

Османкулова Г.Э., Норузбаева А.М.

**АТЕРОСКЛЕРОЗДУН ПРОИНФЛАМАТОРДУК ЖАНА
ПРОАТЕРОГЕНДИК МАРКЕРИ – ЛИПОПРОТЕИН-БАЙЛАНЫШТУУ
ФОСФОЛИПАЗА А2 АР ТҮРДҮҮ ЭТНИКАЛЫК КАЛКТА**

Османкулова Г.Э., Норузбаева А.М.

**ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И ПРОАТЕРОГЕННЫЙ МАРКЕР
АТЕРОСКЛЕРОЗА ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА
А2 В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ**

G.E. Osmankulova, A.M. Noruzbaeva

**LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 IS
THE PROINFLAMMATORY AND PROATHEROGENIC MARKER OF
ATHEROSCLEROSIS IN DIFFERENT ETHNIC POPULATIONS**

УДК: 616-07:061.62/616.14

Макалада липопротейн-байланыштуу фосфолипаза А2нин (Лп-ФЛА2) ар кандай калктагы этникалык өзгөчөлүктөрү көрсөтүлгөн. Жүрөк-кан тамыр ооруларынын кесепеттеринин тобокелдиги менен жогорку деңгээлдеги Лп-ФЛА2нин ортосунда байланыш бар.

Негизги сөздөр: *липопротейн-байланыштуу фосфолипаза А2, этникалык өзгөчөлүктөр, кыргыздар, жүрөк-кан тамыр оорулары, жүрөктүн коронардык оорусу, липопротейн спектри.*

В статье приведены этнические особенности уровня липопротейн-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) в различных популяциях. Имеется взаимосвязь между риском развития сердечно-сосудистых осложнений и повышенным уровнем Лп-ФЛА2.

Ключевые слова: *липопротейн-ассоциированная фосфолипаза А2, этнические особенности, кыргызы, сердечно-сосудистые заболевания, коронарная болезнь сердца, спектр липопротейнов*

The article presents the ethnic features of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in different populations. There is a relationship between the risk of developing cardiovascular complications, and elevated levels of Lp-PLA2.

Key words: *lipoprotein-associated phospholipase A2, ethnic features, kyrgyz, cardiovascular diseases, coronary artery disease, range of lipoprotein.*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смерти во всем мире, несмотря на существенный прогресс в диагностике и лечении в последние десятилетия [1]. Согласно современным представлениям, воспаление играет критически важную и постоянную роль в инициации и развитии атеросклероза и ССЗ [2]. Липопротейн-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2) представляет собой фермент, выделяющийся макрофагами и нейтрофилами, в том числе из атеросклеротических бляшек, циркулирующий в токе крови [3]. Проведенные ранее клинические эпидемиологические исследования показали, что повышенный уровень в плазме данного воспалительного биомаркера связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [4, 5].

Распространенность коронарной болезни сердца (КБС), артериальной гипертензии и других заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом и факторов риска, в том числе липидных, неодинакова в различных странах и континентах. Эпидемиологами признается, что причины такой дифференциации связаны не только со средовыми, географическими, диетическими, социально-экономическими факторами, но и генетическими, этническими особенностями метаболизма липидов. При этом отличия определялись у представителей разных этнических групп, проживающих в одном регионе, а также у лиц определенной расовой принадлежности, длительно пребывающих в различных климатических, географических, средовых и социально-экономических условиях. В Соединенных Штатах Америки (США) КБС и цереброваскулярные осложнения встречаются чаще среди представителей афроамериканской этнической группы по сравнению с лицами европеоидной расы. В то же время у мексиканцев и индейцев частота развития ССЗ несколько реже, чем у лиц европеоидной расы [6, 7]. В Японии по сравнению с США и странами западной Европы отмечается уникальный профиль ССЗ с относительно низкой смертностью от КБС при более высоком уровне смертности от инсульта [8]. Однако среди молодых представителей южно-азиатской этнической группы, проживающих в США, выявлена высокая распространенность КБС [9], что подчеркивает роль социально-экономических, средовых факторов в развитии атеросклероза, наряду с генетически обусловленными ФР.

