

**ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И АПОЛИПОПРОТЕИНА Е
В КРОВИ У ЛИЦ С НОРМО- И ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ****Е.Р. Бойко, А.О. Овечкин, А.М. Канева, Н.Н. Потолицына***Учреждение Российской академии наук Институт физиологии Коми научного центра УрО РАН,
167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50*

С целью определения особенностей содержания мочево́й кислоты и апоЕ у лиц с нормо- и гиперлипидемией обследовано 78 человек: I группа – лица с нормоллипидемией (53 человека), II группа – пациенты с гиперлипидемией IIa и IIб типов (25 человек). Содержание сывороточных липидов, аполипопротеинов и мочево́й кислоты определяли с использованием наборов фирмы «Chronolab» (Швейцария). Отмечено достоверно более высокие показатели апоЕ у пациентов с гиперлипидемией, чем у лиц с нормоллипидемией, но отличий в содержании мочево́й кислоты между группами не обнаружено. Сравнительный корреляционный анализ выявил наличие значимой взаимосвязи между показателями мочево́й кислоты и апоЕ в обеих группах, однако характер этой связи был разным. У лиц с нормоллипидемией данная корреляция являлась положительной, у пациентов с гиперлипидемией – отрицательной. При развитии гиперлипидемии происходит инверсия корреляционной связи между показателями мочево́й кислоты, а также апоЕ и апоС3. Предположено, что нарастание апоС3 может выступать как адаптивный механизм ингибирования апоЕ индуцированной гиперлипидемии.

Ключевые слова: апоЕ, мочево́я кислота, корреляция, нормоллипидемия, гиперлипидемия.

В патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний ведущую роль играют атеросклеротические изменения в сосудах, которые возникают вследствие нарушений липидного обмена. Ключевую роль в регуляции процессов липидного обмена играет аполипопротеин Е (апоЕ). Отклонения содержания апоЕ от нормы нередко сопровождаются дислипидемиями [1]. В связи с этим считается, что апоЕ является современным и перспективным кардиомаркером [2, 3]. Другим биохимическим показателем, претендующим на роль кардиомаркера, является мочево́я кислота. В литературе широко обсуждается роль мочево́й кислоты в развитии сердечно-сосудистой патологии [4, 5].

Экспериментальные и клинические данные указывают на тесную взаимосвязь липидного и пуринового обменов у человека. Сложилось представление, что гиперурикемия является неотъемлемым элементом метаболического синдрома,

поскольку у этих пациентов наряду с гиперлипидемией (ГЛП) часто наблюдается повышенное содержание мочево́й кислоты (МК) в крови [6–8]. С другой стороны, при подагре гиперурикемия часто сопровождается изменением липидного профиля, проявляющегося в повышении содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижении уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [9]. Биохимической основой данной взаимосвязи является то, что синтез пуринового ядра «de novo» осуществляется на рибозо-5-фосфате, образующемся в пентозофосфатном пути окисления глюкозы, а этот метаболический путь обеспечивает наработку НАДФН₂ для синтеза жирных кислот [10]. При подагре наряду с развитием ГЛП меняется метаболизм апопротеинов (Апо), в частности наблюдается увеличение содержания в крови

Бойко Евгений Рафаилович – д-р мед. наук, проф., зав. отделом экологической и социальной физиологии человека, e-mail: erbojko@physiol.komisc.ru

Овечкин Алексей Олегович – канд. мед. наук, с. н. с. лаборатории физиологии сердца

Канева Анастасия Михайловна – канд. биол. наук, с. н. с. отдела экологической и социальной физиологии человека

Потолицына Наталья Николаевна – канд. биол. наук, с. н. с. отдела экологической и социальной физиологии человека

