

ОБЗОРЫ

DOI: 10.15372/ATER20190209

ЛИПИДНЫЕ, СОСУДИСТЫЕ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
РАСПРОСТРАНЕННОГО ВАРИАНТА *ABCA1* (rs2230806)П.П. Малышев¹, Г.П. Смирнов², Д.Н. Нозадзе¹, И.В. Сергиенко¹¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России
121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А²ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы»
119620, г. Москва, Солнцевский просп., 11А

АТФ-связывающие кассетные транспортеры (АТФ-binding cassette transporter, ABC) представляют собой семейство белков, которые функционируют как трансмембранные носители молекул с использованием гидролиза АТФ в качестве источника энергии. ABCA1 — белок, работающий в качестве «холестериновой помпы» в системе удаления липидов из клетки и осуществляющий перенос холестерина (ХС) и фосфолипидов от клеточной мембраны к апо-липопротеинам для последующего образования насцентных (незрелых) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Самым распространенным и одним из наиболее изученных является несинонимичный аллельный вариант rs2230806 (R219K); тем не менее эффекты этого генетического полиморфизма на течение атеросклероза и липидный профиль до настоящего времени остаются дискуссионными. Его фенотипические эффекты противоположны тем, которые наблюдаются у лиц, гетерозиготных по мутации *ABCA1*, что предполагает связь этого генетического варианта с активацией функции ABCA1 и обратного транспорта ХС. Метаанализы подтверждают ассоциацию полиморфизма rs2230806 с более высоким содержанием ХС ЛПВП и более низким уровнем триглицеридов и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в общей популяции, что может опосредовать снижение риска ишемической болезни сердца (ИБС) у носителей аллельного варианта. Показано, что связь варианта rs2230806 с концентрацией ХС ЛПВП и ИБС более устойчива и последовательна в азиатских популяциях, чем в европейских. Единичные фармакогенетические исследования демонстрируют отсутствие влияния rs2230806 *ABCA1* на главный липотропный эффект статинов — снижение содержания ХС ЛПНП, однако в одной работе показана положительная реакция ЛПВП. На практике детекция данного генетического полиморфизма, наряду с другими вариантами, может быть использована для скрининга лиц высокого риска развития ИБС с возможным ранним принятием профилактических мер у носителей аллелей риска.

Ключевые слова: АТФ-связывающий кассетный транспортер А1, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена *ABCA1*, статины, R219K, rs2230806.

АТФ-связывающие кассетные транспортеры (АТФ-binding cassette transporter, ABC) — это семейство белков, которые функционируют как трансмембранные носители молекул с исполь-

зованием гидролиза АТФ в качестве источника энергии [1]. ABC-транспортеры — одно из самых больших семейств белков, сохраняющихся от бактерий до человека [2]. Несмотря на раз-

Малышев Павел Прокопьевич — д-р мед. наук, с.н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, e-mail: pavel-malyshev@mail.ru

Смирнов Георгий Павлович — зав. кардиоревматологическим кабинетом, e-mail: e-smirnov1988@yandex.ru

Нозадзе Диана Нодариевна — канд. мед. наук, н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, e-mail: d.cardio@mail.ru

Сергиенко Игорь Владимирович — д-р мед. наук, г.н.с., зав. лабораторией фенотипов атеросклероза отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, e-mail: igorcardio@mail.ru

нообразии этих протеинов с точки зрения перемещения субстрата, всех их объединяет похожий способ действия, при котором энергия, необходимая для активного транспорта субстратов через биологические мембраны, обеспечивается за счет гидролиза АТФ. Значительное количество транспортеров АВС участвует в метаболизме клеточных липидов. Тот факт, что мутации в генах АВС-транспортеров связаны с патологическими фенотипами/заболеваниями, ассоциированными с метаболизмом липидов, подчеркивает решающую роль этих белков в гомеостазе клеточных липидов.

Анализ геномных баз данных привел к идентификации 49 белков АВС-транспортеров человека, классифицированных в семь различных подсемейств, от АВС-А до АВС-Г, на основе сходства в структуре, последовательности и филогенеза генов [2, 3]. Идентификация АВСА1 и его структурных особенностей в 1994 г. привела к определению подкласса, обозначенного в последующем буквой «А» [4]. С точки зрения молекулярной архитектуры АВСА1 является полно-размерным АВС-транспортером, который имеет симметричную структуру и представлен трансмембранным доменом, состоящим из шести трансмембранных сегментов, и доменом, связывающим нуклеотиды, с тандемными повторами. У АВСА1 есть две очень большие внеклеточные петли, расположенные между трансмембранными сегментами 1 и 2, а также 7 и 8, что является наиболее оригинальной особенностью, общей для всех транспортеров АВС класса А. Внеклеточные петли демонстрируют гипервариабельность в последовательности среди разных членов семейства АВСА и могут, таким образом, прямо влиять на функциональную специфику и экспрессию отдельных транспортеров. АВСА1 — белок, который функционирует в качестве «холестериновой помпы» в системе удаленной липидов из клетки и осуществляет перенос холестерина (ХС) и фосфолипидов от клеточной мембраны к аполипопротеинам (апо) для последующего образования насцентных (незрелых) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Ген АВСА1 человека располагается на длинном плече 9-й хромосомы (9q31) и содержит 50 экзонов, которые занимают свыше 150 килобаз [4, 5]. Полная последовательность генов АВСА1 человека и мыши, включая промоторные области и регуляторные элементы, определена в конце 90-х годов прошлого столетия [5, 6]. Общая стратегия косвенного определения функции АВСА1 состоит в оценке клинического фенотипа, связанного с вариациями одноименного гена.

