

АНАЛИЗ ВАРИАЦИЙ УРОВНЕЙ ЛП(а) СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК БИОМАРКЕРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

И.Н. Григорьева^{1,2}, Ю.И. Рагино¹, Т.И. Романова¹¹НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Повышенную концентрацию в плазме липопротеина(а) – [Лп(а)] считают фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У афро-американцев (АА) в 2–3 раза выше [Лп(а)], чем у европейцев и азиатов, например, у китайцев – 7,0 мг/дл, у темнокожих суданцев – 46 мг/дл. Одни считают, что ген апо(а) – главная детерминанта вариации [Лп(а)] у АА, другие признают роль иных факторов. Связь между [Лп(а)] и риском ССЗ у АА не ясна: в метаанализе в рамках Collaboration Emerging Risk Factors у европейцев [Лп(а)] связан с ишемической болезнью сердца, у АА – нет. В Новосибирске из 96 мужчин с подтвержденным хирургически выраженным коронарным атеросклерозом [Лп(а)] повышен лишь у 16 %, а высокоатерогенный фенотип апо(а) выявлен у 20 %; но при наличии нестабильных бляшек (НБ) в коронарных артериях [Лп(а)] выше в 1,8 раза, чем у лиц без НБ. Средняя [Лп(а)]+, т.е. [Лп(а)]>0 у мужчин-чукчей составляла 28,1 мг/дл, у женщин-чукчей – 28,4 мг/дл, у эскимосов с [Лп(а)]+ медиана [Лп(а)] – 22,4 мг/дл, а мода – 15,5 мг/дл. У коренных жителей Чукотки с артериальной гипертензией (АГ) апо(а) S1, S2 встречались несколько чаще, чем среди таковых лиц без АГ. Наряду с липопротеиновым аферезом и ниацином, аpolipoprotein-(B-100)-antisense mipomersen, ингибитор PCSK9 и аpolipoprotein-(a)-antisense (oligonucleotide) показали многообещающие результаты в снижении [Лп(а)]. В РФ одобрены эволокумаб и алирокумаб.

Ключевые слова: липопротеин(а), аполипопротеин(а), сердечно-сосудистый риск, афро-американцы, европейцы, азиаты, коренные жители Чукотки.

Общепризнанно, что повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)) связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ [1–7]. В нескольких исследованиях было выявлено, что Лп(а) является независимым фактором риска ССЗ [8–10]. Причем наличие повышенного (>110 мг/дл) уровня Лп(а) превышало магнитуды других факторов риска ССЗ [9]. В 1963 г. К. Берг впервые обнаружил частицу Лп(а), которая имеет форму сферы диаметром около 25 нм и плотностью 1,05–1,12 г/мл [11]. Структура Лп(а) сходна с таковой у липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и по

размеру, и по наличию аполипопротеина В100 (апоВ-100) [11]. Основное структурное различие между ними состоит в том, что в дополнение к апоВ, Лп(а) содержит и второй белок, аполипопротеин(а) (апо(а)), связанный с апоВ-100 нековалентной связью и дисульфидным мостиком: наличие апо(а) определяет различия в плотности и электрофоретической подвижности между ЛПНП и Лп(а) [12].

Выявлено очевидное сходство между апо(а) и плазминогеном, одним из белков системы фибринолиза [13]. Исследования структурных компонентов частицы Лп(а) привели к предпо-

Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, рук. группы биохимических исследований в гастроэнтерологии; проф. кафедры терапии Центра постдипломного медицинского образования медицинского факультета Новосибирского национального исследовательского государственного университета, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., член-кор. РАН, зам. руководителя по научной работе

Романова Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии

ложению, что Лп(а) может служить связующим звеном между транспортом холестерина и фибринолитической системой и может модулировать свертывание крови и фибринолитические процессы [14]. Однако генетические исследования нескольких десятков тысяч людей показали, что ни концентрации Лп(а), ни генетические варианты, связанные с высокими концентрациями Лп(а), не были связаны с риском венозного тромбоза или венозной тромбоэмболии [15, 16].

