

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.15372/ATER20190101

**УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИНА(а) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛИЦ
БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА:
ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ПРОФИЛЯ
И ЖЕСТКОСТЬЮ АРТЕРИЙ**

О.В. Александрович, Н.В. Перова, А.Д. Деев, Н.В. Гомыранова, В.А. Метельская

*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России
101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3*

Цель исследования — выяснить, ассоциирован ли уровень липопротеина(а) (Лп(а)) в сыворотке крови лиц без клинических проявлений атеросклероза с показателями липопротеинового профиля и инсулин-опосредованной утилизации глюкозы клетками, а также со скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) как показателем состояния соединительнотканых компонентов артерий. **Материал и методы.** В исследование включено 202 пациента (68 мужчин и 134 женщины) 25–75 лет без клинических проявлений атеросклероза, не получавших регулярной терапии сердечно-сосудистыми препаратами, но имевших факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Липидные и углеводные показатели крови определяли стандартными методами. Концентрацию в сыворотке крови Лп(а), аполипопротеинов (апо) AI, AII и B измеряли иммунотурбидиметрически. Величина СРПВ служила показателем жесткости артериальной стенки. **Результаты.** У обследованных лиц уровень Лп(а) в сыворотке крови положительно коррелировал с содержанием апо B ($R=0,143$; $p=0,043$) и отрицательно — с концентрацией апо AII ($R=-0,286$; $p<0,0001$). Показатели углеводного профиля не имели значимой корреляции с уровнем Лп(а) в сыворотке. При межгрупповом сравнении в зависимости от сывороточного уровня Лп(а), соответствующего верхнему квинтилю его распределения, в группе лиц с высоким Лп(а) (≥ 50 мг/дл) показатель СРПВ, концентрация апо AII и постпрандиальная гликемия в тесте на толерантность к глюкозе были более низкими, а концентрация апо B и величина отношения апо B/апо AI — более высокими, чем у лиц с содержанием Лп(а) < 50 мг/дл. При высоком уровне Лп(а) обнаружена тенденция к более частому выявлению атеросклеротических бляшек в просвете сонных артерий. **Заключение.** Полученные результаты указывают на взаимосвязь между увеличением уровня Лп(а) и начальными, без выраженного воспаления, процессами развития атеросклероза, не сопряженными с повышенной сосудистой жесткостью. Более высокое содержание Лп(а) в сыворотке крови положительно ассоциировано с концентрацией апо B и отрицательно — с уровнем апо AII. Зависимость между содержанием Лп(а) и глюкозы выявляется после нагрузки глюкозой и связана, по-видимому, с более благоприятным гликемическим контролем при повышении концентрации Лп(а).

Ключевые слова: липопротеин(а), аполипопротеин AII, скорость распространения пульсовой волны.

Александрович Ольга Владимировна — канд. биол. наук, биолог клинко-диагностической лаборатории, e-mail: oalexandrovitch@gnicpm.ru

Перова Наталия Владимировна — д-р мед. наук, проф., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, e-mail: nperova@gnicpm.ru

Деев Александр Дмитриевич — канд. физ.-мат. наук, рук. отдела биостатистики, e-mail: adeev@gnicpm.ru

Гомыранова Наталья Вячеславовна — канд. биол. наук, зав. клинко-диагностической лабораторией, e-mail: ngomyranova@gnicpm.ru

Метельская Виктория Алексеевна — д-р биол. наук, проф., ученый секретарь, рук. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Липопротеин(а) (Лп(а)) представляет собой липопротеиновую частицу, подобную апо В-содержащей частице липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в которой апо В ковалентно связан с аполипопротеином(а) (апо(а)). Особенностью апо(а) является его структурная гомология с фибринолитическим проэнзимом плазминогеном [1, 2]. Апо(а) представлен несколькими изоформами, которые различаются количеством копий плазминоген-подобного участка белковой цепи — крингла 4 типа 2 (kringle IV type 2, KIV-2). Именно количеством повторов KIV-2 в молекуле апо(а) объясняется широкая вариабельность молекулярной массы Лп(а) — от 300 до 800 кДа, а уровень в крови тем больше, чем выше скорость синтеза апо(а) в печени и чем меньше размер частиц его изоформ. Концентрация Лп(а) в крови практически не имеет возрастных и гендерных различий и мало подвержена изменениям в зависимости от внешних факторов.

В настоящее время считается признанным, что увеличение уровня Лп(а) в крови является маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 3]. Результаты одномоментных и проспективных исследований указывают на отсутствие или слабую взаимосвязь между Лп(а) и классическими факторами кардиоваскулярного риска — содержанием в крови липидов, фибриногена, курением [1, 3, 4]. В то же время в четырех одномоментных исследованиях показана положительная ассоциация уровня Лп(а) в крови с артериальной жесткостью у лиц с артериальной гипертонией и/или сахарным диабетом 2 типа (СД2) [5].

Доказано, что нарушения липидного профиля (дислипидемии) являются одним из ведущих факторов, способствующих развитию атеросклеротического поражения сосудов [6]. Происходящие с возрастом структурные и физиологические изменения стенки сосудов, которые можно трактовать как их биологическое старение, приводят к увеличению жесткости артериальной стенки. И хотя биологическое старение сосудов пока не входит в состав основных классических общепризнанных факторов риска ССЗ, связанных с атеросклерозом, оно может быть использовано как прогностический маркер совместно со стандартными факторами кардиоваскулярного риска [7].

