

УДК 613.13-004.6-02

**АПОПРОТЕИД (а) ИЗОФОРМЫ, СВЯЗЬ С КОЛИЧЕСТВЕННЫМ УРОВНЕМ ЛИПОПРОТЕИДА(а), АСПЕКТЫ МНОГОСТУПЕНЧАТОЙ АТЕРОГЕННОСТИ И ДРУГИЕ КОРРЕЛЯЦИИ АПО(а)****А.В. Тихонов, А.В. Шабалин, Ю.И. Рагино, Ю.П. Никитин***ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Большая часть современных исследований демонстрирует, что количественный уровень Лп(а) и особенно его низкомолекулярные фенотипы апо(а) являются независимыми факторами риска коронарного атеросклероза и прямо коррелируют с наличием, прогрессированием и степенью выраженности ишемической болезни сердца.

В ряде исследований при сопоставлении количественного уровня Лп(а) и низкомолекулярных изоформ апо(а) у больных, перенесших инсульты или транзиторные ишемические атаки, учитывали наличие, тяжесть атеросклероза магистральных артерий головы с риском инсультов, а также цереброваскулярных осложнений атеросклероза. Было отмечено, что эти показатели менее информативны для диагностики, прогноза, тяжести течения данных заболеваний, чем при коронарном атеросклерозе и ишемической болезни сердца. С другой стороны, в ретроспективных исследованиях у больных с перенесенным ишемическим инсультом количественный уровень Лп(а) и его низкомолекулярных изоформ апо(а) были достоверно выше, чем в группе практически здоровых (стандартизированное отношение шансов составило 1,37 и 1,74, соответственно). Некоторое противоречие результатов, полученных в этих исследованиях и исследовании Physicians Health Study при изучении риска развития инсультов (как в целом, так и ишемических), объясняется, возможно, изменением концентрации уровня Лп(а) уже после развития инсульта, а также различной значимостью уровня Лп(а) и фенотипов апо(а) в разных популяциях.

Единого мнения о необходимости какой-либо коррекции высокого уровня Лп(а) не существует. Хотя при наличии высокого уровня Лп(а) одним из реальных подходов является воздействие на установленные факторы риска ИБС, в первую очередь агрессивное снижение концентрации ХС ЛПНП, что может быть полезным и целесообразным у больных ИБС. Достаточно эффективных способов с применением диеты и/или медикаментозного воздействия на уровень Лп(а) и/или низкомолекулярных фенотипов апо(а) в настоящее время не существует, за исключением применения больших доз никотиновой кислоты и неомидина, а также эстрогенсодержащих препаратов. Однако назначение этих лекарственных средств в рекомендуемых дозах сопряжено с большим количеством побочных эффектов. Все вышесказанное является аргументом в пользу необходимости определения фенотипа/генотипа апо(а) и уровня концентрации Лп(а).

**Ключевые слова:** атеросклероз, генетика, липидный обмен, липопротеид(а), изоформы апо(а), структура.

---

**Тихонов Александр Виленович** – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: alex-tikh@mail.ru

**Шабалин Алексей Васильевич** – д-р мед. наук, проф., член-кор. РАМН

**Рагино Юлия Игоревна** – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

**Никитин Юрий Петрович** – д-р мед. наук, проф., академик РАМН, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: yuri-nikitin@ngs.ru

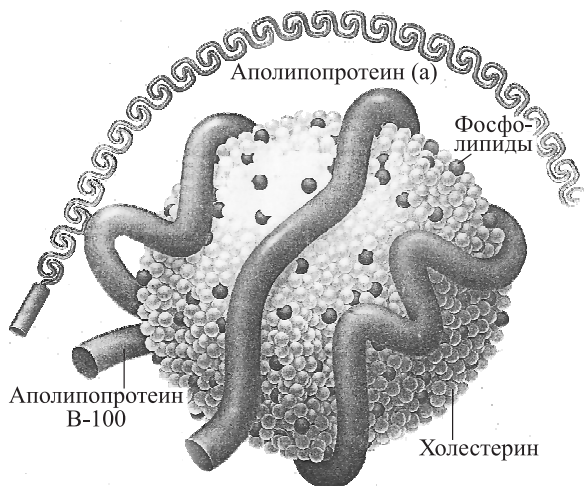


Рис. 1. Структурная модель частицы Лп(а) плазмы крови человека [39]

Липопротеид (а) (Лп(а)) был открыт К. Berg (1963) более 49 лет назад, но его физиологическое значение, а также механизм участия в атерогенезе остаются не ясны. Первоначально Лп(а) рассматривался как новый белок, качественный признак, липопротеиновая частица [1]. Липопротеид(а) сложный надмолекулярный комплекс. Класс Лп(а) липопротеидов не является гомогенным и представляет собой сферические частицы в составе белковой части, в которых нет белков апоА и апоС, но присутствует до 15 % альбумин и уникальный высокогликозилированный полипептид апо(а), ковалентно связанный дисульфидным мостиком с апоВ100 (до 65 %). Основная масса белков класса Лп(а) (35 % пула) представлена комплексом апоВ100/апо(а) с соотношением по молекулярной массе 2:1. Благодаря наличию такой специфической структуры частицы Лп(а) (рис. 1), наряду с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), приобретают способность связывать холестерин (ХС) и переносить его в сосудистую стенку, а также, возможно, являются связующим звеном в процессах тромбо- и атерогенеза [2]. Белок апо(а) не обнаруживается больше ни в одном из классов липопротеидов, он обладает полиморфизмом, т.е. имеет несколько изоформ различных размеров и молекулярной массой. Максимальное количество апо(а) связано с частицей Лп(а), флотирующей в плотности выше 1,006–1,125 г/мл, со средним диаметром 26 нм. Молекулярная масса белка апо(а) составляет 275–440 кДа, рассчитанная молекулярная масса апоВ100 – 512 кДа (молекулярная масса апоВ100 из ЛПНП – 420 кДа). Полная аминокислотная

последовательность белка апоВ100 кодирует 4563 аминокислоты, включая сигнальный пептид из 27 аминокислот. Очищенный и выделенный высокогликозилированный белок апо(а) состоит из последовательности 4529 аминокислот и имеет высокую степень гомологии (до 90 %) с основным проферментом фибринолитической системы «плазминоген–серпиновая протеаза» с молекулярной массой 92 кДа (рис. 2). Плазминоген содержит 791 аминокислоту. Структура этого белка имеет 5 повторяющихся участков полипептидной цепи из 80–114 аминокислот каждая, так называемые кринглы, и участок протеазы серина. Кринглы являются структурами, которые стабилизированы тремя внутренними дисульфидными мостиками.