Совпадение с плазминогеном имеется и в домене неактивной протеазы апо(а), и в двух других доменах, представляющих трехмерные структуры из высокогликозилированных тяжелых цепочек, известных как кринглы [13]. Так, крингл V (KV), сходный с таковым в плазминогене, содержится в апо(а) в единственном экземпляре, в то время как крингл IV (KIV) имеет 10–40 повторов в структуре апо(а). Число повторов KIV определяется генетически, в результате формируется 34 разных изоформы апо(а) [13].

С помощью электрофореза и иммуноблоттинга идентифицированы шесть различных аллелей апо(а): F, B, S1, S2, S3 и S4 [1]. Все население обладает двумя аллелями апо(а). Обозначения F, S и B относятся к подвижности апо(а) по сравнению с таковой апо B100, установленные как «быстрая» («F» – fast mobility, faster than apoB-100), «медленная» («S» – slow mobility, slower than apoB-100) и подвижность, сходная с таковой у апо B-100 (similar to apo B-100) соответственно «B». Изоформа апо(а) определяет концентрацию Лп(а) в плазме крови, поскольку она является лимитирующим фактором в синтезе Лп(а). Белки меньшего размера секретируются более эффективно, чем белки с высоким молекулярным весом. Изоформы с меньшим количеством повторов KIV, т. е. с меньшим содержанием апо(а), как правило, определяют высокую концентрацию Лп(а) и увеличение атеротромбогенной активности [1]. F. Paultre с соавт. (2000) подтвердили, что малый размер апо(а) придает атерогенность Лп(а) [17]. Таким образом, существует сильная обратная корреляция между молекулярной массой изоформ апо(а) и концентрацией Лп(а) в плазме крови.

Наиболее распространенный метод количественного определения Лп(а) заключается в определении концентрации апо(а) с использованием моноклональных антиапо(а)-антител. В настоящее время для измерения Лп(а) в плазме или сыворотке человека используются различные иммунохимические методы, такие как ELISA, нефелометрия, иммунотрубидиметрия

и флуоресцентный иммуноанализ лантаноидов, усиленный диссоциацией [6]. Концентрация Лп(а) в плазме весьма подвержена наследованию и в основном контролируется геном аполипопротеина(а) [LPA], расположенным на хромосоме 6q26-27 [18]. То есть, чем крупнее изоформа, тем больше апо(а) белок-предшественник накапливается внутриклеточно в эндоплазматическом ретикулуме. Лп(а) не полностью синтезируется до тех пор, пока белок-предшественник не высвободится из клетки, поэтому более медленная скорость продуцирования для более крупных изоформ ограничивает концентрацию Лп(а) в плазме.

Другая гипотеза заключается в том, что Лп(а) может участвовать в заживлении ран и восстановлении тканей [19]. Лп(а), взаимодействуя через апо(а), распознается различными макромолекулами и рецепторами, присутствующими на поверхности макрофагов, эндотелиальных клеток, фибробластов и тромбоцитов [20–22]. Связывание Лп(а) с эндотелиальными и гладкомышечными клетками усиливается белком дефенсином [23], который высвобождается нейтрофилами.

Концентрация Лп(а) в плазме крови имеет значительные различия между индивидуумами, которые значительно превосходят показатели других компонентов липопротеинов плазмы. Такое изменение уровней Лп(а) существует не только среди индивидуумов в популяции, но и между различными популяциями [3, 24–28].

По данным третьего цикла исследований в рамках Framingham Offspring Study установлено, что средняя концентрация Лп(а) в плазме составляла 14 ± 17 мг/дл у мужчин и 15 ± 17 мг/дл у женщин. Значения Лп(а) более 38 мг/дл были выше 90-го перцентиля, а значения более 22 мг/дл – выше 75-го перцентиля у мужчин и женщин [29]. До недавнего времени отсутствие или очень низкие концентрации Лп(а) в плазме не регистрировались как связанные с каким-либо синдромом дефицита. Недавние исследования, однако, сообщили об ассоциации между очень низкими концентрациями Лп(а) и повышенным риском сахарного диабета 2 типа [30].

Концентрация человеческого Лп(а) варьирует от $<0,1$ мг/дл до более чем 200 мг/дл, что демонстрирует различие на три порядка у индивидуумов [24]. В среднем у африканцев в 2–3 раза выше концентрация Лп(а) в плазме, чем у европейцев и большинства азиатских популяций. Пока не найдено объяснений, почему существуют такие обширные вариации [24].