Цель исследования — выяснить, ассоциирован ли уровень Лп(а) в сыворотке крови у лиц без клинических проявлений атеросклероза с показателями липопротеинового профиля и инсулин-опосредованной утилизации глюкозы клетками, а также со скоростью распространения

пульсовой волны (СРПВ) как показателем состояния соединительнотканых компонентов артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование является открытым, одномоментным, выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, протокол № 06-01/13). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включено 202 пациента обоего пола 25–75 лет, 68 мужчин и 134 женщины, прошедших амбулаторное диагностическое обследование в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, не имевших клинических проявлений атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания, включая инсульт, манифестацию периферического атеросклероза — перемежающуюся хромоту), без гипертонии 2-й и 3-й степени и не получавших регулярной терапии сердечно-сосудистыми препаратами. При включении в исследование измеряли рост и вес пациентов, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), оценивали статус курения, измеряли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Жесткость сосудов определяли по СРПВ на приборе «SphygmoCor» («AtCorMedical», Австралия) с использованием метода аппланационной тонометрии [7]. При СРПВ >10 м/с артерии считали жесткими, при СРПВ ≤ 10 м/с — эластичными [8, 9]. Оценку толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) и наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в просвете сонных артерий проводили методом каротидной ультрасонографии [7].

Кровь забирали утром натощак из локтевой вены. В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) стандартными ферментативными методами на биохимическом анализаторе «SAPPHIRE 400» («Hirose Electronic System Co.», Япония) с использованием наборов реагентов компании «DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Германия). Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда, а ХС не-ЛПВП — по разности между содержанием в сыворотке общего ХС и ХС ЛПВП. Концентрацию в сыворотке крови липопротеина Лп(а), аполи-

попротеинов (апо) AI, AII и B, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определяли иммунотурбидиметрически на том же анализаторе с использованием наборов реагентов компаний «DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Лп(а), апо AI, апо B, вчСРБ) и «Randox», Великобритания (апо AII). Уровень фибриногена измеряли в плазме крови методом Клаусса на коагулометрическом анализаторе ACL Elite (Instrumentation Laboratory), США). Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом на автоанализаторе «ARCHITECT i2000sr» («Abbott», США), используя реагенты фирмы «Abbott». Инсулин-резистентность оценивали методом расчета индекса HOMA-IR по данным измерения концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак [10]. Чувствительность к инсулину определяли по индексу $ISI_{0,120}$ (Insulin Sensitivity Index), рассчитанному с учетом массы тела и со-

держания глюкозы и инсулина до нагрузки и через 120 мин после нее в тесте на толерантность к глюкозе [11].

При выполнении статистической обработки результатов исследования вычисляли медиану (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили и представляли в виде Me (Q1–Q3). Корреляционный анализ проводили с использованием рангового критерия Спирмена (R). Сравнение групп выполняли методом дисперсионного анализа с учетом поправки на пол и возраст. Показатели, не имевшие нормального распределения, сравнивали после их log-трансформации. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены значения показателей липидного и углеводного обмена и факторов воспаления у обследованных лиц, а также ранго-

Таблица 1

Проанализированные показатели и их ранговый коэффициент корреляции Спирмена с уровнем Лп(а) в сыворотке крови обследованных лиц

Показатель	Me (Q1–Q3)	R	p
Возраст, лет	49 (39–58)	0,068	0,336
Пол, мужчин/женщин	67/135	–0,059	0,406
ИМТ, кг/м ²	26,3 (23,6–30,6)	0,028	0,694
СРПВ, м/с	10,2 (8,7–11,9)	–0,073	0,303
ТКИМ, см	0,71 (0,58–0,82)	–0,001	0,989
Содержание липидов и аполипопротеинов			
Лп(а), мг/дл	11,0 (4,3–41,0)	–	–
Общий ХС, ммоль/л	5,6 (4,9–6,4)	0,037	0,601
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,1–4,6)	0,071	0,314
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,99–1,47)	–0,085	0,232
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,4 (3,6–5,1)	0,058	0,415
ТГ, ммоль/л	1,0 (0,7–1,5)	0,069	0,327
Апо AI, мг/дл	174 (151–193)	–0,007	0,921
Апо AII, мг/дл	29 (26–33)	–0,286	<0,0001
Апо B, мг/дл	103 (84–122)	0,143	0,043
Апо В/апо AI	0,62 (0,47–0,76)	0,129	0,066
Углеводные показатели (тест толерантности к глюкозе)			
Содержание глюкозы, ммоль/л:			
натощак	5,3 (4,9–5,8)	0,013	0,860
через 2 ч после нагрузки	5,4 (4,5–6,6)	0,081	0,301
Содержание инсулина, мкЕд/мл:			
натощак	7,1 (5,3–10,3)	–0,057	0,475
через 2 ч после нагрузки	21,6 (12,3–36,5)	0,099	0,254
НОМА-IR	1,7 (1,2–2,7)	–0,022	0,788
Показатели воспаления			
Содержание фибриногена, г/л	3,3 (2,9–3,6)	0,119	0,095
Содержание вчСРБ, мг/л	2,2 (1,4–3,3)	0,016	0,821

вые коэффициенты корреляции величин проанализированных показателей с уровнем Лп(а) в сыворотке крови. Как видно из табл. 1, 50 % обследованных лиц имели избыточную массу тела ($\text{ИМТ} > 26,3 \text{ кг/м}^2$) и превышающие норму показатели общего ХС и ХС ЛПНП ($< 5,0$ и $< 3,0$ ммоль/л соответственно). Содержание ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы и инсулина натощак, а также фибриногена и вчСРБ у 75 % обследованных лиц не превышало нормальных значений (ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин; ТГ $< 1,7$ ммоль/л; глюкоза 3,9–6,4 ммоль/л; инсулин 2–25 мкЕд/мл; фибриноген 2–4 г/л; СРБ < 5 мг/л). Концентрация Лп(а) колебалась от 3 до 250 мг/дл, при этом у 25 % участников исследования она была больше 41 мг/дл. 20 % обследованных имели утолщение интимомедиального комплекса стенки сонных артерий ($\geq 0,9$ мм), 50 % – АСБ. По результатам проведенного стандартного теста на толерантность к глюкозе у 30 (18 %) человек впервые были выявлены отклонения от нормальных показателей углеводного обмена.