Структурные кринглы идентифицированы по протеинам, связанным с коагуляционной или фибринолитической системами, включающими протромбин. Протеазный домен апо(а) на 98 % идентичен таковому в плазминогене, но в отличие от последнего апо(а) под действием активатора – стрептокиназы или урокиназы – не может быть превращен в активную протеазу. Ген апо(а) кодирует 10 различных типов IV крингла (KIV) (рис. 3), отличающихся аминокислотной последовательностью. Вариабельность полиморфизма гена апо(а) кодирует от 3 до 40 повторов 2-го типа крингла 4 (KIV-2), остальные типы K IV присутствуют в молекуле апо(а) в единственном экземпляре [3–5]. Уровень концентрации Лп(а) в плазме крови генетически детерминирован, обусловлен имеющейся вариабельностью гена апо(а), причем генотип апо(а) определя-

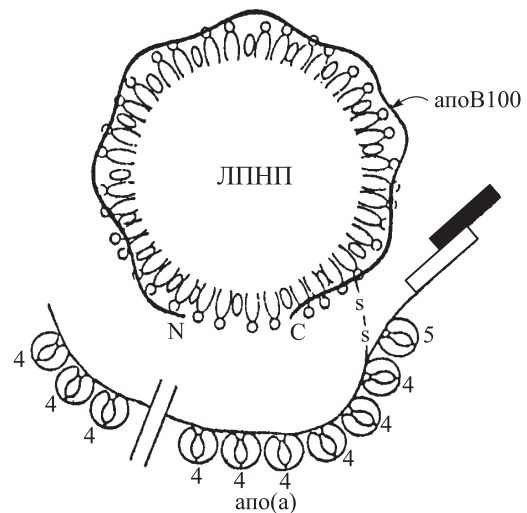


Рис. 2. Схематическая модель структуры Лп(а) плазмы крови человека. Лп(а) построена на основе структуры ЛПНП [7, 39]

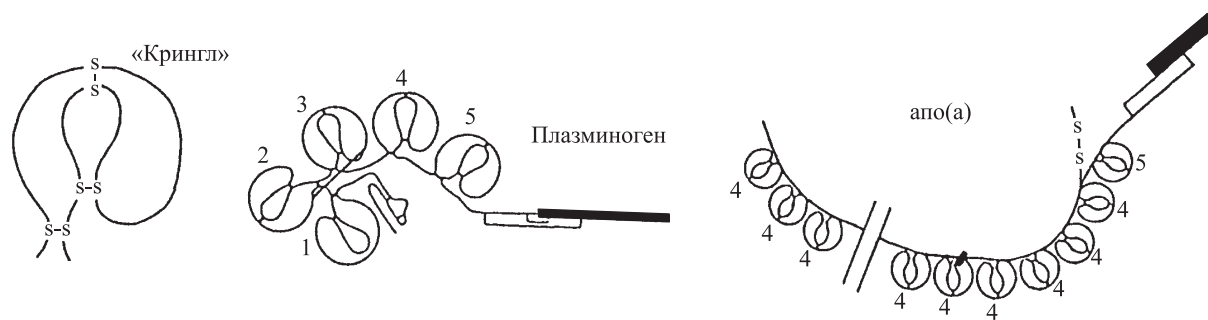


Рис. 3. Структурная схематическая модель апо(а) и плазминогена [39]

ет скорость синтеза, размер частицы апо(а) в Лп(а). Различное число повторов KIV-2 варьируется и имеет обратную связь с концентрацией Лп(а) в плазме [6–8].

Уровень Лп(а) устанавливается к 180 дню со дня рождения, находится под строгим генетическим контролем, в отличие от других липопротеидов мало изменяется на протяжении всей жизни человека и значимо не снижается при соблюдении диеты и приеме обычных гиполлипидемических препаратов [9, 10].

Концентрация Лп(а) в сыворотке варьирует от 0 до 100 мг/дл и более, медиана распределения у здоровых лиц около 12 мг/дл, а на долю уровня Лп(а) менее 20 мг/дл приходится 2/3 популяции. Уровень Лп(а) более 25–30 мг/дл считается «уровнем повышенного риска» и регистрируется у 25–40 % больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Высокий уровень Лп(а) приводит к увеличению риска развития ИБС или ее осложнений как у мужчин, так у женщин [11].

Структурный ген, контролирующий апоВ, локализован на хромосоме 2[p2,3-2,4] (коротком ее плече), а ген, контролирующий апо(а), – на хромосоме 6[q26-27] (длинном ее плече) и является идеальной моделью применения менделевской рандомизации, позволяющей определить причинную значимость в развитии сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), генетически обусловленного повышенным уровнем Лп(а) [12, 13]. G. Utermann с соавт. [14, 15] продемонстрировали наличие шести фенотипов апо(а), которые отличались подвижностью при электрофорезе в полиакриламидном геле (ПААГ) в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН) и в которых, по мере нарастания молекулярного веса, увеличивается содержание белка апо(а) и ХС. В соответствии с подвижностью при электрофорезе, а следовательно, и молекулярным весом относительно апоВ100 фенотипы были

классифицированы следующим образом: фенотип F – масса частицы меньше, чем апоВ100; фенотип В – подобен апоВ100; фенотипы S1, S2, S3, S4 – в различной степени больше, чем апоВ100 [14, 15]. Дальнейшие исследования показали существование взаимосвязи между фенотипом Лп(а) и концентрацией Лп(а) в крови: фенотипы S1, S2 и В связаны с высоким уровнем концентрации Лп(а) в крови, а фенотипы S3 и S4 – ассоциированы с низким уровнем Лп(а) [16].

До настоящего момента не установлено непосредственное место ассоциации белков апо(а) и апоВ в организме человека. Можно высказать предположение, что это происходит во внеклеточном пространстве, и обнаружение свободной формы апо(а) в плазме крови указывает на эту возможность. Допускают также возможность синтеза частицы Лп(а) в кишечнике, поскольку употребление жирной пищи стимулирует появление апо(а) в хиломикронах (ХМ), а при изменении диеты уровень Лп(а) в плазме не изменяется. Замена фенотипа апо(а) реципиента на фенотип донора у лиц с трансплантацией печени указывает на то, что синтез белка апо(а) происходит в гепатоцитах [17–19]. Скорость синтеза в печени высокомолекулярных изоформ апо(а) ниже, поэтому у большинства лиц обнаруживается гетерозиготный фенотип. В плазме, наоборот, доминируют изоформы с низкой молекулярной массой. Считается, что Лп(а) катаболизируется в печени и почках, однако эти пути не оказывают существенного влияния на содержание Лп(а) в крови. В исследованиях *in vitro*, посвященных изучению взаимодействия частиц Лп(а) с ЛПНП-рецепторами фибробластов, показано, что оно слабее такового с частицами ЛПНП, причем между частицами Лп(а) и ЛПНП наблюдалась конкуренция за места связывания на одних и тех же участках на рецепторе. Более слабое взаимодействие частиц