В работе С. Sandholzer и соавт. (1991) [25] определены концентрация Лп(а) и изоформы

апо(а) в семи этнических группах (тирольцы, исландцы, венгры, малайцы, китайцы, индусы, чернокожее население Судана). Средние концентрации Лп(а) значительно различались среди этих популяций, причем китайцы имели самый низкий (7,0 мг/дл), а суданцы – самый высокий уровень Лп(а) (46 мг/дл). Апо(а) фенотипы и частоты их аллелей также значительно отличались среди обследованного населения. Вариабельность размеров апо(а) объясняет от 0,77 (малайцы), до 0,19 (суданцы) общей изменчивости в уровне Лп(а). На основе этих данных авторы пришли к выводам о том, что: 1) существует значительная гетерогенность полиморфизма Лп(а) среди населения, 2) только различия в частоте аллелей апо(а) в одиночку не объясняют различия в уровнях Лп(а) между группами и 3) в некоторых популяциях, например суданских негров, уровень Лп(а) в основном определяется и другими факторами, отличными от размера полиморфизма апо(а).

В работе F. Paultre с соавт. (2000) [17] обнаружены повышенные уровни Лп(а) (≥ 30 мг/дл) у 26 % белых и у 68 % афро-американцев, и из них у 80 % белых, но только у 26 % афро-американцев были мелкие по размеру изоформы апо(а). Повышенные уровни Лп(а) с мелкими изоформами апо(а) были значимо связаны с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) ($p < 0,01$) у афро-американцев и у европеоидных мужчин, но не у женщин. Эта ассоциация оставалась значимой после стандартизации по возрасту, сахарному диабету, курению, гипертонии, холестерину липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерину липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридам. Авторы, напротив, считают, что повышенные уровни Лп(а) с мелкими («атерогенными») изоформами апо(а) являются независимыми предикторами риска для ИБС у афро-американцев и белых мужчин. Так же считают и V. Moser с соавт (1997): ген апо(а) является главной детерминантой вариации уровней Лп(а) в плазме крови у афро-американцев [31].

К. Schmidt с соавт. (2016) [24] анализируют структуру, функцию и генетику Лп(а), в частности однонуклеотидные полиморфизмы (Single nucleotide polymorphisms – SNP) в гене *LPA*. Два SNP в *LPA*, которые были широко исследованы, включают rs3798220, несинхронный SNP (p.Ile1891Met), также часто называемый Pe4399Met), расположенный в протеазоподобном домене *LPA*, и rs10455872, который расположен в длинном интроне KIV-7. Эти два SNP связаны с высокими концентрациями Лп(а) и вместе объясняют примерно 36 % изменений уровня Лп(а) у европейцев [24].

Низкая частота варианта аллеля rs3798220 найдена у афро-американцев и европейцев, в то время как намного более высокие его частоты обнаружены у азиатского населения и самые высокие частоты – у «смешанных» американцев (мексиканцы, колумбийцы, пуэрториканцы и перуанцы), но этот аллель отсутствует у коренных африканцев [32]. Почти все исследования ассоциаций между rs3798220 и ССЗ выполнены на группах европейцев. Не найдено ассоциации между rs3798220 и ССЗ у жителей Восточной Азии (японцы) [33], в небольшой выборке американцев восточно-азиатского и латиноамериканского происхождения [34] и у китайских пациентов с ССЗ [35]. В крупном исследовании, проведенном на нескольких азиатских популяциях, вариантный аллель не был связан ни с короткими KIV-2 CNV аллелями, ни с высокой концентрацией Лп(а) у восточных и юго-восточных азиатов [32]. Это открытие предполагает, что сам rs3798220 не является причинным, и его связь с высоким Лп(а) и, следовательно, с увеличенным риском ССЗ у европейцев скорее всего могла быть объяснена неравновесным сцеплением (LD – linkage disequilibrium) с короткими изоформами CNV-2 CNV [36], который сочетается с очень высокими уровнями Лп(а) у европейцев. Однако паттерн LD rs3798220 с другими SNP в *LPA*, по-видимому, разделяется между континентальными группами, что подчеркивает важность оценки размеров CNV KIV-2 и учета генеалогии людей при проведении исследований ассоциации SNP на локусе *LPA*.

