

Аполипопротеины – свойства, методы определения, клиническая значимость

М.Г. Творогова

г.Москва

Аполипопротеины (аполП, апо) – белковые компоненты липопротеидов – были выделены и классифицированы более 30 лет тому назад. За прошедшие годы установлена аминокислотная последовательность и молекулярная масса аполП, проведены многочисленные исследования по установлению их роли в метаболизме липидов и ЛП, накоплен большой объем сведений об изменении концентрации аполипопротеинов при различных патологиях. В статье представлены основные сведения о структуре и функциях аполП, их роли в формировании нарушений липидного обмена, знание которых необходимо для активного внедрения определения концентрации аполП в практику клинико-диагностических лабораторий нашей страны.

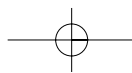
Аполипопротеины (аполП, апо) – специфические белки, входящие в состав макромолекулярных комплексов липопротеидов (ЛП) – являются частью липид-транспортной системы организма. АполП были выделены и классифицированы более 30 лет тому назад. За прошедшие годы установлена аминокислотная последовательность и молекулярная масса аполП, проведены многочисленные исследования по установлению их роли в метаболизме липидов и ЛП [1, 5, 28].

Изучение концентрации аполП при различных патологиях было начато еще в конце 70-х годов. Особое внимание было уделено определению аполП у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку нарушения липидного обмена являются факторами риска ИБС и атеросклероза. В 80-е годы многими исследователями было установлено, что концентрация апоА-I ниже, а апоВ выше у больных ИБС по сравнению с лицами без ИБС [9, 23]. При обследовании лиц с ангиографически документированным атеросклерозом показано, что определение в крови

апоА-I и апо В имеет большое значение для выявления факторов риска атеросклероза коронарных артерий в популяции, а отношение апоВ/апоА-I превосходит прогностическое значение отдельных аполП [9, 25]. В этой связи некоторые исследователи предлагали для выявления риска ИБС и атеросклероза заменить определение липидов (холестерин, триглицериды) на определение аполП. Однако отсутствие полноценных проспективных исследований, а, возможно и методологические сложности определения аполП (отсутствие доступных, методически простых наборов реактивов, высокая цена исследования), не позволило внедрить это предложение. В настоящее время интерес к аполП возрождается. Благодаря появлению нового поколения наборов реактивов, легко адаптируемых или специально созданных для автоанализаторов, определение аполП в зарубежных лабораториях стало таким же рутинным тестом выявления нарушений липидного обмена, как определение холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ). Цель представленной работы – напомнить основные сведения о структуре и функциях аполП, их роли в формировании нарушений липидного обмена для активного внедрения определения концентрации аполП в практику клинико-диагностических лабораторий нашей страны.

АполП выполняют несколько функций: структурную (формирование частиц ЛП); служат лигандами для специфических рецепторов на поверхности плазматической мембраны клеток; являются кофакторами (активаторами и ингибиторами) основных ферментативных реакций метаболизма ЛП в сосудистом русле.

АпоВ (апоВ-100 и апоВ-48) и апоА (А-I и А-II) формируют мицеллярную структуру ЛП комплексов и служат «ядром» ЛП частиц (рис. 1-3). Особенностью таких аполипопротеинов является то, что белки не покидают ЛП частицу, в формировании которой они участвуют. Так, АпоВ, основной структурный белок богатых триглице-



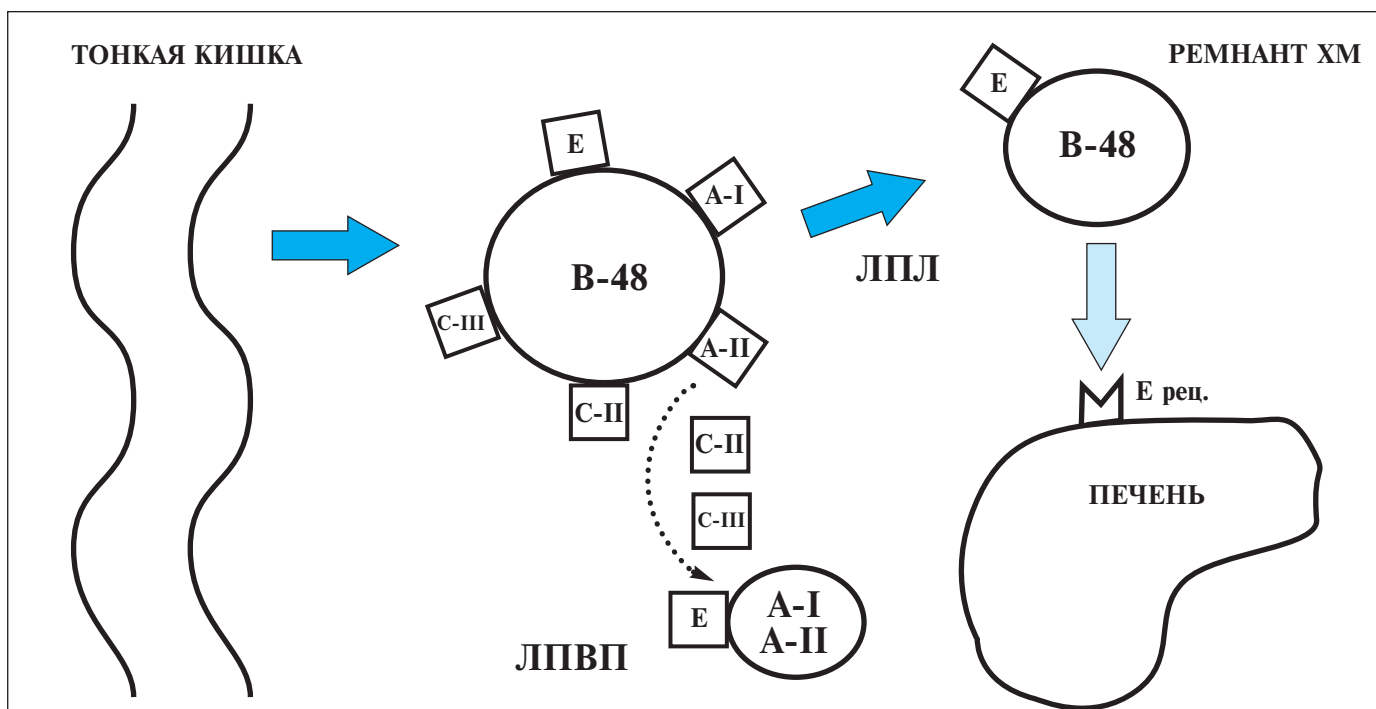
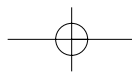