Лп(а) с ЛПНП-рецепторами на фибробластах, по сравнению с ЛПНП, возможно, объясняется тем, что дисульфидные сшивки между апоВ и апо(а) располагаются в той области апоВ, которая и является лиганд-связывающей. Частицы Лп(а) подвергаются окислению, как и ЛПНП. При этом слабоокисленные изоформы Лп(а) с высокой молекулярной массой взаимодействуют преимущественно с купферовскими клетками, а более легкие изоформы – с эндотелиальными клетками печени. Потенциальная атерогенность Лп(а), возможно, объясняется тем, что апо(а), соединяясь с апоВ, задерживает деградацию этих липопротеидов через классический рецепторный путь, создавая тем самым предпосылки для его более длительной циркуляции в плазме крови, модификационных изменений и поступления в клетки путем нерегулируемого эндоцитоза [20–22]. Период полураспада Лп(а) длиннее, чем у ЛПНП, и составляет 3,3 суток.

В опытах на трансгенных мышах с экспрессией формы апо(а), имеющей меньшую способность связываться с фибрином, отмечено, что площадь атеросклеротического поражения сосудов и накопление частиц Лп(а) в артериальной стенке снижаются на 20 % по сравнению с трансгенными мышами, которые экспрессировали «дикий» тип Лп(а) [23–26]. Отмечено накопление частиц Лп(а) в местах механических повреждений сосудистой стенки, где в основном и происходит отложение фибрина [27]. Благодаря белку апо(а) частицы Лп(а) способны взаимодействовать с  $\beta 2$ -интегрином Мас-1, стимулируя адгезию моноцитов и их трансэндотелиальную миграцию. В атеросклеротических изменениях коронарных артерий следы частиц Лп(а) обнаруживаются в непосредственной близости от Мас-1 мононуклеарных клеток [11].

Низкомолекулярная форма (НМФ) апо(а) обладает повышенным потенциалом в торможении фибринолиза, способствуя тромбообразованию [28]. Нативный Лп(а) или очищенный апо(а) стимулируют рост гладкомышечных клеток *in vitro*. Объясняется это способностью апо(а) вмешиваться в процессы активации плазминогена и снижать образование плазмина. Последний в свою очередь активирует трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), являющийся ингибитором роста гладкомышечных клеток в стенке сосудов. По данным N. Bogavac-Stanojevic et al. [29], снижение активации ТФР- $\beta$  приводит также к снижению экспрессии гена синтазы оксида азота и ухудшению способности сосудистой стенки к релаксации.

Не так давно получены данные о том, что апо(а) в составе Лп(а) способен индуцировать

продукцию хемоаттрактанта СС хемокина I-309, привлекающего циркулирующие моноциты к сосудистой стенке на ранних этапах атеросклеротического процесса [30, 31].

Ассоциации между низкомолекулярными апо(а) изоформами (F, B, S1, S2) и ИБС были отмечены в исследовании «Моника» (Дания, 1983), и, кроме того, показано, что уровень Лп(а) выше 45 мг/дл значимо коррелирует с возрастом возникновения инфаркта миокарда для лиц моложе 60 лет, но не для более старшего возраста [32]. Распределение аллелей гена апо(а) в разных странах, популяциях и регионах неоднородное. Исходя из данных исследования European Atherosclerosis Research Study (EARS), можно предполагать, что значимость Лп(а) как фактора риска различна не только в разных расах, но и в разных популяциях одной и той же расы. Генетическая вариабельность апо(а) имеет прямую связь с риском развития ССЗ: в исследованиях по типу случай – контроль в выборке из 2400 человек продемонстрирована ассоциация количества повторов KIV-2 или размера изоформ апо(а) с риском ССЗ [33]. Повышенный уровень Лп(а) может служить одним из предикторов смерти от ИБС у мужчин в молодом возрасте. В исследовании EARS, проведенном в пяти европейских регионах (Финляндия, Великобритания, и др.), изучали взаимосвязь между фенотипом апо(а) и семейным анамнезом инфаркта миокарда в возрасте до 55 лет. У молодых людей в Великобритании, чьи родители перенесли инфаркт миокарда, достоверно чаще встречается низкомолекулярный фенотип S2. Такая же тенденция отмечена и на севере Европы, однако в трех других регионах не выявлено различий у эти молодых людей и в контрольной группе лиц по распределению фенотипов апо(а) [34].

На основании результатов Copenhagen City Heart Study (CCHS), исследований Copenhagen General Population Study (CGPS) и Copenhagen Ischemic Heart Disease Study (CINHDS) опубликованы результаты, включившие в анализ 10 276 лиц с определением у них аллельных частот гена апо(а) [35]. В этой выборке проведено генотипирование 49 000 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в 2100 генах-кандидатах для ССЗ, из которых две аллели, связанные с полиморфизмом KIV-2 гена апо(а), показали наиболее отчетливую корреляцию с наличием ИБС. Эти ОНП гена апо(а) обнаруживались у каждого шестого участника исследования и объясняли 36 % вариабельности уровня Лп(а) в плазме. Отношение шансов наличия ИБС составило 1,51 (1,38–1,66) при наличии одной аллели и



Частота изоформ апо(а) плазмы крови  
в популяциях Сибири

Изоформа апо(а)	В популяции	Количество повторов KIV	Молекулярная масса, кДа
0	54,8±0,03		
B	1,5±0,01	14–16	460
S1	4,3±0,01	17–19	520
S2	18,8±0,03	20–22	580
S3	28,5±0,03	23–25	640
S4	46,9±0,03	26–30	700

2,57 (1,80–3,67) при наличии двух и более аллелей. С этими данными согласуются результаты исследования, в котором изучили 12 000 ОНП различных генов, и только один из них в гене апо(а) имел достоверную связь с тяжелым поражением коронарных артерий [36–38].

