

ЛП(а) ЛИПОПРОТЕИД И АТЕРОСКЛЕРОЗ

А.В. Тихонов

Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

Лп(а) липопротеид является одной из атерогенных форм липопротеидов и был открыт более 45 лет назад. Лп(а) – количественный признак, его концентрация находится под полигенным контролем. Уровень концентрации Лп(а) достоверно ассоциирован с риском развития ИБС и нарушением липидного обмена. При концентрации Лп(а) 5–10 мг/дл риск развития ИБС составлял 8–9 %, при концентрации 14–18 мг/дл – 18–25 %, при 21–28 мг/дл – 25–31 %. Уровень концентрации Лп(а) плазмы крови в популяциях Сибири колеблется от 0 до 80 мг/дл. Уровень концентрации Лп(а) от 5 до 18 мг/дл следует считать условной нормой, а уровень 20 мг/дл и выше – границей риска развития ИБС. Уровень ОХС, ХС ЛПНП во всех обследованных популяциях связан с уровнем концентрации Лп(а) плазмы крови: при 30 мг/дл он достоверно выше по сравнению с концентрацией 14 мг/дл, а при нулевой концентрации – достоверно ниже.

Ключевые слова: ЛП(а) липопротеид, ИБС, популяция, концентрация, липидный обмен.

По заключению Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) и инфарктом миокарда (ИМ) в настоящее время приняла характер эпидемии. Практическая медицина имеет значительные успехи в лечении этих заболеваний, однако профилактические меры еще не достигают желаемых результатов. Отмечено, что в индустриальных и развивающихся странах мира заболеваемость атеросклерозом в последние годы увеличилась почти в 2 раза и даже наблюдается “омоложение”: не редкость в наши дни ИМ в возрасте 20–30 лет, а в возрасте 40–50 лет это стало обычным явлением.

Установлено, что в подавляющем большинстве случаев развитие ИБС и ишемии мозга непосредственно связано с нарушением обмена липидов [Томпсон, 1991].

При детальном изучении липидных спектров пациентов с ИБС практически всегда удается выявить отклонения в обмене липидов или апопротеидов, объясняющие возникновение атеросклеротических изменений в сосудистом русле [Чазов, Смирнов, 1990].

Атеросклероз является постепенным, последовательным процессом, который зависит от находящихся во взаимодействии факторов окружающей среды и наследственности. В развитии атеросклероза важную роль отводят липопротеидам плазмы крови. Биохимические изменения в

спектре липопротеидов длительное время могут быть единственным проявлением атеросклеротического процесса [Fredrickson, 1974; Goldstein et al., 1975; Климов, Никульчева, 1999].

70–80-е годы прошлого столетия ознаменовались серьезными успехами в изучении молекулярно-клеточных механизмов возникновения и развития атеросклероза. Накоплено большое количество данных эпидемиологических исследований, которые подтвердили “липидную гипотезу” возникновения атеросклероза, впервые сформулированную в 1913 году Н.Е. Аничковым и С.Н. Халатовым. Сегодня известно, что концентрация общего холестерина (ОХС) и холестерина атерогенных липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) имеет прямую зависимость со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и с количеством осложнений атеросклероза в виде инфарктов и инсультов.

ЛИПОПРОТЕИД (а). ОТКРЫТИЕ И МЕСТО В СИСТЕМЕ ЛИПОПРОТЕИДОВ

Лп(а) был открыт Каре Бергом [Berg, 1963], который подробно изучил и описал его. Вначале он предположил, что обнаруженный им компонент плазмы крови человека представляет собой один из генетических вариантов ЛПНП. Однако позднее было установлено, что Лп(а) и ЛПНП разные ЛП, так как относятся к разным классам