Как показали результаты рангового корреляционного анализа (см. табл. 1), уровень Лп(а) в крови не зависел от возраста и не был связан с показателями липидного профиля. В то же время сывороточный уровень Лп(а) отрицательно и на высоком уровне значимости коррелировал с содержанием апо АП. Взаимосвязь с уровнем апо В и концентрационным отношением апо В/апо АП была положительной и более слабой. Ни один из определяемых показателей углеводного профиля, а также содержание фибриногена и вчСРБ не имели значимой корреляции с уровнем Лп(а) в сыворотке.

В зависимости от уровня Лп(а), соответствующего верхнему квинтилю его распределения (50 мг/дл), всю когорту разделили на две группы, содержание Лп(а) 50 мг/дл и более считали высоким. Сравнение групп методом дисперсионного анализа с поправкой на пол и возраст не выявило значимых различий между группами по величине ИМТ, систолического и диастолического АД, показателям липидного профиля (содержанию общего ХС, ТГ, апо АП), углеводным показателям (содержанию глюкозы натощак, инсулина натощак и после нагрузки глюкозой, индексу НОМА-IR), а также показателям воспаления (концентрации вчСРБ и фибриногена) (табл. 2). В то же время у лиц с высоким уровнем Лп(а) показатель артериальной жесткости сосудов СРПВ, концентрация апо АП и выраженность постпрандиальной гликемии в сыворотке крови были ниже, а концентрация апо В и отношение апо В/апо АП – выше, чем у людей, уровень Лп(а) в сыворотке крови которых

был меньше 50 мг/дл. Кроме того, выявлены слабые, на уровне тенденции к достоверности, различия между группами по содержанию ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП. Группы статистически не различались по ТКМ, но АСБ обнаруживались несколько чаще (тенденция к достоверности) в группе лиц с более высоким сывороточным уровнем Лп(а).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многочисленных исследований, повышенный уровень Лп(а) в крови является независимым фактором риска атеросклероза и тромбоза, способствующих развитию коронарной болезни сердца и других ССЗ [1, 2]. В различных популяциях частота повышенного содержания Лп(а) составляет 12–14 %, а у больных с атеросклеротическими ССЗ достигает 25–30 % [1, 2]. Двойственность патогенетического действия Лп(а) обусловлена его структурой: при высокой концентрации Лп(а) в крови подобная ЛПНП часть проявляет проатерогенные свойства, а молекула апо(а) конкурирует с плазминогеном за места связывания на фибрине, что приводит к снижению фибринолитической активности плазмы крови. Лп(а) способен избирательно накапливаться в стенках сосудов и активировать в них процессы воспаления [1, 2]. Уровень Лп(а) тесно коррелирует с концентрацией окисленных фосфолипидов в плазме крови [12]; в свою очередь, окисленные липиды активируют многие ключевые молекулы, вовлеченные в атеросклеротический процесс, включая факторы транскрипции – печеночный X-рецептор (LXR) α и рецептор активации пролиферации пероксисом (PPAR) γ . Окисленные фосфолипиды, связанные с Лп(а), способствуют продукции ЛПВП в клетках печени, осуществляя биологическую связь между Лп(а) и ЛПВП [12].

Результаты настоящей работы показали, что у обследованных лиц без клинического проявления ССЗ и артериальной гипертензии уровень Лп(а) в сыворотке крови положительно коррелирует с содержанием апо В и величиной концентрационного отношения апо В/апо АП, отрицательно – с концентрацией апо АП, второго по весовому количеству после апо АП белкового компонента ЛПВП (см. табл. 1). В группе лиц с высоким уровнем Лп(а) (≥ 50 мг/дл) жесткость артериальных сосудов, согласно измерениям СРПВ, была выражена в меньшей степени, чем у лиц с Лп(а) < 50 мг/дл (см. табл. 2). Кроме того, при высоком содержании Лп(а) обнаружена тенденция к более частой встречаемости АСБ в просвете сонных артерий при отсутствии межгрупповых статистических различий по ТКМ и

Таблица 2

Проанализированные показатели сыворотки крови в зависимости от уровня Лп(а), Ме (Q1–Q3)