Причины разного содержания изоформ апо(а) в отдельных этнических группах пока остаются не ясными. А.В. Тихоновым и Ю.П. Никитиным с соавт. [39, 40] проводилось сравнительное исследование уровня Лп(а) в рамках скрининговой программы неорганизованного населения одного из районов г. Новосибирска, коренных жителей Чукотки и Горного Алтая. Выявлено, что наиболее распространенной изоформой апо(а) для жителей г. Новосибирска являются S2 и S4 в гомозиготной форме и S3 и S4 в виде гетерозигот S2/S3, S2/S4, S3/S4. Дополнительно углубленному анализу подверглись группы больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в форме ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда. Выявлено, что в группе больных с уровнем Лп(а) 20,8 мг/дл и более наиболее часто выявляется изоформа апо(а) S2 в гомозиготной форме или в гетерозиготном состоянии: S2/S3 и S2/S4, в то же время среди практически здоровых лиц в отношении этих заболеваний того же возраста более характерен уровень Лп(а) 13,8 мг/дл и соответственно изоформы апо(а) S3, S4 как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии (см. таблицу). Риск развития ИБС ассоциирован с уровнем концентрации Лп(а) плазмы крови и изоформами апо(а): для «нулевой» изоформы апо(а) он составлял 8,1–9 %, при выявлении уровня концентрации Лп(а) на уровне 20–25 мг/дл (нижняя граница повышенного риска ИБС) и более, изоформы S1, S2, B повышали риск развития ИБС до 18 %, а в случае с изоформой B – даже до 31 %. В группах без ИБС и факторов ее риска у 52–86 % лиц выявлены «нулевая» и S4 изоформы апо(а), а уровень концентрации Лп(а) в плазме крови составлял 8,1 мг/дл и ниже. Сред-

няя концентрация Лп(а) у гомозигот, имеющих изоформу B, оказалась на порядок выше, чем у гомозигот типа S4 [39, 40].

Установлено, что содержание изоформ в отдельных этнических группах различно, оно идентично среди мужчин и женщин. Среди людей белой расы типичное распределение уровня Лп(а) смещено в сторону низких значений, т.е. они имеют низкую концентрацию Лп(а) в крови: средняя концентрация Лп(а) у американцев 15–18 мг/дл, у европейцев – 12 мг/дл (у французов – 14–15 мг/дл, австрийцев – 5 мг/дл, испанцев – 19 мг/дл), у жителей Западной Сибири, Крайнего Севера и Горного Алтая – 13,8–20,6 мг/дл, самая высокая концентрация Лп(а) отмечается у представителей негроидной расы – 39 мг/дл. Аллели, которые формируют высокую концентрацию Лп(а) в крови, достаточно редки у представителей белой расы, а аллели, определяющие низкое содержание Лп(а) – аллель S4, доминируют у них. Однако, как отмечают авторы, такой высокий уровень концентрации Лп(а) в плазме крови не сопровождается более высоким уровнем заболеваемости сердечно-сосудистой системы у чернокожего населения, жителей Крайнего Севера и Горного Алтая. В популяции китайцев, проживающих в Гонконге общиной, живущей в низких социальных условиях и имеющей высокую частоту коронарного атеросклероза (средний возраст обследованных был 70 лет), уровень Лп(а) в крови составлял 19,2 мг/дл, у китайцев из северных районов Китая – 11 мг/дл. В японской популяции определена высокая частота фенотипов S1 и S4 и низкая частота фенотипа S2 (наиболее неблагоприятного с позиции факторов риска коронарного атеросклероза), т.е. уровень Лп(а) составлял 13 мг/дл. Уровень 30 мг/дл (уровень риска атеросклероза) отмечен у 21–22 % обследованных европейцев и бушменов и 28 % китайцев. Авторы наблюдали 8 изоформ апо(а) с молекулярным весом 400–700 кДа в популяции европейцев. Из 129 обследованных с одной изоформой был 51 % и 49 % имели по две изоформы. У бушменов ( $n = 67$ ), наоборот, в 49 % случаев отмечена одна изоформа, в 51 % – две. Установлено, что высокий уровень Лп(а) более свойственен коренному населению, проживающему в экстремальных климатических регионах азиатской части континента – жителям Крайнего Севера. Возможно, это связано с преобладанием в их питании таких пищевых компонентов, как мясо животных и морского зверя, животные жиры. На это косвенно указывает сопоставление с данными, полученными при изучении индейцев Яномамо Бразилии, основную

часть питания которых составляют продукты растительного происхождения, вегетарианцев и рыбаков Банту Танзании [15, 39–48].

Изучение роли Лп(а) и изоформ апо(а) в развитии и течении атеросклеротического процесса особенно актуально при верификации диагноза коронароангиографией. В исследовании, проведенном среди 198 мужчин с ангиографически документированной ИБС, установлено, что у больных моложе 45 лет достоверно чаще встречаются низкомолекулярные фенотипы апо(а), чем у больных старшего возраста (65 и 43 % соответственно;  $p < 0,05$ ) и здоровых (доноров) (65 и 29 % соответственно;  $p = 0,001$ ). Подобные результаты получены в индийском исследовании с участием 335 больных ИБС. Это позволило авторам сделать вывод, что лица с сочетанием гиперЛп(а) и низкомолекулярного фенотипа апо(а) имеют высокий генетический риск развития ИБС, однако предсказать ее точное начало невозможно [49].

Много внимания в последние годы уделяется изучению роли Лп(а) в течении заболевания у больных, перенесших операции коронарного шунтирования (КШ) или транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА). В клинических исследованиях А.А. Агапова и соавт. [50] установлена достоверная связь между окклюзией венозных шунтов и повышенным уровнем Лп(а), причем выявлено, что только годичные («поздние»), но не «ранние» окклюзии шунтов положительно коррелируют с его уровнем. Эти данные подтверждены в более позднем исследовании, выполненном М.В. Ежовым с соавт. [50–52], в котором в качестве метода визуализации шунтов использовалась электронно-лучевая контрастная томография.

В то же время в ряде проспективных исследований нет подтверждения приведенных выше данных. При наблюдении за 600 больными, перенесшими КШ, не установлено связи между предоперационной концентрацией Лп(а) и частотой годичных окклюзий артериальных и венозных шунтов [53]. В Англии 353 пациента (297 мужчин, 57 женщин, средний возраст 57 лет) наблюдались в течение 5 лет после КШ. Не было отмечено связи между уровнем Лп(а) и смертью от кардиальных причин, развитием нефатального инфаркта миокарда, стенокардии или окклюзии венечных шунтов [54].

В одной из недавних работ, сделанных в Японии, у группы больных с рестенозом зафиксировано достоверное снижение уровня Лп(а) через сутки после ТБКА с последующим возвращением к исходному уровню. Такое снижение концентрации Лп(а) может быть ассоциировано

с увеличением связывания Лп(а) с фибриногеном и фибрином, нарушением тромболизиса и формированием тромба, что обуславливает уменьшение просвета сосуда после ТБКА [55].