Рис.1. Транспорт экзогенных липидов. Перенос экзогенных (поступающих с пищей) липидов осуществляют хиломикроны (ХМ), самые крупные из ЛП частиц. Основной белок ХМ – апо В-48.

ХМ синтезируются в энтероцитах и поступают в кровоток через лимфатические сосуды. Гепаринзависимая липопротеидлипаза (ЛПЛ), фермент, фиксированный на эндотелии капилляров, гидролизует ТГ хиломикронов.

В процессе гидролиза ТГ частицы ХМ теряют более 90% своей массы, в основном за счет ТГ, а также апоЛП А и С. В результате размеры частицы уменьшаются, она преобразуется в остаточный или ремнантный ХМ. В норме ремнанты ХМ из сыворотки крови поглощаются печенью посредством специфических рецепторов гепатоцитов (апо Е-рецепторы) и метаболизируются. Период полураспада ХМ у здорового человека составляет около часа.

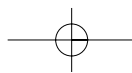
ридами частиц липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), остается в составе ЛП частицы в процессе последовательных метаболических превращений ЛПОНП в липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП) и далее в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), в составе которых подвергается катаболизму. АпоВ и апоА формируют разные по составу и функции классы ЛП, они не присутствуют одновременно в длительно циркулирующих ЛП частицах. ЛП, содержащие апо В являются участниками транспорта эндогенного ХС в составе ЛП частиц от печени к периферическим тканям, который принято называть прямым или эфферентным (рис. 2); тогда как липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), структурным белком которых являются апо А, участвуют в обратном или афферентном транспорте ХС – движении ХС от периферических тканей через компоненты плазмы крови к печени (рис. 3). Генетические нарушения синтеза этих апопротеинов являются причиной нарушения афферентного и эфферентного транспорта липидов.

АпоЛП, участвующие в реакциях метаболизма ЛП, находятся в сосудистом русле дольше, чем частицы ЛП, в состав которых они были включены в момент синтеза. Основными представителями группы метаболически активных апоЛП являются апоЕ (с изоформами Е-II, Е-III, Е-IV) и апоС (С-I, С-II, С-III). Эти апопротеины содержатся в ЛП в значительно меньших количествах и, в процессе взаимопревращения ЛП частиц в кровеносном русле, перемещаются между ЛП разных классов в виде белок-липидных комплексов.

Свойства аполипопротеинов

Аполипопротеины группы А представлены белками А-I, А-II и А-IV. В сыворотке крови они присутствуют в составе хиломикронов (ХМ) и ЛПВП [14, 32, 33].

Аполипопротеин А-I – основной структурный компонент ЛПВП. Этот белок с мол.массой 28 кДа содержит 243 аминокислоты и богат амфипатическими спиральными структурами, представленными как восемь повторов из 22 аминокислот и две из 11 аминокислот.



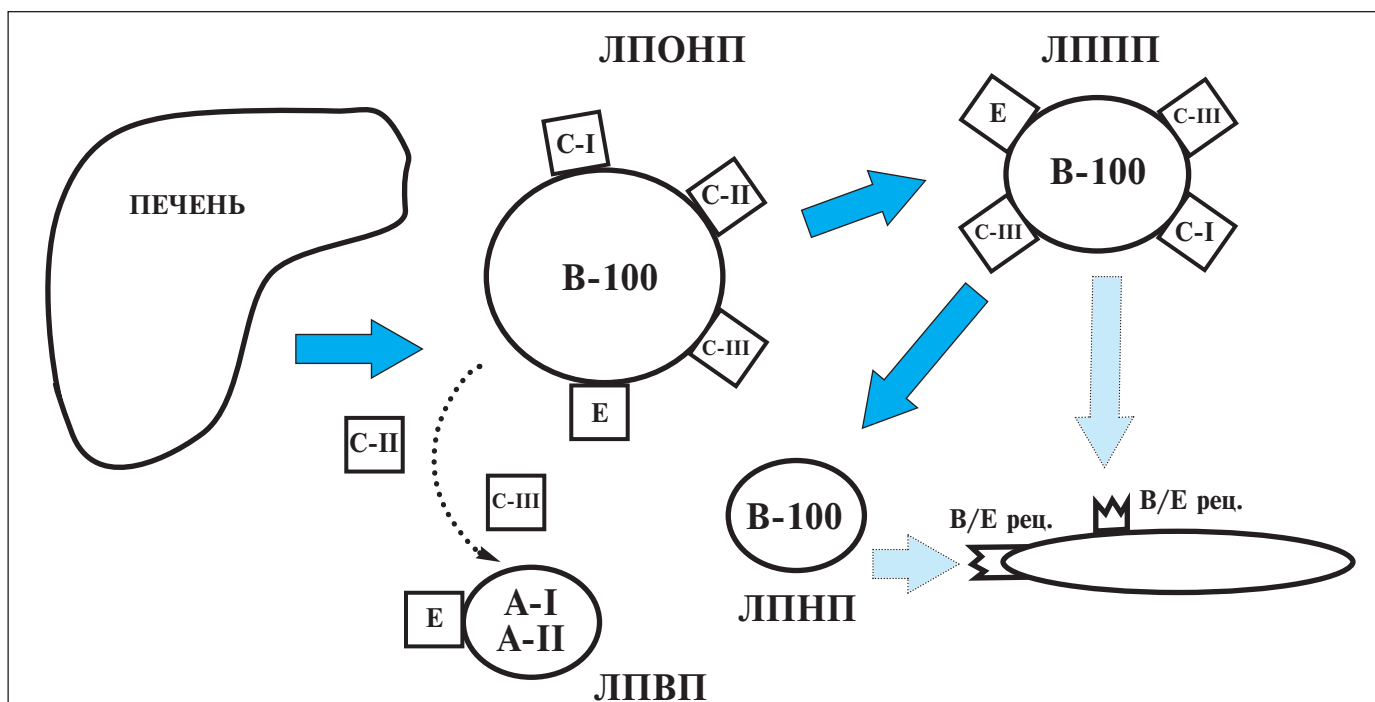
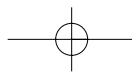