Мутации с потерей функции в обоих аллелях АВСА1 (Танжерская болезнь) характеризу-

ются тяжелым дефицитом ЛПВП и накоплением ХС в макрофагах периферических тканей; подобный фенотип также наблюдается у мышей с нокаутом по АВСА1. При снижении экспрессии АВСА1 существенно ухудшается отток ХС от макрофагов к апо А-I в форме с низким содержанием липидов в исследованиях *in vitro*. Интересно, что мыши, которым был пересажен костный мозг от мышей с нокаутом по АВСА1, отличались усиленным развитием атеросклеротических поражений при поддержании нормального уровня ХС ЛПВП в плазме [7], тогда как у мышей, которым был трансплантирован костный мозг от животных с повышенной экспрессией АВСА1, атеросклероз уменьшался [8]. В контексте этих данных макрофаги с дефицитом АВСА1 демонстрировали значительное снижение обратного транспорта ХС *in vivo* [9].

В то время как мутации гена АВСА1 и вызываемые ими заболевания являются редкими, в данном локусе идентифицирован ряд однонуклеотидных полиморфизмов, довольно распространенных в общей популяции. Исследование клинической значимости этих генетических вариантов показало, что они могут быть связаны с болезнью Альцгеймера [10], сахарным диабетом 2 типа [11], возраст-ассоциированной дегенерацией желтого пятна [12] и др. Ген АВСА1 является высокополиморфным; согласно базе данных генетических изменений NCBI, в локусе самого гена или вблизи него имеется свыше 5000 полиморфизмов. Большинство генетических вариантов локализовано в интронах; несколько полиморфизмов располагается в промоторной области и экзонах, сопровождаясь, обычно, значительным влиянием на экспрессию и функцию белка АВСА1. Самым распространенным и одним из наиболее изученных является несинонимичный аллельный вариант rs2230806, тем не менее эффекты этого генетического полиморфизма на течение атеросклероза и липидный профиль до настоящего времени остаются дискуссионными.

Частота минорного аллеля (А) данного генетического варианта довольно высока и среди лиц белой расы составляет 25–46 % [13, 14]. Этот полиморфизм затрагивает кодирующую область гена, а именно 7-й экзон, и представляет собой замену нуклеотида G нуклеотидом A (G1051A), что ведет к замещению аргинина лизином в положении 219 (R219K) аминокислотной последовательности белка. Полиморфизм R219K локализован во внеклеточной петле белка АВСА1, играющего решающую роль для взаимодействия с апо А-I и оттока ХС [15, 16], поэтому весьма вероятно, что вариант R219K представляет собой функциональную мутацию,

модулирующую уровень ХС ЛПВП [16]. Фенотипические эффекты этого варианта противоположны тем, которые наблюдаются у лиц, гетерозиготных по мутации *ABCA1*, что предполагает наличие его связи с повышением нормальной функции *ABCA1* и обратного транспорта ХС [13].

R.R. Singaraja et al. показали, что усиление экспрессии *ABCA1* сопровождалось повышением оттока ХС из макрофагов к частицам ЛПВП — лучшим акцепторам ХС, хотя повышение в плазме уровня ХС ЛПВП было небольшим [17]. Возможно, что полиморфизм R219K аналогичным образом увеличивает активность *ABCA1*, хотя точный механизм, лежащий в основе функционального эффекта этого варианта, требует дальнейшего анализа. Несмотря на большое число проведенных работ по оценке связи этого полиморфизма с уровнями липидов плазмы, полученные данные являются противоречивыми и неубедительными. В ряде исследований такой связи выявлено не было. Несколько работ показали, что мажорный аллель (R) полиморфизма R219K вызывает снижение уровня ХС ЛПВП, повышение содержания триглицеридов, уменьшение оттока ХС и увеличение риска ишемической болезни сердца (ИБС) [18, 19], тогда как минорный аллель (K) связан с более высокой концентрацией ХС ЛПВП, снижением уровня триглицеридов и тяжести ИБС — эффектами, которые согласуются с суммарным усилением функции белка *ABCA1* и ускорением обратного транспорта ХС.

В метаанализе Х.У. Ма et al., включавшем 18 исследований и 12 869 лиц, изучение ассоциации между полиморфизмом R219K и уровнем ХС ЛПВП показало, что у носителей генотипа KK содержание ХС ЛПВП больше, чем у носителей генотипа RR, однако подгрупповые анализы по этническому признаку уточнили, что эффект на уровень ЛПВП был значимым только у лиц азиатского происхождения, но не у лиц европеоидной расы [20].