Изучение этнических особенностей распространенности КБС, ФР, в том числе липидных, ранее проводились в нашей республике под руководством академика Миррахимова М.М., в частности Айтбаевым К.А. Выявлены этнические особенности в распределении спектра липопротейнов у пациентов кыргызской национальности. Было показано, что этнические кыргызы имеют более низкое содержание атерогенных липидных фракций в сыворотке крови по сравнению с аналогичной русской группой [10]. Впоследствии научной группой Миррахимова Э.М. были исследованы уровни, генетический

полиморфизм аполипопротеинов «В», «Е» среди кыргызов и русских, что позволило также определить ряд этнических особенностей. Так, выявлен повышенный уровень аполипопротеина «В» у русских, по сравнению с кыргызами [11].

Этническим особенностям уровня и активности Лп-ФЛА2 посвящены немногочисленные исследования. Тем не менее, уровни Лп-ФЛА2 значительно различаются по этнической принадлежности, с поправкой на традиционные ФР и воздействия окружающей среды. Большинство исследований по расовым характеристикам Лп-ФЛА2 посвящены полиморфизму различных генотипов среди лиц с КБС [12-14].

Впервые в 2008 году в исследовании Brilakis E.S. и др. проводили сравнительный анализ уровня и активности Лп-ФЛА2 в зависимости от расы и пола в большом мультиэтническом популяционном исследовании «Dallas Heart Study» среди 3332 взрослых жителей Далласа (штат Техас, США) европеоидного (30%), латинского (17%) и афроамериканского (53%) происхождения. Мужчины составляли 44%. В целом, средний уровень активности и массы Лп-ФЛА2 был $146,0 \pm 40,0$ нмоль/мин/мл и $191,0 \pm 60,0$ нг/мл, соответственно. У афроамериканцев отмечался самый низкий уровень активности фермента ($136,0 \pm 38,0$), средний у испанцев ($151,0 \pm 36,0$) и самый высокий среди европеоидных субъектов ($161,0 \pm 39,0$) ($p=0,0001$). При многофакторном регрессионном анализе после поправки на возраст, индекс массы тела, курение, общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ) и высоко чувствительный С-реактивный белок, активность Лп-ФЛА2 оказалась на 19 нмоль/мин/мл выше у мужчин против женщин ($p<0,001$). По сравнению с афроамериканцами активность Лп-ФЛА2 была на 11 и 20 нмоль/мин/мл выше у европеоидов и испаноязычных жителей, соответственно (оба $p<0,001$). Похожие расовые и половые различия наблюдались при определении массы Лп-ФЛА2 [15]. Таким образом, выявилось независимое от других факторов влияние расы и половой принадлежности на уровень активности и массу Лп-ФЛА2.

Данная тенденция подтвердилась в ряде других исследований. Так, Lee K.K. и соавторы установили наличие расовых вариаций уровней Лп-ФЛА2 у 714 взрослых американцев европеоидной, латиноамериканской, азиатской и афроамериканской этнических групп. Установлено, что самый высокий уровень Лп-ФЛА2 в сыворотке крови отмечался у европеоидов, средний уровень - у латиноамериканцев и азиатов. В то же время у афроамериканцев выявлялась наименьшая концентрация Лп-ФЛА2. Эти различия были значимы для каждой из белой расы по сравнению с европеоидами ($p<0,0001$) [16].

Enkhmaa B. с соавторами установили достоверные расовые отличия в уровне активности Лп-ФЛА2 во взаимосвязи с аллель-специфической Лп (а) у 560 жителей США (336 европеоидов и 224 афроамери-

канцев). Распределение как уровня активности Лп-ФЛА2, так и Лп (а) отличались между европеоидами и афроамериканцами. Как и ожидалось, европеоиды имели значительно более высокую активность Лп-ФЛА2 (171 против 140 нмоль/мин/мл, $p<0,001$) и более низкий уровень Лп (а) (24 против 110 нмоль / л, $p<0,001$) по сравнению с афроамериканцами. Активность Лп-ФЛА2 была значимо и положительно связана с Лп (а) уровнями в обеих этнических группах. Кроме того, связь между Лп-ФЛА2 и Лп (а) была сильнее среди афроамериканцев по сравнению с европеоидами ($R=0,238$, $\beta_1=3,48$ против $R=0,111$, $\beta_1=1,93$, соответственно). Независимо от национальности, степень активности Лп-ФЛА2 оказалась положительно связана с ОХ, ХС ЛПНП, ТГ и аполипопротеином В-100, и отрицательно – с уровнем ХС ЛПВП [17].

Основываясь на гипотезе, что Лп-ФЛА2 в сыворотке крови связана преимущественно с ХС ЛПНП, который является независимым ФР развития КБС, Anushad E. и соавторы исследовали прогностическую роль Лп-ФЛА2 в качестве ФР КБС: ассоциацию между Лп-ФЛА2 и наличием коронарного атеросклероза, подтвержденного коронароангиографией (КАГ) в бивитнической группе среди афроамериканцев и американцев европеоидной популяции [18].