Рис.2. Транспорт эндогенных липидов. В клетках печени эндогенные липиды и апо В-100 образуют частицы ЛПОНП. Каждая частица ЛПОНП содержит только одну молекулу апо В-100. После поступления частицы в кровоток, ТГ, входящие в состав ЛПОНП, гидролизует гепаринзависимая ЛПЛ. В результате ЛП меньшей плотности и больших размеров преобразуются в более плотные и меньшие по размеру частицы – ремнанты ЛПОНП и ЛППП.

Некоторое количество ремнантов ЛПОНП и ЛППП покидают сосудистое русло посредством взаимодействия со специфичным апо В,Е-рецепторами на поверхности клеток, остальные – за счет потери еще части ТГ превращаются в богатые холестерином ЛППП.

Частица ЛППП взаимодействуют с рецепторами на плазмемной мембране клеток печени, надпочечников и периферических тканей, включая клетки гладкой мускулатуры и фибробласты. Лигандом рецептора являются апо В-100 и апо Е. После взаимодействия с рецептором ЛППП подвергаются эндоцитозу.

Апо А-I синтезируется в печени и кишечнике. Ген апо А-I локализован на длинном плече 11 хромосомы в участке q23 в кластере с генами апоС-III и апо А-IV.

Апо А-I является не только структурным, но и метаболически активным апо белком: он активирует ЛХАТ. Однако, поскольку это свойство имеют и апо А-IV, другие апопротеины и синтетические пептиды, содержащие амфипатические спирали, можно предположить, что активация вряд ли отражает высокоспецифичные белок-белковые взаимодействия. Скорее, апо А-I способствует организации липидного субстрата для оптимальной работы ЛХАТ.

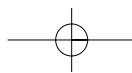
Аполипопротеин апо А-II – другой структурный белок ЛПВП. Ген апо А-II найден на длинном плече 1 хромосомы (q21–q23). Апо А-II состоит из двух полипептидных цепей, каждая из которых образована 77 аминокислотными остатками, его мол.масса – 8690 Да. Апо А-II содержит меньше участков амфипатических

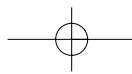
альфа-спиралей, чем апо А-I. Время полужизни апо А-I и апо А-II у здоровых людей составляет 4–5 дней

Аполипопротеин А-IV – белок с мол.массой 46 кДа. Как и апо А-I, с которым он имеет значительную гомологию, апо А-IV богат амфипатическими спиралями. У людей апо А-IV синтезируется главным образом в кишечнике и существует в нескольких изоформах. Он способен активировать ЛХАТ на некоторых субстратах.

ЛПВП состоят из частиц, содержащих апо А-I (ЛПА-I) или апо А-I и апо А-II (ЛПА-I/ЛПА-II). Имеется все больше доказательств, что роль ЛПА-I и ЛПА-I/ЛПА-II в обратном транспорте ХС различается, что позволяет предположить возможность различия участия частиц в атерогенезе [2, 33].

Аполипопротеины группы В включают два очень крупных белка, апо В-100 и апо В-48, которые являются продуктами одного гена [18]. Ген апо В занимает 43 kbp ДНК на коротком плече 2 хромосомы. Апо




АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

В содержат большое количество бета-структур и относительно немного амфипатических спиралей. В отличие от других аполипопротеинов, белки группы В имеют очень высокую аффинность к частице ЛП и не обмениваются между ними. Апо В-100 является основным структурным компонентом ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП, а апо В-48 – хиломикрон, в этой связи перечисленные ЛП часто называют апо В-ЛП.