Наиболее свежий метаанализ по ассоциации полиморфизмов гена *ABCA1*, включая rs2230806, с концентрацией липидов плазмы был опубликован в 2018 г. Z. Lu et al. [21]. Авторы проанализировали 62 исследования, включавших 48452 участника, используя доминантную модель. У носителей аллеля A (минорного) отмечалось более высокое содержание ХС ЛПВП ($p < 0,001$), а также более низкий уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($p = 0,03$) и триглицеридов ($p < 0,01$), чем у лиц без генетического варианта, однако эти ассоциации были обнаружены среди лиц китайского происхождения, тогда как среди лиц европеоидной расы полиморфизм rs2230806 значимо ассоциировал-

ся только с содержанием триглицеридов, но не ХС ЛПНП и ЛПВП. Связь данного генетического варианта *ABCA1* с уровнем липидов плазмы отмечалась также у здоровых людей (лиц контрольной группы) и у пациентов с ИБС. Данные этого метаанализа об ассоциации между полиморфизмом rs2230806 и концентрацией ХС ЛПВП согласуются с приведенными выше результатами метаанализа Х.У. Ма et al. [20]. Относительно влияния полиморфизма R219K на уровень ХС ЛПВП плазмы существуют следующие объяснения. Аминокислота в положении 219 располагается в длинной внеклеточной петле белка *ABCA1*, т.е. той области, которая содержит различные участки гликозилирования. Замена аргинина лизином будет, вероятно, изменять конформацию внеклеточного домена *ABCA1* и усиливать взаимодействие с апо А-I, тем самым повышая эффективность переноса ХС и фосфолипидов от цитоплазматической мембраны к частицам ЛПВП [22, 23], что может приводить к увеличению содержания ХС ЛПВП [24].

Как уже указывалось, в отношении влияния rs2230806 на уровень липидов (триглицериды, общий ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП) обнаружена значительная неоднородность. Для изучения ее потенциальных источников проведен анализ подгрупп, стратифицированных по характеристикам обследованных, и результаты показали, что источниками неоднородности были в основном этническое происхождение участников исследования и состояние здоровья. Этническое происхождение в настоящем исследовании было очень разнообразным, включая лиц европеоидной расы, азиатов, африканцев, турок, египтян и др. Состояние здоровья населения включенных в исследование популяций было также разнообразным, включая наличие ИБС, инсульта, дислипидемии, избыточного веса/ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, болезни Альцгеймера, аневризмы брюшной аорты и т.д.

Вероятные механизмы, благодаря которым полиморфизм rs2230806 модулирует уровень липидов плазмы, пока не выяснены. Одним из возможных объяснений является то, что редкий аллель влияет на стабильность и количество мРНК *ABCA1* или на молекулярную структуру и активность белка *ABCA1*. Полиморфизм rs2230806, как уже указывалось, является несинонимичным генетическим вариантом, приводящим к замене одной аминокислоты на другую; такие замены могут влиять на структуру и функцию белков за счет замены аминокислотных остатков с различающимися молекулярными свойствами. Основные заболевания человека, такие как сердечно-сосудистые, рак и сахарный диа-

бет, тесно связаны с генетической вариабельностью. По разным оценкам, в геноме человека насчитывается от 3 до 4 млн полиморфных локусов, или, в среднем, 1 вариант на 1000–2000 нуклеотидов [25]. Именно эти полиморфные локусы приводят к различиям в восприимчивости к болезням и ксенобиотикам, включая лекарства. Таким образом, исследования генетических полиморфизмов позволяют пролить свет на патогенез основных заболеваний человека и закладывают основу для борьбы с ними.

Исследования ассоциации полиморфизма rs2230806 с ИБС и другими атеросклеротическими заболеваниями, включая метаанализы, дали противоречивые результаты. В метаанализе Х.У. Ма et al. суммарно идентифицировано 22 исследования с 6597 случаями и 15369 контролями для анализа ассоциации между полиморфизмом R219K *ABCA1* и риском ИБС [20]. Показано, что у носителей аллеля 219К отмечается более низкий риск ИБС, чем у неносителей (отношение шансов (ОШ) 0,76, 95 %-й доверительный интервал (ДИ) 0,68–0,85). Обобщая имеющиеся данные, авторы заключили, что полиморфизм R219K ассоциирован с защитной ролью в отношении развития ИБС как у лиц азиатского происхождения, так и у европейцев, хотя связь у последних была менее стабильной. Как полагают исследователи, различие может быть обусловлено рядом факторов, а именно более высокой частотой аллелей у лиц азиатского происхождения, различной распространенностью таких средовых факторов, как употребление алкоголя и табакокурение, специфика образа жизни и социально-экономические характеристики и т.д.