Кроме того, rs3798220 очень редко встречается у азиатских индийцев. Показано, что этот SNP не может объяснить Лп(а)-атрибутивный риск для ИБС у этого населения [32, 37]. Все еще есть большие пробелы в нашем понимании особенностей Лп(а)/ *LPA* и необходимы дальнейшие исследования.

L. Dumitrescu с соавт. (2011) [38] доказали, что *LPA* является важным фактором для уровней Лп(а) независимо от расы/этнической принадлежности и конкретные варианты *LPA* могут способствовать наблюдаемой дисперсии Лп(а) между популяциями. Последующие исследования показали, что этот вариант *LPA* независимо связан с увеличением уровней Лп(а) и у европеоидов [39, 40], и у южноазиатов, и у китайцев [40].

S.S. Virani с соавт. (2012) [3] считают, что связь между уровнем Лп(а) и риском ССЗ у афро-американцев неясна [26–28], несмотря на то, что афро-американцы имеют в 2–4 раза более высокие уровни Лп(а), чем европейцы [26]. В метаанализе, проведенном S. Erqou с соавт. в

рамках Collaboration Emerging Risk Factors, хотя уровень Лп(а) был связан с ИБС у европейцев, эти ассоциации не были значимыми у афро-американцев (261 случай ИБС имел место у афро-американцев, по сравнению с 7540 у европейцев) [41].

Среди российских исследований уровня Лп(а) в плазме крови большинство работ касается обследований больных ССЗ [42–46]. Так, в работе Ю.И. Рагино с соавт. (2009) при обследовании лиц, у которых коронарный атеросклероз был верифицирован данными коронароангиографии, показано, что из 96 мужчин с выраженным коронарным атеросклерозом уровень Лп(а) был повышен лишь у 16 %, а высокоатерогенный фенотип апо(а) Лп(а) был выявлен только у 20 % мужчин [47]. У 36 мужчин (37 %) определен низкоатерогенный фенотип с высоким молекулярным весом апо(а) [47]. В другой работе этих авторов из исследованных липидных биомаркеров у мужчин 3-й подгруппы (только с нестабильными атеросклеротическими бляшками) и 2-й подгруппы (со стабильными и нестабильными бляшками) с нестабильными бляшками в коронарных артериях в крови зафиксированы более высокие концентрации Лп(а) – выше в 1,8 раза по сравнению с пациентами 1-й подгруппы (без нестабильных бляшек в коронарной артерии). Полученный результат не противоречит ранее полученным данным о важной патофизиологической роли Лп(а) в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [48]. Также выявлена корреляция содержания в крови Лп(а) с окислительными и эндотелиально-дисфункциональными нарушениями в сосудистой стенке. Таким образом, у мужчин с преобладанием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарной артерии содержания в крови окислен апоЛНП и Лп(а) выше, чем у мужчин с преобладанием стабильных бляшек в коронарной артерии [48].

Лишь единичные работы касаются сравнения концентрации Лп(а) в различных этнических группах России. В работе А.В. Тихонова и соавт. (2000) показано, что диапазон уровней Лп(а) в плазме крови различается среди коренного населения Чукотки (чукчи, эскимосы) [49]. У эскимосов концентрация Лп(а) в плазме крови колебалась от 0 до 48 мг/дл. Высокие уровни Лп(а) отсутствовали, а низкие уровни были крайне редкими. Нулевой фенотип апо(а) обнаружен у 39,3 % эскимосов по сравнению с 51,0 % у литоральных чукчей. Среднее значение Лп(а) в плазме крови у эскимосов составило 24,4 мг/дл, медиана – 15,5 мг/дл. Распределение значений уровней Лп(а) в плазме крови

в эскимосской популяции было нормальным. Полученные авторами результаты практически соответствуют данным G. Dahlen (1990) по исследованию уровней Лп(а) в плазме крови гренландских эскимосов. В этом исследовании дисперсия уровней Лп(а) в плазме крови составляла 0 – 48 мг/дл [50].

