Морозова Е.В., Маль Г.С.
*Курский государственный медицинский университет
Курск, Россия*

doi: 10.18411/lj-31-05-2017-40
idsp 000001:lj-31-05-2017-40

Генетические аспекты нарушений липидного обмена и формирования ишемической болезни сердца

В настоящее время наиболее широко распространена система взглядов на развитие ИБС как МФЗ, обусловленного сложным взаимодействием генетических и средовых факторов, от взаимодействия которых зависят длительность латентного периода, сроки клинической манифестации, течение и прогноз заболевания. Сложный механизм формирования клинического фенотипа ИБС обусловлен большим количеством генов, вовлеченных в патогенез. Из 40000 генов, представленных в геноме человека, более половины (>25000) лежат в основе функционирования сердечно-сосудистой системы. Гены, детерминирующие физиологический признак и вследствие полиморфизма которых может возрасти риск заболевания, называют генами-кандидатами. К ним относят гены ионных каналов, эндотелинов, каллекреинкининового пути, молекул адгезии, факторов роста и гормонов, тромбосанов, простагландинов, гены ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтетазы, аполипопротеинови ферментов метаболизма липидов.

Основным белком, участвующим в метаболизме липидов и обеспечивающим обратный транспорт ХС, является БПЭХ, который осуществляет перенос ЭХ от ХС ЛВП к атерогенным ЛП (ХС ЛПП, ХС ЛОНП, ХС ЛНП), что ведет к снижению уровня ХС ЛВП. В то же время происходит обратный перенос ТГ в направлении от ХС ЛНП, ХС ЛОНП к ХС ЛВП.

БПЭХ, как участник липидного обмена, обладает двойственной функцией и может проявлять как анти-, так и проатерогенные свойства. Во-первых, проатерогенные свойства БПЭХ выражаются в снижении переноса ЭХ от ХС

ЛВП к печеночному рецептору B1 (SR-B1) по прямому пути обратного транспорта холестерина (reversecholesteroltransport – RST), и в увеличении тока ЭХ через атерогенные ХС ЛОНП, ХС ЛПП и ХС ЛНП. Таким образом, эти частицы переносят большее количество ЭХ, что, потенциально, приводит к увеличению содержания ХС в периферических тканях и артериальной стенке. Во-вторых, при постпрандиальной гипертриглицеридемии активируется перенос ТГ от ХС ЛОНП к ХС ЛВП, что ведет к образованию обогащенных ТГ ХС ЛВП с последующей редукцией их размера и интенсивной экскрецией почками. Тем не менее, БПЭХ может проявлять антиатерогенные свойства, т.к. содействует передачи ЭХ к печени через не прямой путь RST, осуществляемый преимущественно через активацию печеночного ХС ЛНП-рецептора. Направленность и степень влияния БПЭХ на липидный обмен зависят не только от корригируемых факторов, таких как, например, концентрация свободных жирных кислот, образованных в результате гидролиза пищевых ТГ, но и генетически детерминированы.

Ген, БПЭХ (СЕТР), клонированный Drayna, D. и Lawn, R. M (1987), локализуется на 16 хромосоме (16q21), включает 16 экзонов и 15 интронов. Крупномасштабные геномные исследования обнаружили более значимую корреляцию между полиморфизмами гена СЕТР и концентрацией ХС ЛВП, чем среди других локусов. Одним из частых аллельных вариантов гена СЕТР является замена гуанина (G) на аденин (A) в положении 279 интрона 1 – TaqIB (rs708272) полиморфизм. Часто встречающийся аллель G (наличие сайта рестрикции – «B1») связан с более высокой активностью СЕТР в сравнении с редким Ааллелем (отсутствие сайта рестрикции – «B2»). Носительство редкого мутантного Ааллеля ведет к снижению активности СЕТР, что проявляется в повышении уровня ХС ЛВП, и, потенциально, рассматривается как антиатерогенное влияние. Так, генотип АА полиморфизма TaqIB гена СЕТР ассоциирован с высоким уровнем ХС ЛВП и более благоприятным липидным профилем в европеоидной популяции Западной Сибири. Z. Wu и Y. Lou (2014) провели мета-анализ исследований, изучавших влияние полиморфизма TaqIB гена СЕТР на риск сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов, страдающих ИБС, и завершившихся к июню 2013 года. Сорок семь исследований, из них 6 проспективных и 41 ретроспективных, с общим объемом более 50 000 человек из европейских и азиатских стран были включены в мета-анализ. При оценке связи между полиморфизмом TaqIB и риском СССР для каждого исследования использовались тестирование генетических моделей. В

целом носительство В2 аллеля продемонстрировало статистически значимое снижение риска ССС в сравнении с В1 аллелем (доминантная модель: $P < 0.0001$ отношение шансов (ОШ) = 0.85, 95% доверительный интервал (ДИ): 0.79– 0.91). Regielietal. (2008) продемонстрировали зависимость между носительством аллеля В2 и низкой эффективностью гиполипидемической терапии статинами у пациентов, страдающих ИБС. В то же время, PilloisXetal. (2009) в своем исследовании показали зависимость между носительством генотипа В2В2 у пациентов, не получавших статины, и частотой сердечно-сосудистой смерти в результате перенесенного острого коронарного синдрома. Авторы предположили, что лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы может влиять на частоту смертельных событий у пациентов с ИБС в зависимости от генотипа. Несмотря на ряд положительных результатов, в исследованиях с использованием в качестве конечных точек оценку не только динамики показателей липидного обмена, но и диаметр просвета коронарных артерий, влияние генотипа TaqIB на эффективность терапии статинами остается спорным.

Не менее важным среди возможных генов-кандидатов в развитии ИБС является ген липопротеинлипазы (LPL). Активность фермента ЛПЛ направлена на расщепление ядра ХС ЛОНП за счет гидролиза ТГ и, как следствие их превращение в ХС ЛНП через стадию липопротеидов промежуточной плотности (ХС ЛПП). С другой стороны, гидролиз ХС ЛОНП и ХМ, ведет к передаче ТГ к ХС ЛВП, что увеличивает содержание последних. Кроме гидролитической активности, ЛПЛ связывает ЛП, что приводит к их фиксации в пределах сосудистой стенки и облегчает транспорт холестерина к тканям. Кроме того, молекулы ЛПЛ могут функционировать в качестве лигандов к рецепторам ЛП, облегчая их поглощение.

Ген LPL занимает 21.3 участок короткого плеча 8 хромосомы (8p22) содержит 10 экзонов. Одним из частых вариантов гена LPL является замена гуанина (G) на тимин (T) в положении 495 интрона 8, изменяющая сайт узнавания рестриктазой HindIII, так называемый HindIII (rs320) полиморфизм, влияющий на активность фермента. Часто встречающийся аллель G (наличие сайта рестрикции – «H +») связан с более низкой активностью ЛПЛ в сравнении с редким аллелем (отсутствие сайта рестрикции – «H-»). Носительство T аллеля ассоциировано со снижением базального уровня ТГ и повышением уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) за счет большей активности ЛПЛ, что ассоциируется с меньшим риском развития ИБС. Эта

закономерность подтверждена неоднократно в исследованиях, однако влияние генотипа на эффективность гиполипидемической терапии различными классами препаратов, в том числе статинами, как препаратами выбора, изучено недостаточно. Во-первых, проведено небольшое количество проспективных исследований с целью определения генотипов, ассоциированных с измененным лекарственным ответом при применении статинов. Так, Javorský M.etal. (2007) выявили статистически значимое взаимодействие между полиморфизмом HindIII гена LPL и эффективностью лечения статинами. Тем не менее, влияние этого взаимодействия оказалось слабым в сравнении с эффектом «негенетических» факторов (пол, наличие сахарного диабета в анамнезе). Во-вторых, изучались статины первых поколений, такие как симвастатин, правастатин, аторвастатин.

Таким образом, участие ЛПЛ в процессах липидного обмена является многофункциональным и неоднозначным, может быть, как атерогенным, так и антиатерогенным, что зависит от полиморфных вариантов гена LPL, и определяющего преобладающее направление тех или иных процессов, а также резистентность к коррекции нарушений липидного обмена, гиполипидемической терапии, в частности.

Помимо этого, индивидуальную вариабельность лекарственного ответа при гиполипидемической терапии обуславливает ген, ответственный за продукцию NO-синтетазы (eNOS). NO синтезируется группой ферментов, включающей три изоформы, а именно нейрональную NO-синтетазу (nNOS или NOS1), адаптивную NO-синтетазу (iNOS или NOS2), и эндотелиальную NO-синтетазу (eNOS или NOS3). Нейрональная и эндотелиальная NO-синтетазы проявляют функциональную активность при субклеточной локализации в условиях нормального функционирования эндотелия, в то время как экспрессия адаптивной NO-синтетазы увеличивается в условиях оксидантного стресса.

Эндотелиальная NO-синтетаза продуцирует NO в результате конверсии L-аргинина в L-цитруллин, что предполагает вовлечение никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) в качестве кофермента реакции. NO, как релаксирующий фактор эндотелиального происхождения, заслуживает особого внимания в этиологии ИБС. В норме NO постоянно высвобождается в незначительном количестве для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации. Дисбаланс в работе эндотелиальных клеток приводит к снижению продукции релаксирующих эндотелиальных факторов, а

уровень образования сосудосуживающих факторов сохраняется или повышается, то есть возникает состояние, определяемое как дисфункция эндотелия, один из пусковых механизмов развития атеросклероза и атеротромбоза. На фоне этих процессов в сосудистой стенке и просвете сосуда происходит окисление ХС ЛНП и еще большая стимуляция ими синтеза вазоконстрикторов, которые действуют на гладкомышечные клетки, вызывая их сокращение, что ведет к дальнейшему нарастанию оксидантного стресса и, в конечном счете, приводит к угнетению функций эндотелиальной NO-синтетазы.

Изменение эндотелиальной NO-продукции связано не только с различными патологическими состояниями, в первую очередь с эндотелиальной дисфункцией (ЭД), но может быть и обусловлено наличием генетических вариантов гена, ответственного за синтез NO, через экспрессию фермента, и приводить к развитию ЭД в конечном итоге за счет системной гипертензии, повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, развитию тромбозов и атеросклероза.

Ген eNOS, клонированный Marsden P. A. et al. (1993), занимает 35-36 участки в длинном плече 7 хромосомы (7q35-36), содержит 26 экзонов. Одним из наиболее частых полиморфизмов этого гена является -786T / C (rs2070744). Cattaruzza et al. (2004) исследовали влияние -786T / C полиморфизма на функциональную активность eNOS. Авторы обнаружили, что CC генотип был связан с дефицитом экспрессии NOS, и как следствие с дезадаптацией NO-опосредованной вазомоторной функции. Мета-анализ исследований, проведенный Casas et al., (2006), о роли аллельных вариантов eNOS в этиопатогенезе ИБС показал ОШ равное 1,17 (95% ДИ: 1,07, 1,28) для -786T / C полиморфизма. Крупномасштабные геномные исследования до сих пор не подтверждают роль гена в патогенезе ИБС, в то время как результаты на небольших выборках продолжают демонстрировать связь между аллельными вариантами eNOS, риском развития ИБС и индивидуальной чувствительностью к гиполипидемической терапии. Так, одним из проявлений плеiotропных свойств статинов является повышение активности eNOS и увеличение продукции NO. По данным Abe K et al. (2005) флувастатин увеличивает уровень мРНК eNOS путем повышения как транскрипционной активности, так и стабильности мРНК у пациентов с -786C / C генотипом, что связано с уменьшением экспрессии гена, кодирующего репликативный белок A (RPA1). Nagasaki S et al. (2006) изучали влияние полиморфизма на проявление плеiotропных эффектов статинами по уровню маркеров NO в плазме у

здоровых людей, принимавших плацебо 14 дней, а затем аторвастатин 10мг/сутки 14 дней. Аторвастатин снижал концентрацию ХС независимо от генотипа, но концентрация нитритов цельной крови значительно возросла после приема аторвастатина только у субъектов с генотипом CC, но не с TT. Основываясь на этих результатах, авторы предположили, что полиморфизм T-786C способен модулировать влияние аторвастатина на биодоступность оксида азота и CPO. По тому же дизайну Souza-CostaDCSetal. (2007) исследовали влияние T-786C полиморфизма гена eNOS на выраженность плейотропных противовоспалительных эффектов при приеме аторвастатина. Статистической значимости достигло снижение концентрации воспалительных маркеров (молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, sP-селектина и матриксной металлопротеазы 9) у пациентов с генотипом CC, но не с TT. Проведенные исследования имеют ряд ограничений: относительно малый объем (30), включение в исследование только здоровых лиц, короткий срок приема статина (14 дней), использование лишь одного представителя из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, влияние полиморфизма T-786C гена eNOS на гиполипидемическую терапию нуждается в подтверждении для пациентов, страдающих ИБС в рамках проспективного исследования.

Так, в проспективном популяционном когортном Роттердамском исследовании статистически значимое влияние на гиполипидемическую терапию ZeeAHMaitland-vanderetal. (2004) обнаружили в отношении полиморфизма гена, кодирующего АПФ (ACE). Резистентность к проводимой гиполипидемической терапии статинами у мужчин с генотипом DD послужило началом для интенсивного изучения функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая отвечает за регуляцию тонуса кровеносных сосудов, поддержание водно-солевого гомеостаза, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов.

ACE был клонирован Ehlersetal. (1989), занимает участок 23.3 длинного плеча 17 хромосомы (17q23.3). Инсерционно-делеционный полиморфизм ACE связан с инсерцией (I) или делецией (D) Alu-повтора размером 287 п. н. в интроне 16, ассоциирован с повышенным уровнем АПФ в плазме крови и развитием ИБС. У пациентов с делеционным генотипом DD уровень фермента в плазме крови в 2 раза выше, чем у пациентов с генотипом II, а пациенты с генотипом ID имеют промежуточный уровень фермента. Показано, что генотип DDACE является потенциальным фактором риска для развития атеросклероза каротидных артерий с формированием гемодинамически значимых стенозов.

Генетический полиморфизм лежит не только в основе патофизиологии заболеваний, но и может оказывать влияние на эффективность терапии за счет модификации метаболизма, всасывания, экскреции, изменения структуры и функции рецепторов, на которые воздействуют лекарства, в том числе статины, как препараты выбора при коррекции нарушений липидного обмена, причины развития атеросклероза.

Bray P. F. et al (2001) в исследовании случай-контроль 486 пациентов показали, что терапевтический эффект правастатина связан не только с полиморфизмом ACE. Кроме того, Marian A. J. et al (2000) получили результаты о большей эффективности использования флувастатина (снижение уровня ХС ЛНП и риска прогрессирования ИБС) у пациентов с генотипом DD. Однако, мета-анализ, проведенный G. Kitsios и E. Zintzaras (2009), показал, что у пациентов с генотипом DD на фоне приема статинов обнаружен регресс атеросклеротической бляшки по данным ангиографического исследования, что, возможно, связано с большим снижением уровня ХС ЛНП. Таким образом, результаты проведенных за прошедшее десятилетие исследований противоречивы и включают анализ единичных препаратов группы ГМГ-КоА-редуктазы. Данные об эффективности розувастатина у пациентов, страдающих ИБС с атерогенными гиперлипидемиями, с учетом аллельных вариантов (I/D) ACE, в мировой литературе отсутствуют. Вопрос о влиянии инсерционно-делеционного полиморфизма ACE, на эффективность проводимого гиполипидемического вмешательства требует дальнейшего расширенного изучения.

Заключение:

1. Проводимые в мире экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования убедительно свидетельствуют о том, что атерогенным ГЛП принадлежит одна из ведущих роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса.

2. Не вызывает сомнения необходимость фармакологической коррекции ГЛП в целях профилактики прогрессирования атеросклероза и его клинических проявлений с учетом индивидуальных особенностей организма.

3. Оптимизация фармакотерапии нарушений в липид-транспортной системе, несомненно, должна осуществляться с учетом фармакогенетических аспектов. Именно законы персонализированной медицины лежат в основе индивидуального подхода к лечению ГЛП у больных ИБС с учетом

особенностей генетических факторов, что и явилось предметом настоящего исследования.

