

УДК 616.13.002.2-004.6Р. 616-005.8

ПРОФИЛИРОВАНИЕ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ КАК ВАРИАНТ ПЕРСониФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ

¹Качковский М.А., ²Введенская И.П., ³Введенский В.Ю., ¹Супильников А.А.,
⁴Пономарева Ю.В., ¹Милякова М.Н.

¹Частное учреждение образовательная организация высшего образования

«Медицинский университет «Реавиз», Самара

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

³ГБУЗ Самарской области «Отраденская городская больница», Самара

⁴ООО «АРТБИО», Самара

Резюме. В диагностике, методах профилактики и лечении дислипидемий остается множество нерешенных вопросов, несмотря на логичные концепции имеющихся клинических рекомендаций. Среди таких развитие сердечно-сосудистых заболеваний, при достижении и поддержании целевых значений липидного обмена. Это возможно объяснить необходимостью смены парадигмы существующих подходов. С этих позиций аполипопротеины как белковые составляющие липопротеинов могут значительно точнее охарактеризовать дислипидемический статус пациента, поскольку их структура и состав являются уникальными. На основании аполипопрофилирования возможен выбор персонифицированной стратегии профилактики и лечения дислипидемий. В настоящее время появились новые данные о функциях апобелков, их генетических полиморфизмах, предложены молекулярные препараты для коррекции их содержания и липидного обмена в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Ключевые слова: аполипопротеины, атеросклероз, дислипидемия, персонифицированная медицина, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Для цитирования: Качковский М.А., Введенская И.П., Введенский В.Ю., Супильников А.А., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Профилирование аполипопротеинов как вариант персонифицированного подхода к диагностике и коррекции дислипидемий // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2020. – № 4. – С. 88–104.



PERSONIFIED DIAGNOSTIC AND CORRECTION DYSLIPIDEMIA APPROACH BY PROFILING OF APOLIPOPROTEINS

¹Kachkovsky M.A., ²Vvedenskaya I.P., ³Vvedensky V.Yu., ¹Supilnikov A.A.,
⁴Ponomareva J.V., ¹Milyakova M.N.

¹Private institution educational organization of higher education "Medical University Reavies, Samara

²Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Samara State Medical University»
Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

³State Budgetary Institution of Samara Region Otradnenskaya Municipal Hospital, Samara

⁴ARTBIO LLC, Samara

Abstract. Many questions remain in the diagnosis, treatment, and prevention of dyslipidemia, despite the available clinical recommendations. Among these issues is the cause of cardiovascular diseases, when achieving and maintaining the target values of lipid metabolism. We need to change the existing paradigm. Apolipoproteins as protein components of lipoproteins can significantly more accurately characterize the dyslipidemic status of a patient, since their structure and composition are unique. A personalized strategy for the prevention and treatment of dyslipidemia is possible based on the apolipoprotein profile. At present, new data on the functions of apolipoproteins, their genetic polymorphisms, and molecular preparations for correcting their content and lipid metabolism have been proposed.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. The authors received no external funding for this work.

Key words: apolipoproteins, atherosclerosis, dyslipidemia, personalized medicine, risk of cardiovascular disease.

To cite: Kachkovsky M.A., Vvedenskaya I.P., Vvedensky V.Yu., Supilnikov A.A., Ponomareva J.V., Milyakova M.N. Ersonified diagnostic and correction dyslipidemia approach by profiling of apolipoproteins // Bulletin of Medical University Reaviz. – 2020. – № 4. – P. 88–104.

По данным ВОЗ в мире ежегодно фиксируется около 17,5 миллионов смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, при этом более 75 % случаев приходится на страны с низким и средним уровнями дохода. При этом 80 % преждевременных инфарктов и инсультов может быть предотвращено [1].

В структуре общей смертности в Российской Федерации смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний составляет 57 %, опережая инфекционную и онкологическую патологии. Это наиболее частая причина потерь трудоспособного населения России [2].

Одна из основных причин таких показателей заключается в высокой распространенности факторов риска с отсутствием мультидисциплинарного подхода к их

решению, включая научные, медицинские и социальные мероприятия [3].

Изменения концентрации и соотношения липидов крови, известные как дислипидемии, являются предикторами сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Патогенез развития дислипидемий достаточно сложен и в его основе лежит не только влияние экзогенных факторов, особенностей метаболизма, но генетическая предрасположенность [6]. Что касается фармакологической коррекции дислипидемий, то она должна носить исключительно персонализированный характер. С этих позиций весьма оправданы исследования по изучению концентраций отдельных аполипопротеинов, их генетического полиморфизма в сравнении с уровнями триглицеридов и холестерина в различных липопротеинах, определенных рутинными способами лабо-

раторной диагностики. Поскольку аполипротеины являются белками, то их профиль будет специфичен для конкретного липопротеина или группы. Определение апопрофиля в атерогенных частицах является более биологически значимым, чем измерение концентрации холестерина, содержащегося в этих частицах [7]. Применение апопрофилирования позволит не только выявлять варианты аномалии липопротеинов, но и определить персонифицированные терапевтические стратегии [8].

Каждый класс липопротеинов плазмы имеет различный состав аполипопротеинов [9, 10].

Каждая частица липопротеина высокой плотности (ЛПВП) содержит несколько копий обмениваемых (водорастворимых) аполипопротеинов, главным образом – апо-A-I (28 кДа) и апо-A-II (9 кДа), на долю которых приходится 70 % и 20 % соответственно общей массы белкового компонента ЛПВП. Около 10 % массы составляют белки в виде апо-E, апо-C и другие.

Каждая частица липопротеина низкой плотности (ЛПНП) содержит одну копию неизменяемого (нерастворимого в воде) аполипопротеина апо-B (550 кДа), которая составляет ~95 % от общей массы белка этой липопротеиновой частицы.

Каждая частица липопротеина очень низкой плотности (ЛПОНП) содержит одну молекулу апо-B100 и несколько молекул обменных белков, в виде апо-E (33 кДа) и апо-C (6–9 кДа).

Каждый хиломикрон содержит одну, не подлежащую обмену молекулу белка апо-B48, а также обмениваемых белков апо-E, апо-Cs и другие.

В качестве других аполипопротеинов в структуре различных липопротеинов были обнаружены апо-A-IV, апо-A-V, апо-D, апо-F, апо-H, апо-J.

Количественные показатели (концентрации) для конкретных апобелков в настоящее время успешно определяются с помощью масс-спектрометрических методов. Генетический полиморфизм этих белков

учитывается в менделевской рандомизации, которая была впервые предложена в 1986 году [11]. Преимуществом менделевской рандомизации стала возможность нахождения причинно-следственных связей между определенной генетической вариативностью, показателями липидного обмена и развивающихся на этом фоне сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Аполипопротеин AI (апо-AI) является основным структурным и функциональным белковым компонентом ЛПВП. При формировании ЛПВП апо-AI первым включается в состав хиломикронов, секретируемых клетками кишечного эпителия и сохраняется в структуре липопротеина вплоть до завершения его сборки [13]. За счет этого апобелка ЛПВП приобретает известную конечную структуру, форму и функциональные особенности. Апо-AI является кофактором фермента лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), активность которого необходима в реализации механизма обратного транспорта холестерина из периферических тканей в печень [14].