Уровень массы, активности Лп-ФЛА2, а также другие сердечно-сосудистые ФР были определены у 224 афроамериканцев и 336 европеоидов, которым была проведена КАГ. В результате выяснилось, что уровни Лп-ФЛА2 (как масса, так и активность) были выше среди европеоидов по сравнению с афроамериканцами (293 ± 75 против 232 ± 76 нг / мл, $p<0,001$ для массы и 173 ± 41 против 141 ± 39 нмоль / мин / мл, $p<0,001$ для активности, соответственно). В обеих этнических группах активность Лп-ФЛА2 оказалась значительно выше у пациентов с КБС. Причем афроамериканцы с КБС имели значительно более высокую Лп-ФЛА2, чем американцы европеоидного происхождения ($0,69 \pm 0,20$ против $0,63 \pm 0,18$, $P = 0,028$). При многомерном регрессионном анализе, после корректировки на другие ФР, показатель Лп-ФЛА2 был независимо связан с КБС в афроамериканской группе пациентов, в отличие от европеоидов (отношение шансов 6,7, $p=0,047$). Полученные данные свидетельствуют о том, что активность Лп-ФЛА2 была связана с наличием КБС среди афроамериканцев и европеоидов. Подчеркивается важность Лп-ФЛА2 в качестве сердечно-сосудистого ФР [18].

Литература:

1. Goff DC, Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129 (25 Suppl 2): S. 49-73.
2. Libby P. Act local, act global: inflammation and the multiplicity of "vulnerable" coronary plaques. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(10): 1600-2.

3. Macphee CH, Nelson J, Zalewski A. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and its potential as a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6(2): 154-61.
4. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(9): 913-9.
5. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2004; 109(7): 837-42.
6. Clark L.T., Ferdinand K.C., Flack J.M., et al. Coronary heart disease in African Americans. *Heart Dis.* 2001 Mar-Apr; 3(2): 97-108.
7. Iso H. Lifestyle and cardiovascular disease in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18(2):83-8.
8. Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb.* 2007 Dec; 14(6): 278-86.
9. Enas E.A., Yusuf S., Sharma S., et al. Coronary artery disease in South Asians. Second meeting of the International Working Group. 16 March 1997, Anaheim, California. *Indian Heart J.* 1998 Jan-Feb; 50(1):105-13. Review.
10. Айтбаев К.А. Влияние адаптации к условиям высоты и характера питания на параметры липидного метаболизма и распространенность ишемической болезни сердца в Киргизской ССР / К.А. Айтбаев: Автореф. дис. д-ра мед. наук, Москва, 1990 – С. 42.
11. Миррахимов Э.М., Норузбаева А.М., Лунегова О.С. и др. Этнические особенности в уровне апополипротеина В при гиперлипидемии у русских и киргизов. *Терапевтический архив* – 2004 – Т.:76, №6 – С. 35-39.
12. Zhang S.Y., Shibata H., Karino K., et al., Comprehensive evaluation of genetic and environmental factors influencing the plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in a Japanese population. *Hypertens. Res.* 2007 May; 30 (5): 403-9.
13. Hou L., Chen S., Yu H., et al. Associations of PLA2G7 gene polymorphisms with plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and coronary heart disease in a Chinese Han population: the Beijing atherosclerosis study. *Hum Genet.* 2009 Feb; 125 (1):11-20.
14. Grallert H., Dupuis J., Bis J.C., et al. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies. *Eur Heart J.* 2012 Jan; 33 (2): 238-51.
15. Brilakis E.S., Khera A., McGuire D.K., et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis.* 2008 Jul; 199(1): 110-5.
16. Lee K.K., Fortmann S.P., Varady A., et al. Racial variation in lipoprotein-associated phospholipase A₂ in older adults. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2011 Jun 29; 11:38.
17. Enkhmaa B., Anuurad E, Zhang W, et al. Association of Lp-PLA(2) activity with allele-specific Lp(a) levels in a bi-ethnic population. *Atherosclerosis.* 2010 Aug; 211(2):526-30.
18. Anuurad E., Ozturk Z., Enkhmaa B., et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary artery disease in African-Americans and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May; 95(5): 2376-83.

Рецензент: к.м.н., доцент Ибрагимова Т.М.