Между тем наличие неоднородности среди имеющихся исследований может в значительной степени влиять на достоверность результатов. Для корректировки возможных факторов различных этнических групп авторы проанализировали данные согласно расовой специфике и обнаружили, что гетерогенность среди исследований существовала в основном в исследованиях азиатских популяций, пограничная неоднородность (почти значимая) – в исследованиях европейских популяций. В этом метаанализе, как уже упоминалось, уровень ХС ЛПВП был выше у носителей минорного аллеля, что могло быть связано со снижением риска ИБС. В то же время некоторые исследования поддерживают идею о том, что аллель 219К может модифицировать риск ИБС без существенной модификации уровня ХС ЛПВП плазмы [26]. Учитывая функциональный анализ с использованием методов SIFT и PolyPhen, вариант R219K *ABCA1* считается не функциональным сам по себе, но, скорее, причинным через неравновесное сцепле-

ние (linkage disequilibrium) с другими функциональными вариантами [20].

Результаты метаанализа, сосредоточившегося только на китайской популяции и включавшего 2730 пациентов с ИБС и 2658 лиц группы контроля, продемонстрировали, что аллель А полиморфизма rs2230806 ассоциировался со снижением риска ИБС [27]. Данные только что опубликованного исследования, проведенного в Китае, подтверждают сведения о том, что вариант rs2230806 связан с восприимчивостью к ИБС [28].

В другом метаанализе, выполненном V.W. Yin et al., для оценки связи полиморфизма R219K с ИБС были объединены данные 42 исследований с вовлечением 12551 случая атеросклеротического заболевания (ИБС или ишемический инсульт) и 19548 лиц группы контроля [29]. Анализ показал значимую ассоциацию между этим вариантом и риском атеросклероза (для К-аллеля по сравнению с R-аллелем: ОШ 0,77, 95%-й ДИ 0,71–0,84, $p < 0,01$; для генотипа К/К по сравнению с генотипом R/R: ОШ 0,60, 95%-й ДИ 0,51–0,71, $p < 0,01$; для генотипа К/К по сравнению с генотипом R/K+R/R: ОШ 0,69, 95%-й ДИ 0,60–0,80, $p < 0,01$; для генотипов К/К+R/К по сравнению с генотипом R/R: ОШ 0,74, 95%-й ДИ 0,66–0,83, $p < 0,01$). Таким образом, суммарный анализ показал, что полиморфизм R219K *ABCA1* может уменьшать риск атеросклероза. У носителей аллеля R риск развития атеросклероза был в 1,3 раза выше, чем у лиц без этого аллеля. Кроме того, у носителей генотипа К/К отмечался значительно меньший риск развития атеросклероза (ОШ 0,6 в аддитивной модели и ОШ 0,69 в рецессивной модели) по сравнению с носителями генотипов R/K и R/R. Поэтому кажется вполне обоснованным утверждение, что аллель К полиморфизма R219K является защитным фактором для развития атеросклероза.

С целью более комплексной оценки варианта rs2230806 проведены подгрупповые анализы по этнической принадлежности, атеросклеротическим заболеваниям и типу исследования. Обнаружены значимые ассоциации между этим вариантом и восприимчивостью к атеросклерозу в группе лиц азиатского происхождения, группе больных ИБС, популяционной группе, госпитальной группе и подгруппе исследования «случай–контроль». Эти результаты еще больше укрепили вывод о том, что аллель К полиморфизма R219K *ABCA1* является защитным фактором для развития атеросклероза. Однако исследователи не обнаружили существенной связи между этим вариантом и риском атеросклероза в группе лиц европеоидной расы, среди перенесших ишемический инсульт и в подгруппе когортных исследований.

Хорошо известно, что частота минорного аллеля R219K в западных популяциях значительно ниже, чем среди лиц монголоидной расы. Так, у жителей штата Юта северо- и западно-европейского происхождения частота минорного аллеля составляет 0,21, тогда как у китайцев в Пекине – 0,453 [30]. По сравнению с результатами в целом, противоречивые результаты среди лиц европеоидной расы могут быть частично обусловлены генетическим разнообразием этнических групп. Кроме того, поскольку атеросклероз – это многофакторное заболевание, помимо генетических важную роль в его этиологии играют и средовые факторы, распространение которых также сильно отличается в различных популяциях. Таким образом, межпопуляционное несоответствие результатов может быть вызвано различным географическим распределением, связанным с климатом, питанием, образом жизни и экономическим положением. Вследствие высокой гетерогенности результаты метаанализа авторы рекомендовали интерпретировать с осторожностью.

