

Обзорные статьи

УДК 616:153:577.112.856-085.575.191

С.В. ВИНОГРАДОВА

ГУ Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины, Харьков
E-mail: gdft-therapy@mail.ru

РОЛЬ ε2/ε3/ε4 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА Е В РАЗВИТИИ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



Рассмотрено влияние ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена аполипопротеина Е (APOE) на уровень плазменных липидов и проанализированы возможные механизмы. Мутантные аллели ε2 и ε4 связаны с нарушением липидного профиля. Аллель ε2 ассоциирован с повышенным уровнем ЛП очень низкой плотности и нормальным или сниженным содержанием ЛП низкой плотности, и только у менее чем 10 % лиц, гомозиготных по ε2, развивается гиперлипидемия III типа. Присутствие аллеля ε4 ассоциировано с гиперхолестеринемией и снижением уровня ЛП высокой плотности. Приводятся данные клинических исследований влияния полиморфизма гена APOE на эффективность медикаментозной и немедикаментозной гиполипидемической терапии.

© С.В. ВИНОГРАДОВА, 2006

Введение. Аполипопротеин Е (апоЕ) наряду с другими апобелками (апо) участвует в транспорте липопротеинов (ЛП) и играет важную роль в регулировании уровня липидов. Показано, что аллель ε4 ассоциирован с повышенным уровнем холестерина (ХС) плазмы крови, в то время как у носителей аллеля ε2 наблюдается нормальный или пониженный уровень ХС и повышенный уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛПНП). Только менее чем у 10 % гомозигот по ε2 наблюдается развитие гиперлипидемии III типа (ГЛП III), характеризующейся комбинированной гиперхолестеринемией (ГХС) и гипертриглицеридемией (ГТГ) [1]. Одной из задач настоящей работы является рассмотрение влияния факторов, способствующих переходу гипохолестеринемии в ГЛП III при генотипе ε2/2. Другая задача состояла в рассмотрении возможных механизмов связи аллеля ε4 с ГХС. Несмотря на давний интерес исследователей к роли ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена APOE в развитии дислипопротеинемии (ДЛП), существуют ряд нерешиенных вопросов относительно механизмов данной ассоциации. Долгое время было принято считать, что ГХС у носителей аллеля ε4 связан со снижением экспрессии рецепторов ЛП низкой плотности (ЛПНП) и накоплением атерогенных ЛП. Получены новые экспериментальные результаты, которые требуют пересмотра этих представлений. Одним из возможных объяснений данного феномена может быть различие внутриклеточного метаболизма разных изоформ апоЕ, в частности разный уровень их рециклирования в гепатоцитах [2].

В настоящей работе рассматриваются также данные клинических исследований о влиянии ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена APOE на эффективность гиполипидемической терапии — низкожировой диеты, физических упражнений и лекарственных препаратов.

Общая характеристика ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена APOE

Существуют три общие для различных популяций человека изоформы апоЕ, отличающиеся аминокислотными остатками в положении 112 и 158: апоE2 (112Cys, 158 Cys), апоE3 (112Cys, 158Arg) и апоE4 (112Arg, 158Arg). Этим заменам аминокислот соответствуют однонуклеотидные замены в положении 3937 (Cys112Arg) и 4075 (Arg158Cys) [3]. Аллель ε3,

кодирующий ароE3, является «нормальным», наиболее распространенным, а аллели ε2 (кодирует ароE2) и ε4 (кодирует ароE4) — это мутантные формы. Выделяют шесть наиболее распространенных фенотипов ароE: E2/2, E3/3, E4/4, E2/3, E2/4 и E3/4. Как показывают многочисленные исследования, ε2/ε3/ε4 полиморфизм оказывает существенное влияние на метаболизм ЛП. Он является наиболее изученным полиморфизмом гена *APOE* и идентифицирован более чем в 50 популяциях мира. Установлено, что уровень ХС последовательно повышается от ε2 к ε3 и ε4, и это является неизменной закономерностью для разных популяций [4].

Показано, что частота аллелей в различных популяциях существенно различается [5]. Частота аллеля ε3 варьировала от 0,67 у французов до 0,90 у японцев; частота аллеля ε2 варьировала от 0,03 у итальянцев до 0,15 у немцев; частота аллеля ε4 была минимальной в турецкой популяции (0,03) и максимальной — у финнов (0,23). У жителей Европы доля носителей ароE4 возрастает с 10—15 % на юге до 40—50 % на севере. По мнению Gerdes [6], это может быть связано с устойчивостью его носителей к развитию дефицита витамина D.

Участие ароE в метаболизме липидов

Апобелки, в том числе ароE, участвуют в регуляции липидного обмена, обеспечивая их транспорт в составе ЛП из кишечника в кровь и клетки организма, а также в метаболизме ЛП в печени. АроE входит в состав хиломикронов, ЛПОНП, ЛП промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП и ЛП высокой плотности (ЛПВП). Он играет важную роль в их метаболизме путем связывания с рецептором ЛПНП (LDL-R), рецептором-связанным белком ЛПНП (LDL-RP) и гепаран-сульфатированными протеогликанами (HSPG) в печени и других тканях [7].

В начальные стадии катаболизма ремнант хиломикрон и ЛПНП в печени происходит связывание с другими молекулами на поверхности клеток, включая HSPG, ароE и печеночную липазу (ПЛ), с последующим переносом на внутриклеточные рецепторы — LDL-R и LDL-RP [8]. HSPG являются «резервуаром» ароE на поверхности клеток и способствуют

обогащению им ЛП, которые связываются с HSPG. Обогащенные ароE ЛП переносятся затем на LDL-R и LDL-RP. ПЛ, ассоциированная с HSPG, связывает и гидролизует липиды ремнантных частиц, увеличивая тем самым доступ к домену внутриклеточного рецептора ароE. ПЛ также может действовать как лиганд внутриклеточных рецепторов.

После опосредованного рецепторами эндцитоза внутриклеточное превращение обогащенных триглицеридами ЛП (ЛП-ТГ) сложное. Было показано, что ЛП-ТГ деградируют в периферических эндосомах, а затем превращение компонентов ЛП-ТГ происходит разными путями [9]. В исследованиях на культурах клеток гепатомы печени человека и фибробластах показано, что основная часть липидов ЛП-ТГ попадает в лизосомальные компартменты, а ароE из ЛП-ТГ обнаруживается в периферических рециклирующих эндосомах. Таким образом, значительное количество ароE ЛП-ТГ возвращается к поверхности клеток, ресекртируется и обнаруживается ассоциированным с новосинтезированными или экзогенными ЛП [9]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* обнаружено, что в гепатоцитах ЛПВП стимулируют рециклирование ароE, выступая в роли его акцептора [9].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что уровень ароE плазмы является важным детерминантом метаболизма плазменных ТГ и ЛПОНП. Изменение уровня ароE в плазме определяет 20—40 % вариабельности ТГ и ЛПОНП [10]. Дефицит (отсутствие) ароE у человека ассоциирован с ГХС и увеличением количества ремнант, обогащенных ХС, но без существенного роста уровня ТГ [11].

Показано, что различные аллели *APOE* по-разному влияют на уровень ароE в плазме. В исследовании [12] отмечается ассоциация аллеля ε2 с более высоким, а аллеля ε4 — с более низким уровнем ароE в плазме. Авторы обследовали 757 мужчин среднего возраста; у носителей ε2/2 уровень ароE составил 8,32 мг/дл, у ε4/4 — 2,42 мг/дл.

