

УДК 577.115.115:616.13

## **Липопротеид (а) и атерогенез: молекулярно-клеточные взаимодействия**

**Чернышов В. А.<sup>1</sup>, Ермакович И. И.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>ООО «Медицинский центр здоровья», г. Харьков, Украина

---

**Резюме.** Обзор посвящен актуальной проблеме клинической липидологии, в частности липопротеиду (а) (ЛП(а)), который является независимым проатерогенным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) уже при концентрации в крови, превышающей 30 мг/дл. В отличие от других липопротеидов, уровень ЛП(а) находится под сильным генетическим контролем, что, возможно, обуславливает связь повышенных концентраций ЛП(а) с ранним развитием атеросклероза. Содержание ЛП(а) в кровотоке может влиять на точность определения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), в связи с чем в обзоре даны рекомендации по вычислению концентрации ХС ЛПНП с учетом содержания ЛП(а) в крови.

В настоящее время не существует эффективных медикаментозных методов снижения повышенных уровней ЛП(а) в крови. Сегодня основной акцент

сделан на коррекцию выявленных у пациента ФР ССЗ и в первую очередь на агрессивное снижение концентрации ХС ЛПНП. Снижение уровня ЛП(а), вероятно, может быть полезным и целесообразным у больных с документированным коронарным атеросклерозом.

Поскольку ЛП(а) обладает широким спектром негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, важным является изучение механизмов участия этого липопротеида в патогенезе кардиоваскулярной патологии. В настоящем обзоре обсуждается участие ЛП(а) в активации рецепторов на клеточной поверхности и сигнальных механизмах, включающих модуляцию тромбоцитарной агрегации, снижение фибринолиза, вовлечение воспалительных клеток и индукцию сосудистого ремоделирования. Подчеркивается, что обсуждение этих механизмов является важным для идентификации соответствующих целей как краткосрочных, так и долгосрочных терапевтических вмешательств.

При написании обзора использованы публикации 2001–2014 гг., полученные поисковым методом во всемирной сети Internet, переводы статей из англоязычных научных медицинских журналов.

**Ключевые слова:** липопротеид (а), коагуляция, воспаление, гладкомышечные клетки, эндотелий, адгезия, сосудистое ремоделирование.

---

В 1963 г. норвежский ученый К. Berg, занимаясь изучением антигенов плазмы крови человека с помощью иммунологических методов, обнаружил

лиipoproteид (а) (ЛП(а)) как новый антиген плазмы крови. Однако только с 80-х годов прошлого столетия стало известно о влиянии ЛП(а) на кардиоваскулярный риск (КВР), когда было опубликовано несколько работ, в которых была выявлена связь концентрации ЛП(а) с повышенным риском развития инфаркта миокарда (ИМ) [30]. ЛП(а) похож по физико-химическим свойствам на липопропротеиды низкой плотности (ЛПНП) за счет наличия в своем составе холестерина (ХС) и его эфиров (до 30–45 % от общей массы молекулы) и одной молекулы аполиipoproteида В-100 (АпоВ-100) – ключевого структурного компонента атерогенных ЛПНП. Белковая фракция ЛП(а), кроме молекулы АпоВ-100, дополнительно содержит одну молекулу аполиipoproteида (а) (апо(а)), которая связана с АпоВ-100 ковалентной дисульфидной связью, образуя комплекс апо(а)–АпоВ-100. Присутствие апо(а) в частице ЛП(а) обеспечивает принципиальное отличие последней от ЛПНП. Уникальность белка апо(а) состоит в том, что он не обнаруживается ни в одном из классов липопропротеидов и имеет высокую степень гомологии (до 90 %) с молекулой плазминогена, что может обуславливать вовлечение молекулы ЛП(а) не только в атеро-, но и в тромбогенез. Ген, ответственный за синтез белка апо(а), локализован в длинном плече 6-й хромосомы человека рядом с геном плазминогена [51]. Клиническое значение ЛП(а) состоит в том, что его уровень  $\geq 30$  мг/дл, регистрируемый у 25–40 % больных ишемической болезнью сердца (ИБС), считается пороговым, так как при более высоком уровне резко возрастает риск сердечно-сосудистых событий [2, 28, 35].