Недавний метаанализ [31] показал, что у носителей аллеля А полиморфизма rs2230806 различных этнических групп риск ИБС ниже, чем у носителей. Этот метаанализ включал 11 исследований «случай–контроль» с участием 3053 пациентов с ИБС и 3403 здоровых лиц группы контроля. Семь исследований выполнены на представителях азиатской популяции, 3 – европейской и 1 – на африканской популяции. Анализ показал, что полиморфизм R219K уменьшал восприимчивость к ИБС в аллельной (ОШ 0,729, 95%-й ДИ 0,559–0,949, $p = 0,019$) и доминантной (ОШ 0,698, 95%-й ДИ 0,507–0,961, $p = 0,027$) моделях. Влияние *ABCA1* на уровень липидов в плазме крови может быть потенциальным механизмом, с помощью которого полиморфизм R219K вовлекается в риск развития ИБС [32], хотя в некоторых исследованиях такой связи выявлено не было [33]. Нарушения липидного гомеостаза играют важную роль в развитии и прогрессировании ИБС, и гиперлипидемия является важным фактором риска ИБС. Атеросклероз, как основная причина ИБС, характеризуется несбалансированным накоплением липидов в артериальной стенке, что приводит к сужению просвета сосуда. Другой вероятный механизм заключается в том, что полиморфизм R219K усиливает активность *ABCA1*, тем самым влияя на отток ХС независимо от содержания ХС ЛПВП в плазме [32]. Другим важным звеном в патогенезе атеросклероза является обратный транспорт ХС, опосредуемый частицами ЛПВП, которые способствуют удалению ХС из периферических клеток. С помощью *ABCA1*

осуществляется перенос ХС к апобелкам – начальная ступень обратного транспорта ХС. Отток ХС от макрофагов предотвращает накопление ХС в этих клетках, тем самым задерживая формирование пенных клеток – одной из ранних стадий атеросклеротического процесса.

Таким образом, в отдельных исследованиях и некоторых метаанализах показана ассоциация полиморфизма rs2230806 с более высокой концентрацией ХС ЛПВП и более низким уровнем триглицеридов и ХС ЛПНП в общей популяции; не исключено, что связь между генетическим полиморфизмом и снижением риска ИБС опосредована повышением содержания антиатерогенных (ЛПВП) и уменьшением уровня атерогенных (ЛПНП, триглицерид-богатые липопротеины) частиц, вызванными влиянием аллеля А. Хорошо известно, что частицы ЛПВП обладают атеропротективными свойствами (антиоксидантными, противовоспалительными, влиянием на обратный транспорт ХС). В дополнение к этому, аллель А полиморфизма rs2230806 связан также со снижением концентрации апо В, указывая на то, что у носителей минорного аллеля атерогенный потенциал меньше, чем у носителей, поскольку каждая частица атерогенных липопротеинов (ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеин (а)) несет одну молекулу апо В.

Единственное исследование полиморфизма rs2230806 у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГ) проведено А. Senaggo et al. [34]. Основная цель этой работы состояла в том, чтобы уточнить, могло ли наличие варианта R219K служить защитным фактором в отношении развития ранней ИБС при СГ. Детекция этого полиморфизма выполнена в группе из 374 пациентов с СГ, страдающих или не страдающих ранней ИБС. Согласно полученным данным, К-аллель варианта rs2230806 достоверно чаще встречался у лиц с СГ без ранней ИБС (0,32, 95%-й ДИ 0,27–0,37), чем с ранней ИБС (0,25, 95%-й ДИ 0,21–0,29, $p < 0,05$), тем самым предполагая, что этот генетический вариант мог влиять на развитие и прогрессирование атеросклероза у лиц с СГ. Кроме того, К-аллель полиморфизма R219K, по-видимому, модифицировал риск ИБС без существенных изменений уровня ХС ЛПВП плазмы и в большей степени у курильщиков, чем у некурящих.

Китайские исследователи так высказываются о значении полиморфизма rs2230806 для практики: наряду с другими распространенными вариантами *ABCA1*, его детекция может быть использована при генодиагностике этиологии ИБС, а также для скрининга лиц высокого ри-

ска развития ИБС [21]; носителям аллелей риска могут быть показаны ранние профилактические меры для замедления или предотвращения развития ИБС. Кроме того, метаанализ, опубликованный в 2017 г., показал, что у лиц с генотипом GG варианта rs2230806 существенно (на 31 %) повышен риск ишемического инсульта [35], что подтверждает защитную роль обсуждаемого генетического полиморфизма.

Фармакогенетика rs2230806 гена *ABCA1* изучена мало, проведены лишь единичные исследования. В работе J. Li et al. исследованы эффекты полиморфизма R219K на уровень липидов сыворотки и реакцию на терапию статинами у пациентов из Китая [15]. Изучаемая популяция состояла из 365 пациентов с ИБС и 246 лиц группы контроля без проявлений или симптомов ИБС. Пациентов с ИБС лечили правастатином в дозе 20 мг/день. Содержание липидов в сыворотке крови натощак определяли до и после 12 недель лечения. У пациентов с генотипом KK на фоне терапии правастатином увеличение концентрации ХС ЛПВП по сравнению с исходными значениями оказалось достоверно больше, чем у носителей генотипа RR (на $18,9 \pm 2,6$ и $14,1 \pm 2,3$ % соответственно, $p < 0,05$). Снижение содержания ХС ЛПНП среди трех групп генотипов *ABCA1* после 12 недель лечения правастатином было сходным. Таким образом, исследование показало, что полиморфизм R219K значимо модулировал реакцию ХС ЛПВП на правастатин у пациентов с ИБС.