апоВ и апоЕ [11]. Особенности спектра Апо отражаются на показателях МК в крови [12, 13], поскольку апоА и апоЕ способны связываться с кристаллами солей МК, повышая растворимость уратов [13]. Также не вполне ясны закономерности метаболизма отдельных классов Апо, и несмотря на существование биохимической основы клинико-диагностическое значение взаимосвязей сывороточных показателей МК и отдельных классов Апо у лиц с разным функциональным состоянием, в том числе с ГЛП и ишемической болезнью сердца (ИБС), все еще остаются предметом дискуссии [6, 14, 15]. Цель работы – изучение корреляционных взаимосвязей показателей МК и сывороточных Апо у лиц с нормолипидемией (НЛП) и ГЛП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью исключения или подтверждения ИБС и атеросклеротических поражений некоронарной локализации обследовано 78 человек в возрасте $47,1 \pm 10,5$ года (18–65 лет), 68 мужчин и 10 женщин, общеклинически, лабораторно и инструментально. Спектр инструментального обследования включал тест с дозированной физической нагрузкой, доплерографию периферических сосудов и коронароангиографию по показаниям. По результатам оценки липидного профиля все обследованные лица были разделены на две группы: 53 человека с нормальными показателями ОХС и ТГ сыворотки – I группа, 25 человек с ГЛП. Во II группе ГЛП была представлена вторичными Па (21 человек) и Пб (4 пациента – 16 %) типами. По клинико-anamнестическим данным первичная ГЛП не выявлена. За норму показателя принимались безопасные в отношении риска развития ИБС уровни ОХС и ТГ – 5,0 и 1,70 ммоль/л соответственно [16]. Содержание ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, Апо и МК в сыворотке определяли с использованием наборов фирмы «Chronolab» (Швейцария). Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выделенные группы наблюдения оказались сопоставимы по полу и возрасту, но отличались по частоте выявления ИБС и некоронарного атеросклероза (табл. 1). Во II группе частота встречаемости заболеваний, обусловленных атеросклерозом сосудов, была закономерно выше. ИБС была самой частой патологией в списке выявленных заболеваний – 93 %, причем сре-

Таблица 1
Распределение пациентов с нормо- и гиперлипидемией по возрасту, полу и структуре заболеваний

Показатель	1-я группа (<i>n</i> = 53)	2-я группа (<i>n</i> = 25)
Возраст, лет	$46,02 \pm 11,3$	$49,44 \pm 8,43$
Пол:		
мужчины, <i>n</i> (%)	47 (88,7)	21 (84,0)
женщины, <i>n</i> (%)	6 (11,3)	4 (16,0)
Структура заболеваний:		
ИБС и/или НКА, <i>n</i> (%)	13 (24,5)	14 (56,0) *
без ИБС и НКА, <i>n</i> (%)	40 (75,5)	11 (44,0)

* $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой.

ди пациентов с ГЛП были случаи острой коронарной недостаточности (19,4 %). Несмотря на обусловленные протоколом исследования статистически значимые различия показателей ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, достоверных различий в содержании ХС ЛПВП, МК, а также апоА1, апоВ, коэффициента апоА1/апоВ, апоС2 между группами не выявлено (табл. 2, 3). У лиц с ГЛП отмечены более высокие показатели апоС3 и апоЕ (см. табл. 3). Корреляционный анализ продемонстрировал наличие значимой положительной связи между показателями МК и апоЕ в I группе, тогда как во II группе выявлена значимая отрицательная корреляция между этими показателями (табл. 4). Во II группе также отмечена значимая положительная связь между показателями ТГ и МК и отчетливая отрицательная тенденция между МК и апоВ и апоС3. Обращает на себя внимание отсутствие в обеих группах значимой связи показателей ОХС и МК.

У здоровых людей отмечено влияние полиморфизма гена апоЕ на показатели МК в крови [12], а у больных подагрой показано изменение распределения аллелей в кластере апоС3 [17]. Известно, что апоЕ участвует во взаимодействии ЛП с рецепторами к ЛПНП, причем ген апоЕ представлен тремя аллелями (апоЕ2, апоЕ3, апоЕ4). Две изоформы (апоЕ3 и апоЕ4) узнаются рецепторами ЛПНП, тогда как апоЕ2 плохо связывается с этими рецепторами, что приводит к нарушению элиминации сывороточных ЛП и развитию ГЛП, причем последнее ассоциировано с более высокими концентрациями МК в крови [12]. Разные апоЕ ассоциируют с различным уровнем ЛП в крови, хотя распределение аллелей у лиц с семейной гиперхолестеринемией (апоЕ2 – 6 %, апоЕ3 – 80 %, апоЕ4 – 9 %) во многом сходно с распределением у лиц с НЛП [18].