При обследовании 96 мужчин в возрасте 42–70 лет жителей г. Новосибирска с коронарным атеросклерозом, верифицированным при проведении селективной коронароангиографии, выявлено повышение уровня Лп(а) в крови лишь у 16 % мужчин с коронарным атеросклерозом, а у 84 % ( $p < 0,0000$ ) этот показатель был в пределах условно нормальных значений. Из 15 человек с повышенным Лп(а) у 7 этот показатель был выше 40 мг/дл, в том числе у двух – выше 50 мг/дл. Были определены фенотипы изоформ апо(а) – высокоатерогенный фенотип с низким молекулярным весом апо(а) и низкоатерогенный фенотип с высоким молекулярным весом апо(а). У 20 мужчин из 96 (21 %), в том числе у 15 человек с уровнем Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл и у 5 человек с уровнем Лп(а)  $< 30$  мг/дл, определен высокоатерогенный фенотип с низким молекулярным весом апо(а). У 40 человек (42 %) определен «нулевой» фенотип апо(а) – в крови детектировались значения около 0 мг/дл. У 36 мужчин (37 %) определен низкоатерогенный фенотип с высоким молекулярным весом апо(а). Таким образом, из 96 мужчин с выраженным коронарным атеросклерозом уровень Лп(а) был повышен лишь у 16 %, а высокоатерогенный фенотип апо(а) Лп(а) выявлен только у 20 % мужчин. У мужчин с преобладанием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях содержание в крови Лп(а) выше, в сравнении с мужчинами, у которых в коронарных артериях преобладают стабильные бляшки Лп(а) [56, 57].

Таким образом, большая часть современных исследований демонстрирует прямую связь уровня Лп(а), и особенно его низкомолекулярных фенотипов, с наличием, прогрессированием и степенью выраженности коронарного атеросклероза как независимого фактора риска.

Существуют разноречивые данные в отношении связи Лп(а) с наличием и развитием инсультов. В крупном популяционном исследовании Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) концентрация Лп(а) была выше у больных, перенесших инсульты или транзиторные ишемические атаки. Относительный риск развития цереброваскулярных осложнений при повышенном уровне Лп(а) составил 1,17 [58]. Во французском исследовании среди 90 молодых больных (средний возраст 37 лет), перенесших инсульт, уровень Лп(а) был достоверно выше, чем в контрольной группе: 18 мг/дл против 7 мг/дл

( $p = 0,009$ ) [59]. Однако в Physicians Health Study в течение 7,5 лет наблюдения за 15 000 белыми мужчинами не обнаружено связи между исходной концентрацией Лп(а) и риском инсультов (как в целом, так и ишемических) [60]. Объяснить полученные данные, которые противоречат результатам ретроспективных исследований, пытаются возможным изменением концентрации уровня Лп(а) уже после развития инсульта, а также различной значимостью уровня Лп(а) в разных популяциях.

Вопрос связи фенотипа апо(а) с поражением сонных артерий изучен еще в меньшей степени. В исследовании 198 мужчин с ИБС в возрасте от 24 до 68 лет установлено, что уровень Лп(а) и низкомолекулярные фенотипы апо(а) независимо связаны с наличием и тяжестью каротидного атеросклероза [61]. В Австрии при обследовании 167 больных с терминальной почечной недостаточностью установлена связь низкомолекулярных фенотипов апо(а) с наличием и степенью атеросклеротических бляшек в сонных артериях [62]. При проспективном наблюдении за когортой из 826 здоровых лиц (Bruneck study) отмечено, что уровень Лп(а) при концентрации ХС ЛПНП выше 3,3 ммоль/л связан с появлением новых поражений в сонных артериях, т. е. с ранним атерогенезом. Низкомолекулярные фенотипы апо(а) достоверно чаще определялись у лиц с изменениями в сонных артериях в начале обследования, у которых после 5 лет наблюдения развились стенозы более 40 %, и явились предикторами риска развития выраженного атеросклероза [63].

Таким образом, хотя уровень Лп(а) не информативен при диагнозе развития цереброваскулярных осложнений, он имеет доказанную связь с наличием и тяжестью атеросклероза магистральных артерий головы, а у больных с перенесенным инсультом его уровень достоверно выше, чем у лиц групп контроля. Доказана также прямая связь низкомолекулярных фенотипов апо(а) с наличием, тяжестью и развитием атеросклеротического поражения сонных артерий [64].

Несмотря на, казалось бы, большое количество исследований, посвященных изучению участия Лп(а) и изоформ апо(а) в процессах, как атеро- и тромбогенеза, мало работ, в которых изучался уровень концентрации Лп(а) у лиц с нормальным и повышенным артериальным давлением (АД), а следовательно, без учета влияния гипертонической болезни (ГБ) на развитие ИБС [65–67].

Результаты сравнения уровня Лп(а) у больных с ГБ и лиц с нормальным АД в исследованиях достаточно противоречивы. Отмечена

разница в концентрациях Лп(а) у здоровых лиц и у пациентов с недавно диагностированной эссенциальной гипертонией в исследованиях L. Sechi et al. [68, 69], выявлены различия в уровне Лп(а) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и в контрольной группе, состоявшей из здоровых доноров. Также авторы обнаруживали повышение уровня Лп(а) при ГБ, положительную корреляцию между уровнем Лп(а) и степенью поражения органов-мишеней. В работе В.В. Бритаревой с соавт. [70] при изучении ассоциации между концентрацией Лп(а) в крови изоформами апо(а) и наличием ИБС у больных, страдающих ГБ, достоверных различий в уровнях Лп(а) между лицами с ГБ и без нее выявлено не было, хотя и наблюдалась положительная корреляция между уровнем Лп(а) и продолжительностью АГ у женщин. Показано, что уровень Лп(а) у мужчин с ГБ достоверно положительно коррелировал с ИБС, причем корреляция между уровнями общего ХС и триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП с ИБС была менее выраженной и недостоверной. У женщин с ГБ корреляции между уровнем Лп(а) и ИБС обнаружено не было [70]. В нескольких работах, где уровень Лп(а) анализировался отдельно у мужчин и женщин, получен аналогичный результат [71]. В исследованиях пациенток пожилого возраста, находившихся в постменопаузе, отмечена корреляция уровня концентрации Лп(а) и ИБС [72]. Учитывая полученные данные, есть основания полагать, что не правомерно объединение больных разного пола и возраста в одну группу при исследовании корреляций между риском развития ИБС и ГБ, а также нарушениями липидного обмена. Известно, что в настоящее время проблема атеросклероза у женщин выделяется в самостоятельное направление и может представлять особый интерес.

На данном этапе не существует единого мнения о необходимости коррекции гиперЛп(а) и также отдельных изоформ апо(а). При необходимости (уровень Лп(а) более 50 мг/дл) одним из реальных подходов является воздействие на установленные факторы риска ИБС, в первую очередь агрессивное снижение концентрации ХС ЛПНП [73].