Уровень концентрации Лп(а) в плазме крови у чукчей колебался более значительно и составлял 0–77 мг/дл; у 7–8 % обследованных показатели концентрации Лп(а) находились в диапазоне от 50 до 60 мг/дл и у 2–3 % лиц достигали 70 мг/дл. Низкие уровни Лп(а) в плазме крови встречались крайне редко. Нулевой фенотип апо(а) был выявлен у 51,0 % населения. Среднее значение концентрации Лп(а)-положительным уровнем (Лп(а)+, т.е. среди лиц с содержанием Лп(а) в плазме крови выше 0–5 мг/дл) в плазме крови у мужчин-чукчей составляло 28,1 мг/дл, у женщин-чукчей – 28,4 мг/дл, медиана 15,7 и 16,3 мг/дл соответственно [49].

У чукчей и эскимосов с Лп(а)+ медиана уровня Лп(а) составляла 30,7 и 22,4 мг/дл, а мода (наиболее частый уровень) Лп(а) в плазме крови – 15,6 и 15,5 мг/дл соответственно [51]. По данным L. Lemming и соавт. (1995) у Лп(а)+ гренландских эскимосов медиана составила 11,5 мг/дл, а у датчан, принадлежащих к европеоидной расе, – 6,3 мг/дл [52]. Для сравнения авторы использовали данные, полученные в ходе эпидемиологического обследования репрезентативной выборки неорганизованного населения г. Новосибирска. Средний уровень Лп(а)+ в плазме крови у здоровых людей составлял 20,6 мг/дл, медиана – 13,8 мг/дл [51].

Пол и возраст коренного населения Чукотки не были ассоциированы с уровнем концентрации Лп(а) в плазме крови, что также соответствует данным, полученным G. Dahlen (1990) [50].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у коренных жителей Чукотки (чукчи, эскимосы) в возрасте 16–60 лет с артериальной гипертензией (АГ) средний уровень Лп(а)+ имеет тенденцию к увеличению по сравнению с таковым у лиц без АГ [53]. Среди коренных жителей Чукотки с АГ изоформы апо(а) S1 и S2 встречаются несколько чаще, чем среди таковых лиц без АГ [53]. В работе S. Tselmin с соавт. (2015) также обнаружено, что сочетание повышенного уровня Лп(а) с АГ является наиболее важным фактором риска ССЗ [4].

Учитывая роль гипер-Лп(а) в увеличении риска ССЗ, необходима разработка терапевтических концепций, нацеленных на снижение уровня Лп(а) в сыворотке крови, но на сегодня

нашний день в Европе практически отсутствуют фармацевтические подходы для снижения уровня Лп(а) [5]. Современные разработки таких фармацевтических агентов, как aapolipoprotein-(В-100)-antisense mipomersen, ингибитор PCSK9 и aapolipoprotein-(a)-antisense (oligonucleotide), показали многообещающие результаты в снижении Лп(а) [5]. Ингибиторы PCSK9, будучи моноклональными антителами, в клинических исследованиях показали возможность выраженного снижения уровня ХС ЛПНП и сердечно-сосудистого риска у больных с заболеваниями сердца атеросклеротического генеза [46]. Препарат вводится подкожно 1–2 раза в месяц. В РФ одобрены к применению оба представителя этого класса: эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке. Оба препарата приводят к снижению уровня ХС ЛПНП на 60 % и Лп(а) на 30 %. У больных очень высокого риска при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП эволокумаб в комбинации с умеренной и высокоинтенсивной статинотерапией дополнительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений на 15–20 % [46]. Ниацин также снижает уровень Лп(а), но зачастую плохо переносится [54]. В настоящее время единственной доступной терапией для эффективного снижения уровня Лп(а) является регулярный экстракорпоральный липопротеиновый аферез [9]. Различные методы афереза демонстрируют сходный эффект снижения примерно на 60–70 % за один сеанс [5] и улучшает течение ССЗ [54]. С другой стороны, по мнению авторов VI пересмотра Российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (Москва, 2017 г.), ХС ЛВП и Лп(а) не являются целью для гипополипидемической терапии, так как нет данных по дополнительному снижению риска ССЗ при модификации этих показателей [46].