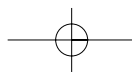
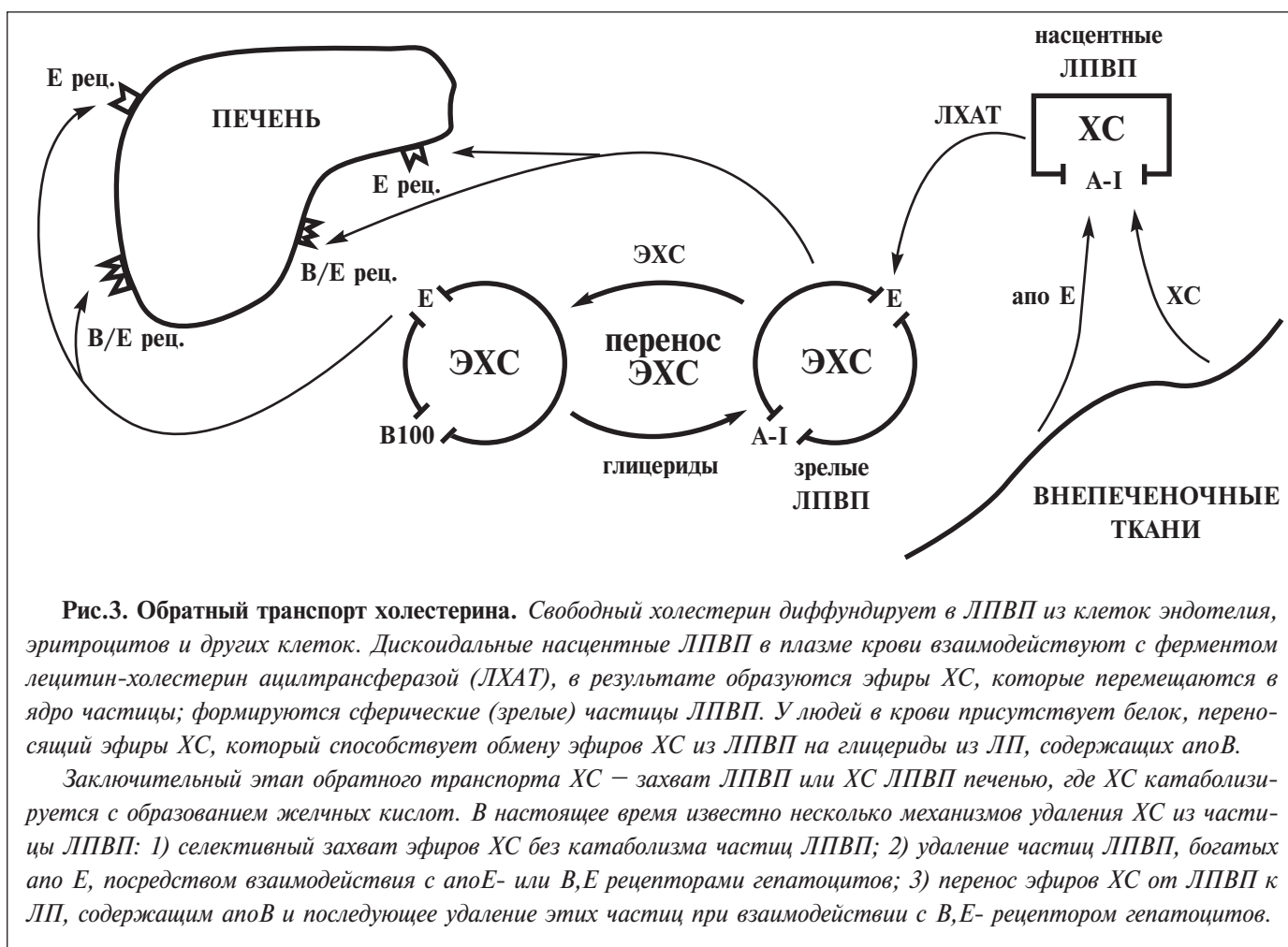
Белок В-100 – самый крупный из апопротеинов – имеет в составе 4536 аминокислотных остатков. Наличие около 40 липофильных последовательностей, равномерно распределенных по молекуле, позволяет апоВ-100 ассоциироваться с микроэмульсионным содержимым ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП с такой высокой аффинностью, что он остается с одной и той же частицей от секреции до полного эндоцитоза. Апо В-100 у человека образуется преимущественно в печени, в кишечнике синтезируется менее 5% белка.

Апо В-48, другой белок группы В, получил такое название, поскольку полностью гомологичен 48% N-кон-

ца апо В-100. Апо В-48 синтезируется в кишечнике и входит в состав только одного класса ЛП – ХМ, которые могут обнаруживаться в плазме здорового человека в течение 8–10 часов после приема пищи. Следовательно, в крови здорового человека натощак (через 10–12 часов после последнего приема пищи), апо В-48 не обнаруживается. Таким образом, хотя при некоторых формах гиперлипопротеидемий (ГЛП) происходит накопление ХМ и их ремнантов в сыворотке крови, определение апо В-48 не нашло применения в лабораторной диагностике нарушений липидного обмена.

Аполипопротеины группы С (С-I, С-II, С-III) представляют собой низкомолекулярные белки, входящие в состав ХМ, ЛПОНП и ЛПВП [1,10,18].

Апо С-I – белок, содержащий 57 аминокислот, имеет три амфипатические спирали, синтезируется в печени. Его ген тесно связан с генами апо С-II и В,Е-рецептора на 19 хромосоме. Апо С-I в основном ассоциирован с ЛПВП. Физиологическая роль апо С-I до сих пор точно неизвестна. Показано, что *in vitro* апо



С-I активирует ЛХАТ. Сверхэкспрессия апо С-I вызывает гипертриглицеридемию у трансгенных мышей.

Апо С-II состоит из 57 аминокислот, его мол. масса – 8824 Да. Белок входит в состав как апо В-ЛП (ХМ, ЛПОНП), так и ЛПВП. В кровотоке имеет место постоянный обмен апо С-II между названными ЛП (см.рис. 1,2). В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что апо С-II активирует один из ключевых ферментов метаболизма ЛП – гепаринзависимую (постгепариновую) липопротеидлипазу (ЛПЛ), фермент, фиксированный на эндотелии капилляров. Снижение в крови концентрации апо С-II или его отсутствие приводит к гипертриглицеридемии.

Апо С-III синтезируется в печени в качестве пропептида, зрелый апополипротеин содержит 79 аминокислотных остатков. Посттрансляционная конформация обуславливает наличие изоформ апо С-III, которые различаются содержанием остатков сиаловой кислоты в боковой углеводной цепи белка. В кровяном русле апо С-III преимущественно ассоциирован с ЛПВП (60%) и ЛПОНП (25%). Скорость гидролиза ТГ регулируется частично ингибирующим действием апо С-III. Его ген расположен на 11 хромосоме около генов апо А-I и апо А-IV. Этот белок, богатый амфипатическими спиральями, ингибирует преждевременное связывание ЛПОНП с ЛПНП-рецептором. Современные данные подразумевают, что ген апо С-III регулирует уровень ТГ в популяции. В экспериментах с трансгенными мышами показано, что экспрессирование гена апо С-III приводит к гипертриглицеридемии, при этом уровень ТГ пропорционален концентрации апо С-III в крови.

Апо Е, один из наиболее метаболически активных апопротеинов является гликопротеидом; содержит 299 аминокислотных остатков, его мол. масса составляет 34кД [1, 18, 27]. У человека значительная часть апо Е синтезируется в печени и поступает в кровь в составе насцентных ЛПВП. В сыворотке крови апо Е обнаружен в составе ХМ, ЛПОНП, ЛППП и ЛПВП. Апо Е является лигандом как для рецепторов на мембране гепатоцитов, осуществляющих «прямой» захват ремнантов ХМ и ЛПОНП (апо Е-рецепторы), так и для рецепторов к ЛПНП (апо В, Е-рецепторы) – см. рис. 1-3. Данные литературы убедительно свидетельствуют, что апо Е может играть важную роль в метаболизме не только ЛП, содержащих апоВ, но и ЛПВП [1,3].

Ген, кодирующий синтез апо Е, находится в 19 хромосоме. Полиморфность структуры гена, кодирующего синтез апоЕ, обуславливает наличие трех изо-

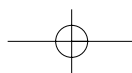
форм апоЕ – «нормальную» Е-III и две мутантных Е-II и Е-IV. Исследованиями *in vivo* показано, что изоформы апо Е отличаются степенью аффинности по отношению к рецепторам апо Е [6].

Наследственные заболевания

Наследственный дефект апоВ-100 (НДВ). Снижение связывания частиц ЛПНП с рецептором может быть обусловлено не только генетическими дефектами, вызывающими отсутствие ЛПНП-рецептора или его функциональные нарушения, как это имеет место при самой тяжелой наследственной патологии липидного обмена – семейной гиперхолестеринемии (СГХС), но и наследственными изменениями лиганда – апоВ-100. Анализ ДНК пациентов с гиперхолестеринемией позволил выявить мутацию гена, кодирующего синтез апоВ-100, в результате которой аргинин в позиции 3500 заменен на глутамин. Эта патология получила название наследственный дефект апоВ-100 (НДВ) [16]. Впоследствии описаны еще несколько мутаций, вызывающих изменения структуры апоВ-100, нарушения связывания с ЛПНП-рецептором и гиперхолестеринемии [35]. Частота распространения НДВ в популяции сопоставима с таковой СГХС (1:500) [17], по другим данным значительно ниже (1:1300) [8]. Также противоречивы и сведения о клинических проявлениях НДВ. Отмечено, что пациенты с НДВ имеют повышение ХС в крови и ЛПНП, наличие ксантом, раннее развитие ИБС, сходное с таковыми при СГХС [26]. В другом исследовании сопоставление этих групп пациентов показало, что при НДВ уровень ХС и ХС ЛПНП достоверно ниже, чем при СГХС [21]. Описаны 2 гомозиготных пациента с НДВ, которые не имели клинических признаков ИБС и высокий уровень ХС [22].

Абеталипопротеидемия и гипобеталипопротеидемия – редкие наследственные заболевания, при которых в крови гомозигот практически отсутствует апо В, и, следовательно, апо В-ЛП – ХМ, ЛПОНП, ЛПНП. У гетерозигот при гипобеталипопротеидемии, заболевании с доминантным типом наследования, уровень ХС и апо В в крови приблизительно вдвое ниже нормального; абеталипопротеидемия – рецессивное наследуемое заболевание, поэтому у гетерозигот содержание липидов в крови соответствует норме. При заболеваниях отмечают атаксию, акантоцитоз, пигментацию сетчатки, неврологическую патологию [18, 28].

Семейная недостаточность апо А-I и апо С-III, обусловленная мутацией кластера гена апо А-I, редкое заболевание с доминантным типом наследова-



ния. У гетерозигот концентрация апо А-I и апо С-III снижена вдвое по сравнению с нормой. У гомозигот наблюдается практически полное отсутствие апо А-I и апо С-III в крови, уровень ХС ЛПВП составляет 0–7 мг/дл, тогда как значения ХС ЛПНП и апо В – нормальные. У таких больных обнаружены ксантомы и наблюдается раннее развитие ишемической болезни сердца [1, 33].

Танжерская болезнь – заболевание с доминантным типом наследования, точный генетический дефект неизвестен. У гетерозигот концентрация ХС ЛПВП и апо А-I составляет приблизительно половину нормальной, у гомозигот отмечают практически полное отсутствие ХС ЛПВП и апо А-I, умеренную гипертриглицеридемию, снижение ХС ЛПНП, нормальный уровень апо С-III. Как у гомозигот, так и у гетерозигот наблюдают раннее развитие ИБС. У гомозигот отмечают также нейропатии, отложения ХС в макрофагах [1, 28, 33].

Известны многие **мутации гена апо А-I**, приводящие к полному дефициту или снижению этого апопротеина в крови – апо А-I Милано, Марбург, Мюнхен и др. Отдельные мутации отмечены в Японии, Турции, Канаде [1, 28, 33].

Мутация гена апо А-I, названная апо А-I Милано, проявляется в снижении уровня апо А-I и апо А-II в среднем на 40%, уменьшении ХС ЛПВП на 67%, увеличении триглицеридов ЛПОНП при нормальных значениях ХС ЛПНП. Несмотря на низкий уровень ХС ЛПВП, для лиц с апо А-I Милано не характерно раннее развитие ИБС, напротив, среди членов таких семей отмечены долгожители. Таким образом, полный дефицит апо А-I является сильным предрасполагающим фактором для ксантоматоза и раннего атеросклероза. Однако, степень развития заболевания вариабельна и может быть изменена под влиянием других факторов, таких как высокий уровень ХС ЛПНП [33].

Мутации гена апо А-II обуславливают отсутствие этого апопротеина в крови и снижение уровня апо А-I на 33%, при этом значения ХС ЛПВП остаются нормальными. По клиническим критериям такие пациенты здоровы [32, 33].

Наследственный дефицит апо С-II. При этой форме заболевания свойства и количество ЛПЛ соответствуют нормальным, но фермент не может гидролизовать триглицериды ХМ или ЛПОНП из-за отсутствия активатора, апо С-II. У таких больных отмечают высокую концентрацию ТГ в сыворотке (15–110 ммоль/л) и I или V тип ГЛП. Основное кли-

ническое проявление заболевания – острый панкреатит, может развиваться хроническая панкреатическая недостаточность [1, 28].

При наследственном дефиците апо Е у гомозигот (содержание апо Е < 1% нормальной концентрации) обнаружено резкое увеличение ХС, ТГ и апо В в составе ЛПОНП и ЛППП, обусловленное замедлением катаболизма этих классов ЛП [27].

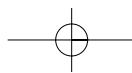
Семейная дисбеталипопротеинемия – редкая патология обмена ЛП, при которой в плазме крови накапливаются ремнанты ХМ и ЛПОНП – III тип ГЛП по классификации Фредриксона [1, 28]. Обычно при III типе ГЛП имеет место генотип e2/e2 и изоформа, которая, как известно, отличается от других изоформ апоЕ очень низкой аффинностью к В,Е- и Е-рецепторам. В то же время, среди пациентов с генотипом e2/e2 только 5% имеют III тип ГЛП. Следовательно, поскольку формирование III типа ГЛП обусловлено не только нарушением взаимодействия ЛП с рецепторами, то генотип e2/e2 и фенотип III типа ГЛП не являются строго детерминированными или причинно связанными.

Анализ аполипопротеинов

Для определения апоЛП разработано большое количество методов, основанных на принципах иммунохимического анализа: имунотурбидиметрия и имунонепелометрия, радиальная имунодиффузия и имуноэлектрофорез, имуноферментный и радиоиммунный анализ. Из всех известных апоЛП в клинической практике в основном определяют концентрацию апо А-I и апо В. В настоящее время не существует общепринятого референсного метода определения этих апоЛП, тем не менее, большинство лабораторий используют турбидиметрию и несколько реже нефелометрию для определения апоЛП. Необходимо заметить, что нормальные значения несколько различаются в зависимости от используемых антисывороток и стандартов.

Определение других апоЛП распространено меньше и проводится главным образом в специализированных лабораториях. Для определения содержания апо Е и апо С в крови можно использовать любой иммунохимический метод из перечисленных ниже. При исследовании апо Е, как правило, определяют изоформы этого белка у пациента.

Имунотурбидиметрический анализ (ИТА) – метод весьма прост и удобен для проведения анализов в клинических лабораториях, может выполняться на



обычных фотометрах. Метод может быть использован и для работы на биохимических анализаторах, в которых заложены программы с запоминанием нелинейных калибровочных кривых по пропусканию (программы турбидиметрического анализа). Кроме того, он занимает мало времени, позволяет работать с большим числом образцов, стоимость определения относительно невелика. Метод дает возможность получать хорошо воспроизводимые результаты.

Иммунонефелометрический анализ (ИНА) – метод по характеристикам подобен ИТА, однако для его использования в лаборатории необходимо наличие дополнительного прибора – нефелометра, поскольку при ИНА определяют изменение светорассеяния пробы, а не мутности образца, как при ИТА.

Мутность сыворотки, обусловленная высокой концентрацией ЛП, богатых триглицеридами, затрудняет использование ИНА и ИТА. Однако, при разработке многих современных наборов, эта проблема уже решена. Применение ИНА и ИТА позволяет определить общее содержание апоЛП в плазме.

Радиоиммунологический анализ (РИА) при использовании моноклональных антител считают самым точным методом для определения апоЛП. Тем не менее, методы РИА не получили распространения в лабораторной практике вследствие использования радиоактивных изотопов, для работы с которыми требуется специальные условия и дорогостоящее оборудование. Специальное оборудование необходимо и для использования **иммуноферментного анализа (ИФА)** – чувствительность и воспроизводимость которого сопоставимы с РИА. Методы РИА и ИФА могут быть легко автоматизированы, требуют наименьшее количество антител и наиболее чувствительны, что позволяет измерять концентрацию апоЛП в пределах 0,5–10 нг. Однако, концентрации апо А-I и В в плазме достаточно высоки (50–200 мг/дл), следовательно, применение высокочувствительных методов в этом случае не является необходимым. Напротив, применение высокочувствительных методов для определения апоА-I и В в плазме требует значительного разведения образцов и тем самым повышает вероятность ошибки.

Радиальная иммунодиффузия (РИД) – и иммуноэлектрофорез (ИЭФ) – методы менее чувствительные по сравнению с РИА и ИФА и поэтому для их выполнения не требуется значительного разведения плазмы, но необходимо значительно большее количество антисыворотки. Оба метода чувствительны к

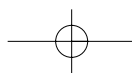
изменениям в размере антигена и его способности к диффузии в гель. Определение апо В методом РИД дает меньшие значения по сравнению с методом РИА вследствие затрудненного движения в гель крупных частиц, содержащих апоВ. Применение ИЭФ также не позволяет определить общее содержание апоВ в плазме, что обусловлено различиями в скорости движения при электрофорезе ЛП частиц разных классов в геле. Методы сравнительно легко выполнимы, однако занимают много времени. Кроме того, методы не могут быть автоматизированы и поэтому их неудобно использовать для анализа большого количества образцов.

Аполипопротеины в лабораторной диагностике

Определение уровня апопротеинов позволяет диагностировать редкие наследственные нарушения метаболизма ЛП, обусловленные отсутствием или недостаточностью синтеза отдельных апоЛП. Использование апопротеинов в диагностике ГЛП способствует более точному установлению дефекта метаболизма ЛП, подбору адекватной лекарственной или диетической терапии.

В клинической практике наибольшее распространение получило определение концентрации апо А-I и апо В. Накоплен значительный материал об изменении концентрации этих апоЛП при гиполипидемической терапии, диете, охарактеризованы изменения при наследственной патологии.

В последние годы появились и результаты проспективных эпидемиологических исследований. Согласно данным проспективного исследования, проведенного в Швеции и Норвегии, риск фатального инфаркта миокарда (ИМ) положительно коррелировал с уровнем апо В и отрицательно – с уровнем апо А-I [34]. Установлено также, что у мужчин уровень апо В был лучшим предиктором фатального ИМ, чем ХС ЛПНП, а у женщин предиктором оказался только уровень апоВ, но не ХС ЛПНП. При 5-летнем наблюдении за пациентами, перенесшими ИМ, было установлено, что из всех исследуемых показателей липидного обмена, только низкая концентрация апо А-I коррелировала с частотой повторных ИМ и смертностью [29]. На основании проспективных популяционных исследований установлено, что апоВ является лучшим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем уровень общего ХС или ХС ЛПНП, а отношение апоВ/апоА-I – чем ХС ЛПНП/ХС ЛПВП [20]. Также показано, что апо В и



отношение апо В/апоА-I является более чувствительным индексом риска ССЗ и лучшим предиктором осложнений, чем уровень ХС ЛПНП, ХС апо В-ЛП и отношение ХС ЛПВП/ЛПНП [20]. Однако, эти данные не нашли отражения в рекомендациях, опубликованных в докладе АТП III, которые мы обсуждали ранее [4, 12]. Возможно, включение апопротеинов в число обязательных тестов для выявления риска ССЗ тормозится отсутствием стандартизованных методов, общепринятых стандартов а также решения об уровне целевых значений для разных групп пациентов. Следует ясно представлять, что изменение в крови содержания ХС и ТГ, также как апо А-I или апо В, свидетельствуют о нарушении липидного обмена и не являются диагностическими критериями наличия атеросклероза и ИБС.

Различия метаболизма изоформ апо Е приводит не только к нарушениям липидного обмена. Установлено, что у лиц с разными изоформами апо Е неодинакова эффективность гипополипидемической (как медикаментозной, так и диетической) терапии, различны изменения показателей липидного обмена при физической активности [7, 12, 24]. Изоформа апо Е-IY более часто выявляется у больных ИБС, преобладает у пациентов, перенесших ИМ [11, 30]. В некоторых регионах (например, в Финляндии) с высокой распространенностью ИБС отмечена и повышенное выявление изоформы Е-IY. Особое внимание клиницистов в последнее десятилетие привлекает взаимосвязь, выявленная между изоформой Е-IY и болезнью Альцгеймера. Определение изоформ апо Е показало, что среди заболевших преобладают лица с изоформой е4 [15, 19]. В тоже время, семейные исследования продемонстрировали, что изоформа е4 повышает риск развития болезни Альцгеймера, но не является единственным фактором, обуславливающим развитие этого заболевания [19, 31].

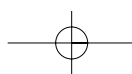
Определенное диагностическое значение имеет определение в крови апоС, играющего важную роль в метаболизме ТГ путем активации (апоС-II) или ингибирования (апоС-III) липолиза в богатых триглицеридами ЛП (ХМ, ЛПОНП). Определение апоС-II у пациентов с гипертриглицеридемией позволяет выявить лиц с дефицитом апоС-II – редким нарушением обмена ЛП.

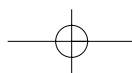
Оценка концентрации апоС и апоЕ в обычной лабораторной практике пока не нашло должного применения. К сожалению, определение уровня апо Е и его изоформ в нашей стране проводится в

единичных, преимущественно научных лабораториях. Возможно, это объясняется методическими трудностями – до недавнего времени изоформы апо Е определяли трудоемким и дорогостоящим методом изоэлектрического фокусирования. В настоящее время многие зарубежные фирмы отработали выпуск методически простых наборов для оценки концентрации апо С-II, апо С-III, апо Е и определения его изоформ, однако, они еще недостаточно известны в России. Учитывая важную роль этих апопротеинов в метаболизме ЛП, большое значение полиморфизма апо Е для определения эффективности лекарственных препаратов и оценки предрасположенности к таким тяжелым заболеваниям, как дисбеталипопротеидемия и болезнь Альцгеймера, необходимо введение определения уровня апо С и апо Е и его изоформ в практику клинко-диагностических лабораторий нашей страны.