В исследовании PROSPER оценивали вариант Arg219Lys (R219K) у 5414 участников при наличии сосудистого заболевания или с риском его развития, которых рандомизировали в группу, принимавшую правастатин в дозе 40 мг/сут, или в группу плацебо [24]. Исследование продолжалось в среднем 3,2 года. Авторы обнаружили, что наличие полиморфизма R219K связано с небольшим, но значимо более высоким исходным уровнем ХС ЛПВП. Не было выявлено никакой взаимосвязи между присутствием или отсутствием этого варианта и снижением содержания ХС ЛПНП, индуцированным правастатином. На фоне терапии суммарный скорректированный относительный риск новых сердечно-сосудистых осложнений (фатальные случаи ИБС, нефатальный ИМ, фатальный или нефатальный инсульт) у носителей варианта по сравнению с неносителями составил 1,22 (95%-й ДИ 1,06–1,40, $p = 0,006$), тогда как в группе правастатина этот показатель равнялся 1,41 (95%-й ДИ 1,15–1,73, $p = 0,001$), а в группе плацебо – 1,08 (95%-й ДИ 0,89–1,30, $p = 0,447$) (p для взаимодействия 0,058). Данное исследование по-

казало, что лица с наличием варианта R219K могут получить значительно меньшее снижение сердечно-сосудистого риска от лечения правастатином, чем те, у кого этого варианта нет.

На сегодняшний день связь между вариантом R219K *ABCA1* и повышением уровня ХС ЛПВП остается спорной. Исследование PROSPER в гораздо большей группе с более длительным периодом лечения подтверждает предыдущие наблюдения и указывает на то, что данный полиморфизм не играет значительной роли в качестве детерминанты снижения ХС ЛПНП при лечении правастатином.

Таким образом, в обоих исследованиях, выполненных на разных по этническому составу популяциях, вариант rs2230806 *ABCA1* не оказывал значимого влияния на главный липотропный эффект статинов – снижение содержания ХС ЛПНП, однако в одном исследовании модулировал реакцию ХС ЛПВП, что также указывает на возможную связь между данным генетическим полиморфизмом *ABCA1* и ИБС.