Достаточно эффективных способов медикаментозного воздействия на изменение уровня Лп(а) и отдельных изоформ апо(а) в настоящее время не существует, за исключением применения селективного аффереза, больших доз никотиновой кислоты и неомидина, а также эстрогенсодержащих препаратов [74–77]. Однако назначение этих лекарственных средств в рекомендуемых дозах сопряжено с большим количеством побочных эффектов [9, 10, 78].



Большая часть современных исследований демонстрирует прямую связь уровня Лп(а), и особенно его низкомолекулярных фенотипов, с наличием, прогрессированием и степенью выраженности коронарного атеросклероза как независимого фактора риска.

Снижение уровня Лп(а), вероятно, может быть полезным и целесообразным у больных ИБС. Для подтверждения этого необходимо проведение новых проспективных исследований с применением методов, способных существенно снижать уровень Лп(а) [79–83].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Berg K.** A new serum type system in man: the Lp system // *Acta Path. Microbiol. Scand.* 1963. Vol. 59. P. 369–382.
2. **Pati U., Pati N.** Lipoprotein(a), Atherosclerosis and Apolipoprotein(a) Gene Polymorphism // *Mol. Genet. Metab.* 2000. Vol. 71. P. 87–92.
3. **Koschinsky M.L.** Novel insights into Lp(a) physiology and pathogenicity: more questions than answers? // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets.* 2006. Vol. 6, N 4. P. 267–278 (Review).
4. **Rosby O., Berg K.** LPA gene: interaction between the apolipoprotein(a) size ('kringle IV' repeat) polymorphism and a pentanucleotide repeat polymorphism influences Lp(a) lipoprotein level // *J. Intern. Med.* 2000. Vol. 247, N 1. P. 139–152.
5. **Brandstätter A., Lingenhel A., Zwiauer K., Strobl W., Kronenberg F.** Decrease of Lp(a) during weight reduction in obese children is modified by the apo(a) kringle-IV copy number variation // *Int. J. Obes. (Lond).* 2009. Vol. 33, N 10. P. 1136–1142.
6. **Scanu A.M.** Lp(a) Lipoprotein Coping with Heterogeneity // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 2089–2090.
7. **Scanu A.M., Nakajima K., Edelstein C.** Apolipoprotein(a): structure and biology // *Front Biosci.* 2001. Vol. 1, N 6. P. 546–554 (Review).
8. **Koschinsky M.L., Marcovina S.M.** Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity // *Curr. Opin. Lipidol.* 2004. Vol. 15. P. 167–174.
9. **Berglund L.** Diet and drug therapy for lipoprotein(a) // *Curr. Opin. Lipidol.* 1995. Vol. 6. P. 48–56.
10. **Kostner K.M., Kostner G.M.** Therapy of hyper-Lp(a) // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005. Vol. 170. P. 519–536. Review.
11. **Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Nordestgaard B.G.** Pentanucleotide repeat polymorphism, lipoprotein(a) levels, and risk of ischemic heart disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93, N 10. P. 3769–3776.
12. **Ober C., Nord A.S., Thompson E.E. et al.** Genome-wide association study of plasma lipoprotein(a) levels identifies multiple genes on chromosome 6q // *J. Lipid. Res.* 2009. Vol. 50, N 5. P. 798–806.
13. **Spreiz A., Müller D., Zotter S. et al.** Phenotypic variability of a deletion and duplication 6q16.1- q21 due to a paternal balanced ins (7;6) (p15; q16.1q21). // *Am. J. Med. Genet. A.* 2010. Vol. 152A, N 11. P. 2762–2767.
14. **Utermann G.** The mysteries of lipoprotein(a) // *Science.* 1989. Vol. 246. P. 904–910.
15. **Utermann G.** Lipoprotein(a) // *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. / Eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. N. Y.: McGraw-Hill; 2001. P. 2753–2787.
16. **Clarke R., Peden J.F., Hopewell J.C., Kyriakou T. et al.** PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361, N 26. P. 2518–2528.
17. **Kraft H.G., Menzel H.J., Hoppichler F., Vogel W., Utermann G.** Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis // *J. Clin. Invest.* 1989. Vol. 83, N 1. P. 137–142.
18. **Motta M., Giugno I., Ruello P., Pistone G. et al.** Lipoprotein (a) behaviour in patients with hepatocellular carcinoma // *Minerva. Med.* 2001. Vol. 92. P. 301–305.
19. **Irshad M.** Serum lipoprotein (a) levels in liver diseases caused by hepatitis // *Indian J. Med. Res.* 2004. Vol. 120. P. 542–545.
20. **Luke M.M., Kane J.P., Liu D.M., Koschinsky M.L., et al.** A polymorphism in the protease-like domain of apolipoprotein(a) is associated with severe coronary artery disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 2030–2036.
21. **Rader D.J., Cain W., Ikewaki K. et al.** The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 93. P. 2758–2763.
22. **Hrzenjak A., Frank S., Wo X. et al.** Galactose-specific asialoglycoprotein receptor is involved in lipoprotein (a) catabolism // *Biochem. J.* 2003. Vol. 376 (Pt 3). P. 765–771.
23. **Boonmark N.W., Lou X.J., Yang Z.J. et al.** Modification of apolipoprotein(a) lysine binding site reduces atherosclerosis in transgenic mice. // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 100. P. 558–564.
24. **Rubanyi G.M., Freay A.D., Lawn R.M.** Endothelium-dependent vasorelaxation in the aorta of transgenic mice expressing human apolipoprotein(a) or lipoprotein(a) // *Endothelium.* 2000. Vol. 7, N 4. P. 253–264.
25. **Huby T., Afzal V., Doucet C. et al.** Regulation of the expression of the apolipoprotein(a) gene: evidence for a regulatory role of the 5' distal apolipoprotein(a) transcription control region enhancer in yeast artificial chromosome transgenic mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23, N 9. P. 1633–1639.
26. **Merki E., Graham M.J., Mullick A.E. et al.** Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein (a) transgenic mice // *Circulation.* 2008. Vol. 118. P. 743–753.
27. **Nielsen I.B.** Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from *in vivo* studies of arterial wall influx, degradation and efflux // *Atherosclerosis.* 1999. Vol. 143. P. 229–243.