Несмотря на то что взаимодействие апоЕ и рецепторов ЛПНП хорошо установлено, многие

Таблица 2

Показатели липидного обмена у пациентов с нормо- и гиперлипидемией, $M \pm \sigma$

Показатель	1-я группа (n = 53)	2-я группа (n = 25)
ОХС, ммоль/л	3,99 ± 0,60	5,68 ± 0,55 **
ТГ, ммоль/л	1,07 ± 0,23	1,32 ± 0,62 *
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,88 ± 0,33	2,35 ± 0,31 **
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,44 ± 0,24	1,55 ± 0,20

* $p < 0,05$.** $p < 0,001$ по сравнению с 1-й группой.

особенности этого процесса все еще не ясны [19]. Семейная гиперхолестеринемия развивается вследствие мутаций рецепторов ЛПНП, а также влияния внешних факторов. Оказалось, что именно апоЕ весьма чувствителен к внешним воздействиям, к диетической коррекции и липидопонижающей терапии и в конечном итоге обуславливает разный риск развития ИБС [20].

В нашем наблюдении у лиц с НЛП наблюдалась положительная корреляция показателей апоЕ и МК, т.е. проявляется механизм положительной обратной связи, что можно рассматривать как защитную реакцию у лиц с НЛП, поскольку апоЕ, связываясь с МК, повышает растворимость последней, предотвращая ее накопление в организме [13]. В то же время развитие ГЛП сопровождается значимой инверсией корреляционной связи между апоЕ и МК, причем подобный феномен описан в литературе. Так, у пациентов после трансплантации почек описана инверсия корреляционной связи апоС/апоВ по сравнению с пациентами, находящимися на перманентном гемодиализе, что было расценено как благоприятный признак, понижающий риск развития атеросклероза [21]. Известно, что содержание апоЕ существенно увеличивается у лиц старше 45 лет, поскольку у молодых лиц апоЕ преимущественно (до 70 %) находится в ЛПВП, а с возрастом — в ЛПОНП.

Показано, что вызванная аденовирусами экспрессия апоЕ реализуется в ГЛП за счет стимулирования продукции ТГ (в ЛПОНП) и ингибированием их гидролиза. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что именно апоС3 является более специфичным ингибитором ЛП-липазы, чем апоЕ. Поэтому предполагается, что дефицит апоС3 может предотвращать апоЕ индуцированную ГЛП, ассоциированную с нарастанием продукции ТГ (ЛПОНП) за счет угнетения апоЕ индуцированного гидролиза ТГ [22]. Показано, что эффект апоС3 на процесс апоЕ-зависимого связывания ЛПНП реализуется через уменьшение точек связывания [23].

Таблица 3

Содержание аполипопротеинов и мочевой кислоты у пациентов с нормо- и гиперлипидемией, $M \pm \sigma$

Показатель	1-я группа (n = 53)	2-я группа (n = 25)
апоА1, мг/дл	100,1 ± 28,7	112,3 ± 31,8
апоВ, мг/дл	81,0 ± 53,0	90,7 ± 63,5
Соотношение апоВ/апоА1	0,85 ± 0,60	0,95 ± 0,92
апоС2, мг/дл	4,68 ± 2,62	5,42 ± 3,11
апоС3, мг/дл	10,9 ± 3,0	12,7 ± 3,4 *
апоЕ, мг/дл	3,71 ± 0,84	4,20 ± 1,14 *
Мочевая кислота, мкмоль/л	325,2 ± 57,0	345,1 ± 54,7

* $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой.