Недавними исследованиями была доказана позитивная роль апо-AI в удалении холестерина не только из макрофагов, но и из лейкоцитов, локализирующихся в стенках артерий. ЛПВП, а значит и апо-AI в их структуре подвержены окислению за счет функциональной активности миелопероксидазы, вырабатываемой в основном макрофагами. После этого частицы ЛПВП теряют способность принимать холестерин и в них снижается содержание липидов, а ЛПВП, включающие апо-AI приобретают провоспалительные свойства, становясь звеном воспалительного каскада, сопровождающего атерогенез [15].

В неокисленном состоянии апо-AI обладает свойствами антикоагулянта за счет своих структурных особенностей, напоминающих молекулу простагличина и противовоспалительными за счет способности ингибировать продукцию таких провоспалительных факторов, как фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерлейкин 1 бета (IL-1β) [16].

У человека ген Apo-AI кодирует иско-мый белок. К настоящему времени извест-ны варианты мутаций этого гена, сопро-вождающиеся снижением концентрации этого аполипопротеина. Так, мутация apo-AI Milano приводит к значительному снижению холестерина ЛПВП, но это не сопряжено с увеличением рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Носители этой естественной мутации нередко являются долгожителями. Это объясняется образованием цистеино-вой связи в молекуле apo-A1, которая обеспечивает кардиопротекторный эффект [17]. Однако в случае мутации E164X имеет место обратный эффект – ранее атеро-склеротическое поражение коронарной ар-терии у лиц молодого возраста [18].

Не только различные мутации являются причиной снижения концентрации apo-AI. Целый ряд аутоиммунных заболеваний, та-кие как системная красная волчанка и рев-матоидный артрит сопровождаются сниже-нием концентрации этого апобелка и пони-женными уровнями ЛПВП. Причину такого снижения при аутоиммунных заболеваниях связывают исключительно с активностью Т-лимфоцитов [19, 20].

Пациенты с низкими концентрациями apo-A-I (менее 1,2 г/л) сильнее подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям, чем пациенты с высокими концентрациями apo-AI (более 1,6 г/л) [21]. Пациенты с высоким уровнем триглицеридов (ТГ) крови имеют тенденцию к низким концентрациям apo-AI. Однако до сих пор остается неясным, мо-жет ли apo-AI быть самостоятельным и надежным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний независимо от его связи с ЛПВП.

Известны состояния, которые также связаны с мутациями в гене apo-AI, но со-провождаются увеличением концентрации данного аполипопротеина в крови. Однако в ходе этих исследований не было получено достаточных данных, свидетельствующих о снижении рисков сердечно-сосудистых за-болеваний при высоких концентрациях это-го апобелка. Считается, что несмотря на

высокое содержание apo-AI и ЛПВП в кро-ви, снижение рисков может быть достигну-то только снижением уровня ТГ, то есть со-путствующим уменьшением концентрации атерогенных остатков липопротеинов [22].

Другое важное значение в профилиро-вании apo-AI лежит в плоскости патогенеза болезни Альцгеймера. Поскольку этот бе-лок не синтезируется тканями головного мозга, а проникает через гематоэнцефали-ческий барьер из кровеносного русла, он предотвращает в тканях агрегацию пептида A β [23]. Это позволяет сдерживать процес-сы воспаления в микроглие, апоптоз аст-роцитов, что в конечном итоге положитель-но сказывается на поддержании когнитив-ных способностей мозга человека. Сниже-ние концентрации этого аполипопротеина, независимо от причины, вызвавшей ее, приводит к развитию церебральной ангио-патии, сопровождающейся отложением амилоида в сосудах [24].

Apo-AI, единственный из всех аполи-протеинов, обладающий в дополнение к перечисленным свойствам, антипаразитар-ными (образует комплекс с apo-L1 – минор-ным аполипопротеиновым компонентом ЛПВП, лизосомальным спорообразующим белком, литическим фактором трипаносо-мы), антиапоптотическими и иммунными свойствами (конъюгирует и нейтрализует бактериальные эндотоксины, липотейхое-вую кислоту) [25–28].

Закономерно возникает вопрос о воз-можности использования apo-AI в качестве лекарственного препарата. Рядом исследо-ваний было показано, что аполипопротеин может быть введен в организм паренте-ральным путем и при этом он сохраняет способность к насыщению липидами и об-разованию ЛПВП. Дополнительно к этому, введенный парентерально, он способен проявлять активность против ДНК и РНК-содержащих вирусов, вызывая их прямую инактивацию [27, 29, 30].

Огромные надежды возлагаются на apo-AI не только как на средство терапев-тической коррекции дислипидемии, но и

как противоопухолевый препарат. За последние годы на моделях животных, пораженных меланомами, раками легких, яичников, поджелудочной железы и желудка, проведены многочисленные исследования, показавшие положительный эффект от введения апо-АI в виде регрессии опухолей и сдерживания метастазов [31–34].

Аполипопротеин А II (апо-АII) находится в структуре зрелых плазменных ЛПВП среднего размера, которые также содержат апо-АI [35, 36]. В отличие от апо-АI, чья кардиопротекторная роль хорошо известна, функция апо-АII менее ясна. В литературе большинство данных за то, что белок лишь поддерживает конформацию апо-АI в структуре ЛПВП и тем самым, лишь косвенно влияет на взаимодействие апо-АI с его функциональными лигандами [37, 38].

Аполипопротеин А IV (апо-АIV) является самым крупным из известных обменных аполипопротеинов. Он синтезируется в кишечнике, секретируется в составе хиломикронов и циркулирует в составе ЛПВП, а также в свободном состоянии [39]. Несмотря на то, что этот минорный аполипопротеин давно известен, до сих пор имеются предположения, что он является белком-регулятором сборки хиломикронов, участвует в обратном транспорте холестерина, обладает свойствами естественного антиоксиданта [40]. Абсолютно точно на данный момент установлена его роль в клиренсе Аβ-пептида в головном мозге [41]. Также не исключается его роль как белка, входящего в состав амилоида при патологии сердца [42].

Аполипопротеин А V (апо-АV) представляет собой гидрофобный белок. По своим функциям является мощным восстановителем плазменных ТГ [43], поскольку регулирует их секрецию, процессинг (через липопротеинлипазу) и клиренс (связывает кислотные фрагменты рецептора липопротеинов и гепарансульфаты) [44]. В целом, апо-АV является физиологическим антагонистом апо-СIII. Белок секретируется гепа-

тоцитами и выходит в кровоток в составе минорного компонента ЛПОНП и ЛПВП. Концентрация его в плазме ничтожна и составляет около 150 нг/мл.

Аполипопротеин Е (апо-Е) в плазме крови присутствует на частицах липопротеинов и участвует в транспорте холестерина путем выведения богатых ТГ липопротеинов из кровотока, что характеризует его как антиатерогенный белок [45, 46]. Известны три изоформы этого белка Р. апо-Е2, апо-Е3 и апо-Е4. С учетом многочисленных полиморфизмов этого белка имеют место различные сценарии рисков сердечно-сосудистой патологии, а также нейродегенеративных заболеваний. Частоты аллелей ε2, ε3 и ε4 в популяции человека составляют около 7 %, 78 % и 14 % соответственно [47].

Апо-Е3 считается основной изоформой и согласуется с нормальным уровнем холестерина в плазме. Изоформы апо-Е2 и апо-Е4 вследствие своих структурных особенностей, способны вызывать гиперлипидемию и положительно коррелировать с повышенными рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний [45, 46].

Апо-Е3 по своей структуре является белком, который экспрессируется гепатоцитами (75 % молекулярного пула) и сразу же попадает в кровоток [48]. 25 % молекулярного пула апо-Е3 экспрессируется макрофагами. Аполипопротеин способен быстро связываться с хиломикронами, ЛПОНП и ЛПВП и участвует в их метаболизме. Так, хиломикроны, образуемые в кишечнике и ЛПОНП печени взаимодействуют с липопротеинлипазой (ЛПЛ) [49, 50]. Затем апо-Е3 связывается с рецептором липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Р) и протеогликаном гепарансульфатом, молекулы которого присутствуют на поверхности гепатоцитов. Только после этого остатки частиц липопротеинов путем эндоцитоза удаляются из кровообращения. Ряд остатков ЛПОНП быстро элиминируются, а остальные подвергаются дальнейшему липолизу с образованием липопроте-

инов средней плотности, а затем ЛПНП. Частицы ЛПНП не содержат апо-Е3, они сначала связываются с апо-В100. Главная роль апо-Е3 заключается именно в формировании ЛПОНП, так как от уровня внутриклеточной экспрессии этого аполипопротеина зависит сборка и секреция ЛПОНП [51]. Сверхэкспрессия апо-Е3 является причиной избыточной продукции триглицеридов ЛПОНП, то есть гипертриглицеридемии. Избыток апо-Е3 на частицах ЛПОНП приводит к нарушению процессов липолиза, что также сопровождается повышенными уровнями триглицеридов в плазме [52].

Немаловажное значение в развитии дислипидемий имеет разное сродство изоформ этого аполипопротеина к ЛПОНП. Так, у апо-Е3 и апо-Е4 высокое сродство к образованию связей, а у апо-Е2 оно в два раза меньше [53]. Поэтому процессы нарушения связывания апо-Е2 с ЛПОНП развиваются чаще и являются причиной гиперлипопротеинемии III типа [54]. Вторым обязательным условием для развития гиперлипидемии этого типа является гомозиготность по апо-Е2 в сочетании с экзогенными факторами – диета с высоким содержанием липидов, сахарный диабет, ожирение.

Также известны мутации, касающиеся сайтов связывания ЛПНП и апо-Е2, которые тоже приводят к гиперлипопротеинемии III типа [55]. Следует отметить редкость таких мутаций, однако их наличие всегда сопровождается снижением способности изоформ связываться с клетками и гепарином [56]. Доминантный тип наследования (даже у гетерозигот) является наиболее неблагоприятным, так как при нем изоформы апо-Е теряют способность связываться со всеми тремя типами мембранных рецепторов – рецептором липопротеинов низкой плотности; рецептором липопротеинов низкой плотности связывающих белок, гепаран-сульфатом [54].

Несмотря на то, что способность связывания апо-Е3 с рецепторами ЛПНП такая же, как и у апо-Е4, имеют место изолированные гиперхолестеринемии, обусловлен-

ные преобладающим связыванием апо-Е4 с липидными частицами [53]. Так, при добавлении в плазму апо-Е3 происходит его преимущественное связывание с ЛПВП, при этом апо-Е4 проявляет большее сродство к ЛПОНП, поскольку поверхность последних на 60 % представлена фосфолипидами [57].

Таким образом, общая способность апо-Е4 снижать уровень холестерина в плазме такая же, как и у апо-Е3, однако именно высокие концентрации апо-Е4 связывают с высокими рисками сердечно-сосудистых заболеваний. Важно отметить, что в условиях, когда уровни общего холестерина в плазме одинаковы, апо-Е4 всегда должен быть ассоциирован с более проатерогенным распределением липопротеинов и холестерина, то есть с более высоким соотношением ЛПОНП-холестерин / ЛПВП-холестерин [58]. Чтобы данное соотношение не имело тенденций к увеличению, содержание апо-Е3 в ЛПОНП должно быть достаточным для поддержания процессов их связывания, но не в избытке, так как в этом случае происходит вытеснение апо-СII, являющегося кофактором липопротеинлипазы, а это ингибирует липолиз [59] и приводит к снижению клиренса остатков ЛПОНП. В связи с этим возможна фармакологическая коррекция концентрации апо-Е4, позволяющая снизить проатерогенный потенциал липопротеинов [60].

Аполипопротеин С I (Апо-СI) – полипептид, который вырабатывается в печени и является составной частью ЛПОНП и ЛПВП. Основная его функция, с одной стороны, связана со способностью ингибировать активность ЛПЛ, а с другой – активировать связывание с рецептором ЛПНП [60, 61].

В то же время, апо-СI является сильным активатором ЛХАТ, превращающей свободный холестерин в холестериновый эфир (более гидрофобную форму холестерина), что приводит к повышению концентрации сложного эфира холестерина ЛПВП в крови [62].

Экспериментальными данными показано, что у мышей с дефицитом апо-СI нару-

шается процесс поглощения ЛПОНП печенью, в то время, как его сверхэкспрессия в большей степени ингибирует поглощение ЛПОНП печенью [63].

Из этого следует, что апо-СІ играет важную роль в повышении атерогенного потенциала ЛПОНП. Увеличение концентрации апо-СІ задерживает клиренс атерогенных частиц, что всегда сопровождается увеличением концентрации ЛПОНП в крови. Поэтому высокий уровень апо-СІ в значительной мере коррелирует с ишемической болезнью сердца [64].

Аполипопротеин С II (апо-СII) – одноцепочечный пептид, ген которого картирован в 19 хромосоме [65]. Концентрация аполипопротеина в плазме составляет 4 мг/дл [66]. Апо-СII является важным кофактором ЛПЛ [67]. Подобно апо-СІ, но менее эффективно, апо-СII ингибирует опосредованное апо-Е связывание ЛПОНП с рецептором липопротеинов [68].

Рядом исследований показано, что у пациентов с гиперлипидемией концентрация триглицеридов в плазме независимо связана с концентрацией апо-СII [69]. Так, при фармакологической коррекции статинами происходит значительное снижение концентрации (до 20 %) апо-СII [70, 71]. Однако при концентрации триглицеридов 1200 мг/л и выше статины не способствуют снижению концентрации апо-СII [72].

При дефиците апо-СII наблюдается хиломикронемия и значительное повышение концентрации триглицеридов в плазме, поскольку апо-СII является активатором липопротеинлипазы. Высокая концентрация апо-СII в плазме способствует прямому ингибированию ЛПОНП [68]. Таким образом, как избыток, так и недостаток апо-СII является причиной снижения активности ЛПЛ [73].

Другой, наиболее часто встречающейся причиной хиломикронемии, часто приводящей к тяжелому панкреатиту, являются мутации в гене, кодирующем апо-СII. Образующиеся при этом молекулы белка при их достаточной концентрации являются функционально неактивными. Однако данные

базируются на небольшом числе наблюдений, а исследования по этой проблеме продолжаются [74–76].

К настоящему времени предприняты попытки фармакологической коррекции триглицеридемии при помощи пептида-миметика апоС-II. Действующее вещество миметика, представляющего собой антитело D6PV проявило способность снижать высокий уровень триглицеридов, активируя ЛПЛ. При этом отмечается антагонистический эффект апо-СIII, повышающего уровень триглицеридов. Антитело D6PV в исследованиях на приматах показало хорошую переносимость и биодоступность, что делает его перспективным для лечения гипертриглицеридемий [77].

Аполипопротеин С III (апо-СIII) – представляет собой полипептид, который преимущественно синтезируется в печени, а также в кишечнике. Белок связывается с ЛПВП, ЛПОНП, хиломикронами [78].

Участвует в метаболизме триглицеридов посредством ингибирования ЛПЛ, а также ряда ферментов, катализирующих гидролиз триглицеридов до ЛПОНП и хиломикронов [79–81]. Замедляет опосредованное апо-Е поглощение обогащенных ТГ липопротеинов гепатоцитами [82, 83]. Способствует секреции ЛПОНП гепатоцитами [84–87], а при повышении его содержания в ЛПВП замедляется процесс выхода холестерина из ЛПВП, то есть нарушается процесс обратного транспорта холестерина [88, 89]. Апо-СIII полностью ингибирует опосредованное апо-В100 связывание с рецептором ЛПНП (вероятно, вследствие эффекта маскировки рецепторного домена апо-В100) [90, 91].

Имеются данные, что апо-СIII может участвовать в воспалительной реакции, имеющей место при атеросклерозе, тем самым усиливая провоспалительные свойства частиц ЛПОНП и ЛПНП. Аполипопротеин также может приобретать провоспалительные свойства за счет реакции сialiрования и индуцировать адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам [92–94].

Концентрации апо-CIII в плазме крови положительно коррелируют с содержанием триглицеридов и ЛПОНП [95].

Исследования показали, что мутации, инактивирующие кодирующий апо-CIII ген, связаны с пониженными концентрациями ТГ и низкими рисками развития ишемической болезни сердца [96, 97]. Всего выявлено четыре варианта таких мутаций. Фенотипически у их носителей концентрация ТГ ниже на 39 %, по сравнению со средними показателями в популяции, а концентрации самого аполипопротеина ниже на 46 %. У носителей этих вариантов мутаций ишемическая болезнь сердца возникает на 41 % реже, чем в группах людей без этих мутаций. Еще более низкие концентрации ТГ и холестерина ЛПНП наблюдаются у гетерозиготных носителей мутации апо-CIII. Кроме того, среди них частота субклинических проявлений атеросклероза значительно ниже, что указывает на ангиопротективный эффект дефицита апо-CIII. И напротив, высокая доля частиц ЛПВП, включающих апо-CIII, напрямую коррелирует с риском развития ишемической болезни сердца [98].

В экспериментах *in vitro* было выявлено, что у пациентов с ИБС происходит ремоделирование протеома ЛПВП, заключающееся в увеличении доли апо-CIII в этих частицах [99].

Одним из способов фармакологической коррекции гипертриглицеридемии является назначение фибратов, которые снижают скорость синтеза апо-CIII. Однако неутешительные результаты рандомизированных контролируемых исследований по их применению (в том числе в сочетании с омега-3 жирными кислотами) поставили под сомнение роль ТГ в риске ИБС [100–102] и показали, что количественный подсчет апо-CIII в липопротеинах вместо определения их общей концентрации может являться информативным инструментом стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний [103]. Отношение апо-CIII к ЛПВП можно рассматривать как значимый биомаркер «дисфункции» ЛПВП и предрас-

положенности к ИБС. Тем более, что результаты исследования в когорте пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями подтвердили надежность этого отношения для прогнозирования [101].

В настоящее время с целью фармакологической коррекции высоких уровней апо-CIII и снижения концентрации ТГ разрабатывают и исследуют эффективность новой группы препаратов – синтетических антисмысловых олигонуклеотидов, точкой действия которых является мРНК апо-CIII. Вследствие нокдауна гена-мишени, кодирующего апо-CIII возможно снижение концентрации ТГ до 80 % от исходного значения [104].

Аполипопротеин В100 (Апо-В100)

представляет собой секретируемый печенью гликопротеин. Данный аполипопротеин связывается с ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП [105].

Оценка рисков сердечно-сосудистых заболеваний в течение последних нескольких десятилетий основывается на результатах исследований Framingham Heart Study и ориентирована на общий холестерин и холестерин ЛПНП. Известно, что каждая атерогенная частица может связываться только с одной молекулой апо-В100. Значит концентрация апо-В100 служит прямым показателем количества циркулирующих атерогенных частиц [106].

Сравнительно недавно многие исследования убедительно показали, что повышенные уровни апо-В100 являются лучшим предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем традиционные маркеры [107].

Поэтому, начиная с 2018 года, Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейское общество атеросклероза (EAS) рассматривает апо-В100, особенно при концентрации его в крови более 1,3 г/л, как значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, который необходимо контролировать в ходе первичной профилактической терапии [108].

Рядом авторов подчеркивается особая информативность определения концентрации апо-В100 в крови у пациентов с сахар-

ным диабетом и метаболическим синдромом [109].

Известны генетические патологии, связанные с образованием дефектного апо-В100, которые наследуются по аутосомно-доминантному принципу. При их возникновении структура образуемого апобелка не позволяет связываться с рецептором ЛПНП. Фенотипически заболевание схоже с классической семейной гиперхолестеринемией и сопровождается повышением уровня холестерина ЛПНП, образованием ксантом и ишемической болезнью сердца, манифестирующей в раннем возрасте. Однако истинная причина такой гиперхолестеринемии в клинике, как правило, не устанавливается, но составляет 2–5 % среди всех пациентов с дислипидемиями [110].

Наиболее частым вариантом точечной мутации, ведущей к изменению структуры апо-В100 вследствие замены глутамина на аргинин в положении 3500, является мутация апо-В3500. Известно, что ее наличие, также приводит к гиперхолестеринемии, однако не столь выраженной, как при мутации гена, кодирующего рецептор ЛПНП. Мутация также приводит к манифесту сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте [111].

Исходя из новых знаний об апо-В100, были получены антисмысловые олигонуклеотиды к мРНК апо-В100. Их испытания продемонстрировали значимое снижение уровня апо-В на 27 %, холестерина-ЛПНП на 25 %, липопротеина (а) на 31 %, триглицеридов на 17 % [112]. Неблагоприятным моментом от их применения является дисфункция печени.

Аполипопротеин (а) (апо (а)) представляет собой высокогликозилированный полипептид, содержащий 5 доменов, один из которых аналогичен фибрин-связывающему домену плазминогена [113]. В составе липопротеина (а) (Лп (а)) апобелок ковалентно связан с апо-В дисульфидным мостиком. Апо (а) кодируется геном LPA [114]. Поскольку структура гена может включать от 1 до 40 повторяющихся доме-

нов (кринглов IV) плазминоген-подобного белка, то это приводит к высокой гетерогенности распределения изоформ апо (а) в популяциях [115]. Однако не все аллели апобелка экспрессируются, что в 95 % обуславливает гетерозиготность на уровне ДНК и в 70 % на уровне структуры белка [116]. Концентрация апо (а) в крови вариабельна и находится в интервале значений от 20 до 2000 мг/л, при этом не зависит от пола, возраста или факторов окружающей среды [114]. У 20 % людей концентрация данного белка превышает максимальное значение [117].

Основная функция апо (а) заключается в способности связываться с окисленными фосфолипидами, в стенках кровеносных сосудов; ингибировать активность плазминогена [118, 119]; служить мощным хемоаттрактантом для моноцитов [120]. Мигрирующие вследствие хемотаксиса моноциты активируются, индуцируют реакции перекисного окисления, что делает фиброзную атеросклеротическую бляшку нестабильной [121]. В связи с чем концентрация Лп (а) признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [122]. Рядом рандомизированных когортных исследований показано, что у пациентов с уровнем Лп (а) выше 500 мг / л, риск развития инфаркта миокарда увеличивается, как минимум в 2–3 раза [123], а у пациентов с острым коронарным синдромом служит прогностическим фактором риска сердечной смерти [124–127]. При увеличении концентрации Лп (а) в 3,5 раза происходит повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний на 13 % [128]. Поэтому с целью улучшения прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется определение концентрации Лп (а) у пациентов с промежуточными рисками [129]. Высокие уровни Лп (а), как правило, характерны для пациентов с ишемической болезнью сердца, развившейся в молодом возрасте, при этом у 12,7 % таких пациентов на этом фоне отсутствует дислипидемия. Повышенный уровень Лп (а)

у пациентов с гипертонической болезнью является маркером необратимых повреждений органов-мишеней, независимо от значений артериального давления, что делает его потенциальным предиктором исходов [130].

В настоящее время наибольший интерес исследователей вызывает не только оценка концентраций Лп (а), а определение размеров его частиц. Размер частицы Лп (а) зависит от размера апо (а), входящего в ее структуру. Поскольку имеет место генетический полиморфизм апо (а), то молекулярная масса этого аполипопротеина подвержена широкой вариабельности и находится в диапазоне от 187 до 662 кДа [131].

По данным GWAS, менделевской рандомизации и эпидемиологических исследований, именно преобладание небольших по молекулярной массе изоформ апо (а) ассоциировано с более высокими рисками сердечно-сосудистых заболеваний, даже при небольших концентрациях Лп (а) в крови [132, 133]. Необходимость исследования и подтверждения этой зависимости продиктована тем, что стандартная фармацевтическая коррекция дислипидемии статинами не позволяет достоверно снизить повышенную концентрацию Лп (а) [129]. В то же время у пациентов с семейной гиперхолестеринемией статины снижают Лп (а) на 17–22 % [134]. Напротив, имеются данные о способности статинов повышать размер апо (а) на 10–50 % [129]. Концентрация Лп (а) оказывается не чувствительной к фибратам, за исключением безафибрата, который способен снижать концентрацию Лп (а) на 39 % [135]. Высокая доза никотиновой кислоты (2–4 г/день) является наиболее эффективным средством, снижающим Лп (а) до 40 %. В настоящее время, несмотря на понимание о необходимости снижения концентрации Лп (а) у пациентов, остается на уровне предполо-

жений ее целевое значение, которое должно составлять 500 мг/л и ниже [136].

Необходимость в оценке размеров апо (а) как в популяции, так и персонифицированно, связана с разработкой второго поколения антисмысловых олигонуклеотидов, действие которых направлено на ингибирование трансляции апо (а) мРНК и, следовательно, его синтеза [137]. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования I фазы показали безопасность и эффективность такой фармакологической коррекции за счет снижения концентрации Лп (а) в крови пациентов на 93 % [138].

Таким образом, несмотря на наличие клинических рекомендаций под эгидой ESC и EAS, которые дорабатываются и расширяются в диагностике, профилактике и лечении дислипидемий остается множество вопросов. Среди них развитие сердечно-сосудистых заболеваний, даже если необходимые целевые значения показателей липидного обмена достигнуты и поддерживаются. Это возможно объяснить необходимостью смены парадигмы существующих подходов. С этих позиций персонифицированное профилирование аполипопротеинов позволит лучше охарактеризовать дислипидемический статус пациента, чем традиционный липидный профиль. Преимущества аполипопрофилирования могут быть объяснены персонифицированной структурой белков (наличие мутаций, наличие изоформ и их соотношение и т.д.), представление о которой позволит уточнить молекулярную цель и выбрать целенаправленную терапию. На основании апопрофилирования возможна дальнейшая стратификация рисков.

Литература / References

- 1 Serdechno-sosudistye zabolevaniya // Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya: sajt. – Rezhim dostupa: https://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/ru/
- 2 Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kuharchuk V.V. Ateroskleroz i dislipidemii: so-vremennyye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya. – M., 2017. – 140 s.
- 3 Shal'nova S.A. i dr. Analiz smertnosti ot serdechno-sosudistyh zabolevanij v 12 regionah Rossijskoj Federacii, uchastvuyushchih v issledovanii «Epidemiologiya serdechno-sosudistyh zabolevanij v razlichnyh regionah Rossii» // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2012. – № 5 (97). – S. 6–11.
- 4 Carroll M.D., Fryer C.D., Nguyen D.T. High Total and Low High-Density Lipoprotein Cholesterol in Adults: United States // National Center for Health Statistics. – 2017. – Vol. Hyattsville. MD, USA.
- 5 Eckel R.H. et al. AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. A Report of the American College of Cardiology // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. – 2013. – Vol. 129. – S76–S99.
- 6 Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children // JCEM. – 2014. – Vol. 99. – P. 3093–3102.
- 7 Hood L. Systems biology and medicine: past, present, and future // Med J. – 2013. – Vol. 4. – e0012.
- 8 Mathur S., Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare // Biomed Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 3–5.
- 9 Van der Westhuyzen D.R., de Beer F.C., Webb N.R. HDL cholesterol transport during inflammation // Curr Opin Lipidol. – 2007. – Vol. 18(2). – P. 147–151.
- 10 Eklund K.K., Niemi K., Kovanen P.T. Immune functions of serum amyloid A // Crit Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 32 (4). – P. 335–348.
- 11 Davey Smith G., Ebrahim S. Mendelian randomization P. can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? // Int J Epidemiol. – 2003. – Vol. 32. – P. 1–22.
- 12 Lawlor D.A., Harbord R.M., Sterne J.A. et al. Mendelian randomization P. using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology // Statist Med. – 2008. – Vol. 27. – P. 1133–1163.
- 13 Wasan K.M. et al. Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery // Nat Rev. Drug Discov. – 2008. – Vol. 7 (1). – P. 84–99.
- 14 Phillips J.C., Wriggiers W., Li Z., Schulten K. Predicting the structure of apolipoprotein AI in reconstituted high density lipoprotein disks // Biophys J. – 1997. – Vol. 73. – P. 2337–2346.
- 15 Huang Y. et al. An abundant dysfunctional apolipoprotein A1 in human atheroma // Nat Med. – 2014. – Vol. 20 (2). – P. 193–203.
- 16 Yui Y. et al. Serum prostacyclin stabilizing factor is identical to apolipoprotein A-I (apo A-I). A novel function of apo A-I // J Clin Invest. – 1988. – Vol. 82(3). – P. 803–807.
- 17 Franceschini G. et al. Relation between the HDL apoproteins and A-I isoproteins in subjects with the AI Milano abnormality // Metab Clin Exp. – 1981. – Vol. 30 (5). – P. 502–509.
- 18 Dastani Z. et al. A novel nonsense apolipoprotein A-I mutation (apoA-I(E136X)) causes low HDL cholesterol in French Canadians // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 185 (1). – P. 127–136.
- 19 Wilhelm A.J. et al. Apo lipoprotein A I Modulates regulatory T cells in auto immune LDL r-/-, Apo A 1-/- mice // J Biol Chem. – 2010. – Vol. 285(46). – P. 16158.
- 20 Catapano A.L., Pirillo A., Bonacina F., Norata G.D. HDL in innate and adaptive immunity // Cardiovasc Res. – 2014. – Vol. 103 (3). – P. 372–383.
- 21 Tuteja S., Rader D.J. High-density lipoproteins in the prevention of cardiovascular disease: changing the paradigm // Clin Pharmacol Ther. – 2014. – Vol. 96. – P. 48–56.
- 22 Di Angelantonio E., Sarwar N. Emerging Risk Factors. Collaboration Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 1993–2000.
- 23 Mossuz P. et al. Apolipoprotein A I - a new serum marker correlated to JAK2 V617F proportion at diagnosis in patients with polycythemia vera // Proteomics Clin Appl. – 2007. – Vol. 1 (12). – P. 1605–1612.
- 24 Koldamova R.P. et al. Apolipoprotein A I directly interacts with amyloid precursor protein and inhibits A beta aggregation and toxicity // Biochemistry. – 2001. – Vol. 40 (12). – P. 3553–3560.
- 25 Rye K.A. et al. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL // J Lipid Res. – 2009. – Vol. 50. – S195–S200.

- 26 Camont L., Chapman M.J., Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease // *Trends Mol Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 594–603.
- 27 Gordon S.M. et al. High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore // *Trends Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 22. – P. 9–15.
- 28 Vanhamme L. et al. Apolipoprotein L-I is the trypanosome lytic factor of human serum // *Nature.* – 2003. – Vol. 422. – P. 83–87.
- 29 Singh I.P. et al. Lipoproteins account for part of the broad non-specific antiviral activity of human serum // *Antiviral Res.* 1–999. – Vol. 42 (3). – P. 211–218.
- 30 Srinivas R.V. et al. Antiviral effects of Apolipoprotein AI and its synthetic amphipathic peptide analogs // *Virology.* – 1990. – Vol. 176 (1). – P. 48.
- 31 Neale T. HDL component an enemy to cancer in mice // *Cardiology.* – 2013. – P. 40579.
- 32 Ehmann M. et al. Identification of potential markers for the detection of pancreatic cancer through comparative serum protein expression profiling // *Pancreas.* – 2007. – Vol. 34. – P. 205–214.
- 33 Chong P.K. et al. Reduced plasma APOA1 level is associated with Gastric Tumor Growth in MKN45 mouse xenograft mode // *J Proteomics.* – 2010. – Vol. 73 (8). – P. 1632–1640.
- 34 Kozak K.R. et al. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer // *Proteomics.* – 2005. – Vol. 5. – P. 4589–4596.
- 35 Gillard B.K. et al. Apolipoproteins A-I, A-II and E are independently distributed among intracellular and newly secreted HDL of human hepatoma cells // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – Vol. 1791. – P. 1125–1132.
- 36 Gao X. et al. Effect of apolipoprotein A-II on the structure and stability of human high-density lipoproteinP. implications for the role of apoA-II in HDL metabolism // *Biochemistry.* – 2012. – Vol. 51 (23). – P. 4633–4641.
- 37 Silva R.A. et al. The structure of apolipoprotein A-II in discoidal high density lipoproteins // *J Biol Chem.* – 2007. – Vol. 282 (13). – P. 9713–9721.
- 38 Maiga S.F., Kalopissis A.D., Chabert M. Apolipoprotein A-II is a key regulatory factor of HDL metabolism as appears from studies with transgenic animals and clinical outcomes // *Biochimie.* – 2014. – Vol. 96. – P. 56–66.
- 39 Green P.H. et al. Human apolipoprotein A-IV. Intestinal origin and distribution in plasma // *J Clin Invest.* – 1980. – Vol. 65. – P. 911–919.
- 40 Deng X. et al. The structure of dimeric apolipoprotein A-IV and its mechanism of self-association // *Structure.* – 2012. – Vol. 20 (5). – P. 767–779.
- 41 Cui Y. et al. Genetic ablation of apolipoprotein A-IV accelerates Alzheimer's disease pathogenesis in a mouse model // *Am J Pathol.* – 2011. – Vol. 178. – P.1298–1308.
- 42 Bergström J. et al. Two different types of amyloid deposits – apolipoprotein A-IV and transthyretin – in a patient with systemic amyloidosis // *Lab Invest.* – 2004. – Vol. 84 (8). – P. 981–988.
- 43 Nilsson S.K. et al. Apolipoprotein A-V: a potent triglyceride reducer // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 219 (1). – P.15–21.
- 44 Sharma V., Forte T.M., Ryan R.O. Influence of apolipoprotein A-V on the metabolic fate of triacylglycerol // *Curr Opin Lipidol.* – 2013. – Vol. 24 (2). – P.153–159.
- 45 Mahley R.W., Weisgraber, K.H., and Huang, Y. Apolipoprotein E: Structure determines function - from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS // *J. Lipid Res.* – 2013. – Vol. 50. – S183–S188.
- 46 Getz, G.S., Reardon, C.A. Apoprotein E as a lipid transport and signaling protein in the blood, liver, and artery wall // *J. Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50. – S156–S161.
- 47 Davignon, J., Gregg R. E., Sing C.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis // *Arteriosclerosis.* – 1988. – Vol. 8. – P. 1–21.
- 48 Segrest J.P. et al. amphipathic helix in the exchangeable apolipoproteins. A review of secondary structure and function // *J. Lipid Res.* – 1999. – Vol. 33. – P. 141–166.
- 49 Mahley R.W., Ji S.Z. Remnant lipoprotein metabolism: Key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E // *J. Lipid. Res.* – 1999. – Vol. 40. – P. 1–16.
- 50 Mahley R.W., Huang Y., Rall S.C. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes // *J. Lipid Res.* – 1999. – Vol. 40. – P. 1933–1949.
- 51 Sundaram M., Yao Z. Intrahepatic role of exchangeable apolipoproteins in lipoprotein assembly and secretion // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1073–1078.

- 52 Huang Y. et al. Overexpression and accumulation of apolipoprotein E as a cause of hypertriglyceridemia // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 26388–26393.
- 53 Weisgraber K.H., Innerarity T.L., Mahley R.W. Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of the human E apoprotein due to cysteine-arginine interchange at a single site // J. Biol. Chem. – 1982. – Vol. 257. – P. 2518–2521.
- 54 Mahley R.W., Huang, Y., Rall S.C. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes // J. Lipid Res. – 1999. – Vol. 40. – P. 1933–1949.
- 55 Dong L.M. et al. The carboxyl terminus in apolipoprotein E2 and the seven amino acid repeat in apolipoprotein E-Leiden: role in receptor-binding activity // J. Lipid Res. – Vol. 39. – P. 1173–1180.
- 56 Mann, W. A. et al. Apolipoprotein E isoforms and rare mutations: parallel reduction in binding to cells and to heparin reflects severity of associated type III hyperlipoproteinemia // J. Lipid Res. – 1995. – Vol. 36. – P. 517–525.
- 57 Saito H. et al. Effects of polymorphism on the lipid interaction of human apolipoprotein E // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 40723–40729.
- 58 Li H. et al. Molecular mechanisms responsible for the differential effects of apoE3 and apoE4 on plasma lipoprotein-cholesterol levels // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33. – P. 687–693.
- 59 Rensen P.C.N., Van Berkel T.J. C. Apolipoprotein E effectively inhibits lipoprotein lipase-mediated lipolysis of chylomicron-like triglyceride-rich lipid emulsions in vitro and in vivo // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 14791–14799.
- 60 Jong M.C., Hofker M.H., Havekes LM. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 472–484.
- 61 Weisgraber K.H., Mahley R.W., Kowal R.C. Apolipoprotein C-I modulates the interaction of apolipoprotein E with beta-migrating very low density lipoproteins (beta-VLDL) and inhibits binding of beta VLDL to low density lipoprotein receptor-related protein // J Biol Chem. – 1990. – Vol. 265. – P. 22453–22459.
- 62 Shachter N.S. Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism // Curr Opin Lipidol. – 2001. – Vol.12. – P.297–304
- 63 Shachter N.S., Ebara T., Ramakrishnan R., Steiner G. Combined hyperlipidemia in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein CI // J Clin Invest. – 1996. – Vol. 98. – P.846–855
- 64 Bjorkegren J., Boquist S., Samnegard A. Accumulation of apolipoprotein C-I-rich and cholesterol-rich VLDL remnants during exaggerated postprandial triglyceridemia in normolipidemic patients with coronary artery disease // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P.227–230
- 65 Jackson C.L., Bruns G.A., Breslow J.L. Isolation and sequence of a human apolipoprotein CII cDNA clone and its use to isolate and map to human chromosome 19 the gene for apolipoprotein CII // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1984. – Vol. 81. – P. 2945–2949.
- 66 Nestel P. J., Fidge N. H. Apoprotein C metabolism in man // Adu. Lipid Res. 1982ю Vol. 19. P. 55–83.
- 67 LaRosa J.C. et al. A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase // Biochem. Bwphys. Res. Commun. – 1970.
- 68 Jong M.C., Hofker M.H., Havekes L.M. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 472–484.
- 69 Kostapanos M.S., Millionis H.J., Lagos K.G. Baseline triglyceride levels and insulin sensitivity are major determinants of the increase of LDL particle size and buoyancy induced by rosuvastatin treatment in patients with primary hyperlipidemia // Eur J Pharmacol. – 2008. – Vol. 59. – P. 327–332.
- 70 Mabuchi H., Kamon N., Fujita H. Effects of Cs-514 on serum lipoprotein lipid and apolipoprotein levels in patients with familial hypercholesterolemia // Metabolism. – 1987. – Vol. 36. – P. 475–479.
- 71 Kostapanos M.S., Millionis H.J., Filippatos T.D. A 12-week, prospective, open-label analysis of the effect of rosuvastatin on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in patients with primary dyslipidemia // Clin Ther. – 2007. – Vol. 29. – P. 1403–1414.
- 72 Le N-A., Innis-Whitehouse W., Li X. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: Effect of triglyceride reductions with atorvastatin // Metabolism. – 2000. – Vol. 49. – P. 167–177.
- 73 Kei A.A., Filippatos T.D., Tsimihodimos V. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease // Metab Clin Exp. – 2012. – Vol. 61. – P. 906–921.

- 74 Lam C.W., Yuen Y.P., Cheng W.F. Missense mutation Leu72Pro located on the carboxyl terminal amphipathic helix of apolipoprotein C-II causes familial chylomicronemia syndrome // *Clinica Chimica Acta*. – 2006. – Vol. 364. – P. 256–259.
- 75 Okubo M., Toromanovic A., Ebara T. Apolipoprotein C-II: a novel large deletion in APOC2 caused by Alu-Alu homologous recombination in an infant with apolipoprotein C-II deficiency // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 438. – P. 148–153.
- 76 Ueda M., Dunbar R.L., Wolska A., A novel APOC2 missense mutation causing apolipoprotein C-II deficiency with severe triglyceridemia and pancreatitis // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2017. – Vol. 102. – P. 1454–1457.
- 77 Huynh K. Dual apoC-II mimetic and apoC-III antagonist for hypertriglyceridaemia // *Nat Rev Cardiol*. – 2020. – Vol. 17 (4). – P.201.
- 78 Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., Catapano A.L. Apolipoprotein C-III. From Pathophysiology to Pharmacology // *Trends Pharmacol Sci*. – 2015. – Vol. 36. – P. 675–687.
- 79 Wang C.S., McConathy W.J., Kloer H.U. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III // *J Clin Invest*. – 1985. – Vol. 75. – P. 384–390.
- 80 McConathy W.J., Gesquiere J.C., Bass H., Inhibition of lipoprotein lipase activity by synthetic peptides of apolipoprotein C-III // *J Lipid Res*. – 1992. – Vol. 33. – P. 995–1003.
- 81 Kinnunen P.K.J., Ehnholm C. Effect of serum and C-apoproteins from very low-density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett*. – 1976. – Vol. 65. – P. 354–357.
- 82 Quarfordt S.H., Michalopoulos G., Schirmer B. The effect of human C apolipoproteins on the in vitro hepatic metabolism of triglyceride emulsions in the rat // *J Biol Chem*. – 1982. – Vol. 257. – P. 14642–14647.
- 83 Mann C.J., Troussard A.A., Yen F.T. Inhibitory effects of specific apolipoprotein C-III isoforms on the binding of triglyceride-rich lipoproteins to the lipolysis-stimulated receptor // *J Biol Chem*. – 1997. – Vol. 272. – P. 31348–31354.
- 84 Qin W., Sundaram M., Wang Y. Missense mutation in APOC3 within the C-terminal lipid binding domain of human Apo C-III results in impaired assembly and secretion of triacylglycerol-rich very low density lipoproteins: evidence that Apo C-III plays a major role in the formation of lipid precursors within the microsomal lumen // *J Biol Chem*. – 2011. – Vol. 286. – P. 27769–27780.
- 85 Chan D.C., Watts G.F., Nguyen M.N. Apolipoproteins C-III and A-V as predictors of very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B-100 kinetics // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2006. – Vol. 26. – P. 590–596.
- 86 Taskinen M.R., Adiels M., Westerbacka J., Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2011. – Vol. 31. – P. 2144–2150.
- 87 Cohn J.S., Patterson B.W., Uffelman K.D. Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 89. – P. 3949–3855.
- 88 Mengdie L. et al. Apo CIII enrichment in HDL impairs HDL-mediated cholesterol efflux capacity // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 2312.
- 89 Xu S. Apolipoproteins of HDL can directly mediate binding to the scavenger receptor SR-BI, an HDL receptor that mediates selective lipid uptake // *J Lipid Res*. – 1997. – Vol. 38. – P.1289–129.
- 90 Agnani G., Bard J.M., Candelier L. Interaction of LpB, LpBP.E, LpBP. C-III, and LpBP.C-III.E lipoproteins with the low density lipoprotein receptor of HeLa cells // *Arterioscler Thromb*. – 1991. – Vol. 11. – P. 1021–1029.
- 91 Clavey V., Lestavel-Delattre S., Copin C. Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoproteins CI, CII, CIII, and E // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 1995. – Vol. 15. – P. 963–971.
- 92 Vaisar T. Inflammatory remodeling of the HDL proteome impairs cholesterol efflux capacity // *J Lipid Res*. – 2015. – Vol. 56. – P.1519–1530.
- 93 Han C.Y. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL // *J Clin Invest*. – 2016. – Vol. 126. – P.266–281.
- 94 Kawakami A. Apolipoprotein CIII-induced THP-1 cell adhesion to endothelial cells involves pertussis toxin-sensitive G protein- and protein kinase C alpha-mediated nuclear factor-kappaB activation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2007. – Vol. 27. – P. 219–225.

- 95 Le N.A., Ginsberg H.N. Independent regulation of plasma apolipoprotein-C-II and apolipoprotein-C-III concentrations in very low-density and high-density lipoproteins – implications for the regulation of the catabolism of these lipoproteins // *J Lipid Res.* – 1988. – Vol. 29. – P. 669–677.
- 96 Crosby J., Peloso G.M., Auer P.L., TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National, Heart, Lung, and Blood Institute, Reiner AP, Boerwinkle E., Kathiresan S. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 22–31.
- 97 Jorgensen A.B., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 32–41.
- 98 Jensen M.K., Rimm E.B., Furtado J.D., Sacks F.M. Apolipoprotein C-III as a Potential Modulator of the Association Between HDL-Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease // *J Am Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 1. – P. jah3-e000232.
- 99 Riwanto M. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P.891–904.
- 100 Investigators O.T. Omega-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 309–318.
- 101 Chang P.Y. Identification of the HDL- ApoCIII to VLDL-ApoCIII ratio as a predictor of coronary artery disease in the general populationP. the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort (CCCC) study in Taiwan // *Lipids Health Dis.* – 2012. – Vol. 11. – P. 162.
- 102 Xiong X. The association of HDL-apoCIII with coronary heart disease and the effect of statin treatment on it // *Lipids Health Dis.* – 2015. – Vol. 14. – P. 127.
- 103 Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., Catapano A.L. Apolipoprotein C-III. From Pathophysiology to Pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* – 2015. – Vol. 36. – P. 675–687.
- 104 Graham M.J., Lee R.G., Bell T.A., Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans // *Circ Res.* – 2013. – Vol. 112. – P. 1479–1490.
- 105 Diffenderfer M.R., Schaefer E.J. The composition and metabolism of large and small LDL // *Curr Opin Lipidol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 221–226.
- 106 Jialal I. A practical approach to the laboratory diagnosis of dyslipidemia // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1996. – Vol. 106 (1). – P.128–138.
- 107 Contois J.H. et al. AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55 (3). – P.407–419.
- 108 Wilson P.W.F. et al. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood CholesterolP. A Report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139 (25). – P. e1144-e1161.
- 109 Devaraj S., Jialal I. Biochemistry, Apolipoprotein B. // *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2019.
- 110 Myant N.B. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis.* – 1993. – Vol. 104. – P. 1–18.
- 111 Jialal I., Barton D.P. Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2016. – Vol. 145 (4). – P.437–439.
- 112 Berman A.N., Blankstein R. Optimizing Dyslipidemia Management for the Prevention of Cardiovascular Disease: Focus on Risk Assessment and Therapeutic Options // *Curr Cardiol Rep.* – 2019. – Vol. 21 (9). – P. 110.
- 113 Dubé J.B., Boffa M.B., Hegele R.A. Lipoprotein(a): more interesting than ever after 50 years // *Curr Opin Lipidol.* – 2012. – Vol. 23 (2). – P. 133–140.
- 114 Boerwinkle E. et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90 % of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. – P. 52–60.
- 115 Kraft H.G. et al. Frequency distributions of apolipoprotein(a) kringle IV repeat alleles and their effects on lipoprotein(a) levels in Caucasian, Asian, and African populations: the distribution of null alleles is non-random // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1996. – Vol. 4. – P. 74–87.

- 116 Kraft H.G. et al. The apolipoprotein (a) gene: a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein (a) concentration // *Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 90. – P. 220–230.
- 117 Lackner C. et al. Molecular basis of apolipoprotein (a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 87. – P. 2153–2161.
- 118 Schmidt K., Noureen A., Kronenberg F., Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) // *J. Lipid Res.* – 2016. – Vol. 57. – P. 1339–1359.
- 119 Leibundgut G. et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) // *J Lipid Res.* – 2013. – Vol. 54 (10). – P. 2815–2830.
- 120 Miles L.A. et al. Interaction of Lp(a) with plasminogen binding sites on cells // *Thromb Haemost.* – 1995. – Vol. 73. – P. 458–465.
- 121 Sotiriou S.N. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with mac-1 integrin // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20. – P. 559–561.
- 122 Jacobson T.A. Lipoprotein(a). Cardiovascular Disease, and Contemporary Management // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol. 88 (11). – P. 1294–1311.
- 123 Lippi G., Guidi G. Lipoprotein(a): an emerging cardiovascular risk factor // *Crit Rev Clin Lab Sci.* – 2003. – Vol. 40. – P. 1–42.
- 124 Becker L. et al. A ligand-induced conformational change in apolipoprotein(a) enhances covalent Lp (a) formation // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278 (16). – P. 14074–14081.
- 125 Ho-Tin-Noe B. et al. Functional hierarchy of plasminogen kringle 1 and 4 in fibrinolysis and plasmin-induced cell detachment and apoptosis // *FEBS J.* – 2005. – Vol. 272. – P. 3387–3400.
- 126 Romagnuolo R. et al. Inhibition of plasminogen activation by apo(a): role of carboxyl-terminal lysines and identification of inhibitory domains in apo(a) // *J Lipid Res.* – 2014. – Vol. 55 (4). – P. 625–634.
- 127 Kang C. et al. Lipoprotein(a) isoforms display differences in affinity for plasminogen-like binding to human mononuclear cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 2036–2043.
- 128 Gabel B.R. et al. Lipoprotein(a) assembly. Quantitative assessment of the role of apo(a) kringle IV types 2–10 in particle formation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 1559–1567.
- 129 Willeit P., Kiechl S., Kronenberg F. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64 (9). – P. 851–860.
- 130 Sechi L.A., Kronenberg F., De Carli S. Association of serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) size polymorphism with target-organ damage in arterial hypertension // *JAMA.* – 1997. – Vol. 277. – P. 1689.
- 131 Kassner U., Schlabs T., Rosada A. Lipoprotein(a)-An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options // *Atheroscler Suppl.* – 2015. – Vol. 18. – P. 263–267.
- 132 Erqou S., Kaptoge S., Perry P.L. Emerging Risk Factors Collaboration Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302 (4). – P. 412–423.
- 133 Yeang C., Witztum J.L., Tsimikas S. 'LDL-C' = LDL-C + Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering // *Curr Opin Lipidol.* – 2015. – Vol. 26 (3). – P. 169–178.
- 134 Van van Wissen S., Smilde T.J., Trip M.D. Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolaemia // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 893–896.
- 135 Borresen A.L., Berg K., Dahlén G. The effect of Gemfibrozil on human serum apolipoproteins and on serum reserve cholesterol binding capacity // *(SRCBC) Artery.* – 1981. – Vol. 9. – P. 77.
- 136 Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31(23). – P. 2844–2853.
- 137 Graham M.J., Viney N., Crooke R. Antisense Inhibition of Apolipoprotein(a) to Lower Plasma Lipoprotein(a) Levels in Humans // *J Lipid Res.* – 2015. – pii: jlr. R052258.
- 138 Tsimikas S., Viney N.J., Hughes S.G. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386 (10002). – P. 1472–1483.

Авторская справка

**Качковский Михаил
Аркадьевич**

доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ атеросклероза и дислипидемий, врач-кардиолог, терапевт, гастроэнтеролог, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

**Введенская Ирина
Петровна**

кандидат медицинских наук, ассистент, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
e-mail: wasily10@mail.ru

**Введенский Василий
Юрьевич**

член Самарской областной ассоциации врачей, врач функциональной диагностики, Отраденская городская больница, Самарская обл., Россия

**Супильников Алексей
Александрович**

кандидат медицинских наук, доцент, первый проректор по научной деятельности, заведующий кафедрой морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

**Пономарева Юлия
Вячеславовна**

доктор медицинских наук, член Российского общества хирургов, Член всероссийского общества регенеративной медицины, директор, ООО «АРТБИО», Самара, Россия
e-mail: jyonomareva@mail.ru

**Милякова Марина
Николаевна**

кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
e-mail: kirja_cat@mail.ru