В исследованиях Huang et al. [13] показано, что избыточная экспрессия гена *apoE3* у трансгенных мышей и кроликов значительно ингибирует липолиз ЛПОНП, катализируемый ли-

попротеинлипазой (ЛПЛ), и вызывает ГТГ, а также стимулирует выработку ТГ ЛПОНП в печени [11, 13]. Избыточная продукция ароЕ2 у трансгенных животных также вызывала ГТГ, что было связано, по крайней мере частично, с нарушением липолиза. Как и у людей с ГТГ, у них также наблюдали обратную корреляцию между содержанием ароЕ в ЛПОНП и их липолизом [13]. Ингибирующий эффект ароЕ на липолиз может быть связан с замещением им ароС-II, что предполагает важное значение соотношения ароЕ/ароС-II на процессы липолиза ЛП, обогащенных ТГ [13].

Напротив, ароЕ активирует ПЛ [14]. Этот фермент действует преимущественно в печени, катализируя гидролиз ТГ и фосфолипидов на последнем этапе созревания ремнант хиломикрон и в превращении ЛППП в ЛПНП. В экспериментах *in vitro* добавление к ЛП ароЕ3 или ароЕ4 усиливало ПЛ-липолиз в большей степени, чем добавление ароЕ2 [14].

Липолиз ЛП, обогащенных ТГ, регулируется рядом факторов, таких как активность липазы, уровень ароС-III, который является физиологическим ингибитором ЛПЛ, и ароС-II, который является кофактором ЛПЛ. Кроме того, ароЕ может ингибиовать опосредованный ЛПЛ липолиз. Показано, что добавление ароЕ к ЛПОНП или эмульсии ТГ снижает их способность быть субстратом для ЛПЛ-липолиза [11, 13]. В опытах *in vitro* наблюдали обратную корреляцию между содержанием ароЕ в ЛПОНП и уровнем липолиза, опосредованного ЛПЛ [13].

Полиморфизм гена *APOE* влияет на транспорт ХС не только в печени. Показано, что ароЕ3 по сравнению с ароЕ4 менее эффективен в стимулировании выхода ХС из макрофагов в местах атеросклеротического повреждения сосудов [15], фибробластов [16] и астроцитов [17], что свидетельствует о том, что различные изоформы по-разному влияют на мобилизацию внутриклеточного ХС. Показано, что количество ХС, высвобождаемое в культуральную среду астроцитами, которые экспрессируют ароЕ3, ~ в 2,5 раза больше, чем у астроцитов, вырабатывающих ароЕ4 [18]. Молярное соотношение ХС/ароЕ во фракции ЛПВП среды, в которой культивировались астроциты, составило для ароЕ3 и ароЕ4 $250 \pm 6,0$ и $119 \pm 5,1$

соответственно. При этом размеры частиц ЛПВП не различались. Таким образом, эти ЛП содержат меньшее число молекул ароЕ3 по сравнению с ЛП, содержащими ароЕ4, что, по мнению авторов, может влиять на обеспечение нейронов ХС, которое у астроцитов, производящих ароЕ3, больше, чем у ароЕ4-экспрессирующих астроцитов. Влияние изоформы ароЕ на внутриклеточный метаболизм ХС может определять ассоциацию ароЕ4 с развитием атеросклероза и болезни Альцгеймера [11, 18].

Клинические исследования влияния полиморфизма гена *APOE* на развитие ДЛП

Показано влияние полиморфизма гена *APOE* на развитие комбинированной ГЛП [19]. Было обследовано 34 пациента с повышенными уровнями ХС и ТГ, у 24 из которых была диагностирована семейная ГЛП III. Контрольная группа составила 124 человека. Встречаемость аллелей ε2 и ε4 была примерно одинаковой — около 12 %. Среди больных семейной ГЛП III аллель ε2 выявлялся в 2,2 раза чаще, а аллель ε4 — в 2,8 раза реже, чем в контрольной группе; 45,8 % лиц с семейной ГЛП III были носителями аллеля ε2 при 24 % в контрольной группе.

Французские ученые исследовали влияние полиморфизма гена *APOE* на уровень инсулина, липидов и ЛП у здоровых мужчин [20]. У носителей ε2 наблюдали более низкий уровень общего ХС (ОХС) и ЛПНП, а также более высокий уровень ароЕ и липидных частиц В/Е по сравнению с носителями ε3. Противоположная закономерность была обнаружена для носителей ε4 по сравнению с ε3; у них также был значительно выше уровень инсулина. Испанскими учеными было обследовано 396 мужчин и 515 женщин 18–66 лет [21]. В целом, носители ε2-варианта имели минимальный уровень ОХС и ХС ЛПНП, ε3 — занимали промежуточное положение, а у ε4 уровень этих липидов был максимальным независимо от пола.

Немецкие ученые провели генотипирование 5025 женщин и 4035 мужчин белой расы в возрасте 20–80 лет [22]. Частоты генотипов *APOE* ε2/2, ε3/2, ε4/2, ε3/3, ε4/3 и ε4/4 были 0,005; 0,127; 0,027; 0,564; 0,251 и 0,027 соответственно. Эти варианты гена *APOE* (в приве-

денном порядке) определяли постепенное снижение ХС ЛПВП и ароА-1 у женщин, но не у мужчин. Лица с генотипом ε3/3 независимо от пола имели минимальный уровень ТГ, а максимальный обнаружен у ε2/2 и ε4/4. У женщин наблюдали также постепенное повышение уровня липопротеина (а) (Lp(a)). Генотип *APOE* определял 5 и 11 % у женщин, 2 и 6 % — у мужчин общей вариабельности уровня ХС и ароВ соответственно. Вариабельность содержания ЛП плазмы в зависимости от генотипа наиболее заметна у женщин, за исключением уровня ТГ, для которого такая ассоциация характерна для мужчин. Авторы отмечают, что в то время как связь между вариабельностью уровня ХС и ароВ в плазме с генотипами *APOE* является, по-видимому, постоянной, связь с ними вариабельности ХС ЛПВП, ароА-1, ТГ (не натощак) и Lp(a) является, по-видимому, контекст-зависимой. Влияние пола на связь генотипа *APOE* с ДЛП может быть связано с влиянием половых гормонов на экспрессию гена — в эксперименте на мышах показано, что эстрадиол повышает экспрессию гена *APOE* [23].

Канадские ученые также отмечают влияние пола на ассоциацию полиморфизма гена *APOE* на уровень липидов [24]. Они обследовали здоровых лиц 23—59 лет (144 женщины и 371 мужчин) и показали, что ε2/ε3/ε4 полиморфизм гена *APOE* определял 6 % вариабельности ХС ЛПНП у женщин и 3,5 % — у мужчин. О влиянии половых гормонов на ассоциацию данного полиморфизма с липидным спектром также свидетельствуют данные о возрастной динамике уровня липидов. Американские ученые обследовали 1520 детей 5—14 лет и показали, что как в начале исследования, так и спустя 16 лет ε2-аллель был ассоциирован со сниженным уровнем ХС ЛПНП и повышенным содержанием ХС ЛПВП, а ε4-аллель — с повышенным уровнем ХС ЛПНП [25]. С возрастом у носителей ε2-аллеля уровень ХС ЛПНП снижался. Обследование детей и подростков в возрасте 6—18 лет (403 человека) из Санкт-Петербурга показало, что у носителей аллеля ε4 повышенные уровни ОХС ($p < 0,02$) и ХС ЛПНП ($p < 0,03$) наблюдали только в группе подростков 16—18 лет [26].

В работе [18] голландские ученые исследовали две группы лиц с высоким (99 чел.) и низ-

ким (95 чел.) риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. У носителей ε2-аллеля по сравнению с ε3/3 был более благоприятный липидный профиль, но только у женщин. Наибольшие нарушения липидного профиля наблюдали у мужчин — носителей ε4-аллеля. Отмечается влияние ожирения или повышенного индекса массы тела, а также инсулинорезистентности (ИР) на ассоциацию ε4-аллеля с ДЛП [27—30]. Авторы работы [28] обследовали 760 бельгийцев (мужчин 35—59 лет) и показали, что наличие аллеля ε4 ассоциировано с повышением уровня ОХС и ХС всех фракций, кроме ЛПВП, и со снижением уровня ХС ЛПВП и ароА-1. Из факторов, связанных с образом жизни, только индекс ОТ/ОБ (отношение окружности талии к окружности бедер, характеризующее присутствие и степень абдоминального ожирения) был значительно ассоциирован с уровнем ароЕ.

Отмечается влияние полиморфизма гена *APOE* на развитие диабета и более выраженную ДЛП у них [30]. В работе [31] показана зависимость уровня липидов плазмы от генотипа гена *APOE* у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) и ассоциация данного полиморфизма с риском его развития. У женщин с семейной историей диабета у носителей ароЕ4 окружность талии была больше [32]. Авторами работы [33] показано, что полиморфизм гена *APOE* влияет на развитие ГХС у больных ИНСД, а также на уровень гломерулярной фильтрации. По-видимому, данный полиморфизм не играет ключевой роли в предрасположенности к ИНСД, но может способствовать его прогрессированию. Влияние полиморфизма гена *APOE* на течение болезни у больных диабетом может опосредоваться участием адипозной ткани. В работе Yue et al. [34] показано, что выработка ароЕ в адипоцитах регулируется факторами, вовлеченными в модулирование чувствительности к инсулину. Адипоциты являются основной мишенью агонистов пролифератор-активированного рецептора-α (PPAR-α) — пиоглитазона и розиглитазона, которые широко используются в лечении больных диабетом. Показано, что применение этих препаратов увеличивало в адипоцитах экспрессию гена *APOE*. Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) — маркер воспаления,

который также синтезируется адипоцитами — на 60 % снижал выработку ароE в адипоцитах. При этом он, наоборот, стимулировал выработку ароE в макрофагах [35]. Неизвестно, влияет ли на функцию адипоцитов изоформа ароE.

Американские ученые изучали влияние полиморфизма гена *APOE* на уровень липидов в разных этнических группах [35]. Они обследовали 1068 пожилых людей (старше 64 лет) смешанной популяции: 34 % — афроамериканцы, 47 % — латиноамериканцы, 19 % — выходцы из Европы. Показано влияние этнического происхождения на связь полиморфизма гена *APOE* с уровнем липидов. Присутствие аллеля ϵ 2 ассоциировано с пониженным уровнем ХС ЛПНП и индексом ОХС/ХС ЛПВП, хотя влияния генотипа на уровень ХС ЛПВП не обнаружено. Во всей группе наиболее распространенным аллелем был ϵ 3 (76 %), ϵ 4 встречался у 16 %, а ϵ 2 — у 8 % обследованных. Наиболее распространенным аллель ϵ 4 был у афроамериканцев (21 %); у латиноамериканцев — 14 %; у лиц европейского происхождения — 12 %. Показано, что аллель ϵ 2 значительно ассоциирован с уровнем липидов плазмы, хотя в разных этнических группах несколько различно. Каждый аллель ϵ 2 снижал уровень ХС ЛПНП на 8,8 мг/дл у латиноамериканцев, на 18,1 мг/дл — у афроамериканцев и на 25,6 мг/дл — у европейцев. Индекс ОХС/ХС ЛПВП также снижался и составлял соответственно 0,48; 0,43 и 0,82. Эти данные показывают влияние на уровень липидов взаимодействия различных генов, частоты аллелей которых могут значительно варьировать в различных популяциях.

Таким образом, ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4 полиморфизм гена *APOE* оказывает значительное влияние на липидный спектр плазмы: аллель ϵ 2 ассоциирован со сниженным уровнем ХС и повышенным содержанием ЛПОНП, а аллель ϵ 4 — с ГХС и более высоким уровнем ЛПНП. На данную ассоциацию наиболее заметное влияние оказывают пол [18, 22, 24–26] и наличие ожирения [27–29] или диабета [30–34].

Механизмы влияния полиморфизма гена *APOE* на развитие ДЛП

Ряд исследований показывают несколько различающиеся свойства ароE, кодируемых разными аллелями. АроE состоит из двух доме-

Характеристика мутантных изоформ ароE

Показатель	ароE2	ароE4
Мутация	158 Cys	112Arg
Аффинность к LDL-R	Снижена **	Повышена *
Аффинность к LDL-RP	Снижена *	Не изменена
Предпочтительное связывание с ЛП	ЛПВП	ЛПОНП
Тип ГЛП	Накопление ЛПОНП и ремнант хиломикрон; ~ у 10 % гомозигот ГЛП III	Повышение уровня ХС и ЛПНП

П р и м е ч а н и я . Изменение показателя по сравнению с ароE3: ** — очень сильно; * — незначительно.

нов с различной функцией. N-концевой участок (остатки 1–191) содержит рецептор-связывающийся домен, а карбоксильный (остатки 218–299) определяет связывание с поверхностью ЛП [7]. АроE2 имеет значительно сниженную аффинность к LDL-R (< 2 % от ароE3) и умеренно сниженную — к LDL-RP, в то время как сродство ароE4 к LDL-R несколько увеличено, а к LDL-RP почти не отличается от аналогичного показателя у ароE3 [36]. Аффинность различных изоформ ароE к ЛП также неодинакова. АроE4 проявляет предпочтительное связывание с ЛПОНП, в то время как ароE3 и ароE2 имеют большую аффинность к ЛПВП [37]. Характеристика изоформ ароE представлена в таблице.

Влияние аллеля ϵ 2 на развитие ДЛП. Гомозиготы по ароE2 имеют фенотип ГЛП с накоплением ремнант хиломикрон и ЛПОНП, но уровень ЛПНП у них обычно снижен, в то время как у гомозигот по ароE4 он несколько повышен [38]. Существуют как минимум три гипотезы, объясняющие снижение уровня ХС ЛПНП при ароE2 фенотипе: 1) стимуляция синтеза рецепторов ЛПНП гепатоцитов, вызванная снижением поступления ХС в печень из-за нарушения связывания содержащих ароE2 ЛП с рецепторами ЛПНП [38]; 2) конкуренция ЛПНП, содержащих ароB-100, и ремнант, содержащих ароE2, за связывание с рецепторами ЛПНП печени в пользу первых [39]; 3) ароE2 нарушает превращение ЛПОНП

в ЛПНП, что ведет к снижению уровня ЛПНП [40, 41].

Распространенность ГЛП III в общей популяции составляет примерно 1 из 10000, а частота гомозигот по $\epsilon 2$ — 1 из 100 [1]. Таким образом, для проявления заболевания у носителей $\epsilon 2$ генотипа необходимо действие вторичных генетических или средовых факторов. Отмечено, что выраженная ГЛП обычно проявляется у подростков и более часто встречается у мужчин, но является редкой у женщин до менопаузы. На развитие ГЛП III влияют ожирение, диабет и гипертриеоидизм. Mahley et al. [1] выдвинули гипотезу, что для перехода гиполипидемического эффекта ароE2 в ГЛП III необходим «второй удар» — действие вторичных генетических или средовых факторов. Скрешивание гиполипидемических ароE2 мышей с мышами, у которых наблюдается избыточная продукция ароB человека, вызвало переход гиполипидемии в ГЛП, характеризовавшуюся накоплением ремнант и повышением уровня ХС ЛПНП [42]. Таким образом, избыточная продукция ароB или ЛПОНП является вторичным фактором, обеспечивающим типичную картину ГЛП III у гиполипидемических ароE2 мышей, и это было также подтверждено в исследованиях на людях [43].

Для определения роли рецепторов ЛПНП в развитии ГЛП III Mahley et al. [42] скрешили гиполипидемических ароE2 мышей с мышами, у которых не экспрессируются рецепторы ЛПНП. В этом случае также наблюдался переход гиполипидемии в ГЛП, характеризующуюся резким увеличением уровня ароE и ростом уровня ХС и ТГ плазмы, заметным накоплением ремнант и снижением уровня ХС ЛПНП. Таким образом, уменьшение количества рецепторов ЛПНП является другим вторичным фактором, обеспечивающим развитие ГЛП III у гиполипидемических ароE2 мышей, как это было ранее показано у людей [43].

Анализируя вопрос, почему дефектный ароE2 ассоциирован с комбинированной ГХС и ГТГ, а дефицит ароE — преимущественно с ГХС, Mahley et al. [1] предполагают, что отсутствие ароE или наличие ароE2, обладающего дефектом связывания с рецептором, ассоциированы с ГХС, при этом ароE2 влияет также на метаболизм ТГ плазмы независимо от его влияния

на метаболизм ХС. ГТГ в условиях избыточной экспрессии ароE2, по-видимому, не зависит от рецептор-связывающего дефекта. Авторы рассматривают два варианта объяснения, почему при избыточной экспрессии ароE2 развивается значительная ГТГ, а у мышей, не экспрессирующих ароE — нет. Во-первых, повышенный уровень ароE2 нарушает липолиз ремнант из-за замещения или маскирования ароC-II, что приводит к ГТГ [44]. Вместе с тем отсутствие ароE снижает опосредованный рецепторами захват этих ЛП гепатоцитами, но не нарушает процесс липолиза. Таким образом, обогащенные ХС ремнанты накапливаются в плазме у ароE-дефицитных мышей при отсутствии ГТГ. Во-вторых, избыточное образование ароE и увеличение уровня ароE в плазме ассоциированы также со стимулированием образования ЛПОНП. Как показано на ароE2-трансгенных кроликах, избыточная экспрессия ароE2 может непосредственно нарушать синтез в печени ЛПОНП и их секрецию. Показано, что избыточный синтез и повышение уровня ароE в плазме может непосредственно влиять на уровень ТГ и ЛПОНП в плазме. Таким образом, ГТГ, ассоциированная с ароE2, может быть также вызвана непосредственным влиянием ароE на синтез и/или секрецию ЛПОНП.

Влияние пола на ассоциацию $\epsilon 2/\epsilon 2$ генотипа с ГЛП III может быть связано с влиянием половых гормонов. В исследованиях на людях было установлено, что уровень эстрогенов модифицирует ГЛП III. У мужчин, гомозиготных по ароE2, развитие ГЛП III наблюдалось после полового созревания, в то время как у женщин до менопаузы ГЛП III практически никогда не развивалась. Это наблюдение позволило выдвинуть гипотезу, что эстрогены увеличивают количество рецепторов ЛПНП и липолитическую активность [45]. В работе [23] показано, что эстрогены усиливают экспрессию гена АРОЕ.

Влияние аллеля $\epsilon 4$ на развитие ДЛП. Общепринятым объяснением связи аллеля $\epsilon 4$ с ГХС было предположение, что фенотип ароE4/4 отражает снижение синтеза печеночных LDL-R, вызванное усиленным захватом ремнант, из-за более высокой аффинности ароE4 к LDL-R [38, 46]. Неожиданными оказались данные исследования Knough et al. [47]. Уровень ЛПОНП у мышей с ароE4 был вдвое выше, а их кли-

ренс вдвое снижен по сравнению с ароE3-мышами.

Malloy et al. [48] проверили эту гипотезу у мышей с ароE3 и ароE4, скрещенных с мышами, у которых экспрессируется миниген LDL-R человека. Результаты оказались неожиданными. У животных с ароE4, но не ароE3, содержащихся на обогащенном ХС и жирами рационе, развивалась значительная ГХС из-за накопления ремнант, обогащенных ХС, но бедных ТГ и ароE. Эти частицы содержат в основном ароB-48 и ароA-IV, но бедны ароE, а их уровень значительно снижается после 12-часового голодания, что предполагает скорее кишечное, чем печеночное происхождение этих частиц. У скрещенных ароE3 и ароE4-мышей уровень ароE в плазме был относительно снижен, а в печени — повышен. Показано также, что секреция хиломикрон и продукция печенью ЛПОНП у ароE4-мышей являются независимыми процессами. Несмотря на усиленную экспрессию в печени LDL-R, ароE4-мыши не удаляли меченные ЛПНП от ароE-дефицитных мышей быстрее, чем мыши, экспрессирующие ароE4, но не имеющие минигена LDL-RP человека; при этом они усиленно удаляли меченные ЛПОНП, обогащенные ароE.

Malloy et al. [48] предположили, что ароE4 захватывается печенью интенсивнее, чем ароE3, из-за более высокого сродства к LDL-R [48]. В результате постпрандиальные ЛП, обогащенные ТГ, которые остаются дефицитными по ароE, могли бы сразу превращаться в ремнанты под действием ЛПЛ, но должны иметь низкую аффинность к рецепторам ЛП печени. Это предположение находится в соответствии с наблюдаемым накоплением ремнант, бедных на ТГ и ароE у ароE4-мышей, экспрессирующих больше LDL-R, и данными работы Chao et al. [49], в которой показано, что высокий уровень экспрессии печеночных LDL-R сопровождается ускоренным захватом ЛПВП, содержащих ароE. АроE на поверхности клеток также может более активно подвергаться эндоцитозу в условиях усиленной экспрессии LDL-R.

Havel et al. [8] предлагают также другие варианты объяснения этого феномена. Авторы наблюдали существенное количество иммуноактивного ароE в рециклирующих эндосо-

мах, изолированных из печени крыс, и предположили, что ресекреция ароE могла бы пополнять пул ароE на поверхности клеток, а ее уровень может варьировать для различных изоформ.

Heeren et al. [2] показали, что в случае ароE4 нарушено его рециклирование, опосредованное ЛПВП, по сравнению с ароE3; при этом процессы проникновения в клетку, деградации или дезинтеграции ароE4 из ЛП-ТГ не нарушены. Нарушение рециклирования ароE4 ассоциировано со снижением выхода ХС из клеток, что может объяснить низкое содержание ароE и ХС в ЛПВП, ассоциированное с аллелем ароE4 [20, 38].

Malloy et al. [48] предположили, что в гепатоцитах ароE4, который входил в состав ЛП-ТГ, должен «попасть в ловушку» после эндоцитоза, опосредованного LDL-R, и таким образом его доступность к образующимся ЛП снижается. Результаты исследования Heeren et al. [2] подтвердили эту гипотезу, поскольку ароE4, но не ароE3 накапливается в клетках гепатомы и не рециклируется из периферических эндосомальных компартментов [2].

Было показано, что экстрацеллюлярные ЛПВП3 и ароA-I индуцируют рециклирование поглощенного ароE в составе ЛП-ТГ [9]. Этот процесс ассоциирован с сопутствующим выходом ХС из клеток и модулирует состав ЛПВП в клетках гепатомы и макрофагах [9]. В этом исследовании стимулирующее влияние ЛПВП на рециклирование ароE наблюдали только для ароE3 из ЛП-ТГ, но не для ароE4, более того, заметной разницы в деградации ароE3 и ароE4 из ЛП-ТГ в клетках гепатомы не обнаружено. Этот механизм может внести свой вклад в снижение уровня ароE4 по сравнению с ароE3 в ЛПВП, наблюдаемое как у мышей, так и у человека [20, 38]. Показано, что рецепторы ЛП (LDL-R и LDL-RP) не влияют на рециклирование ароE [9].

Heeren et al. [2] предлагают также другие возможные механизмы различного метаболизма изоформ ароE в клетках. Различные биофизические характеристики ароE3 и ароE4 могут дать основания для альтернативного объяснения разного внутриклеточного пути метаболизма изоформ ароE. Так, у ароE4 более выраженная склонность по сравнению с

апоЕ3 образовывать «расплавленные» глобулы при низких значениях рН [50], что связано с его увеличенной аффинностью к липидам [51]. Снижение рН в ранних эндосомальных образованиях может привести к конформационным изменениям поглощенного апоЕ4, но не апоЕ3. Увеличенная экспозиция гидрофобных остатков апоЕ4 может изменить связывание его с рецепторами ЛП или привести к увеличению ассоциации с эндосомальными мембранами или агрегации молекул апоЕ4, что ингибитирует эффективный перенос апоЕ4 на бедные липидами ЛПВП в процессе рециклирования. Будущие исследования должны прояснить, что определяет нарушение внутриклеточной сортировки апоЕ4 — различия во внутриклеточном перемещении рецепторов ЛП или его специфические биохимические особенности.

Влияние полиморфизма гена *APOE* на эффективность гиполипидемической терапии

Немедикаментозная терапия. В работе Ordovas [52] анализировали влияние диеты на уровень плазменных липидов в зависимости от генотипа *APOE*. Автор приводит данные 28 исследований и отмечает, что у носителей аллеля ε4 наблюдается более выраженный гиполипидемический эффект (снижение уровня ХС и ЛПНП) по сравнению с другими аллелями. В то же время, несмотря на большое количество исследований, в которых показана значительная ассоциация аллеля ε4 с большей эффективностью диеты, в отдельных работах такая закономерность не обнаружена.

В обзоре Masson et al. [54] в дополнение к работам, включенным в статью Ordovas [53], проанализированы данные еще 16 исследований. В четырех исследованиях, показавших достоверные различия в ответ на снижение уровня ХС в диете у лиц с разными генотипами гена *APOE*, максимальный эффект отмечается у носителей аллеля ε4. У них наблюдали значительно более выраженное снижение уровня ОХС и/или ХС ЛПНП, а минимальный эффект регистрировали у носителей аллеля ε2. Еще в 19 исследованиях из 46 показано, что у носителей аллеля ε4 имеется тенденция к более выраженному гиполипидемическому ответу. Одни авторы отмечают максимальное

снижение уровня ХС ЛПНП у носителей ε4/ε4 генотипа, другие такого эффекта не обнаружили. На противоречивость данных могут влиять ряд неучтенных факторов: исходный уровень ХС, наличие ожирения или повышенной массы тела, пол, возраст и др. [53—56]. Так, показано, что классическая ассоциация полиморфизма гена *APOE* с уровнем ХС ЛПНП наблюдается преимущественно у лиц, употребляющих алкоголь; в частности, у носителей аллеля ε4 употребление алкоголя оказывало наиболее негативный эффект на метаболизм ЛП [58]. Другие генетические факторы могут влиять на ассоциацию полиморфизма гена *APOE* с эффективностью гиполипидемической диеты [52, 54, 55]. Так, в работе Masson et al. [54] проанализированы данные 74 исследований, проведенных с 1980 по 2002 гг. Авторы отмечают, что на эффективность диеты, помимо ε-вариантов гена *APOE*, влияет также полиморфизм генов *APOA1*, *APOAIV* и *APOB*. В работе Gylling et al. (цит. по [54]) показано, что полиморфизм EcoRI гена *APOB* не влиял на эффективность низкохолестериновой диеты, но у носителей аллеля ε4 гена *APOE* присутствие аллеля R+ гена *APOB* более эффективно снижало уровень ХС ЛПНП по сравнению с R-/R-.

В работе Lefevre et al. [56] проведено изучение влияния диеты со сниженным содержанием насыщенных жирных кислот (НЖК) у лиц с нормальным уровнем липидов (103 человека разного возраста, пола, этнического происхождения) в зависимости от полиморфизма гена *APOE*. Авторы не заметили влияния генотипа на эффективность диеты, хотя отмечают тенденцию, аналогичную исследованиям, в которых установлено такое влияние. Так, у носителей аллеля ε4 по сравнению с ε3 снижение уровня ХС ЛПНП было на 23 % больше. При этом у мужчин эта разница была более выражена — 46 %; у женщин — всего 18 %. Расхождение полученных данных с результатами других исследователей авторы связывают с характером диеты — сниженным содержанием в рационе только НЖК, но не ХС (как в исследованиях, обнаруживших влияние полиморфизма гена *APOE* на эффективность диеты), а также с тем, что в исследование включались лица с нормальным липидным профилем, в то время как

щественно лица с умеренной ГХС или базовыми различиями уровня липидов при разных генотипах.

Как уже отмечалось, полиморфизм гена *APOE* имеет определенную ассоциацию с развитием диабета, влияя, в частности, на уровень липидов плазмы и ИР. Имеются данные о влиянии генотипа на эффективность низкокалорийной диеты у этих больных. В работе Saito et al. [58] было обследовано 35 больных с ИНСД, из них 24 имели ε3/3 генотип и 11 человек — ε4/3. В течение 14 дней они находились на низкокалорийной диете (25,0 ккал/кг·дн). Исходный уровень ХС ЛПНП у носителей ε4/3 генотипа был значительно выше, чем у ε3/3. Диета сопровождалась значительным снижением уровня ТГ у лиц с ε3/3 генотипом, в то время как у при ε4/3 генотипе значительно снижались ТГ, ОХС и ХС ЛПНП. Через 2 нед соблюдения диеты у лиц с ε4/3 и ε3/3 генотипами снижение содержания ОХС составило соответственно 16,3 и 6,6 %, уровня ХС ЛПНП — 15,6 и 0,7 %. Раньше этими авторами было показано, что среди больных ИНСД у носителей аллеля ε4 ГХС более тесно связана с нарушением регулирования уровня глюкозы (цит. по [58]). Авторы предполагают, что эти больные должны сильнее реагировать на коррекцию уровня глюкозы. Saito et al. [58] показали, что ожирение и/или нарушение регулирования уровня глюкозы вносят вклад в повышение уровня ХС ЛПНП у больных ИНСД с аллелем ε4 или у лиц с ожирением, которые являются носителями этого аллеля.

Ряд исследователей показали влияние пола на эффективность низкожировой диеты в зависимости от генотипа. Так, в анализе Lopez-Miranda et al. [59], проведенном на основе трех хорошо контролированных исследований, у мужчин с фенотипом ароE3/4 снижение уровня ХС ЛПНП было почти в два раза больше, чем с фенотипом ароE3/3 при соблюдении диеты со сниженным содержанием ХС и НЖК, в то время как у женщин достоверной разницы не было.

В обзоре Hagberg et al. [60] проанализировано влияние применения липид-снижающих препаратов, физических тренировок и диеты на показатели ЛО в зависимости от генотипа ароE. Использование низкожировой диеты в

целом было более эффективным у лиц с аллелем ε4. Несмотря на определенный разброс в исследованиях о влиянии физической нагрузки в зависимости от генотипа (в частности, из-за разной длительности исследований — кратковременных и длительных), Hagberg [60] отмечает, что занятия физкультурой у лиц с аллелями ε2 и ε3 корректировали липидный профиль более эффективно по сравнению с ε4.

Таким образом, по данным многочисленных исследований у носителей аллеля ε4 отмечается максимальный эффект низкожировой диеты. Однако это влияние не всегда четко проявляется, и данные разных авторов бывают противоречивы, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования с включением большего количества обследованных лиц и изучением полиморфизма нескольких генов, а не только *APOE* [52, 54]. Необходимо также учитывать влияние пола, возраста и средовых факторов, наличия ДЛП [54, 55, 57, 59]. Кроме того, по мнению Masson et al. [54], определение постпрандиального уровня липидов может быть более информативным в исследовании влияния полиморфизма гена *APOE* на эффективность диеты по сравнению с содержанием их натощак.

Медикаментозная терапия. В обзоре Hagberg et al. [60] приводятся данные 12 исследований по применению липид-снижающих препаратов, в девяти из которых использовали статины, в двух — пробукол, в трех — гемифброзил и в одном — холестирамин. Статины снижают уровень ХС плазмы путем ингибирования гидроксиметилглутарил-КоА редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — лимитирующего фермента биосинтеза ХС. Считают, что это ингибирование увеличивает выработку рецепторов ЛПНП, что усиливает захват печенью ЛПНП и снижает их уровень в плазме. В пяти исследованиях по применению статинов показано значительно более выраженное снижение уровня липидов у носителей аллелей ε2 и ε3 по сравнению с ε4. Еще в двух исследованиях отмечена такая же тенденция. В трех остальных работах не отмечено влияния генотипа, что может быть связано с тем, что в исследования включали лица с семейной ГХС или ГХС неуясненной этиологии, в патогенезе которых

первостепенное значение имеют другие генетические факторы [60].

Schaefer [55], анализируя результаты своих исследований и данные других авторов, также отмечает, что у носителей аллеля ε4 наблюдалась меньшая эффективность статинов, а максимальный эффект был у носителей аллеля ε2.

У лиц с аллелем ε2 коррекция липидного профиля статинами, гемифиброзилом и, возможно, холестирамином, была максимально эффективной, а у носителей аллеля ε4 имела минимальную эффективность по сравнению с ε3 и ε2 [60]. Однако у лиц с ε4 аллелем максимальный эффект наблюдался при лечении пробуколом [60].

В исследовании Cohn et al. [61] приводятся данные применения аторвастатина в дозе 40 мг/день у 6 мужчин с комбинированной гиперлипидемией на протяжении не менее 6 мес. Авторы использовали меченный лейцин для исследования кинетических параметров метаболизма apoE плазмы. Ранее было показано, что аторвастатин снижает уровень apoE в плазме у больных с ГХС (Dallongeville и др., 1998) и ГТГ (Le и др., 2000 — цит. по [61]). Это может быть связано со снижением его синтеза или увеличением катаболизма. Показано, что препарат влияет на уровень apoE, достоверно снижая его содержание в плазме на 38 %, преимущественно в ЛПОНП (42 %) и ЛППП/ЛПНП (на 57 %). Транспорт apoE в составе ЛПОНП значительно снизился (на 36 %). При этом время присутствия apoE в плазме и ЛПОНП, а также кинетические параметры apoE ЛПВП существенно не изменились. Авторы показали, что процентное снижение apoE в ЛПОНП и выработка apoE ЛПВП значительно коррелируют со снижением ТГ ЛПОНП под влиянием применения препарата ($r = 0,99$ и $r = 0,88$ соответственно). ApoE является антиатерогенным белком, и снижение его уровня статинами является неожиданным и нежелательным. Вместе с тем, как показывает ряд исследований, антиатерогенный эффект как статинов, так и apoE связан не только с влиянием на уровень липидов [62, 63]. В работе Gerdes et al. [62] показано влияние генотипа apoE на разный уровень летальности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Исследование было проведено на 713 датчанах и 868 финнах. У но-

сителей аллеля ε4 риск летального исхода в течение 5,5 лет после ИМ был в два раза выше, тем не менее лечение симвастатином у них было более эффективным по сравнению с носителями других аллелей. Авторы отмечают, что на летальность и эффективность лечения влияли два фактора — присутствие аллеля ε4 и повышенный уровень Lp(a). Если у лиц без аллеля ε4 и с низкой концентрацией Lp(a) снижение летальности составило 13 %, у носителей аллеля ε4 или повышенным уровнем Lp(a) — 50 %, то у лиц с обоими факторами риска (ε4 и Lp(a)) наблюдали максимальный эффект лечения — снижение летальности до 80 %, причем такая значительная разница в эффективности препарата не была связана с влиянием на уровень ХС ЛПНП в процессе лечения. Эти данные свидетельствуют о том, что влияние полиморфизма гена apoE на развитие атеросклероза не ограничивается только транспортом липидов.

Хотя большое количество исследований показало влияние полиморфизма гена APOE на эффективность терапии статинами, в ряде исследований такого влияния не обнаружено. Это может быть связано с полигенным характером проявления ДЛП, при котором данный полиморфизм может не иметь первостепенного значения, но в комбинации с другими генетическими и/или средовыми факторами способствует проявлению патологии. Так, канадскими исследователями показано, что на эффективность лечения симвастатином влияют полиморфизм гена APOE и гена рецептора ЛПНП [64]. Рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролированное исследование включало 63 больных гетерогенной семейной ГХС (47 получавших лечение и 17 контроля), получавших симвастатин в дозе 20 мг/день в течение 6 нед. Показана значительная ассоциация полиморфизма гена APOE со снижением уровня ХС ЛПНП только у гетерозигот по рецептор-негативной мутации.

Таким образом, эффективность препаратов разного механизма действия, которые применяются для коррекции липидных нарушений, неодинакова у лиц с различными генотипами гена APOE. У носителей аллеля ε2 максимальную эффективность проявили статины, а у носителей аллеля ε4 более эффективным был пробукол — препарат, обладающий антиокси-

дантной активностью. Пробукол ингибирует перекисное окисление липидов и тем самым снижает захват окисленных ЛПНП макрофагами, с чем связано его антиатерогенное действие.

Заключение

Как показывают многочисленные исследования, полиморфизм гена *APOE* оказывает значительное влияние на липидный профиль. Различные изоформы apoE обладают разной способностью связываться как с рецепторами ЛП в клетках, так и с поверхностью липидов. АпоE2 имеет наименьшую аффинность к рецепторам и ассоциирован с ГХС, при этом у примерно 10 % лиц с генотипом ε2/ε2 развивается ГЛП III типа, что связано с действием ряда вторичных генетических или средовых факторов (пол, возраст, ожирение, диабет и др.). Отмечается ассоциация аллеля ε2 с более высоким уровнем apoE в плазме. Как показано современными исследованиями, apoE стимулирует выработку печенью ЛПОНП, что также ассоциировано с повышенными уровнями ЛПОНП и ТГ. Таким образом, содержание apoE в плазме и уровень его синтеза в печени может значительно влиять на метаболизм ЛП.

АпоE4 имеет более высокую аффинность к рецепторам ЛП по сравнению с «нормальным» apoE3. Это может влиять на скорость метabolизма ЛП в печени и на уровень рециклирования apoE. Несмотря на многочисленный экспериментальный и клинический материал об ассоциации данного полиморфизма с ДЛП, механизмы ее еще не до конца исследованы.

Изоформы apoE влияют на эффективность гиполипидемической терапии: у носителей аллеля ε2 максимальную эффективность проявили статины и физические упражнения, а у носителей аллеля ε4 — пробукол и низкожировая диета, при этом у мужчин диета была более эффективной по сравнению с женщинами.

Изучение ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена APOE и механизмов его влияния на развитие ДЛП позволит выявить группы риска и разработать научно обоснованные методы коррекции нарушений липидного спектра.

SUMMARY. Apolipoprotein E (apoE) isoforms have different affinity to lipoprotein (LP) receptors and lipids. In comparison with the «normal» apoE3 the apoE2 affini-

ty to receptors is strictly decreased influencing its association with hypoholesterolemia and accumulation of LP of very-low density in the plasma. The apoE4 is characterized by the increased affinity to LP receptors and is associated with hypercholesterolemia (HCHL). In the homozygotes on allele ε2 the gender, age, obesity, diabetes and some other factors have an influence on conversion of hypoholesterolemia to type III hyperlipidemia. The ApoE4 association with HCHL may be due to its impaired recycling in hepatocytes. The ApoE isoforms influence the hypolipidemic therapy efficacy: statins and physical training were more effective in ε2 allele carriers and probucol and low-fat diet had the maximal effect in ε4 allele carriers.

РЕЗЮМЕ. Isoформи аполіпротеїну Е (апоЕ) мають різну афінність до рецепторів ліпопротеїнів (ЛП) і ліпідів. У порівнянні з «нормальним» апоE3 у апоE2 афінність до рецепторів різко знижена, що обумовлює його зв'язок із гіпохолестерінією і накопиченням ЛП дуже низької щільності; у апоE4 афінність до рецепторів ЛП вище, і він асоційований із гіперхолестерінією (ГХС). На перехід гіпохолестерінії у гіперліпідемію III типу в гомозигот за ε2 впливають стать, вік, ожиріння, діабет та ін. Зв'язок апоE4 із ГХС може бути пов'язаний із порушенням його рециклювання у гепатоцитах. Isoформи апоЕ впливають на ефективність гіполіпідемічної терапії: у носіїв алеля ε2 найбільш ефективні статини і заняття фізкультурою, а в носіїв алеля ε4 — пробукол і низькожирова дієта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mahley R. W., Huang Y., Rall S. C., Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes // J. Lipid Res. — 1999. — **40**. — P. 1933—1949.
2. Heeren J., Grewal T., Laatsch A. et al. Impaired recycling of apolipoprotein E4 is associated with intracellular cholesterol accumulation // J. Biol. Chem. — 2004. — **279**, № 53. — P. 55483—55492.
3. Nickerson D. A., Taylor S. L., Fullerton S. M., Vitek M. P. Sequence Diversity and Large-Scale Typing of SNPs in the Human Apolipoprotein E Gene // Genome Res. — 2000. — **10**, № 10. — P. 1532—1545.
4. Siest G., Bertrand P., Herbeth B. et al. Apolipoprotein E polymorphisms and concentration in chronic diseases and drug responses // Clin. Chem. Lab. Med. — 2000. — **38**, № 9. — P. 841—852.
5. Song Y., Stampfer M. J., Liu S. Meta-Analysis: Apolipoprotein E Genotypes and Risk for Coronary Heart Disease // Ann. Int. Med. — 2004. — **141**, № 2. — P. 137—147.
6. Gerdes L. U. The common polymorphism of apolipoprotein E: geographical aspects and new pathophysiological relations // Clin. Chem. Lab. Med. — 2003. — **41**, № 5. — P. 628—631.

7. Mahley R.W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology // Science. — 1988. — **240**. — P. 622—630.
8. Havel R.J., Hamilton R.L. Hepatic Catabolism of Remnant Lipoproteins: Where the Action Is? // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — **24**. — P. 213—216.
9. Heeren J., Grewal T., Laatsch A. et al. Recycling of apoprotein E is associated with cholesterol efflux and high density lipoprotein internalization // J. Biol. Chem. — 2003. — **278**, № 16. — P. 14370—14378.
10. Salah D., Bohnet K., Gueguen R. et al. Combined effects of lipoprotein lipase and apolipoprotein E polymorphisms on lipid and lipoprotein levels in the Stanislas cohort // J. Lipid Res. — 1997. — **38**. — P. 904—912.
11. Mahley R. W., Huang Y. Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond // Curr. Opin. Lipidol. — 1999. — **10**. — P. 207—217.
12. Braeckman L., De Bacquer D., Rosseneu M., De Backer G. Apolipoprotein E polymorphism in middle-aged Belgian men: phenotype distribution and relation to serum lipids and lipoproteins // Atherosclerosis. — 1996. — **120**. — № 1/2. — P. 67—73.
13. Huang Y., Liu X. Q., Rall S. C., Jr. et al. Overexpression and accumulation of apolipoprotein E as a cause of hypertriglyceridemia // J. Biol. Chem. — 1998. — **273**. — P. 26388—26393.
14. Thuren T., Weisgraber K. H., Sisson P., Waite M. Role of apolipoprotein E in hepatic lipase catalyzed hydrolysis of phospholipid in high-density lipoproteins // Biochemistry. — 1992. — **31**. — P. 2332—2338.
15. Mazzone T., Reardon C. Expression of heterologous human apolipoprotein E by J774 macrophages enhances cholesterol efflux to HDL3 // J. Lipid Res. — 1994. — **35**. — P. 1345—1353.
16. Huang Y., von Eckardstein A. Wu., Assmann G. Effects of the apolipoprotein E polymorphism on uptake and transfer of cell-derived cholesterol in plasma // J. Clin. Invest. — 1995. — **96**, № 6. — P. 2693—2701.
17. Gong J.-S., Kobayashi M., Hayashi H. et al. Apolipoprotein E (ApoE) Isoform-dependent Lipid Release from Astrocytes Prepared from Human ApoE3 and ApoE4 Knock-in Mice // J. Biol. Chem. — 2002. — **277**, № 33. — P. 29919—29926.
18. Rensen P.C.N., van Berkel T.J.C. Apolipoprotein E effectively inhibits lipoprotein lipase-mediated lipolysis of chylomicron-like triglyceride-rich lipid emulsions in vitro and in vivo // J. Biol. Chem. — 1996. — **271**. — P. 14791—14799.
19. Демидова Д.В., Ларионова В.И., Волкова М.В. и др. Анализ влияния структуры генов липопротеиновой липазы, аполипопротеинов СIII и Е на развитие комбинированной гиперлипидемии // Кардиология. — 2001. — № 8. — С. 17—21.
20. Bergeron N., Havel R.J. Prolonged postprandial responses of lipids and apolipoproteins in triglyceride-rich li-
- poproteins of individuals expressing an apolipoprotein E4 allele // J. Clin. Invest. — 1996. — **97**. — P. 65—72.
21. Corella D., Guillen M., Saiz C. et al. Environmental factors modulate the effect of the APOE genetic polymorphism on plasma lipid concentrations: ecogenetic studies in a Mediterranean Spanish population // Metabolism. — 2001. — **50**, № 8. — P. 936—944.
22. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Agerholm-Larsen B. et al. Context-dependent and invariant associations between lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and apolipoprotein E genotype // J. Lipid. Res. — 2000. — **41**, № 11. — P. 1812—1822.
23. Srivastava R.A., Srivastava N., Averna M. et al. Estrogen up-regulates apolipoprotein E (ApoE) gene expression by increasing apoE mRNA in the translation pool via the estrogen receptor α -mediated pathway // J. Biol. Chem. — 1997. — **272**. — P. 33360—33366.
24. Lussier-Cacan S., Xhignesse M., Kessling A.M. et al. Sources of variation in plasma lipid and lipoprotein traits in a sample selected for health // Amer. J. Epidemiol. — 1999. — **150**, № 11. — P. 1229—1237.
25. Srinivasan S.R., Ehnholm C., Elkasabany A., Berenson G. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipids and lipoprotein changes from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study // Atherosclerosis. — 1999. — **143**, № 2. — P. 435—443.
26. Скобелева Н.А., Васина В.И., Волкова М.В. и др. Полиморфизм ДНК в области генов АРОВ100, АРОСИИ, АРОЕ и ангиотензинпревращающего фермента и показатели липидного спектра у детей и подростков С.-Петербурга // Мол. ген. микробиол. вирусолог. — 1997. — № 4. — С. 36—40.
27. Marques-Vidal P., Bongard V., Ruidavets J.B. et al. Obesity and alcohol modulate the effect of apolipoprotein E polymorphism on lipids and insulin // Obes. Res. — 2003. — **11**, № 10. — P. 1200—1206.
28. Braeckman L., De Bacquer D., Rosseneu M., De Backer G. Apolipoprotein E polymorphism in middle-aged Belgian men: phenotype distribution and relation to serum lipids and lipoproteins // Atherosclerosis. — 1996. — **120**, № 1/2. — P. 67—73.
29. Lussier-Cacan S., Bolduc A., Xhignesse M. et al. Impact of alcohol intake on measures of lipid metabolism depends on context defined by gender, body mass index, cigarette smoking, and apolipoprotein E genotype // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — **22**, № 5. — P. 824—831.
30. Oh J.Y., Barrett-Connor E. Apolipoprotein E polymorphism and lipid levels differ by gender and family history of diabetes: the Rancho Bernardo Study // Clin. Genet. — 2001. — **60**, № 2. — P. 132—137.
31. Kalina A., Szalai C., Prohaszka Z. et al. Association of plasma lipid levels with apolipoprotein E polymorphism in Type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2002. — **56**, № 1. — P. 63—68.

32. Oh J.Y., Barrett-Connor E. Apolipoprotein E polymorphism and lipid levels differ by gender and family history of diabetes: the Rancho Bernardo Study // Clin. Genet. — 2001. — **60**, № 2. — P. 132—137.
33. Lehtinen S., Rantalaaho V., Wirta O. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism, hypercholesterolemia and glomerular filtration rate in type 2 diabetic subjects: a 9-year follow-up study // J. Biomed. Sci. — 2003. — **10**, № 2. — P. 260—265.
34. Yue L., Rasouli N., Ranganathan G. et al. Divergent effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists and tumor necrosis factor α on adipocyte ApoE expression // J. Biol. Chem. — 2004. — **279**, № 46. — P. 47626—47632.
35. Pablos-Mendez A., Mayeux R., Ngai C. et al. Association of apo E polymorphism with plasma lipid levels in multiethnic elderly population // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — **17**. — №. 12. — P. 3534—3541.
36. Knouff C., Hinsdale M.E., Mezdour H. et al. Apo E structure determines VLDL clearance and atherosclerosis risk in mice // J. Clin. Invest. — 1999. — **103**. — P. 1579—1586.
37. Weisgraber K.H. Apolipoprotein E: structure-function relationships // Adv. Protein Chem. — 1994. — **45**. — P. 249—302.
38. Davignon J., Gregg R.E., Sing C.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis // Arteriosclerosis. — 1988. — **8**. — P. 1—21.
39. Woollett L.A., Osano Y., Herz J., Dietschy J.M. Apolipoprotein E competitively inhibits receptor-dependent low density lipoprotein uptake by the liver but has no effect on cholesterol absorption or synthesis in the mouse // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1995. — **92**. — P. 12500—12504.
40. Chait A., Brunzell J.D., Albers J.J., Hazzard W.R. Type III hyperlipoproteinemia («remnant removal disease»). Insight into the pathogenetic mechanism // Lancet. — 1977. — **1**. — P. 1176—1178.
41. Chung B.H., Segrest J.P. Resistance of a very low density lipoprotein subpopulation from familial dysbeta-lipoproteinemia to in vitro lipolytic conversion to the low density lipoprotein density fraction // J. Lipid Res. — 1983. — **24**. — P. 1148—1159.
42. Huang Y., Rall S.C., Jr., Mahley R.W. Genetic factors precipitating type III hyperlipoproteinemia in hypolipidemic transgenic mice expressing human apolipoprotein E2 // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — **17**. — P. 2817—2824.
43. Hopkins P.N., Wu L.L., Schumacher M.C. et al. Type III dyslipoproteinemia in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E2 // Evidence for a gene-gene interaction // Arterioscler. Thromb. — 1991. — **11**. — P. 1137—1146.
44. Huang Y., Liu X.Q., Rall S. C., Jr., Mahley R.W. Apolipoprotein E2 reduces the low density lipoprotein level in transgenic mice by impairing lipoprotein lipase-mediated lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins // J. Biol. Chem. — 1998. — **273**. — P. 17483—17490.
45. Ma P.T.S., Yamamoto T., Goldstein J.L., Brown M.S. Increased mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of rabbits treated with 17 α-ethinyl estradiol // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1986. — **83**. — P. 792—796.
46. Mamotte C., Cyril D.S., Sturm M. et al. Comparison of the LDL-receptor binding of VLDL and LDL from apoE4 and apoE3 homozygotes // Amer. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 39). — 1999. — **276**. — E553—E557.
47. Knouff C., Malloy S., Wilder J. et al. Doubling expression of the low density lipoprotein receptor by truncation of the 3'-untranslated region sequence ameliorates type III hyperlipoproteinemia in mice expressing the human apoE2 isoform // J. Biol. Chem. — 2001. — **276**. — P. 3856—3862.
48. Malloy S.I., Altenburg M.K., Knouff C. et al. Harmful effects of increased LDLR expression in mice with human APOE4 but not APOE3 // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — **24**. — P. 91—97.
49. Chao Y.-S., Windler E.E., Chi Chen G., Havel R.J. Hepatic catabolism of rat and human lipoproteins in rats treated with 17-ethynodiol // J. Biol. Chem. — 1979. — **254**. — P. 11360—11366.
50. Morrow J.A., Hatters D.M., Lu B. et al. Apolipoprotein E4 forms a molten globule. A potential basis for its association with disease // Chem. — 2002. — **277**. — № 52. — P. 50380—50385.
51. Saito H., Dhanasekaran P., Baldwin F. Effects of polymorphism on the lipid interaction of human apolipoprotein E // J. Biol. Chem. — 2003. — **278**, № 42. — P. 40723—40729.
52. Ordovas J.M. The genetics of serum lipid responsiveness to dietary interventions // Proc. Nutr. Soc. — 1999. — **58**. — P. 171—187.
53. Ordovas J.M. The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipids // Curr. Atheroscl. Rep. — 2001. — **3**. — P. 200—208.
54. Masson L.F., McNeill G., Avenell A. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review // Amer. J. Clin. Nutr. — 2003. — **77**, № 5. — P. 1098—1111.
55. Schaefer E.J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease // Amer. J. Clin. Nutr. — 2002. — **75**, № 2. — P. 191—212.
56. Lefevre M., Ginsberg H. N., Kris-Etherton P. M. et al. ApoE genotype does not predict lipid response to changes in dietary saturated fatty acids in a heterogeneous normolipidemic population // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — **17**. — P. 2914—2923.
57. Ordovas J.M. Gene-diet interaction and plasma lipid responses to dietary intervention // Biochem. Soc. Trans. — 2001. — **30**. — P. 66—70.

58. Saito M., Eto M., Nitta H. et al. Effect of apolipoprotein E4 allele on plasma LDL cholesterol response to diet therapy in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* — 2004. — **27**. — P. 1276—1280.
59. Lopez-Miranda J., Ordovas J.M., Mata P. et al. Effect of apolipoprotein E phenotype on diet-induced lowering of plasma low density lipoprotein cholesterol // *J. Lipid. Res.* — 1994. — **35**. — P. 1965—1975.
60. Hagberg J.M., Kennet K.R., Ferrell R.E. APO E gene and gene-environmental effects on plasma lipoprotein-lipid levels // *Physiol. Genomics.* — 2004. — **4**. — P. 101—108.
61. Cohn J.S., Batal R., Tremblay M. et al. Plasma turnover of HDL apoC-I, apoC-III and apoA-I metabolism // *J. Lipid Res.* — 2003. — **44**. — P. 1976—1983.
62. Gerdes L.U., Gerdes C., Kervinen K. et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study // *Circulation.* — 2000. — **101**. — P. 1366—1371.
63. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов // *Кардиология.* — 2004. — № 10. — С. 85—94.
64. Vohl M.C., Szots F., Lefevre M. et al. Influence of LDL receptor gene mutation and apoE polymorphism on lipoprotein response to simvastatin treatment among adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.* — 2002. — **160**, № 2. — P. 361—368.

Поступила 04.01.06