У лиц с ГЛП выявлено значимое нарастание уровня апоС3 и апоЕ по сравнению с I группой (см. табл. 3), что соответствует данным литературы. В этой связи показательна еще одна инверсия корреляционной связи во II группе — между МК и апоС3. У пациентов с ГЛП выявляется значимая положительная корреляция показателей ТГ и МК, что вполне согласуется с данными литературы [14], поскольку при развитии ГЛП апоЕ накапливается в ЛПОНП, и его содержание коррелирует с уровнем ТГ [24]. Наши данные отражают эту закономерность, причем отмеченный прирост апоС3 отрицательно коррелировал с уровнем МК, что вписывается в существующие представления [22, 24]. Маловероятным объяснением различного характера связи между апоЕ и МК в группах наблюдения представляются различия по изоформам апоЕ

Таблица 4

Связь содержания липидов и аполипопротеинов с уровнем мочевой кислоты у пациентов с нормо- и гиперлипидемией

Показатель	Коэффициент корреляции с содержанием мочевой кислоты	
	1-я группа (n = 53)	2-я группа (n = 25)
ОХС	0,04	-0,20
ТГ	0,10	0,40*
апоА1	-0,13	0,12
апоВ	0,07	-0,35
апоС2	0,23	0,04
апоС3	0,16	-0,33
апоЕ	0,44**	-0,48*

* Корреляция статистически значима при $p < 0,05$.** При $p < 0,01$.

[18]. Кроме того, в литературе отмечена неоднозначность взаимосвязи процессов переноса эфиров ХС и обратного транспорта ХС в связи с распределением апоЕ в разных классах ЛП, что подтверждается разбросом показателей эстерификации ХС у лиц с ГЛП и отсутствием у них корреляции с содержанием апоЕ в ЛПВП [25].

Проведенное исследование выявило значимую взаимосвязь показателей МК, с одной стороны, и апоЕ и апоС3 — с другой, при НЛП и ГЛП. У лиц с НЛП данная корреляция носит положительный характер, тогда как при ГЛП она становится отрицательной вследствие значимого нарастания апоС3 как адаптивного механизма ингибирования апоЕ индуцированной ГЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Бойко Е.Р., Канева А.М.** Апопротеин Е и его значение в клинической физиологии // Успехи физиол. наук. 2009. Т. 40, № 1. С. 3–15.
2. **Moaijaart S.P., Berbee J.F., van Heemst D. et al.** ApoE plasma levels and risk of cardiovascular mortality in old age // PLoS Med. 2006. Vol. 3, N 6. P. 176.
3. **Воевода М.И., Степанов В.А., Ромашенко А.Г., Максимов В.Н.** Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири (на примере гена аполипопротеина Е) // Бюл. СО РАМН. 2006. Т. 120, № 2. С. 63–72.
4. **Culleton V.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D.** Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study // Ann. Intern. Med. 1999. Vol. 131, N 1. P. 7–13.
5. **Alderman M.H.** Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease // Curr. Hypertens. Rep. 2001. Vol. 3, N 3. P. 184–189.
6. **Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А.** Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Терапевт. архив. 1998. № 12. С. 19–23.
7. **Liou T.L., Lin M.W., Hsiao L.G. et al.** Is hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome // J. Chin. Med. Assoc. 2006. Vol. 69, N 3. P. 99–100.
8. **Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И.** Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) // Кардиология. 2001. № 9. С. 37–40.
9. **Emmerson B.** Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout // Ann. Rheum. Dis. 1998. Vol. 57, N 9. P. 509–510.
10. **Devlin T.M.** (ed). Textbook of biochemistry with clinical correlations. 4th ed. Wiley-Liss.: Inc, 1997.
11. **Cardona F., Tinahones F.J., Collantes E. et al.** The elevated prevalence of apolipoprotein E2 in patients with gout is associated with reduced renal excretion of urates // Rheumatology. 2003. Vol. 42, N 3. P. 468–472.
12. **Liberopoulos E.N., Miltiadous G.A., Athyros V.G. et al.** Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum uric acid levels in healthy subject // J. Invest. Med. 2005. Vol. 53, N 3. P. 116–122.
13. **Terkeltaub R.A., Dyer C.A., Martin J., Curtiss L.K.** Apolipoprotein (apo) E inhibits the capacity of monosodium urate crystals to stimulate neutrophils. Characterization of intraarticular apoE and demonstration of apoE binding to urate crystals *in vivo* // J. Clin. Invest. 1991. Vol. 87, N 1. P. 20–26.
14. **Hansel B., Kontush A., Giral P. et al.** One third of the variability in HDL-cholesterol level in a large dyslipidaemic population is predicted by sex, and triglyceridaemia: The Paris La Pitie Study // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22, N 6. P. 1149–1160.
15. **Perlstein T.S., Gumieniak O., Williams G.H. et al.** Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study // Hypertension. 2006. Vol. 48, N 6. P. 1031–1036.
16. **Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).** М., 2004.
17. **Cardona F., Tinahones F.J., Collantes E. et al.** Contribution of polymorphisms in the apolipoprotein AI-CIII-AIV cluster to hyperlipidaemia in patients with gout // Ann. Rheum. Dis. 2005. Vol. 64, N 1. P. 85–88.
18. **Pitsavos C., Choumerianou D.M., Skoumas J. et al.** Apolipoprotein E polymorphism is not associated with lipid levels and coronary artery disease in Greek patients with familial hypercholesterolaemia // Clin. Exp. Med. 2005. Vol. 5, N 4. P. 196–201.
19. **Ruiz J., Kouivaskaya D., Migliorini M. et al.** The apoE isoform bindings properties of the VLDL receptor reveal marked differences from LRP and the LDL receptor // J. Lipid. Res. 2005. Vol. 46, N 8. P. 1721–1731.
20. **Smelt A.Y., de Beer F.** Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical and genetic aspects // Semin. Vasc. Med. 2004. Vol. 4, N 3. P. 249–257.
21. **Janicki K., Solski J., Janicka L. et al.** Lipid and apolipoproteins disturbance in hemodialysis and renal transplantant patients // Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska. 2004. Vol. 59, N 1. P. 459–466.
22. **Gerritsen G., Rensen P.C., Kypreos K.E. et al.** ApoC-III deficiency prevents hyperlipidemia induced by apoE overexpressin // J. Lipid. Res. 2005. Vol. 46, N 7. P. 1466–1473.
23. **Dergunov A.D., Novoselov A.V., Vislikis S. et al.** The composition, structural properties and binding of very-low-density and low-density lipoproteins to the LDL receptor in normo- and hypertroglyceridemia: relation to the apolipoprotein E phenotype // Biol. Chem. 2005. Vol. 386, N 5. P. 441–452.