Эпидемиологические и генетические исследования показывают, что увеличение уровней Лп(а) в плазме повышает риск развития ССЗ атеросклеротического генеза. Новый терапевтический подход к снижению уровня Лп(а) подчеркивает необходимость понимания регуляции уровня плазмы этого атерогенного липопротеина, однако несмотря на годы исследований сохраняется значительная неопределенность в отношении сборки, секреции и клиренса Лп(а) [7]. В частности, не ясно, где апо(а) и апоВ-100 связываются и формируют Лп(а); какие именно липопротеины апоВ-100 связываются с апо(а), чтобы создать Лп(а); является ли связывание апо(а) обратимым, допускается ли связывание

апо(а) с более чем одним липопротеином апоВ-100 в течение его продолжительности жизни в кровообращении; и как Лп(а) или апо(а) выводятся из циркуляции [7].

Приведенные данные аргументируют, какие широкомасштабные исследования в будущем необходимы для восполнения пробелов и улучшения нашего понимания метаболизма Лп(а).

Ссылка на бюджетную тему: «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Utermann G.** The mysteries of lipoprotein(a) // *Science*. 1989. Vol. 246, N 4932. P. 904–910.
2. **Григорьева И.Н., Тихонов А.В.** 25 лет исследованию Лп(а)-липопротеида – маркера ИБС – в Новосибирске // *Бюл. СО РАМН*. 2003. № 3. С. 10–14.
3. **Virani S.S., Brautbar A., Davis B.C., et al.** Associations Between Lipoprotein(a) Levels and Cardiovascular Outcomes in African Americans and Caucasians: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation*. 2012. Vol. 125, N 2. P. 241–249.
4. **Tselmin S., Müller G., Gelgaft E. et al.** An elevated lipoprotein(a) plasma level as a cardiovascular risk factor // *Atheroscler. Suppl*. 2015. Vol. 18. P. 257–262.
5. **Kassner U., Schlabs T., Rosada A., et al.** Lipoprotein(a) – An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options // *Atheroscler. Suppl*. 2015. Vol. 18. P. 263–267.
6. **Marcovina S.M., Albers J.J.** Lipoprotein (a) measurements for clinical application // *J. Lipid Res*. 2016. Vol. 57, N 4. P. 526–537.
7. **Reyes-Soffer G., Ginsberg H., Ramakrishnan R.** The metabolism of lipoprotein (a): an ever-evolving story // *J. Lipid Res*. 2017. Vol. 58, N 9. P. 1756–1764.
8. **Kamstrup P.R., Benn M., Tybjaerg-Hansen A. et al.** 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.
9. **Tselmin S., Julius U., Müller G., et al.** Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein (a) – retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders // *Atheroscler. Suppl*. 2009. Vol. 10, N 5. P. 79–84.
10. **Clarke R., Peden J.F., Hopewell J.C., et al.** Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease // *N. Engl. J. Med*. 2009. Vol. 361. P. 2518–2528.
11. **Berg K.** A new serum type system in man – the LP system // *Acta Pathol. Microbiol. Scand*. 1963. Vol. 59. P. 369–382.

12. **Gaubatz J.W., Chari M.V., Nava M.L. et al.** Isolation and characterization of the two major apoproteins in human lipoprotein (a) // *J. Lipid. Res.* 1987. Vol. 28, N 1. P. 69–79.
13. **McLean J.W., Tomlinson J.E., Kuang W.J. et al.** cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen // *Nature.* 1987. Vol. 330, N 6144. P. 132–137.
14. **Miles L.A., Plow E.F.** Lp(a): an interloper into the fibrinolytic system // *Thromb. Haemost.* 1990. Vol. 63. P. 331–335.
15. **Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G.** Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32. P. 1732–1741.
16. **Helgadottir A., Gretarsdottir S., Thorleifsson G. et al.** Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60. P. 722–729.
17. **Paultre F., Pearson T.A., Weil H.F. et al.** High levels of Lp(a) with a small apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and white men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20, N 12. P. 2619–2624.
18. **Utermann G., Menzel H.J., Kraft H.G. et al.** Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma // *J. Clin. Invest.* 1987. Vol. 80, N 2. P. 458–465.
19. **Brown M.S., Goldstein J.L.** Plasma lipoproteins: teaching old dogmas new tricks // *Nature.* 1987. Vol. 330. P. 113–114.
20. **Pillarsetti S., Paka L., Obunike J.C. et al.** Subendothelial retention of lipoprotein (a) – Evidence that reduced heparan sulfate promotes lipoprotein binding to subendothelial matrix // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 100. P. 867–874.
21. **Hughes S.D., Lou X.J., Ighani S. et al.** Lipoprotein(a) vascular accumulation in mice – in vivo analysis of the role of lysine binding sites using recombinant adenovirus // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 100. P. 1493–1500.
22. **Keesler G.A., Gabel B.R., Devlin C.M., et al.** The binding activity of the macrophage lipoprotein(a) apolipoprotein(a) receptor is induced by cholesterol via a post-translational mechanism and recognizes distinct kringle domains on apolipoprotein(a) // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 32096–32104.
23. **Higazi A.A.R., Lavi E., Bdeir K. et al.** Defensin stimulates the binding of lipoprotein (a) to human vascular endothelial and smooth muscle cells // *Blood.* 1997. Vol. 89. P. 4290–4298.
24. **Schmidt K., Noureen A., Kronenberg F., Utermann G.** Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) // *J. Lipid Res.* 2016. Vol. 57, N 8. P. 1339–1359.
25. **Sandholzer C., Hallman D.M., Saha N., et al.** Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups // *Hum. Genet.* 1991. Vol. 86, N 6. P. 607–614.
26. **Guyton J.R., Dahlen G.H., Patsch W. et al.** Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B // *Arteriosclerosis.* 1985. Vol. 5. P. 265–272.
27. **Srinivasan S.R., Dahlen G.H., Jarpa R.A. et al.** Racial (black-white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children: Bogalusa Heart Study // *Circulation.* 1991. Vol. 84. P. 160–167.
28. **Sorrentino M.J., Vielhauer C., Eisenbart J.D. et al.** Plasma lipoprotein (a) protein concentration and coronary artery disease in black patients compared with white patients // *Am. J. Med.* 1992. Vol. 93. P. 658–662.
29. **Jenner J.L., Ordovas J.M., Lamon-Fava S. et al.** Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study // *Circulation.* 1993. Vol. 87, N 4. P. 1135–1141.
30. **Kamstrup P.R., Nordestgaard B.G.** Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. Vol. 1. P. 220–227.
31. **Mooser V., Scheer D., Marcovina S.M. et al.** The apo(a) gene is the major determinant of variation in plasma Lp(a) levels in African Americans // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. Vol. 61. P. 402–417.
32. **Khalifa M., Noureen A., Ertelthaler K. et al.** Lack of association of rs3798220 with small apolipoprotein(a) isoforms and high lipoprotein(a) levels in East and Southeast Asians // *Atherosclerosis.* 2015. Vol. 242. P. 521–528.
33. **Takeuchi F., Yokota M., Yamamoto K. et al.** Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese // *Eur. J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 20. P. 333–340.
34. **Rowland C.M., Pullinger C.R., Luke M.M. et al.** Lipoprotein (a), LPA Ile4399Met, and fibrin clot properties // *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133. P. 863–867.
35. **Li Z.G., Li G., Zhou Y.L. et al.** Lack of association between lipoprotein(a) genetic variants and subsequent cardiovascular events in Chinese Han patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention // *Lipids Health Dis.* 2013. Vol. 12. P. 127.
36. **Mooser V., Mancini F.P., Bopp S. et al.** Sequence polymorphisms in the apo(a) gene associated with specific levels of Lp(a) in plasma // *Hum. Mol. Genet.* 1995. Vol. 4. P. 173–181.
37. **Geethanjali F.S., Luthra K., Lingenhel A. et al.** Analysis of the apo(a) size polymorphism in Asian Indian populations: association with Lp(a) concentration and coronary heart disease // *Atherosclerosis.* 2003. Vol. 169. P. 121–130.
38. **Dumitrescu L., Glenn K., Brown-Gentry K. et al.** Variation in LPA is associated with Lp(a) levels in three populations from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, N 1. P. e16604.
39. **Clarke R., Peden J.F., Hopewell J.C. et al.** Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2518–2528.
40. **Lanktree M.B., Anand S.S., Yusuf S. et al.** Comprehensive analysis of genomic variation in the LPA locus and its relationship to plasma lipoprotein(a) in South Asians, Chinese, and European Caucasians // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010. Vol. 3. P. 39–46.