Показатель	Лп(а) < 50 мг/дл, n = 162	Лп(а) ≥ 50 мг/дл, n = 40	p
Возраст, лет	48,5 (39,0–58,0)	49,0 (35,5–61,0)	0,892
Пол, мужчин/женщин	54/108	13/27	0,920
ИМТ, кг/м ²	26,5 (24,0–30,7)	25,2 (22,0–28,8)	0,281
Систолическое АД, мм рт. ст.	120 (110–130)	120 (106–128)	0,540
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76 (70–84)	72 (69–80)	0,116
СРПВ, м/с	10,5 (9,0–12,0)	9,5 (8,1–10,7)	0,0017
ТКИМ, см	0,71 (0,58–0,82)	0,70 (0,58–0,88)	0,986
Частота АСБ	0,88	1,25	0,077
Содержание липидов и аполипопротеинов			
Лп(а), мг/дл	7,0 (3,3–17,0)	82,5 (74,0–104,0)	0,0000
Общий ХС, ммоль/л	5,5 (4,9–6,3)	5,7 (5,0–6,4)	0,154
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,1–4,5)	3,8 (3,3–4,7)	0,074
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0–1,5)	1,2 (0,9–1,5)	0,302
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,4 (3,5–5,1)	4,5 (3,9–5,3)	0,095
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,7–1,6)	1,0 (0,8–1,4)	0,754
Апо AI, мг/дл	174 (152–192)	176 (150–197)	0,779
Апо AII, мг/дл	30 (27–33)	27 (25–30)	0,004
Апо B, мг/дл	100 (83–120)	111 (87–134)	0,004
Апо B/апо AI	0,62 (0,47–0,74)	0,63 (0,53–0,87)	0,003
Углеводные показатели (тест толерантности к глюкозе)			
Содержание глюкозы, ммоль/л:			
натощак	5,3 (4,9–5,8)	5,3 (4,8–5,8)	0,188
через 2 ч после нагрузки	5,5 (4,5–6,6)	5,2 (4,4–6,3)	0,039
Содержание инсулина, мкЕд/мл:			
натощак	7,2 (5,5–10,8)	6,7 (4,6–9,1)	0,384
через 2 ч после нагрузки	21,3 (11,9–38,8)	22,4 (17,0–34,5)	0,288
НОМА-IR	1,8 (1,2–2,8)	1,4 (1,0–2,3)	0,280
Показатели воспаления			
Содержание фибриногена, г/л	3,3 (2,9–3,7)	3,3 (3,0–3,6)	0,861
Содержание вчСРБ, мг/л	2,1 (1,4–3,5)	2,3 (0,3–36,0)	0,574

содержанию показателей воспаления – вчСРБ и фибриногена.

АСБ и увеличение ТКИМ являются ранними морфологическими проявлениями одного и того же заболевания – атеросклероза, однако их значение как предикторов кардиальных и церебральных эпизодов различно. Увеличение ТКИМ чаще развивается при артериальной гипертензии и является предиктором инсульта, тогда как наличие АСБ ассоциируется в большей степени с гиперлипидемией и развитием инфаркта миокарда [13], одним из лучших независимых предикторов которого считается величина отношения апо В/апо AI [14]. Известно, что артериальная жесткость устойчиво повышается с возрастом и отражает степень истинного по-

вреждения стенки сосудов у отдельного пациента. Манифестация сосудистого старения является суммирующим результатом развивающихся во времени эффектов всех факторов кардиоваскулярного риска [15]. Артериальная жесткость связана главным образом с атерioskлерозом, генерализованным заболеванием меди сосуда, тогда как для атеросклероза характерно очаговое, неоднородное поражение сосудистой интимы. Полученные в настоящем исследовании результаты – более низкое значение СРПВ без изменения ТКИМ при высоком сывороточном уровне Лп(а) (см. табл. 2) – показывают, что у лиц без клинических проявлений атеросклероза в отсутствии артериальной гипертензии и СДТ2 увеличение концентрации Лп(а) не связано с измене-

ниями в меди артерий, приводящими к возрастанию сосудистой жесткости. В работах других авторов [5, 16] сообщалось о положительной ассоциации уровня Лп(а) и СРПВ у пациентов с артериальной гипертонией и/или СДТ2. Возможно, при этих заболеваниях существуют иные закономерности взаимосвязи жесткости артерий и содержания Лп(а) в крови. Полученные результаты — более высокий уровень в сыворотке крови апо В и отношения апо В/апо АІ, а также более высокая частота обнаружения АСБ в сонных артериях — скорее указывают на взаимосвязь увеличения концентрации Лп(а) с начальными, без выраженного воспаления, процессами развития атеросклероза, а не с артериосклерозом.

Как уже упоминалось выше, в настоящем исследовании обнаружена отрицательная высокодоверенная взаимосвязь между уровнем в крови Лп(а) и апо АІІ (см. табл. 1). В отличие от апо АІ, функция которого в метаболизме липопротеинов и антиатерогенные свойства считаются установленными, метаболическая роль апо АІІ окончательно не ясна. Выявленная в нашем исследовании отрицательная ассоциация между двумя показателями крови — Лп(а) и апо АІІ — с неустановленным механизмом действия в организме представляет особый интерес. Остановимся на этом более подробно.

ЛПВП представляют собой макромолекулярные комплексы белков и липидов. Их структура поддерживается двумя главными белками — апо АІ и апо АІІ. Помимо главных белков, протеом ЛПВП включает до 95 других, второстепенных белков, обеспечивающих специфические биологические функции [17, 18]. Кардиопротективное действие ЛПВП и апо АІ обусловлено их центральной ролью в процессе обратного транспорта ХС, который является единственным путем удаления ХС из периферических (внепеченочных) клеток, а также их антиоксидантным и противовоспалительным действием [6, 17, 19]. Гетерогенная природа ЛПВП хорошо документирована [17, 20]. Зрелые сферические ЛПВП образуют два главных подкласса частиц, различающихся по размеру, белковым и липидным компонентам и биологической функции — ЛПВП2 и ЛПВП3. Апо АІ обычно составляет 70–80 % весового белкового состава ЛПВП, апо АІІ — около 20 %. В зависимости от белкового состава ЛПВП подразделяются на частицы, содержащие апо АІ, но не апо АІІ — ЛП (АІ), и частицы, в состав которых входят оба апопротеина — ЛП (АІ/АІІ). Относительно высокая доля ЛП (АІ) присутствует в более крупных частицах ЛПВП2, тогда как ЛП (АІ/АІІ) преобладают в более мелких и богатых белком частицах ЛПВП3 [17, 19]. Согласно ре-

зультатам исследования Т. Kido et al. [19], количество частиц ЛП (АІ/АІІ) в плазме человека постоянно, и их диаметр на 20 % меньше диаметра ЛП (АІ). В соответствии с предложенной моделью ЛП (АІ/АІІ) имеют фиксированное молярное отношение апо АІ/апо АІІ, равное 2:1, независимо от общего количества ЛПВП и уровня апо АІ в крови.

