинную роль в патофизиологии атеросклероза и аортального стеноза. ЛП (а) обладает общими свойствами с ЛПНП, однако содержит в своем составе уникальный апобелок (а) [апо (а)], который структурно отличается от других апобелков. Концентрации ЛП (а) в плазме крови в значительной степени генетически детерминированы. В настоящее время доступны несколько методов определения уровня ЛП (а), однако необходимо стандартизировать используемые методики. Концентрации ЛП (а) в плазме крови рекомендуется определять у пациентов из группы высокого риска и у людей с наследственным анамнезом развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний. 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 точную реклассификацию.

#### **Кому показан скрининг на липопротеин (а) (ЕОК, 2016)**

Пациентам с:

- ✧ ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний;
- ✧ гиперхолестеринемией;
- ✧ семейным анамнезом раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний и/или повышенного уровня ЛП (а);
- ✧ рецидивом сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию;
- ✧ 10-летним риском фатальных сердечно-сосудистых заболеваний по SCORE  $\geq 5\%$ .

Снижение уровня ЛП (а) было показано при применении некоторых гиполипидемических препаратов. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) и никотиновая кислота уменьшают уровень ЛП (а) приблизительно на 30%. Разумным выбором для пациентов с сердечно-сосудистым риском и высоким уровнем ЛП (а) является интенсивная коррекция модифицируемых факторов риска, включая ХС ЛПНП.

#### **Генотипирование**

Некоторые гены связаны с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Крупные геномные исследования (GWAS) проводились для изучения ИБС и ассоциированных с ней биомаркеров и факторов риска. В настоящее время использовать генотипирование для оценки риска не рекомендуется, так как известные локусы объясняют очень малую часть рисков. Для диагностики специфических генетических дислипидемий

демий может использоваться генотипирование апобелка E (апо E) и генов, связанных с развитием СГХС (рецепторов липопротеинов низкой плотности, апо В и PCSK9).

Для СГХС генетическая диагностика важна в контексте семейного скрининга, для установления диагноза у пациента с пограничными значениями ХС ЛПНП и улучшения приверженности к терапии.

Генотипирование апо E в основном используется для диагностики дисбеталипопротеинемии (гомозиготность по апо E2) и показано в случае тяжелой комбинированной гиперлипидемии. По мере расширения знаний об общем полиморфизме и липопротеинах важность генотипирования для наследственных гиперлипидемий будет возрастать.

В табл. 1.4 приведены рекомендации для липидного анализа в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний, в табл. 1.5 — рекомендации для липидного анализа для характеристики дислипидемии до лечения, в табл. 1.6 перечислены рекомендации для липидного анализа в качестве мишеней лечения в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Сокращения в табл. 1.4–1.6: ХС неЛПВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; апо В — апобелок В; апо А1 — апобелок А1; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛП (а) — липопротеин (а); ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; SCORE — Systemic Coronary Risk Estimation.

**Таблица 1.4.** Рекомендации по проведению анализа липидов для скрининга риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ЕОК, 2016)

Рекомендуется исследовать уровень ОХС для оценки общего риска развития ССЗ при использовании SCORE.
Рекомендуется исследовать уровень ХС ЛПНП в качестве основного показателя липидного обмена при проведении скрининга, оценки сердечно-сосудистого риска, диагностике, лечении. Уровень ХС ЛПВП является независимым фактором риска и рекомендуется к применению в алгоритме HeartScore.
Уровень ТГ дополняет информацию о степени сердечно-сосудистого риска, его определение показано для оценки риска.
ХС неЛПВП должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно при высоком уровне ТГ.
Апо В должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно при высоком уровне ТГ.

*Окончание табл. 1.4*

Уровень ЛП (а) можно рекомендовать исследовать в отдельных случаях при наличии высокого риска или у пациентов с наследственным анамнезом раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также для реклассификации у пациентов с пограничным риском.
Соотношение apo В/apo A1 может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска при скрининговом обследовании.
Соотношение ХС неЛПВП/ХС ЛПВП может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска при скрининговом обследовании, но ХС ЛПВП в контексте HeartScore дает лучшую оценку риска.

**Таблица 1.5.** Рекомендации по проведению анализа липидов для характеристики дислипидемий перед началом лечения (ЕОК, 2016)

Рекомендуется проверять уровень ХС ЛНП при проведении первичной оценки профиля липидов.
Уровень ХС ЛПВП рекомендуется проверять перед началом лечения.
Уровень ТГ несет дополнительную информацию о степени риска, определение ТГ рекомендуется при постановке диагноза и выборе метода лечения.
Уровень ХС неЛПВП рекомендуется оценивать, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ.
При возможности, apoВ может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска вместо ХС неЛПВП.
Уровень ЛП (а) можно рекомендовать исследовать в отдельных случаях, при наличии высокого риска или у пациентов с семейным анамнезом раннего развития.
Уровень ОХС также можно определять, однако этого показателя недостаточно для характеристики дислипидемии перед началом лечения.

**Таблица 1.6.** Рекомендации, касающиеся анализа уровня липидов при выборе цели воздействия для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ЕОК, 2016)

Уровень ХС ЛПНП рекомендуется в качестве основной цели терапии.
Уровень ОХС следует рассматривать в качестве цели лечения, если другие анализы недоступны.
Уровень ХС неЛПВП следует рассматривать в качестве вторичной цели терапии.
Уровень ХС ЛПВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии.
Уровень apo В следует рассматривать в качестве дополнительной цели терапии, когда это возможно.
Соотношения apo В/apo A1 и ХС неЛПВП/ХС ЛПВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии.