

## Дайджест

# Международного Сателлитного Симпозиума «Липопротеид(а) – от теории к практике» 84–го Конгресса Европейского общества Атеросклероза, посвященный проблемам изучения липопротеида(а)

**О. И. Афанасьева, М. В. Ежов**

27–28 мая 2016 года в городе Инсбрук (Австрия) состоялся Сателлитный симпозиум 84-го Конгресса Европейского Общества Атеросклероза, посвященный проблемам изучения липопротеида(а) [Лп(а)]. Такой симпозиум был организован впервые и собрал большое количество экспертов, многие годы работающих в этой области. Лп(а) привлекает внимание исследователей уже более 50 лет за счет высокой связи с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, при отсутствии ясности в понимании физиологической роли данной частицы.

### Digest

**International Satellite Symposium «lipoprotein (a) – from theory to practice» 84 th Congress of the European Atherosclerosis Society, dedicated to the problems of the study of lipoprotein (a)**

**OI Afanasyev, MV Yezhov**

27–28 May 2016 in Innsbruck (Austria) held Satellite Symposium of the 84th Congress of the European Atherosclerosis Society, dedicated to the problems of the study of lipoprotein (a) [Lp (a)]. This symposium was organized for the first time and gathered a large number of experts, many years working in this field. Lp (a) has been studied for more than 50 years due to the high regard with atherosclerosis and cardiovascular diseases, in the absence of clarity in the understanding of the physiological role of these particles.

Лп(а) представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, состоящий из частицы, подобной липопротеидам низкой плотности (ЛНП-подобной частицы), и высоко-гликозилированного белка – апобелка(а) [апо(а)]. В силу ряда своих физико-химических свойств апо(а) является уникальным: во-первых, по своей структуре и первичной последовательности, он обладает высокой гомологией с плазминогеном, и состоит из крингл-доменов, характерных для факторов свертывания крови – плазминогена, протромбина, урокиназы и активаторов плазминогена тканевого типа; во-вторых, это один из самых полиморфных белков плазмы

крови, представленный более чем 40 изоформами; в-третьих, его уровень на 80% контролируется генетически.

### Фундаментальные исследования

Симпозиум был открыт лекцией профессора G. Utermann (Австрия), впервые показавшего в 1988 году высокий полиморфизм апо(а) и генетическую детерминированность его наследования. Научным коллективом, возглавляемым G. Utermann, было продемонстрировано, что количество повторов IV крингла апо(а) на 15–70% определяет варибель-

ность концентрации Лп(а) в различных этнических популяциях.

В разделе фундаментальных исследований было представлено много докладов, посвященных генетике, полиморфизму апо(а), метаболизму Лп(а), однако следует отметить, что данные противоречивы и недостаточны для того, чтобы внедрить их в клиническую практику.

Причинную связь повышенной концентрации Лп(а), равно как и вариабельности апо(а), с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза в настоящее время можно считать доказанной на основании исследований с использованием менделевской рандомизации. По мнению F. Kronenberg (Австрия), вполне достаточным на современном этапе исследований может оказаться аккуратное определение концентрации Лп(а), но не описанных ранее однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs10455872 и rs 3798220, поскольку они присутствуют только у 53% людей с низкомолекулярными фенотипами апо(а).

Однако при определении Лп(а) необходимо помнить, что необычайный полиморфизм апо(а) оказывает серьезное воздействие и значительно усложняет разработку методов иммунохимического измерения Лп(а). Используемые в настоящее время во многих лабораториях клинической биохимии различные методы количественного определения Лп(а), по данным H.Scharnagl (Австрия), к сожалению, не позволяют получать результаты, обладающие необходимой точностью и воспроизводимостью, максимально варьируя в различных диапазонах концентрации Лп(а). Результаты, представленные H.Scharnagl, F.Kronenberg (Австрия), S.Marcovina (США) и последующее их обсуждение, свидетельствуют о необходимости создания широкодоступного стандартизованного калибровочного раствора, равно как и стандартизации методов количественного определения Лп(а). Работа в этом направлении ведется уже более 15 лет группой ученых в США и позволила определить методические подходы, позволяющие максимально нейтрализовать влияние высокой гетерогенности Лп(а) на результаты его определения. Выражение полученной концентрации в молярном эквиваленте – т.е. в количестве частиц (нмоль/л) должно заменить исторически используемое выражение концентрации Лп(а) в единицах массы частицы (мг/дл). Однако, по мнению F.Kronenberg, прямой пересчет концентрации Лп(а) из мг/дл в нмоль/л практически мало применим.

Ранее было показано, что SNP вариант rs3798220, представляющий собой точечную замену в протеазном домене апо(а) Ile4399Met, связан с повышенной концентрацией Лп(а) и развитием ИМ, а также с более высоким уровнем окисленных фосфолипидов. M.Koschinsky (Канада) в исследованиях *in vitro* с использованием рекомбинантных вариантов апо(а) показала, что наличие данного полиморфизма не влияет на скорость секреции

апо(а), но значительно повышает сродство апо(а) к фибрину, в полтора раза увеличивая скорость коагуляции и время фибринолиза. Работа, представленная M.Sharma из Новой Зеландии, посвящена изучению возможных путей катаболизма Лп(а), поскольку вопрос о рецепторах, задействованных в данном процессе остается открытым. Интернализация Лп(а) гепатоцитами человека клеточной линии HepG2 достигает максимума через 2 часа и происходит не через лизосомы, а через эндосомы – мембранные внутриклеточные органеллы – и аппарат Гольджи. В опытах *in vitro* с клетками первичных фибробластов и клеточной линии HAP1 в присутствии Лп(а) было обнаружено, что интернализация Лп(а) и свободного апо(а) происходит через Ca-зависимый рецептор плазминогена PLG-RKT, но не через ЛНП-рецептор.

Несколько докладов было посвящено Лп(а) как возможному переносчику окисленных фосфолипидов, что может являться причиной его высокой атерогенности. Согласно данным, обобщенным в докладе J.Witztum (США), окисленные фосфолипиды, распознающиеся природными IgM-антителами E06, присутствуют на различных типах апоптотических клеток и пораженных тканях, при таких заболеваниях как атеросклероз, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, вирусное воспаление легких и т.д. В опытах на трансгенных мышах было показано, что одноцепочечные рекомбинантные антитела scE06 способны значительно (на 57% и 34% за 4 и 7 месяцев наблюдений) уменьшать развитие атеросклеротических повреждений и зону некроза, а также кальцификацию аортального клапана. В работах S.Bekkering, S.Verweij и др. (Голландия) было показано, что моноциты у пациентов с высоким уровнем Лп(а) демонстрируют повышенный провоспалительный ответ по сравнению с лицами с нормальным уровнем Лп(а). В исследовании *in vivo* с использованием позитронно-эмиссионной томографии у тех же пациентов было показано, что у лиц с повышенной концентрацией Лп(а) процессы воспаления в сосудистой стенке более выражены за счет более высокого накопления моноцитов в артериальной стенке. Таким образом, Лп(а), по-видимому, может увеличивать активацию моноцитов, повышать их адгезию и миграцию через эндотелий, усиливать продукцию провоспалительных цитокинов, тем самым усиливать провоспалительную активность и аккумуляцию моноцитов в сосудистой стенке.

Интересными были выступления, связанные с механизмами действия новых поколений липотропных препаратов, способных оказывать влияние на концентрацию Лп(а). В исследовании *in vitro*, представленной G.Lambert (Франция), с человеческими фибробластами и гепатоцитами с использованием моноклональных антител к PCSK9 было показано, что в отличие от ЛНП захват частицы Лп(а) клетками фибробластов человека происхо-

дит даже при отсутствии функционально-активных ЛНП-рецепторов и не изменяется в присутствии PCSK9 или аутоантител к нему. Однако, обнаружилось, что энзим PCSK9 способен оказывать влияние на секрецию апо(a) первичной культурой гепатоцитов человека, причем этот процесс блокировался моноклональными антителами к PCSK9. Сравнительное исследование влияния анацетрапиба, мипомирсена и алирокумаба на метаболизм Лп(a) у людей было представлено H.Ginsberg с соавторами из Колумбийского университета (США): анацетрапиб приводил к снижению концентрации циркулирующего Лп(a) на 30% за счет уменьшения скорости продукции Лп(a), тогда как мипомирсен и алирокумаб достоверно увеличивали скорость катаболизма на 27% и 25%, соответственно, не оказывая значимого влияния на продукцию Лп(a). Однако, подобное исследование с эволокумабом, представленное H.Barrett (Австралия) демонстрировало уменьшение концентрации Лп(a) на 40% за счет снижения скорости продукции апо(a), но не скорости катаболизма Лп(a). J. Van Capelleveen (Голландия) представил новые данные, что уменьшение уровня Лп(a) на  $68 \pm 17\%$  при применении у 17 человек антисмыслового олигонуклеотида к апо(a) IONIS-APO(A)-LRx ассоциируется со снижением провоспалительного фенотипа циркулирующих моноцитов.

### Клинические исследования

V. Nordestgaard с коллегами (Дания) являются лидерами в области крупных эпидемиологических исследований последних лет, A. Langsted представила новые с участием 46200 человек данные Copenhagen General Population Study. При постановке определенного/возможного/вероятного диагноза семейной гиперхолестеринемии (СГХС) по Голландским критериям и уровне Лп(a)  $> 50$  мг/дл риск инфаркта миокарда равен 5,3 (95% ДИ 3,6–7,6), при СГХС и уровне Лп(a)  $< 50$  мг/дл – 3,2 (2,5–4,1), при уровне Лп(a)  $> 50$  мг/дл и отсутствии СГХС – 1,4 (1,1–1,7) в сравнении с лицами без СГХС и Лп(a)  $< 50$  мг/дл. Авторы делают вывод, что одна четверть из всех клинически диагностированных случаев СГХС, связана с высоким уровнем Лп(a), который, в свою очередь, вносит существенный вклад в высокий риск развития инфаркта миокарда у больных СГХС. Эти же авторы, но в исследовании с участием 103 083 человек, показали, что наличие мутации PCSK9 R46L типа loss-of-function ассоциируется с более низкими значениями Лп(a) и холестерина ЛНП, снижением риска аортального стеноза и инфаркта миокарда на 36% и 23%, соответственно.

E.Sticchi (Италия) представила данные по изучению полиморфизма гена LPA и количества повторов крингла KIV-2 у 516 больных с венозными тромбозами. Низкомолекулярный фенотип апо(a) (малое количество повторов крингла KIV-2)

являются предикторами венозных тромбозов.

G.Pare (Канада) представил обновленные данные исследования INTERHEART в семи этнических популяциях (более 6000 человек в основной и контрольной группах), установлена связь повышенной концентрации Лп(a) с инфарктом миокарда (отношение шансов 1,5 (1,3–1,7)  $p < 0,001$ ), независимо от таких факторов риска как сахарный диабет, курение, гипертония и соотношение апоВ/апоА.

E.Stroes (Голландия) продемонстрировал результаты мета-анализа нескольких крупных недавних исследований с общим числом участников более 22000 человек, доказавшего, что концентрация Лп(a) свыше 50 мг/дл достоверно определяет 1,5-кратный резидуальный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Для улучшения первичной и вторичной профилактики необходимо определять уровень Лп(a) у отдельных категорий пациентов (с наследственным анамнезом ИБС, повторными коронарными событиями, проводить каскадный семейный скрининг, подобно тому, как это делается для пациентов с СГХС).

Россия была представлена одним устным и 5 постерными докладами. В своем выступлении М.В. Ежов представил данные 20-летних исследований, выполненных в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе, доказывающих связь уровня Лп(a) с ранними и отдаленными сердечно-сосудистыми осложнениями после операции коронарного шунтирования и возможность снижения риска поражения венозных анастомозов при проведении терапевтического афереза в течение первого года после оперативного лечения. Кроме того, были представлены материалы собственных исследований по взаимосвязи низкомолекулярных фенотипов апо(a), аутоантител к Лп(a), субпопуляций Т-клеток с развитием атеросклероза, воздействию карбоксильной модификации Лп(a) на его способность к окислению, влиянию повышенной концентрации Лп(a) на количественное определение подфракций липопротеидов, влиянию специфического Лп(a) афереза на регрессию коронарного атеросклероза.

Заключая, можно сказать, что мировая наука о Лп(a) находится сейчас на подъеме. Это связано с: 1) накопленными данными геномных, эпидемиологических исследований, доказывающих причинную связь Лп(a) с атеросклерозом, 2) интригующими данными о нормальной и патологической роли Лп(a) в организме человека, 3) новыми возможностями по снижению концентрации Лп(a), 4) перспективой интервенционных исследований, способных доказать пользу от уменьшения уровня Лп(a) для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.