Литература:

1. Климов А., Никольчева Н. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. – С-Пб: «Питер», 1999. – 512 с.
2. Метельская В.А. Гетерогенность липопротеидов плазмы крови: роль в атерогенезе. Дис докт биол наук. М., 1994.
3. Творогова М, Рожкова Т. Семенова О. и др. Аполипопротеин Е и активность переноса эфиров холестерина при гиперлипопротеидемии II А и II В типов. Тер. архив. – 1997. – N 12. – С.30-33.
4. Творогова М.Г. Диагностически значимые уровни холестерина в сыворотке крови: современная точка зрения. Лабораторная медицина.- 2002.- № 5.- с. 20-23
5. Alaupovich P., McConathy W., Tavella M. et al. Profiles of apolipoproteins and apolipoprotein-B containing lipoprotein particles in dyslipoproteinemia. Clin. Chem. 1988. – V. 34. – P.B13-B-27.
6. Barbagallo C., Levine G., Blanche P. et al. Influence of apoE content on receptor binding of large buoyant LDL in subjects with different LDL subclass phenotype. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – V. 18. – P. 466-472.
7. Bernstein M., Costanza M., James R. et al. Physical activity may modulate effects of apo E genotype in lipid profile. Atherosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2002.- v.22. – p. 133.
8. Bersot T., Russel S., Thaker S et al. A unique haplotype of the apolipoprotein B-100 allele associated with familial defective apolipoprotein B-100 discovered during a study of the prevalence of this disorder. J. Lipid Res. – 1993. – V.34. – P.1149-1162.





9. Brunzell D., Sniderman A., Albers J et al. Apoproteins B and A-I and coronary artery disease in humans. *Arteriosclerosis*.- 1984.-v.4.-p.79-83.
61. Chan L., Enholm C. Genetics and molecular biology. *Curr. Opin. Lipidol.* – 1997. – V.8. – P.57-59.
10. Ebara T., Ramakrishnan R., Steiner G., Shachter N. Chylomicronemia due to apolipoprotein CIII overexpression in apolipoprotein E-null mice. *J. Clin Invest.* – 1997. – v.99. – p. 2672-2681.
11. Eichner J., Dunu S., Perveen G et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease. *Am. J. Epidemiol.* – 2002, – v.155. – p. 487-495.
12. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*.- 2001. – V.285.- P.2486-97.
13. De Knijff P., Stalenhoef A., Mol M. et al. Influence of apo E polymorphism on the response to simvastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. – 1990. – V.83. – P.89-97.
14. Frank P., Marcel Y. Apolipoprotein A-I: structure-function relationship. *J. Lipid Res.*-2000.-v.41.-P.853-872.
15. Graff-Radford N., Green R., Go R. et al. Association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African American subjects. *Archives of Neurology*. – 2002. – v. 59. – p. 594-600.
16. Innerarity T., Weisgraber K., Arnold K. et al. Familial defective apoB-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1987. – V.84. – P.6919-6923.
17. Innerarity T., Mahnley R., Weisgraber K. et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J. Lipid Res.* – 1990. – V.31. – P.1337-1349.
18. Kane J. Structure and function of the plasma lipoproteins and their receptors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. - Ed. by Fuster V., Ross R., Topol E.- Philadelphia: Lippincott-Raven Press Publishers,1996.- P. 89-103.
19. Martinez M., Campion D., Brice A. et al. Apolipoprotein E e4 allele and familial aggregation of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. – 1998. – v. 55. – p. 810-816.
20. Mc Connel H. Apolipoprotein better cardiac risk marker than cholesterol. *Lancet*. –2003.- v.361. – P.777-780.
21. Miserez A., Keller U. Differences in phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1995. – V.15. – P.1719-1729.
22. Myant N. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. – 1993. – V.104. – P.1 18.
23. Naito H. The association of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography. *Proc Natl Acad Sci.*-1985.-v.454.-p.230-238.
24. Nestel P., Simons L., Barter P. et al. A comparative study of the efficacy of simvastatin and gemfibrosil in combined hyperlipoproteinemia: prediction of response by baseline lipids, apo E genotype, lipoprotein(a) and insulin. *Atherosclerosis*. – 1997. – V.129. – P.231-239.
25. Perova N., Aingorn H., Metelskaya V. et al. Plasma lipid and apolipoprotein levels in children hereditary predisposed to coronary heart disease. *Acta Paediatr. Scand.* – 1988. – V.77. – P.559-563.
26. Rauh G., Keller C., Kormann B. et al. Familial defective apolipoprotein B-100: clinical characteristics of 54 cases. *Atherosclerosis*. – 1992. – V.92. – P.233-241.
27. Shaefer E., Gregg R., Ghiselli G. et al. Familial apolipoprotein E deficiency. *J. Clin. Invest.*- 1986. – V.78. – P.1206-1219.
28. Shaefer E., McNamara J., Genest J et al. Genetics and abnormalities in metabolism of lipoproteins. *Clin.Chem.*- 1988.-v.34(B).-p.B9-B12.
29. Skinner J., Fatter M., Albers C. et al. High apolipoprotein A-I concentration are associated with lower mortality and myocardial infarction five years after coronary bypass graft surgery. *Heart*.-1999.-v.81-P.488-494.
30. Song Y., Stamper M., Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.*-2004.-v.141.p.137-147.
31. Stesfens D., Plassman B., Helms M. et al. Apo E and AD concordance in twin pairs as predictors of AD in first-degree relatives. *Neurology*. – 2000. – v. 54. – p. 593.
32. Tailleux A., Duriez P., Fruchart S., Clavey V. Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. *Atherosclerosis*.- 2002.-v.164.-P.1-13.
33. Tall A., Breslow J. Plasma high density lipoproteins and atherogenesis. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. – Ed. by V. Fuster, R. Ross, E. Topol – Philadelphia: Lippincott-Raven Press Publishers,1996. – P.105-127.
34. Waldius G., Junger I., Holme I. et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*.-2001.-v.358.- P.2026-2033.
35. P. Wenman, B. Henderson, M. Penny et al. Familial ligand-defective apolipoprotein B-100: detection, biochemical features and haplotype analysis of the R3531C mutation in the UK. *Atherosclerosis*. – 1997. – V.129. – P.185-192.