В заключение необходимо отметить, что влияние самого распространенного и наиболее изученного аллельного варианта гена *ABCA1*, rs2230806, на течение атеросклероза и липидный профиль до настоящего времени остается неоднозначным. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что этот генетический вариант усиливает функции *ABCA1* и обратного транспорта ХС. Метаанализы подтверждают ассоциацию полиморфизма rs2230806 с более высоким уровнем ХС ЛПВП и более низким содержанием триглицеридов и ХС ЛПНП в общей популяции, что могло опосредовать уменьшение риска ИБС у носителей аллельного варианта, однако связь варианта с концентрацией ХС ЛПВП и ИБС более устойчива и последовательна в азиатских популяциях, чем в европейских. Единичные фармакогенетические исследования демонстрируют отсутствие эффекта rs2230806 *ABCA1* на главный липотропный эффект статинов – снижение содержания ХС ЛПНП, однако указывают на положительную реакцию ЛПВП в одном исследовании. На практике детекция данного генетического полиморфизма наряду с другими вариантами может быть использована для скрининга лиц высокого риска развития ИБС с возможным ранним принятием профилактических мер у носителей аллелей риска.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа не имела спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Dean M., Hamon Y., Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily // *J. Lipid Res.* 2001. Vol. 42. P. 1007–1017.
- ABC proteins. From bacteria to man / Eds. I.B. Holland, S.P.C. Cole, K. Kuchler, C.F. Higgins. London; San Diego: Academic Press, 2003.
- Stefkova J., Poledne R., Hubacek J.A. ATP-binding cassette (ABC) transporters in human metabolism and diseases // *Physiol. Res.* 2004. Vol. 53. P. 235–243.
- Luciani M.F., Denizot F., Savary S., Mattei M.G., Chimini G. Cloning of two novel ABC transporters mapping on human chromosome 9 // *Genomics.* 1994. Vol. 21. P. 150–159.
- Santamarina-Fojo S., Peterson K., Knapper C., Qiu Y., Freeman L., Cheng J.F., Osorio J., Remaley A., Yang X.P., Haudenschild C., Prades C., Chimini G., Blackmon E., Francois T., Duverger N., Rubin E.M., Rosier M., Deneffe P., Fredrickson D.S., Brewer H.B. Complete genomic sequence of the human *ABCA1* gene: analysis of the human and mouse ATP-binding cassette A promoter // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000. Vol. 97. P. 7987–7992.
- Remaley A.T., Rust S., Rosier M., Knapper C., Naudin L., Broccardo C., Peterson K.M., Koch C., Arnould I., Prades C., Duverger N., Funke H., Assman G., Dinger M., Dean M., Chimini G., Santamarina-Fojo S., Fredrickson D.S., Deneffe P., Brewer H.B. Human ATP-binding cassette transporter 1 (ABC1): genomic organization and identification of the genetic defect in the original Tangier disease kindred // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999. Vol. 96. P. 12685–12690.
- Van Eck M., Bos I.S., Kaminski W.E., Orso E., Rothe G., Twisk J., Bottcher A., van Amersfoort E.S., Christiansen-Weber T.A., Fung-Leung W.P., van Berkel T.J., Schmitz G. Leukocyte ABCA1 controls susceptibility to atherosclerosis and macrophage recruitment into tissues // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002. Vol. 99. P. 6298–6303.
- Van Eck M., Singaraja R.R., Ye D., Hildebrand R.B., James E.R., Hayden M.R., van Berkel T.J. Macrophage ATP-binding cassette transporter A1 overexpression inhibits atherosclerotic lesion progression in low-density lipoprotein receptor knockout mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 929–934.
- Wang X., Collins H.L., Ranalletta M., Fuki I.V., Billheimer J.T., Rothblat G.H., Tall A.R., Rader D.J. Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-B1, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 2216–2224.
- Fehér Á., Gíricz Z., Juhász A., Pakaski M., Janka Z., Kalman J. ABCA1 rs2230805 and rs2230806 common gene variants are associated with Alzheimer's disease // *Neurosci. Lett.* 2018. Vol. 664. P. 79–83.
- Jung D., Cao S., Liu M., Park S. A meta-analysis of the associations between the ATP-binding cassette transporter ABCA1 R219K (rs2230806) polymorphism and the risk of type 2 diabetes in Asians // *Horm. Metab. Res.* 2018. Vol. 50. P. 308–316.
- Wang Y., Wang M., Han Y., Zhang R., Ma L. ABCA1 rs1883025 polymorphism and risk of age-related macular degeneration // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016. Vol. 254. P. 323–332.
- Clee S.M., Zwinderman A.H., Engert J.C., Zwarts K.Y., Molhuizen H.O., Roomp K., Jukema J.W., van Wijland M., van Dam M., Hudson T.J., Brooks-Wilson A., Genest J., Jr., Kastelein J.J., Hayden M.R. Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 1198–1205.
- Zargar S., Wakil S., Mobeirek A.F., Al-Jafari A.A. Involvement of ATP-binding cassette, subfamily A polymorphism with susceptibility to coronary artery disease // *Biomed. Rep.* 2013. Vol. 1. P. 883–888.
- Li J., Wang L.F., Li Z.Q., Pan W. Effect of R219K polymorphism of the *ABCA1* gene on the lipid-lowering effect of pravastatin in Chinese patients with coronary heart disease // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2009. Vol. 36. P. 567–570.
- Zhao G.J., Yin K., Fu Y.C., Tang C.K. The interaction of ApoA-I and ABCA1 triggers signal transduction pathways to mediate efflux of cellular lipids // *Mol. Med.* 2012. Vol. 18. P. 149–158.
- Singaraja R.R., Fievet C., Castro G., James E.R., Hennuyer N., Clee S.M., Bissada N., Choy J.C., Fruchart J.C., McManus B.M., Staels B., Hayden M.R. Increased ABCA1 activity protects against atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. P. 35–42.
- Srinivasan S.R., Li S., Chen W., Boerwinkle E., Berenson G.S. R219K polymorphism of the ABCA1 gene and its modulation of the variations in serum high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides related to age and adiposity in white versus black young adults. The Bogalusa heart study // *Metabolism.* 2003. Vol. 52. P. 930–934.
- Wang N., Xue X.H., Lin Y., Fang L., Murong S., Wu Z.Y. The R219K polymorphism in the ATP-binding cassette transporter 1 gene has a protective effect on atherothrombotic cerebral infarction in Chinese Han ethnic population // *Neurobiol. Aging.* 2010. Vol. 31. P. 647–653.
- Ma X.Y., Liu J.P., Song Z.Y. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: a meta-analysis // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 215. P. 428–434.
- Lu Z., Luo Z., Jia A., Yu L., Muhammad I., Zeng W., Song Y. Associations of the *ABCA1* gene polymorphisms with plasma lipid levels: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97. ID e13521.
- Tall A.R., Costet P., Wang N. Regulation and mechanisms of macrophage cholesterol efflux // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. P. 899–904.
- Villard E.F., El Khoury P., Frisdal E., Bruckert E., Clement K., Bonnefont-Rousselot D., Bittar R., Le Goff W., Guerin M. Genetic determination of plasma cholesterol efflux capacity is gender-specific and independent of HDL-cholesterol levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013. Vol. 33. P. 822–828.
- Akao H., Polisecki E., Schaefer E.J., Trompet S., Robertson M., Ford I., Jukema J.W., de Craen A.J., Packard C., Buckley B.M., Kajinami K. *ABCA1* gene variation and heart disease risk reduction in the elderly during pravastatin treatment // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 235. P. 176–181.
- Sachidanandam R., Weissman D., Schmidt S.C., Kalkol J.M., Stein L.D., Marth G., Sherry S., Mul-