Принимая во внимание предложенную Т. Kido et al. модель ЛП (АІ/АІІ), обнаруженная в настоящем исследовании более низкая сывороточная концентрация апо АІІ у лиц с высоким содержанием Лп(а) свидетельствует о более низком уровне ЛП (АІ/АІІ) в сыворотке крови у представителей этой группы и, по-видимому, об изменении баланса между субпопуляциями ЛПВП3 и ЛПВП2. В исследовании S.M. Gordon et al. [21] методом гель-фильтрации плазмы крови лиц без хронических заболеваний идентифицированы две специфические зоны популяций частиц ЛПВП разного размера, фосфолипидная фракция которых тесно коррелировала с показателем жесткости артерий СРПВ: отрицательно — в случае более крупных частиц и положительно — более мелких. Авторы предположили, что в зависимости от распределения субпопуляций частиц ЛПВП у конкретного индивида баланс между ними приводит к большей или меньшей атеропротекции сосудистой стенки, влияя на ее жесткость [21]. С этой точки зрения меньшая СРПВ у лиц с высоким содержанием Лп(а) (см. табл. 2) сопряжена с разным балансом между более крупными и более мелкими частицами ЛПВП в сравниваемых группах, что в свою очередь может влиять на функциональную способность частицы, связанную с ее размером и составом, в том числе и на липид-транспортную функцию ЛПВП [17, 20].

Система ЛПВП-опосредованного обратного транспорта ХС включает перенос свободного ХС из периферических клеток на частицы ЛПВП с последующей его эстерификацией под действием лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) и транспортом эфиров ХС в клетки печени. Одним из ключевых белков обратного транспорта ХС является интегрированный мембранный белок АТФ-связывающий кассетный транспортер АІ (ABCA1), обеспечивающий выход свободного ХС из клеток на обедненные липидами частицы ЛП (АІ) или свободный апо АІ, доминантный лиганд ABCA1-опосредованного выхода свободного ХС из клеток *in vivo* [6]. В результате этого процесса в плазме образуются nascentные дискоидальные частицы ЛПВП, которые под действием ЛХАТ и других плазменных факторов превращаются в сферические частицы — сначала в мелкие, более плотные ЛПВП3, затем в более

крупные ЛПВП2. Концентрация ABCA1 в печени является важной составляющей в биогенезе ЛПВП [6, 17].

В экспериментальных исследованиях показано, что и Лп(а), и апо АП влияют на процесс обратного транспорта ХС на стадии акцепции ХС, осуществляемой через ABCA1-транспортёр. По данным М. Sharma et al. [12], инкубация клеток гепатомы человека HepG2 с очищенным Лп(а) приводит к положительной регуляции экспрессии ABCA1, а также более высокому выходу свободного ХС на апо А1 с эффектом насыщения. Также обнаружено, что в условиях эксперимента сходным образом изменялись уровни экспрессии ядерных рецепторов — LXR α и PPAR γ , которые в клетках печени способствуют ABCA1-опосредованному эффлюксу ХС, стимулируя образование ЛПВП. Преинкубация клеток перед обработкой Лп(а) с антителами к скавенджер-рецептору SR-B1 или антителами к окисленным фосфолипидам приводила к значительному снижению экспрессии ABCA1 и ядерных рецепторов. По мнению авторов, Лп(а) положительно регулирует ABCA1 в клетках печени путем селективного поглощения через SR-B1 окисленных фосфолипидов, присутствующих в Лп(а), и активации PPAR γ и LXR α , приводящей к функциональному эффекту повышенного выхода свободного ХС на апо А1 [12].

N. Ramir et al. [22] показали, что в условиях *in vitro* не только апо А1, но и плазминоген человека являются модуляторами ABCA1-специфического оттока ХС из клеток почки сирийского хомячка (ВНК), содержащих индуцибельный человеческий ABCA1. Лп(а), изолированный из плазмы человека, блокировал способность плазминогена, но не апо А1, стимулировать отток ХС из клеток ВНК. По мнению авторов, прямое или опосредованное взаимодействие структурно гомологичных Лп(а) и плазминогена может быть ключевым регулятором эффлюкса ХС из макрофагов и образования в сосудистой стенке пенстых клеток — морфологической основы атеросклеротического поражения [22].

Согласно результатам экспериментальных исследований, опубликованных J.T. Melchior et al. [18], протеомы полученных из плазмы крови человека частиц ЛП (А1) и ЛП (А1/АП) различаются. Присутствие в частице апо АП влияло на белковый состав ЛПВП и их функцию, связанную с ABCA1-опосредованным оттоком ХС из клеток. Так, отток ХС из мышинных макрофагов (RAW 264.7) к частицам ЛПВП через ABCA1-транспортёр был более высоким для частиц ЛП (А1/АП), чем для ЛП (А1). Как показали эксперименты с реконструированными частицами ЛПВП, наблюдаемое различие не зависело

от состава ассоциированных с ЛПВП белков, но было связано с присутствием в частице апо АП. Высказано предположение, что апо АП вызывает конформационные изменения в С-терминальном домене молекулы апо А1, ответственном за взаимодействие с ABCA1 [18].