28. **Hervio L., Chapman M.J., Thillet J., Angles-Cano E. et al.** Does apolipoprotein(a) heterogeneity influence lipoprotein(a) effects on fibrinolysis? // *Blood*. 1993. Vol. 82. P. 392–397.
29. **Bogavac-Stanojevic N., Djurovic S. et al.** Circulating transforming growth factor-beta1, lipoprotein(a) and cellular adhesion molecules in angiographically assessed coronary artery disease // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003. Vol. 41, N 7. P. 893–898.
30. **Harpel P.C., Haque N.S.** Chemokine receptor-8: potential role in atherogenesis // *Isr. Med. Assoc. J.* 2002. Vol. 4, N 11. P. 1025–1027 (Review).
31. **Haque N.S., Zhang X., French D.L. et al.** CC chemokine I-309 is the principal monocyte chemoattractant induced by apolipoprotein(a) in human vascular endothelial cells // *Circulation*. 2000. Vol. 102, N 7. P. 786–792.
32. **Klausen I.C., Beusiegel U., Menzel H.-J. et al.** Apo(a) phenotypes and Lp(a) concentration in offspring of men with and without myocardial infarction. The EARS Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995. Vol. 15. P. 1001–1008.
33. **Parson W., Kraft H.G., Niederstätter H. et al.** A common nonsense mutation in the repetitive Kringle IV-2 domain of human apolipoprotein(a) results in a truncated protein and low plasma Lp(a) // *Hum. Mutat.* 2004. Vol. 24, N 6. P. 474–480.
34. **Gudnason V., Kakko S., Nicaud V. et al.** Cholesteryl ester transfer protein gene effect on CETP activity and plasma high-density lipoprotein in European populations. The EARS Group // *Eur. J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 29, N 2. P. 116–128.
35. **Kamstrup P.R., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G.** Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study // *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 176–184.
36. **Афанасьева О.И., Ильина Л.Н., Ежов М.В. и др.** Влияние уровня Лп (а) и фенотипа апо(а) на клиническое состояние больных после операции реваскуляризации миокарда // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2006. Т. 5, № 6. С. 32.
37. **Ежов М.В., Камбегова А.А., Афанасьева О.И. и др.** Связь липопротеида (а) и низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) с атеросклерозом коронарных артерий в молодом возрасте // *Там же*. С. 138.
38. **Ежов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева О.И. и др.** Высокий уровень липопротеида (а) как предиктор неблагоприятного прогноза в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования // *Кардиология*. 2011. № 1. С. 18–23.
39. **Тихонов А.В.** Генетические аспекты гетерогенности липопротеидов плазмы крови человека // *Вопросы атерогенеза / Под ред. Ю.П. Никитина*. Новосибирск. 2005. С. 137–179.
40. **Nikitin Yu.P., Tikhonov A.V., Grigorieva I.N.** Plasma lipoprotein(a) levels and apo(a) isoforms in native population of Chukotka with and without arterial hypertension // *International Journal of Circumpolar Health*. 2001. Vol. 60. P. 116–121.
41. **Marcovina S.M., Kennedy H., Bittolo Bon G. et al.** Fish intake, independent of apo(a) size, accounts for lower plasma lipoprotein(a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: The Lugalawa Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19, N 5. P. 1250–1256.
42. **Richter V., Rassoul F., Hentschel B. et al.** Age-dependence of lipid parameters in the general population and vegetarians // *Z. Gerontol. Geriatr.* 2004. Vol. 37, N 3. P. 207–213.
43. **Matthews K.A., Sowers M.F. et al.** Ethnic differences in cardio-vascular risk factor burden among middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Am. Heart. J.* 2005. Vol. 149. P. 1066–1073.
44. **Schmidt K., Kraft H.G., Parson W., Utermann G.** Genetics of the Lp(a)/apo(a) system in an autochthonous Black African population from the Gabon // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 14, N 2. P. 190–201.
45. **Kamstmp P.R., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Nordestgaard B.G.** Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction // *JAMA*. 2009. Vol. 301. P. 2331–2339.
46. **Erqou S., Thompson A., Marcovina S. et al.** Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 2160–2167.
47. **Francesca L. Crowe, Andrew W. Roddam et al.** European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart Study Collaborators Fruit and vegetable intake and mortality from ischaemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart study // *Eur. Heart. J.* 2011. Vol. 32, N 10. P. 1235–1243.
48. **Borge G. Nordestgaard, M. John Chapman.** Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status // *Eur. Heart. J.* 2010. Vol. 31, N 23. P. 2844–2853.
49. **Berglund L., Ramakrishnan R.** Lipoprotein(a) An Elusive Cardiovascular Risk Factor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 2219.
50. **Агапов А.А., Власова Э.Е., Покровский С.Н. и др.** Результаты коронарного шунтирования на фоне дислипотеидемии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1996. № 1. С. 88–97.
51. **Ezhov M.V., Lyakishev A.A., Afanasieva O.I. et al.** High lipoprotein(a) and low-molecular weight apo(a) phenotypes predispose to coronary occlusions // *Atherosclerosis*. 2007. Vol. 8(t). P. 150A.
52. **Ежов М.В., Доценко Ю.В., Афанасьева О.И. и др.** Связь повышенного уровня липопротеида (а) с рестенозом и прогрессированием атеросклероза после чрескожных коронарных вмешательств // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2009. Т. 8, № 6. С. 126.
53. **Skinner J.S., Farrer M., Albers C.J. et al.** Serum Lp(a) lipoprotein concentration is not associated with clinical and angiographic outcome five years after coronary artery bypass graft surgery // *Heart*. 1997. Vol. 78, N 2. P. 131–135.
54. **Daida H., Lee Y.J., Yokoi H. et al.** Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) by reducing lipoprotein(a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group // *Am. J. Cardiol.* 1994. Vol. 73. P. 1037–1040.
55. **Yamamoto H., Imazu M., Yamabe T. et al.** Risk factors for restenosis after percutaneous transluminal cor-