- likin J.C., Mortimore B.J., Willey D.L., Hunt S.E., Cole C.G., Coggill P.C., Rice C.M., Ning Z., Rogers J., Bentley D.R., Kwok P.Y., Mardis E.R., Yeh R.T., Schultz B., Cook L., Davenport R., Dante M., Fulton L., Hillier L., Waterston R.H., McPherson J.D., Gilman B., Schaffner S., van Etten W.J., Reich D., Higgins J., Daly M.J., Blumenstiel B., Baldwin J., Stange-Thomann N., Zody M.C., Linton L., Lander E.S., Altshuler D. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms // *Nature*. 2001. Vol. 409. P. 928–933.
26. Liu N., Hou M., Ren W., Cao J., Wu H., Zhou W. The R219K polymorphism on ATP-binding cassette transporter A1 gene is associated with coronary heart disease risk in Asia population: evidence from a meta-analysis // *Cell Biochem. Biophys*. 2015. Vol. 71. P. 49–55.
27. Li Y.Y., Zhang H., Qin X.Y., Lu X.Z., Yang B., Chen M.L. ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism and coronary artery disease in Chinese population: a meta-analysis of 5,388 participants // *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39. P. 11031–11039.
28. Wang F., Ji Y., Chen X., Song Y., Huang S., Zhou C., Huang C., Chen Z., Zhang L., Ge J. ABCA1 variants rs2230806 (R219K), rs4149313 (M8831I), and rs9282541 (R230C) are associated with susceptibility to coronary heart disease // *J. Clin. Lab. Anal.* 2019. ID e22896 [Epub ahead of print].
29. Yin Y.W., Li J.C., Gao D. Influence of ATP-binding cassette transporter 1 R219K and M883I polymorphisms on development of atherosclerosis: a meta-analysis of 58 studies // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. P. e86480.
30. International HapMap Project. 2013. URL: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>.
31. Li J.F., Peng D.Y., Ling M., Yin Y. Evaluation of adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 (ABCA1) R219K and C-reactive protein gene (CRP) +1059G/C gene polymorphisms in susceptibility to coronary heart disease // *Med. Sci. Monit.* 2016. Vol. 22. P. 2999–3008.
32. Li Y., Tang K., Zhou K., Wei Z., Zeng Z., He L., Wan C. Quantitative assessment of the effect of ABCA1 R219K polymorphism on the risk of coronary heart disease // *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39. P. 1809–1813.
33. Ghaznavi H., Aali E., Soltanpour M.S. Association study of the ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) Rs2230806 genetic variation with lipid profile and coronary artery disease risk in an Iranian population // *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2018. Vol. 6. P. 274–279.
34. Cenarro A., Artieda M., Castillo S., Mozas P., Reyes G., Tejedor D., Alonso R., Mata P., Pocovi M., Civeira F. A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia // *J. Med. Genet.* 2003. Vol. 40. P. 163–168.
35. Au A., Griffiths L.R., Irene L., Kooi C.W., Wei L.K. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis // *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 265. P. 60–70.

**LIPID, CARDIOVASCULAR AND PHARMACOGENETIC EFFECTS
OF A COMMON VARIANT IN THE *ABCA1* GENE (rs2230806)**

P.P. Malyshev¹, G.P. Smirnov², D.N. Nozadze¹, I.V. Sergienko¹

¹*National Medical Research Center of Cardiology of Minzdrav of Russia
121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., 15A*

²*City Polyclinic № 212 of the Moscow Healthcare Department
119620, Moscow, Solntsevsky av., 11A*

ATP-binding cassette transporters (ABC) are a family of proteins that function as transmembrane carriers of molecules using adenosine triphosphate (ATP) hydrolysis as an energy source. ABCA1 is a protein that functions as a «cholesterol pump» in the removal of lipids from the cell and transfer the cholesterol and phospholipids from the cell membrane to apolipoproteins for the subsequent formation of nascent high-density lipoproteins (HDL). The most common and one of the most studied is the nonsynonymous allelic variant rs2230806; however, the effects of this genetic polymorphism on atherosclerosis and lipid profile till now remain debatable. The phenotypic effects of this variant are opposite to those observed in the ABCA1 mutation heterozygous carriers, suggesting that this genetic variant is associated with increased ABCA1 function and reverse cholesterol transport. Meta-analyses confirmed the association of rs2230806 polymorphism with higher levels of HDL cholesterol and lower levels of TG and LDL cholesterol in the general population, which could mediate a decrease in the risk of coronary heart disease in allelic carriers. It is known that the relationship of rs2230806 variant with HDL levels and coronary heart disease is more stable and consistent in Asian populations than in European ones. Single pharmacogenetic studies show no effect of rs2230806 ABCA1 on the main lipotropic effect of statins, reduction of LDL-C, but indicate a positive reaction of HDL in one study. In practice, the detection of this genetic polymorphism, along with other ABCA1 allelic variants, can be used for screening of persons at higher risk of coronary heart disease with the early preventive measures in carriers of risk alleles.

Keywords: ATP-binding cassette transporter A1, coronary heart disease, *ABCA1* gene polymorphism, statins, R219K, rs2230806.

*Статья поступила 1 апреля 2019 г.,
принята в печать 25 мая 2019 г.*