Взаимосвязь уровня апо АП с кардиоваскулярным риском окончательно не установлена. Результаты одномоментных и эпидемиологических исследований последних лет показали, что сниженный уровень апо АП (или ЛП (А1/АП)) в сыворотке крови сопряжен с более высоким риском развития ССЗ [17]. В проспективном когортном исследовании EPIC-NORFOLK [23] при оценке взаимосвязи между сывороточным содержанием апо А1 и апо АП и риском ССЗ обнаружено, что у лиц без клинических проявлений ССЗ на начало исследования более высокий уровень апо АП был ассоциирован с более низким риском развития ССЗ. Тесная отрицательная ассоциация между уменьшением содержания сывороточного апо АП и ишемической болезнью сердца, а также смертностью (сердечно-сосудистой и общей) в течение 8 лет наблюдения продемонстрирована в исследовании LURIC [24] на большой группе пациентов с проведением элективной коронарографии. Полученные в настоящем исследовании результаты показали, что у обследованных лиц более высокий сывороточный уровень Лп(а) как маркер повышенного риска ССЗ сопряжен с более низким уровнем апо АП, что хорошо согласуется с приведенными выше литературными данными.

Результаты экспериментов и исследований, включающих анализ уровня апо АП в крови человека, указывают на комплексную роль апо АП в регуляции метаболизма ЛПВП в качестве оператора взаимодействия последних с липидтранспортными белками и липазами в кровотоке, как модулятора метаболизма ТГ, свободных жирных кислот, ТГ-богатых липопротеинов, а также на взаимосвязь апо АП с метаболизмом глюкозы и инсулинрезистентностью [6, 17]. Так, у мужчин 30–40 лет с гиперлипидемией индекс инсулиночувствительности $ISI_{0,120}$ отрицательно и высоко достоверно коррелировал с сывороточным уровнем апо АП [25]. В настоящем исследовании корреляцию между величиной $ISI_{0,120}$ и концентрацией апо АП выявить не удалось, однако у лиц с высоким содержанием Лп(а) и более низким уровнем апо АП чувствительность к инсулину была несколько больше. В литературе описаны экспериментальные данные об инсулиноподобном и аддитивном инсулину стимулирующем действии апо АП на активность митохондриальной пируватдегидрогеназы в интактных клетках, модельной субклеточной системе и изолированных митохондриях адипоцитов крысы [26].

Связана ли патогенетическая активность Лп(а) с нарушением метаболизма глюкозы и развитием СД2, является предметом дискуссий [27–29]. Противоречивость литературных данных обусловлена трудностями коррекции большой вариации генотипа *LPA* при выявлении других, не связанных с вариабельностью *LPA* факторов, влияющих на уровень Лп(а) [29]. В одновременном перекрестном исследовании взаимосвязи между содержанием сывороточного Лп(а) и СД2, предиабетом, инсулинрезистентностью и гиперинсулинемией, выполненном для более чем 10000 лиц среднего и старшего возраста китайской популяции [27], установлено наличие тесной обратной корреляции между концентрацией сывороточного Лп(а) и распространенностью СД2, предиабета и инсулинрезистентности, независимо от традиционных метаболических факторов риска. Авторы предполагают, что механизм этой обратной взаимосвязи может быть результатом влияния на сывороточный уровень Лп(а) гормонов, вовлеченных в совместную регуляцию метаболизма глюкозы и липидов [27]. Тесная отрицательная ассоциация между сывороточным уровнем Лп(а) и множественными повторами KIV-2 в гене *LPA* продемонстрирована и для группы лиц с высоким кардиоваскулярным риском [28]. Было показано, что высокое число повторов *LPA* KIV-2, характерное для изоформ апо(а) больших размеров и низких концентраций Лп(а), ассоциировано с увеличенным риском развития СД2.

Для изучения ассоциации между уровнем Лп(а) в крови и статусом гликемического контроля в настоящем исследовании помимо измерения содержания в крови глюкозы и инсулина натощак был проведен стандартный тест на толерантность к глюкозе с определением ее постпрандиальной концентрации, а также инсулина. Методом рангового корреляционного анализа не выявлено взаимосвязи между концентрацией Лп(а) и углеводными показателями (см. табл. 1). При межгрупповом сравнении в зависимости от содержания Лп(а) более низкая постпрандиальная гликемия обнаружена у лиц с высоким уровнем Лп(а) ($p=0,0392$); сравнение концентрации инсулина и НОМА-IR не выявило различий (см. табл. 2). Индекс чувствительности к инсулину $ISI_{0,120}$ у лиц с высоким содержанием Лп(а) был несколько больше, чем при уровне Лп(а) менее 50 мг/дл (соответственно 104,6 и 102,4 %; $p=0,1064$). Уменьшение величины $ISI_{0,120}$ свидетельствует о снижении чувствительности периферических тканей к инсулину [10, 30]. Таким образом, высокий сывороточный уровень Лп(а) сопряжен с благоприятным гликемическим контролем, связанным, по-видимому, с более высокой периферической инсулиночувствительностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящей работе результаты изучения взаимосвязи между сывороточным уровнем Лп(а) и биохимическими показателями липидного и углеводного профиля, а также показателем сосудистой жесткости СРПВ у лиц без клинических проявлений атеросклероза свидетельствуют о наличии ассоциации повышенного содержания Лп(а) с начальными, без выраженного воспаления, процессами развития атеросклероза, не сопряженными с увеличением сосудистой жесткости. При этом более высокий уровень Лп(а) в сыворотке крови не сопряжен с более высокой концентрацией липидов, глюкозы и инсулина натощак, но положительно ассоциирован с уровнем апо В и отрицательно – с уровнем апо АII. Взаимосвязь между содержанием Лп(а) и глюкозы выявляется после нагрузки глюкозой и связана, по-видимому, с более благоприятным гликемическим контролем при повышенной концентрации Лп(а). Полученные результаты и данные литературы указывают на многофункциональную физиологическую роль Лп(а), в том числе в липидном и углеводном обмене. Можно полагать, что обнаруженные взаимосвязи между уровнем в сыворотке крови Лп(а) и показателями липидного и углеводного обмена являются причинными или отражают влияние других факторов, оставшихся за рамками исследования, но решение этого вопроса требует дальнейшего изучения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят сотрудников Отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России под руководством д-ра мед. наук, профессора О.Н. Ткачевой, проводивших отбор и клиническое обследование пациентов. Авторы благодарят старшего научного сотрудника О.Ю. Исайкину за проведение исследования скорости распространения пульсовой волны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., Borén J., Andreotti F., Watts G.F., Ginsberg H., Amarencu P., Catapano A., Descamps O.S., Fisher E., Kovanen P.T., Kuivenhoven J.A., Lesnik P., Masana L., Reiner Z., Taskinen M.R., Tokgözoğlu L., Tybjaerg-Hansen A., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31, N 23. P. 2844–2853.
2. Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. Роль липопротеида(а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий // *Кардиология.* 2018. Т. 58, № 6. С. 70–78.