В целом считается, что повышенное содержание ЛП(а) в крови  $\geq 30$  мг/дл является независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У лиц с низким уровнем ХС ЛПНП повышенный уровень ЛП(а) ( $\geq 30$  мг/дл) также связан с увеличением риска возникновения ИМ [1, 3, 34]. Повышенный уровень ЛП(а) может влиять на истинное содержание ХС ЛПНП в крови. Еще 20 лет назад К. М. Li и соавт. обратили внимание на то, что при уровне ЛП(а) менее 30 мг/дл разность между истинным значением уровня ХС ЛПНП и определяемым по формуле D. S. Friedewald составляет 4,5 %, при уровне ЛП(а) от 30 до 60 мг/дл – 8,5 %, а при уровне более 60 мг/дл – 21,4 %. Учитывая эти данные и результаты собственных исследований, российские ученые М. В. Ежов и соавт. (1997) модифицировали формулу D. S. Friedewald для уровня ЛП(а)  $> 30$  мг/дл. В этом случае истинное содержание ХС ЛПНП (мг/дл) необходимо определять

по формуле  $ХС\ ЛПНП = ОХС - ХС\ ЛПВП - 0,2 \times ТГ - [0,3 \times ЛП(а)]$ , где ОХС – уровень общего холестерина, ХС ЛПВП – содержание холестерина липопротеидов высокой плотности и ТГ – концентрация триглицеридов [1]. Для перевода показателя ХС ЛПНП из мг/дл в ммоль/л следует воспользоваться коэффициентом 38,7:  $ХС\ ЛПНП\ (ммоль/л) = ХС\ ЛПНП\ (мг/дл) : 38,7$ .

По данным популяционных исследований, 25 % общей популяции составляют лица с содержанием ЛП(а) в плазме крови > 20 мг/дл, что повышает у них риск развития ССЗ вдвое. Уровень циркулирующего в крови ЛП(а) – дос таточно стабильная величина, на которую не влияют известные гиполипидемические препараты. Снизить содержание в циркулирующей крови ЛП(а) можно с помощью афереза плазмы, который является дорогостоящей и трудоемкой процедурой [22, 23].

И хотя молекула ЛП(а) структурно состоит из двух частей – липидного ядра, включающего комплекс ЛПНП/АпоВ-100, и уникального гликопротеида апо(а) – истинные физиологические функции частицы ЛП(а) до сих пор остаются неизвест-ными. Сегодня с большой вероятностью можно говорить о посреднической роли ЛП(а) в заживлении ран, что подтверждают данные иммуногистохимического анализа гистологических препаратов заживающих ран, дающих положительную окраску на апо(а)/АпоВ, во время инфильтрации заживающей ткани клетками иммунной системы, образования грануляций и инициации ревазуляризации. Установлено также, что целый ряд других белков, ассоциирующихся с ЛП(а), вовлекается в ответную реакцию тканей на повреждение и последующее заживле -ние раневой поверхности [55].

Несмотря на отсутствие данных о конкретной физиологической роли ЛП(а), его патофизиологическая роль как важного ФР ССЗ остается бесспорной. Циркулирующие уровни ЛП(а) мало изменяются под влиянием традиционной гиполипидемической терапии, поэтому важное терапевтическое значение могут иметь альтернативные подходы к устранению патофизиологических

эффектов, запускаемых ЛП(а) [20, 22, 26].

Настоящий обзор посвящен обсуждению именно патологического влияния ЛП(а) на сердечно-сосудистую систему, в частности обсуждению патофизиологических событий, запускаемых ЛП(а), которые включают в себя: коагуляционный каскад, воспалительные реакции, модуляцию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, взаимодействия эндотелиальных клеток (ЭК) с сосудистой стенкой.

## **ТРОМБОЗ**

Вслед за повреждением сосудистой стенки тромбоциты приходят в состояние активации, запуская процесс формирования тромба. Нити фибрина, укрепляющие сгусток, растворяясь с помощью пламина, разрушаются, минимизируя сосудистую окклюзию. В этих событиях ЛП(а) выступает в роли протромбогенного фактора, вмешивающегося на различных уровнях формирования кровяного сгустка, речь о которых пойдет ниже.

## **Агрегация тромбоцитов**

Тромбоциты активируются при контакте с коллагеном на поврежденной поверхности сосудистой стенки. В результате такой активации усиливается секреторная функция плотных гранул, стимулирующая активацию других тромбоцитов. Агрегация этих клеток крови происходит через связывание фибриногена с интегрином  $\alpha_{IIb}\beta_3$  на поверхности тромбоцитов, что дает начало формированию кровяного сгустка. ЛП(а) оказывает определенное влияние на активацию/агрегацию тромбоцитов, индуцированную различными агонистами, однако до сих пор не ясно, потенцирует или