24. **Barbagallo C.M., Rizzo M., Noto D. et al.** Accumulation of apoE-enriched triglyceride-rich lipoproteins in patients with coronary artery disease // *Metabolism*. 2006. Vol. 55, N 5. P. 662–668.
25. **Творогова М.Г., Рожкова Т.А., Семенова О.А. и др.** Аполипопротеин Е и активность переноса эфиров холестерина при гиперлипидемии IIa и IIb типов // *Терапевт. архив*. 1997. № 12. С. 30–33.

INTERCONNECTION AT THE LEVEL OF URIC ACID AND APOLIPOPROTEIN E IN THE BLOOD OF PERSONS WITH NORMAL AND HYPER LIPIDEMIA

E.R. Boijko, A.O. Ovechkin, A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna

To investigate the levels of uric acid and apoE in patients with normo- and hyperlipidemia. The serum lipids, apolipoproteins and uric acid levels were measured with Chronolab (Switzerland) kits in 78 patients: 53 patients with normolipidemia and 25 patients with hyperlipidemia of type IIa and IIb. Significantly higher levels of apo-E were registered in patients with hyperlipidemia than in patients with normolipidemia, but there were no differences in content of uric acid. A comparative correlation analysis detected a significant correlation between uric acid and apoE levels in both groups but in normolipidemic patients the correlation was positive while in hyperlipidemic patients it was negative. Hyperlipidemia provokes inversion of correlation between the levels of uric acid, apoE and apoC3. A rise of apoC3 may serve an adaptive mechanism of inhibition of apo-E induced hyperlipidemia.

Keywords: apoE, uric acid, correlation, normolipidemia, hyperlipidemia.

Статья поступила 11 мая 2011 г.