антигенов [Berg, 1964a, 1964b, 1968, 1977; Albers, Dray, 1972; Albers, Aladjem, Chen, 1972; Dahlen, Berg, 1976a; 1976b; Dahlen, Berg et al., 1974; 1975]. Используя метод двойной иммунодиффузии, К. Берг ввел классификацию сыворотки крови человека, разделив ее на две группы: Лп(а⁺) – сыворотка, образующая преципитат с антителами против апо(а), и Лп(а) – сыворотка, не образующая такого преципитата. Он высказал предположение, что этот ЛП наследуется аутосомно-доминантно. После разработки и внедрения количественного метода измерения Лп(а) было показано, что Лп(а) – количественный признак и концентрация его находится под полигенным контролем, возможно с главным генным эффектом для Лп(а) высокой концентрации [Harvie, Schultz, 1970, 1973; Sing et al., 1974; Hasstedt, 1983; 1986; Berg, Dahlen, 1990]. Доказано, что Лп(а) идентичны так называемым “тонущим” пре-β-ЛП, описанным в ряде работ [Rider, Levy, Fredrickson, 1970; Albers, Cabana, Warnick, 1975]. По флотационным характеристикам Лп(а) занимает промежуточное место между ЛПВП и ЛПНП. При электрофорезе Лп(а) обнаруживается между пре-β- и β-фракциями ЛП. Описаны случаи, когда при электрофорезе в ПААГ в плазме крови новорожденных были обнаружены дополнительные полосы в области пре-β- и β-фракции ЛП [Fless, Rolin, Scanu, 1984]. “Тонущие” пре-β-ЛП были выявлены среди пациентов с ГЛП двух районов Норвегии (Grundt, 1976). Затем было установлено, что в описанных выше случаях наблюдали не что иное, как Лп(а) [Berg, 1977; 1990].

СТРУКТУРА ЛП(а) И ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Лп(а) – специфический класс ЛП, близкий к ЛПНП с характерными особенностями. Лп(а) имеет плотность в пределах 1,05–1,085 г/мл, электрофоретическую подвижность, характерную для пре-β-бета ЛП. Его можно обнаружить во фракциях ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП. Было найдено, что по электрофоретической подвижности Лп(а) идентичен выявляемой подфракции ЛПОНП, которая встречается у людей с склонностью к сердечно-сосудистым заболеваниям [Dahlen et al., 1972; Dahlen, 1990].

Максимальное количество Лп(а) содержится во фракции с плотностью 1,063–1,120 г/мл. В составе белковой части Лп(а) нет ни апоА, ни апоС, однако присутствует до 15 % альбумина и уникальный апо(а), который находится в комплексе с апоВ100 (до 65 %). Липидный состав Лп(а) несколько напоминает состав ЛПНП, а аминокислотный существенно отличается как от ЛПНП, так и от ЛПВП [Berg et al., 1979]. Одной из характерных особенностей Лп(а) является вы-

сокое содержание углеводов, которые составляют более половины массы частицы Лп(а), благодаря чему обеспечивается их физиологическое влияние в водной среде. Жирные кислоты идентичны по составу с таковыми у ЛПНП, но в отличие от ЛПНП составляют почти половину всех липидов [Simons, Ehnholm, 1970; Ehnholm et al., 1972; Albers, Hazzart, 1974].

Лп(а), как и ЛПНП, характеризуется высоким уровнем содержания эстерифицированного ХС [Desreumaux et al., 1977]. Одним из интересных физических свойств Лп(а) является способность образовывать агрегаты, особенно при высокой концентрации препарата в растворе (больше 5–10 мг/мл). Высказано предположение, что такая агрегация может быть результатом протеолитической лабильности очищенного липопротеида [Jurgent et al., 1977]. Этому же мнению придерживаются и Gaubatz et al. [1983, 1987, 1990], считая, что лабильность Лп(а) и апо(а) возрастает по мере очищения. Электрофорез в ПААГ без ингибиторов протеолитических ферментов и ЭДТА демонстрировал очень высокую гетерогенность Лп(а), а также наблюдалась почти полная потеря антигенных свойств. Добавление ингибиторов сериновых и SH-протеиназ, а также других предохраняющих веществ устраняет этот эффект и сохраняет нативность Лп(а). Это подтверждает, что активные эндогенные протеазы могут отщеплять гидрофильные пептиды из апо(а) белка, оставляя гидрофобную поверхность, что в свою очередь приводит к агрегации частиц [Holston, 1988; Томпсон, 1991].

Интерес к этому необычному липопротеиду был значительно стимулирован сообщениями о связи высокого уровня концентрации Лп(а) с атеросклерозом [Renninger et al., 1965; Berg et al., 1974; Kostner et al., 1981; Тихонов А.В., 1983; Никитин Ю.П., Тихонов А.В., 1983; Dahlen et al., 1986; Rhoads et al., 1986; Armstrong et al., 1986].

Физические свойства Лп(а) были по-разному охарактеризованы разными учеными и значительно отличались в зависимости от способа выделения этого липопротеида и метода его определения.

При длительном хранении с низкой концентрацией соли NaCl Лп(а) ассоциируется в частицу с приблизительным диаметром 420 Å. При хранении Лп(а) в растворах с высокой концентрацией соли этот процесс существенно замедляется. Диаметр частицы Лп(а), определенный электронной микроскопией, составил 255 Å [Simons et al., 1970, 1990]. Использование метода кругового дихроизма (различие окраски в проходящем и отраженном свете) и метода вискозиметрии позволило идентифицировать аллотип Лп(а-) как ЛПНП, но содержащий пропорционально больше ТГ. Различия в массе между

Лп(а⁺) и Лп(а⁻) были рассчитаны посредством потери двух молекул апо(а) из частицы Лп(а). Молекулярная масса, определенная посредством методов седиментации, гель-фильтрации на Bio Cel A-15m, составила 281 kDa. С помощью электронной микроскопии показано, что различия в молекулярной массе подфракций Лп(а) значительны (ранжируется в пределах 300–838 kDa), а молекулярная масса апоВ – 512 kDa [Loscalzo, 1990]. Гетерогенность в размерах частиц Лп(а), видимо, связана с полиморфизмом обеих полипептидных цепей и вариациями входящих в них гликозилатов [Dahlen, Ericson, 1972; Desreumaux et al., 1977; Berg, 1979, 1990].

При электрофорезе в агарозном геле Лп(а) обладает пре-β-электрофоретической подвижностью, подобно частицам ЛПОНП. Такая более высокая подвижность Лп(а) в агарозе по сравнению с ЛПНП объясняется присутствием апо(а) белка, содержащего большое количество сиаловых кислот, которые в свою очередь значительно увеличивают отрицательный заряд частицы, а следовательно, и ее анодную подвижность во внешнем электрическом поле. При замораживании образцов крови Лп(а) диссоциирует при дальнейшем ультрацентрифугировании, поэтому для выделения Лп(а) необходимо использовать свежую плазму крови. Плазма крови Лп(а⁺), хранящаяся при температуре +4 °С в течение нескольких дней, теряет это свойство [Morrisett, Jackson, Gotto, 1977]. Выделение Лп(а) связано с определенными трудностями, обусловленными тем, что количество его в крови невелико: средний уровень Лп(а) составляет около 15–20 мг/дл (уровень ЛПНП составляет 120–300 мг/дл). Причиной образования агрегатов являются протеазы, выделяемые вместе с апополипротеинами, которые отщепляют гидрофильные участки белков, обнажая гидрофобные участки в частицах липопротеида. Это ведет к тому, что процесс ассимиляции, в ходе которого гидрофобные участки экранируются от воды, становятся энергетически выгодными. Добавление ингибиторов протеаз блокирует такую ассоциацию. Поэтому при выделении Лп(а) всегда в кровь добавляют ингибиторы: ЭДТА(трилон Б), фенол-метан-сульфонил-флуорид, азид натрия [Холодова, Чайло, 1990]. Многие годы Лп(а) определяли как вариант ЛПНП методом иммунодиффузии по Оухтерлони в геле с помощью специфических антисывороток [Berg, 1968]. Затем был предложен специальный метод радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини [Mancini, 1965], позволяющий измерять количественный уровень Лп(а) в образцах крови [Albers, Adolphson, Hazzard, 1977]. Этот метод основан на использовании моноспецифических поликлональных антител, полимеризованных в агарозном геле. В результате взаимодействия Лп(а)