ослабляет ЛП(а) подобные эффекты [12]. Доказательств влияния ЛП(а) на инициацию активации тромбоцитов недостаточно, хотя самостоятельно как ЛП(а), так и апо(а) могут промотировать этот эффект через гексапептид, образующийся при активации тромбиновых рецепторов на поверхности тромбоцитов. Более убедительно доказано непосредственное влияние ЛП(а) на агрегацию тромбоцитов. По данным ряда исследований, обнаружено самостоятельное усиливающее влияние ЛП(а) и апо(а) на агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой и гексапептидом. ЛП(а) и апо(а) не усиливают агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном и тромбином. Имеются данные о способности ЛП(а) подавлять агрегацию тромбоцитов, вызванную низкими концентрациями коллагена (4 мкг/мл), однако с увеличением концентрации последнего до 10 мкг/мл ингибирующее влияние ЛП(а) на агрегацию тромбоцитов исчезает. Сообщается также об ингибирующем действии ЛП(а) на агрегацию тромбоцитов, наблюдаемую под воздействием фактора активации тромбоцитов (ФАТ) [54]. В циркулирующей крови ЛП(а) обнаруживается в комплексе с ацетилгидролазой ФАТ. Установлено, что ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов наблюдается и в случае отщепления ацетилгидролазы ФАТ от молекулы ЛП(а), а это может свидетельствовать о двойном ингибирующем эффекте ЛП(а) на систему ФАТ. Вероятно, такое неоднозначное действие ЛП(а) на тромбоцитарную агрегацию зависит как от концентрации ФАТ, так и от взаимодействия с последним и тромбоцитами составляющих молекулы ЛП(а) – апо(а) и АпоВ-100/ЛПНП [46]. Например, удаление из молекулы ЛП(а) апо(а) еще в большей степени подавляет агрегацию тромбоцитов, вызванную ФАТ [54].

Дезагрегационные эффекты ЛП(а) могут опосредоваться через его взаимодействие с интегрином  $\alpha_{IIb}\beta_3$  на поверхности тромбоцитов. В норме соединение интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$  с фибриногеном стимулирует агрегацию тромбоцитов, в то время как молекула апо(а), соединяясь с фибриногеном, удаляет его от рецептора, устраняя взаимодействие фибриногена с интегрином  $\alpha_{IIb}\beta_3$

$\alpha_{IIb}\beta_3$

з

[54].

Финалом таких событий является подавление тромбоцитарной агрегации. Более того, необходимо помнить, что функциональные эффекты ЛП(а) могут зависеть от модификации его молекулы. Так, обнаружено подавление секреторной активности тромбоцитарных гранул при воздействии на тромбоциты частиц ЛП(а), модифицированных продуктами перекисного окисления липидов или их ацетилирования. Понятно, что взаимодействие ЛП(а) с тромбоцитами представляет собой сложный механизм, включающий баланс между связью-важущейся с клеткой субъединицей ЛП(а), модификацией ее белкового состава и фактором, стимулирующим агрегацию тромбоцитов [6, 54].

### Участие в тромбозе тканевого фактора

Тканевой фактор (ТФ) считается наиболее ранним и ключевым звеном системы коагуляции, активирующим тромбин [29]. Обработка моноцитов ЛП(а) или рекомбинантным апо(а) запускает сигнальный каскад и увеличивает вдвое продукцию и связывание с мембранами моноцитов ТФ в результате активации интегрин  $\alpha_v\beta_2$  и нуклеарного фактора карра В (NF $\kappa$ B) [45]. Однако активация ТФ изменяет видовую специфичность клеток, в то время как обработка ЭК из пуповины человека ЛП(а) не влияет на экспрессию ТФ. Известно, что тромбоциты экспрессируют ТФ, и поскольку эти клетки крови отвечают на взаимодействие с ЛП(а), представляет интерес изучение влияния ТФ на тромбоциты.

Кроме способности промотировать экспрессию ТФ в моноцитах, ЛП(а) может усиливать тромбоз путем дополнительного связывания с ингибитором ТФ с последующим подавлением его активности. И хотя обычно ингибитор ТФ демонстрирует тромботические свойства, в присутствии наномолекулярных концентраций ЛП(а) его активность может подавляться за счет взаимодействия с молекулой апо(а). Более того, как ингибитор ТФ, так и апо(а) локализуются в скоплениях ГМК в области

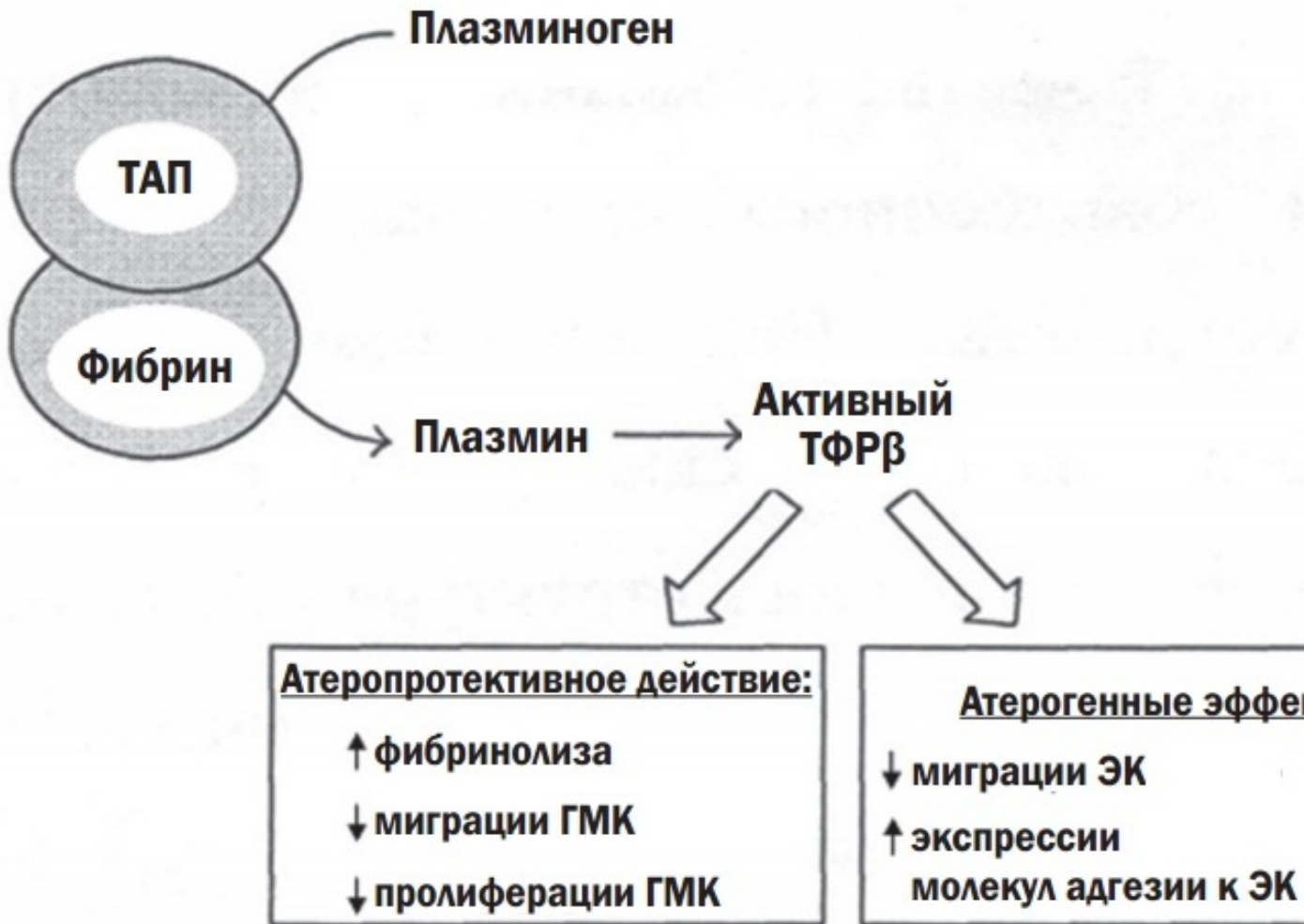
интимы атеросклеротических бляшек, что может свидетельствовать об их определенном функциональном значении.

### Нарушение активации плазминогена

Выше отмечалось, что первичная структура молекулы апо(а) имеет высокую степень гомологии (до 90 %) с молекулой плазминогена. Как известно, плазминоген имеет в своем составе домен сериновой протеазы и 5 различных участков (кринглей) полипептидной цепи (К1–К5). Апо(а) содержит участок сериновой протеазы, простую копию крингля 5 (оба примерно на 85 % гомологичны соответствующим участкам плазминогена), а также множество копий крингля 4. Крингли 1–3 и так называемый участок преактивации плазминогена в апо(а) отсутствуют, но сигнальная последовательность из 19 аминокислот идентична таковой плазминогена. На основании отличий в аминокислотной последовательности крингль 4 подразделяется на 10 различных типов, 9 из которых представлены одной копией, а количество повторов типа 2 варьирует от 3 до 40. Множество повторов типа 2 крингля 4 обуславливает полиморфизм апо(а) [2, 28].

Несмотря на структурную гомологию с плазминогеном, ЛП(а) может подавлять образование активного плазмина. Активация плазминогена происходит внеклеточным путем при участии тройного комплекса, состоящего из тканевого активатора плазминогена (ТАП), плазминогена и фибрина [41]. После активации активный плазмин диссоциирует из комплекса, он способен активировать трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ) и разрушать фибрин внутри кровяных сгустков (рисунок 1).





~~Плазминogen, Плазмин, Активный ТФРβ, Фибрин, ТАП, мигрирование ГМК, пролиферация ГМК, миграция ЭК, экспрессия молекул адгезии к ЭК~~