1. Вершинин, А.А. Клиническое течение ишемической болезни сердца и постинфарктное ремоделирование у больных с различными генотипами гена ангиотензин-превращающего фермента / Вершинин А.А., Мелентьев И.А., Малыгина Н.А. и др // Вестник РГМУ. — 2006. — № 3(50). — С. 9–15.
2. Корнева, В.А. Клиническое значение генетического полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента и аполипопротеина еКлинико-лабораторный консилиум. — 2010. - № 2–3 (33–34). — С. 51-56.
3. Королева О.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к статинам // Кардиология. — 2005. — № 5. — С. 60–70.
4. Шахтштейнер Е.В. Полиморфизм гена СЕТР в европеоидной популяции Западной Сибири и группах, контрастных по уровню общего холестерина сыворотки / Шахтштейнер Е.В. Куликов И.В. Максимов В.Н. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2014. — №3.- С. 343-347.
5. Abdel-Aziz A. Angiotensin-1 converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism in Egyptian patients with coronary artery disease / Abdel-Aziz A, Elsaid A, Elmougy R [et al] // International Journal of Biochemistry Research & Review. — 2012. — 2. — P. 106–199.
6. Aulchenko YS. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts / Aulchenko YS, Ripatti S, Lindqvist I, Boomsma D. [et al.] // Nat Genet. — 2009. — 41 (1). — P. 47–55.
7. Azza K. Amer. Hindiii Polymorphism of Lipoprotein Lipase Gene and its Contribution to Coronary Artery Disease in Egyptians / Azza K. Amer, Manal S.Z. Moustapha, Mehry S. EL-Sobky [et al.] // Australian Journal of Basic and Applied Sciences. — 2010. — 4(12). — P. 6641-6646.
8. Bray PF. The platelet Pl (A2) and angiotensin-converting enzyme (ACE) D allele polymorphisms and the risk of recurrent events after acute myocardial infarction / Bray PF, Cannon CP, Goldschmidt-Clermont P [et al] // Am J Cardiol. — 2001. — 88. — P. 347–352.
9. Drayna, D., Lawn, R. M. Multiple RFLPs at the human cholesteryl ester transfer protein (CETP) locus // Nucleic Acids Res. — 1987. — 15 (11). — P. 4698.
10. Dullaart RP, Sluiter WJ. Common variation in the CETP gene and the implications for cardiovascular disease and its treatment: an updated analysis // Pharmacogenomics. — 2008. — 9(6). — P. 747–63
11. Hewinga, B. Rationale for cholesteryl ester transfer protein inhibition / B. Hewinga, E.A. Fisher // Curr. Opin. Lipidol. — 2012. — Vol. 23, N 4. — P. 372-376.
12. Javorský M. Lipoprotein lipase HindIII polymorphism influences HDL-cholesterol levels instatin-treated patients with coronary artery disease / Javorský M, Gasperíková D, Ukropec J, Sedláková B, Riečanský I [et al.] // Wien Klin Wochenschr. — 2007. — 119(15-16). — P. 476-82.

13. Kathiresan S. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia / Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, Demissie S [et al.] // Nat Genet 2009. – 41 (1). – P. 56–65.
14. Marian AJ. Interactions between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin: the Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study / Marian AJ, Safavi F, Ferlic L [et al.] // J Am CollCardiol. – 2000. – 35(1). – P. 89–95.
15. Rebhi, L. Six lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid profile and coronary stenosis in a Tunisian population / Rebhi L, Kchok K, Omezzine A [et al] / Molecular Biology. – 2012. – 39. – P. 9893–9901.
16. Vecoli C. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms in Cardiovascular Disease // Vitamins & Hormones. – 2014. – Vol. 96. – P. 387-406.
17. Wu, Z. Association of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene polymorphism, high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary artery disease: a meta-analysis using a Mendelian randomization approach / Z. Wu, Y. Lou, X. Qiu, Y. Liu [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2014. – 15. – P. 118-135.