41. Erqou S., Kaptoge S., Perry P.L. et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality // JAMA. 2009. Vol. 302, N 4. P. 412–423.
42. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. 3-е изд., перераб. и доп. СПб.: Питер Ком, 1999. 512 с.
43. Лякишев А.А., Покровский С.Н., Ежов М.В. Липопротеид(а)-независимый фактор риска атеросклероза // Терапевт. арх. 2001. № 9. С. 82.
44. Ежов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева О.И. и др. Липопротеид(а) как предиктор неблагоприятного прогноза в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования // Кардиология. 2011. № 1. С. 18–23.
45. Сафарова М.С., Афанасьева Е.П., Ежов М.В. и др. Плейотропные эффекты никотиновой кислоты у мужчин с ишемической болезнью сердца и высоким уровнем липопротеида(а) // Кардиология. 2011. Т. 51, № 5. С. 9–16.
46. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр, 2017 г. 44 с.
47. 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. С. 31–35.
48. 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. эксперим. биологии и медицины. 2012. № 3. С. 308–312.
49. Nikitin Y.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 // Int. J. Circumpolar Health. 2001. Vol. 60, N 2. P. 216–221.
50. Dahlen G. Incidence of lipoprotein(a) among populations / Ed. A. Scanu // Lipoprotein (a). 1990. P. 151–173.
51. Tikhonov A., Nikitin Yu. Concentration levels of serum lipoprotein(a) in Chukotka Natives // Arct. Med. Res. 1994. Vol. 53. P. 604–606.
52. Lemming L., Klausen C., Pedersen H. et al. Apolipoprotein(a) K, P, N, L genotype distribution in Western Greenland Eskimos differs from Caucasian Danes // Atherosclerosis. 1995. Vol. 115. Suppl. S89. A332.
53. Григорьева И.Н., Тихонов А.В. Сравнительный анализ уровней Лп(а) у женщин, больных желчно-каменной болезнью, с и без артериальной гипертензии // Мат. междунар. науч.-практ. конф. «Кардиология. Современный этап». Кемерово, 2000. С. 75–76.
54. Vogt A. Hyperlipoproteinaemia(a) – apheresis and emerging therapies // Clin. Res. Cardiol. 2017. Vol. 12. (Suppl 1). P. 12–17.

ANALYSIS OF VARIATIONS OF LP(A) LEVELS AS A BIOMARKER OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN VARIOUS POPULATIONS

I.N. Grigorieva^{1,2}, Yu.I. Ragino¹, T.I. Romanova¹

¹*Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

²*Novosibirsk State National Research University 630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2*

Elevated lipoprotein(a) plasma concentration – [Lp(a)] is considered a risk factor for cardiovascular disease (CVD). In African Americans (AA) have 2–3 times above [Lp(a)] than in Europeans and Asians, for example, in Chinese – 7.0 mg/dl, in black Sudanese – 46 mg/dl. Some authors believe that the apo(a) gene is the main determinant of the [Lp(a)] variation in AA, while others recognize the role of variant factors. The relationship between [Lp(a)] and the risk of CVD in AA is unclear: in meta-analysis under the Collaboration Emerging Risk Factors, at Europeans [Lp(a)] is associated with coronary artery disease, in AA – no. In Novosibirsk, from 96 men with confirmed surgically expressed coronary atherosclerosis [Lp(a)] is raised only in 16 %, and the high-atherogenic phenotype of apo(a) was detected in 20 %; but in the presence of unstable plaques (UP) in coronary arteries [Lp(a)] is 1.8 times higher than in persons without UP. Average [Lp(a)]+ ([Лп(а)]>0) at Chukchi male made 28,1 mg/dl, Chukchi female have 28,4 mg/dl, at Eskimos with [Lp(a)]+ the median of the [Lp(a)] – 22,4 mg/dl, and the mode – 15,5 mg/dl. In the aboriginals of Chukotka with AH, apo(a) S1, S2 occurred a little more frequently than among those without AH. Along with lipoprotein apheresis and niacin, apolipoprotein-(B-100)-antisense mipomersen, inhibitor of PCSK9 and apolipoprotein-(a)-antisense (oligonucleotide), showed promising results in reducing [Lp(a)]. In Russia, ehvolocumab and alirocumab have been approved.

Keywords: lipoprotein(a), apolipoprotein(a), cardiovascular risk, African-Americans, Europeans, Asians, aboriginals of Chukotka.

Статья поступила 13 марта 2018 г., принята в печать 19 марта 2018 г.