3. Danesh J., Collins R., Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies // *Circulation*. 2000. Vol. 102, N 10. P. 1082–1085.
4. Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Артемьева Н.В., Ежов М.В., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие мелких плотных подфракций атерогенных липопротеидов как независимые факторы риска развития ишемической болезни сердца // *Кардиология*. 2016. Т. 56, № 6. С. 5–11.
5. Sorokin A., Kotani K. Lipoprotein (a) and arterial stiffness parameters // *Puls (Basel)*. 2015. Vol. 3, N 2. P. 148–152.
6. Дислипидемия и атеросклероз / ред. Р.Г. Оганов. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009.
7. Кругликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Плохова Е.В., Пыхтина В.С., Дулинская Е.Н., Исайкина О.Ю., Шарапкина Н.В., Озерова И.Н., Выгодин В.А., Гомыранова Н.В. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2014. Т. 13, № 3. С. 11–17.
8. Liao J., Farmer J. Arterial stiffness as a risk factor for coronary artery disease // *Curr. Atheroscler. Rep*. 2014. Vol. 16, N 2. P. 387.
9. Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н., Озерова И.Н., Перова Н.В., Стражеско И.Д. Биохимические маркеры атерогенных нарушений в системе липопротеинов: связь с биологическим и хронологическим старением сосудов // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014. № 4. С. 14–19.
10. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27, N 6. P. 1487–1495.
11. Gutt M., Davis C.L., Spitzer S.B., Llabre M.M., Kumar M., Czarnecki E.M., Schneiderman N., Skyler J.S., Marks J.B. Validation of the insulin sensitivity index (ISI0,120): comparison with other measures // *Diab. Res. Clin. Pract.* 2000. Vol. 47, N 3. P. 177–184.
12. Sharma M., von Zychlinski-Kleffmann A., Porteous C.M., Jones G.T., Williams M.J., McCormick S.P. Lipoprotein (a) upregulates ABCA1 in liver cells via scavenger receptor-B1 through its oxidized phospholipids // *J. Lipid Res*. 2015. Vol. 56, N 7. P. 1318–1328.
13. Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12, № 5. С. 558–566.
14. Parish S., Peto R., Palmer A., Clarke R., Lewington S., Offer A., Whitlock G., Clark S., Youngman L., Sleight P., Collins R., International Studies of Infarct Survival Collaborators. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls // *Eur. Heart J*. 2009. Vol. 30, N 17. P. 2137–2146.
15. Vlachopoulos C. Progress towards identifying biomarkers of vascular aging for total cardiovascular risk prediction // *J. Hypertens*. 2012. Vol. 30. P. S19–S26.
16. Wakabayashi I., Masuda H. Lipoprotein (a) as a determinant of arterial stiffness in elderly patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin. Chim. Acta*. 2006. Vol. 373, N 1–2. P. 127–131.
17. Chan D.C., Ng T.W., Watts G.F. Apolipoprotein A-II: evaluating its significance in dyslipidaemia, insulin resistance, and atherosclerosis // *Ann. Med*. 2012. Vol. 44, N 4. P. 313–324.
18. Melchior J.T., Street S.E., Andraski A.B., Furtaido J.D., Sacks F.M., Shute R.L., Greve E.I., Swertfeger D.K., Li H., Shah A.S., Lu L.J., Davidson W.S. Apolipoprotein A-II alters the proteome of human lipoproteins and enhances cholesterol efflux from ABCA1 // *J. Lipid Res*. 2017. Vol. 58, N 7. P. 1374–1385.
19. Kido T., Kurata H., Kondo K., Itakura H., Okazaki M., Urata T., Yokoyama S. Bioinformatic analysis of plasma apolipoproteins A-I and A-II revealed unique features of A-I/A-II HDL particles in human plasma // *Sci. Rep*. 2016. Vol. 16, N 6. P. 31532.
20. Gao X., Yuan S., Jayaraman S., Gursky O. Differential stability of high-density lipoprotein subclasses: effects of particle size and protein composition // *J. Mol. Biol*. 2009. Vol. 387, N 3. P. 628–638.
21. Gordon S.M., Davidson W.S., Urbina E.M., Dolan L.M., Heink A., Zang H., Lu L.J., Shah A.S. The effects of type 2 diabetes on lipoprotein composition and arterial stiffness in male youth // *Diabetes*. 2013. Vol. 62, N 8. P. 2958–2967.
22. Pamir N., Hutchins P.M., Ronsein G.E., Wei H., Tang C., Das R., Vaisar T., Plow E., Schuster V., Reardon C.A., Weinberg R., Dichek D.A., Marcovina S., Getz G.S., Heinecke J.W., Koschinsky M.L. Plasminogen promotes cholesterol efflux by the ABCA1 pathway // *JCI Insight*. 2017. Vol. 2, N 15. ID e92176.
23. Birjmohun R.S., Dallinga-Thie G.M., Kuivenhoven J.A., Stoes E.S.G., Otvos J.D., Wareham N.J., Luben R., Kastelein J.J.P., Khaw K.T., Boekholdt S.M. Apolipoprotein A-II is inversely associated with risk of future coronary artery disease // *Circulation*. 2007. Vol. 116, N 18. P. 2029–2035.
24. Winkler K., Hoffmann M.M., Seelhorst U., Wellnitz B., Boehm B.O., Winkelmann B.R., März W., Scharnagl H. Apolipoprotein A-II is a negative risk indicator for cardiovascular and total mortality: findings from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study // *Clin. Chem*. 2008. Vol. 54, N 8. P. 1405–1406.
25. Александрович О.В., Озерова И.Н., Олферьев А.М., Сердюк А.П., Метельская В.А., Перова Н.В. Ассоциация уровня аполипопротеина А-II сыворотки крови с комбинированной гиперлипидемией и нарушенной толерантностью к глюкозе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2006. Т. 141, № 6. С. 625–628.
26. Arakaki N., Ueno A., Oribe T., Takeda Y., Takao T., Shimonishi Y., Hara S. Insulin-stimulating protein from human plasma. Chemical characteristics and biological activity // *Eur. J. Biochem*. 1986. Vol. 161, N 2. P. 491–504.
27. Ding L., Song A., Dai M., Xu M., Sun W., Xu B., Sun J., Wang T., Xu Y., Lu J., Wang W., Bi Y., Ning G. Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with T2D, prediabetes, and insulin