- onary angioplasty: role of lipoprotein(a) // *Am. Heart J.* 1995. Vol. 130. P. 1168–1173.
56. **Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Тихонов А.В. и др.** Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске. // *Рос. кардиол. журн.* 2009. № 2 (76). С. 31–36.
  57. **Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., и др.** Окислительные и эндотелиально-дисфункциональные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек. Исследования сосудистой стенки и крови // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины.* 2012. Т. 153, № 3. С. 308–312.
  58. **Brown S.A., Morrisett J.D., Boerwinkle E. et al.** The relation of lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein (a) phenotypes with asymptomatic atherosclerosis in subjects of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Arterioscler. Thromb.* 1993. Vol. 12. P. 1558–1568.
  59. **Peynet J., Beaudoux J.L., Woimant F. et al.** Apolipoprotein(a) size polymorphism in young adults with ischemic stroke // *Atherosclerosis.* 1999. Vol. 142 (1). P. 233–239.
  60. **Rifai N., Ma J., Sacks F.M. et al.** Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study // *Clin. Chem.* 2004. Vol. 50 (8). P. 1364–1371.
  61. **Longenecker J.C., Coresh J., Klag M.J. et al.** Lipoprotein(a) level as a predictor of cardiovascular disease and small apolipoprotein(a) isoforms in dialysis patients: assay-related differences are important // *Clin. Chim. Acta.* 2008. Vol. 397 (1-2). P. 36–41.
  62. **Kronenberg F., Trenkwalder E., Utermann G. et al.** LDL-unbound apolipoprotein(a) and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients // *Clin. Genet.* 1997. Vol. 52 (5). P. 377–386.
  63. **Kronenberg F., Kronenberg M.F., Kiechl S. et al.** Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 1154–1161.
  64. **Smolders B., Lemmens R., Thijs V.** Lipoprotein (a) and stroke: A meta-analysis of observational studies // *Stroke.* 2007. Vol. 38. P. 1959–1966.
  65. **Netea R.T., Netea M.G., Bredie S.J. et al.** Lipoprotein (a) concentrations in patients with familial combined hyperlipidemia and hypertension // *Neth. J. Med.* 1999. Vol. 55 (1). P. 39–45.
  66. **Antonicelli R., Testa R., Marcovina S.M. et al.** Relationship between lipoprotein(a) levels, oxidative stress, and blood pressure levels in patients with essential hypertension. // *Clin. Exp. Med.* 2001. Vol. 1 (3). P. 145–150.
  67. **Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.** Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* 2003. Vol. 361 (9362). P. 1060–1070.
  68. **Sechi L.A., De Marchi S.** Relationship of lipoprotein(a) to variables of coagulation in hypertensive subjects // *J. Investig. Med.* 2001. Vol. 49, N 1. P. 12–20.
  69. **Sechi L.A., Kronenberg F., Utermann G. et al.** Association of serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) size polymorphism with target-organ damage in arterial hypertension // *JAMA.* 1997. Vol. 277, N 21. P. 1689–1695.
  70. **Бригарева В.В., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. и др.** Липопротеид (a) и ишемическая болезнь сердца у больных гипертонической болезнью // *Кардиология.* 2002. № 5. С. 4–8.
  71. **Lewington S., Whitlock G. et al.** Prospective Studies Collaboration Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths // *Lancet.* 2008. Vol. 372 (9635). P. 292–302. Review.
  72. **Shlipak M.G., Simon J.A., Vittinghoff E. et al.** Estrogen and Progestin, lipoprotein (a), and Risk of Recurrent Coronary Heart Disease Events After Menopause // *JAMA.* 2000. Vol. 283. P. 1845–1852.
  73. **Holmes D.T., Schick B.A., Humphries K.H., Frohlich J.** Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia // *Clin. Chem.* 2005. Vol. 51. P. 2067–2073.
  74. **Stefanutti C., Vivenzio A., Di Giacomo S. et al.** Treatment of symptomatic hyperLp(a) lipidemia with LDL-apheresis vs. usual care // *Transfus. Apher. Sci.* 2010. Vol. 42 (1). P. 21–26.
  75. **Bambauer R., Schiel R., Latza R.** Low-density lipoprotein apheresis: an overview // *Ther. Apher. Dial.* 2003. Vol. 7, N 4. P. 382–390.
  76. **Chapman M.J., Redfern J.S., McGovern M.E., Giral P.** Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk // *Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 126. P. 314–345.
  77. **Suk D.J., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M.** Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P. 124–131.
  78. **Gonbert S., Malinsky S., Sposito A.C. et al.** Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk // *Atherosclerosis.* 2002. Vol. 164. P. 305–311.
  79. **Scanu A.M.** Lipoprotein(a): Looking ahead // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2005. Vol. 15. P. 331–334.
  80. **Galvano F., Malaguarnera M., Vacante M. et al.** The physiopathology of lipoprotein (a) // *Front. Biosci. (Schol Ed.).* 2010. Vol. 2. P. 866–875.
  81. **Kraft H.G., Kronenberg F., Utermann G.** Genetic variants in Lp(a) lipoprotein and coronary disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362, N 12. P. 1146–1148.
  82. **Marcovina S.M., Koschinsky M.L., Albers J.J., Skarlatos S.** Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein (a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions // *Clin. Chem.* 2003. Vol. 49. P. 1785–1796.
  83. **Tziomalos K., Athyros V.G., Wierzbicki A.S., Mikhailidis D.P.** Lipoprotein a: where are we now? // *Curr. Opin. Cardiol.* 2009. Vol. 24. P. 351–357.

## APOPROTEIN(A) ISOFORMS: A LINK WITH QUANTITATIVE LEVELS OF LIPOPROTEIN(A), ASPECTS OF MULTI-STAGE ATHEROGENICITY AND OTHER APO(A) CORRELATIONS

A.V. Tikhonov, A.V. Shabalin, Yu.I. Ragino, Yu.P. Nikitin

Most of the recent studies demonstrate that the quantitative level of Lp(a) and especially its low-molecular apo(a) phenotypes are independent risk factors of coronary atherosclerosis and correlate directly with the appearance, progress, and severity of manifestation of ischemic heart disease (IHD).

Several studies investigated the quantitative levels of Lp(a) and low-molecular apo(a) phenotypes in patients with stroke or transient ischemic attacks taking into account the presence and severity of atherosclerosis of the main arteries of the head with high risk of stroke and cerebrovascular complications of atherosclerosis. These indices appeared to be less informative for diagnostics, prognosis, and the severity of clinical course of these disorders than for the coronary atherosclerosis and IHD. On the other hand, in the retrospective studies of patients with stroke, quantitative Lp(a) levels and its low-molecular apo(a) isoforms were significantly higher than in the control group of healthy individuals (standardized odds ratio was 1.37 and 1.74, respectively). The contradiction between the results obtained in the mentioned studies and the Physicians Health Study about the risk of the development of ischemic and other types of stroke may be explained by post-stroke augmentation of Lp(a) level and by the different significance of Lp(a) level and apo(a) phenotypes in different populations.

There is no common opinion about necessity to correct high levels of Lp(a). But in case of augmented Lp(a) level, one of the actual strategy to influence the established risk factors of IHD is aggressive decreasing the concentration of cholesterol of low-density lipoproteins first of all that seems to be useful and reasonable in IHD patients. There are no highly effective methods of diet and/or drug management to correct the levels of Lp(a) and/or low-molecular phenotypes of apo(a), except for using high doses of nicotine acid, neomycin and estrogen-containing drugs. However, recommended doses of these drugs are associated with a lot of side effects. All these arguments evidence the necessity for determining the apo(a) phenotype/genotype and Lp(a) concentration levels.

**Keywords:** atherosclerosis, genetics, lipid metabolism, lipoprotein(a), apo(a) isoforms, structure

---

*Статья поступила 13 июня 2012 г.*