- lin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population // J. Lipid Res. 2015. Vol. 56, N 4. P. 920–926.
28. **Mu-Han-Ha-Li D.L., Zhai T.Y., Ling Y., Gao X.** LPA kringle IV type 2 is associated with type 2 diabetes in a Chinese population with very high cardiovascular risk // J. Lipid Res. 2018. Vol. 59, N 5. P. 884–891.
29. **Rainwater D.L., Haffner S.T.** Insulin and 2-hour glucose levels are inversely related to Lp(a) concentrations controlled for LPA genotype // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1998. Vol. 18, N 8. P. 1335–1341.
30. **Qureshi K., Clements R.H., Saeed F., Abrams G.A.** Comparative evaluation of whole body and hepatic insulin resistance using indices from oral glucose tolerance test in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease // J. Obes. 2010. ID 741521.

SERUM LIPOPROTEIN(a) LEVEL IN SUBJECTS FREE OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF ATHEROSCLEROSIS-RELATED DISEASES: THE RELATIONSHIP WITH LIPID AND GLUCOSE METABOLISM PARAMETERS AND ARTERIAL STIFFNESS

O.V. Alexandrovich, N.V. Perova, A.D. Deev, N.V. Gomyranova, V.A. Metelskaya

*National Research Centre for Preventive Medicine of Minzdrav of Russia
101990, Moscow, Petroverigskiy ln., 10, bldg. 3*

Aim of the study – in subjects without any signs of atherosclerosis to study the associations between blood serum level of lipoprotein(a) (Lp(a)) from one hand, and lipoprotein profile, insulin-mediated glucose utilization parameters and pulse wave velocity (PWV), from the other. **Material and methods.** Totally 202 subjects (68 men, 134 women) aged 25–75 years without clinical manifestations of atherosclerosis-related diseases but with cardiovascular disease risk factors were included into the study. Blood lipid and carbohydrate parameters were measured by standard methods, serum concentration of Lp(a), apolipoproteins (apo) AI, AII, and B – immunoturbidimetrically. PWV was used as a measure of arterial stiffness. **Results.** Serum level of Lp(a) positively correlated with apo B concentration ($R=0,143$; $p=0,043$) and negatively with apo AII content ($R=-0,286$; $p<0,0001$). No associations between Lp(a) level and glucose metabolism parameters were found. At the same time, the comparison in groups differed by Lp(a) level according to the highest quintile of its distribution, showed that in subjects with elevated Lp(a) (≥ 50 mg/dl), PWV, apo AII concentration, and post-prandial glycemia were lower, while apo B concentration and apo B/apo AI ratio were higher, than in those with Lp(a) < 50 mg/dl. Subjects with high Lp(a) level have upward trend to increased frequency of atherosclerotic plaques presence in carotid arteries. **Conclusions.** The relationship between elevated Lp(a) level with the initial stages of atherosclerosis was found; however, this association wasn't coupled with increased arterial stiffness. Higher Lp(a) level positively correlated with apo B concentration and negatively with apo AII content. The relationship between Lp(a) and glucose level was observed only after glucose load in glucose tolerance test and might be explained by more favorable glycemic control in subjects with increased Lp(a) level.

Keywords: lipoprotein(a), apolipoprotein AII, pulse wave velocity.

*Статья поступила 21 декабря 2018 г.,
принята в печать 16 марта 2019 г.*