с антителами в геле образуется кольцо преципитата, диаметр которого пропорционален концентрации Лп(а) плазмы крови. Использование РИД показало, что у всего населения можно измерить уровень Лп(а), и что его уровень в плазме широко варьирует от менее чем 1 мг/дл (на практике часто обозначают такой уровень как “0” или следы) до более чем 100 мг/дл (Albers, 1990). Преимущество РИД заключается в том, что технически он очень прост, не требует дорогостоящего оборудования, отличается хорошей воспроизводимостью, а также позволяет использовать образцы в весьма небольших объемах (Адамова, Афанасьева, Покровский, 1990; Томпсон, 1991).

Частица Лп(а) обладает высокой плотностью (1,09 г/мл). Этот факт заложен в основе выделения Лп(а) с помощью последовательного ультрацентрифугирования (Mills, Zane, Weech, 1984; Lindgren, 1975). Основная масса белков Лп(а) (27–35 % общего пула) представлена комплексом апоВ/ апо(а). Количество апоВ хорошо коррелирует с содержанием ХС ЛПНП. Концевыми аминокислотами его являются остатки серина и глутаминовой кислоты. АпоВ из Лп(а) близок по электрофоретической подвижности и аминокислотному составу к апоВ100 из ЛПНП (Gaubatz, Chari, Nava, 1987). Однако его аминокислотный состав значительно отличается от апоВ из ЛПНП (Berg, Hames, Dahlen, 1979; Gaubatz, Chanem, Guevata, 1990). Он содержит меньше аспартата, изолейцина, фенилаланина и лизина, но в нем много пролина, глицина и треонина (Gaubatz, Chari, Guyton, 1987). По сДНК полная аминокислотная последовательность апоВ100 кодирует 4563 аминокислоты, включая сигнальный пептид из 27 аминокислот. Зрелый белок содержит 4536 остатков, из которых 2336 определены путем секвенирования апоВ пептидов (Yang, Chen, 1986).

АпоВ является кальций-связующим белком (Dashti, Lee, Mok, 1986). В делипидированном состоянии апоВ оказался нерастворимым в воде, что сделало затруднительным определение его первичной структуры. Однако путем клонирования соответствующего гена удалось установить аминокислотные последовательности и доказать, что апоВ48 представляет собой N-концевую часть апоВ100 (первый имеет ограниченное распространение – только в ХМ). АпоВ100 обнаруживается главным образом в Лп(а), ХМ, ЛПОНП, ЛПНП. АпоВ100 и В48 кодируются одним геном, и их раздельный синтез осуществляется, по-видимому, благодаря введению в информационную РНК во время или после транскрипции терминирующего кодона, что происходит в клетках тонкого кишечника, но не в печени (Scott et al., 1988).

Кроме того, апоВ100 служит лигандом рецептора ЛПНП, а В48 — нет. АпоВ100 составляет 65 % всей белковой части Лп(а). Соотношение апоВ100/апо(а) по молекулярной массе составляет 2:1, если принять молекулярную массу апоВ100, равной 512 кДа, а апо(а) — 280 кДа (Karadi, Kostner, Cries, 1988; Kostner, 1988; Hegele, 1989).

В большинстве случаев апоВ100 и апо(а) расположены на поверхности сферической частицы Лп(а) и связаны между собой ковалентно дисульфидными мостиками (S—S связью). Установить это удалось в эксперименте по восстановлению дисульфидной связи в структуре Лп(а), когда мицеллы Лп(а) превратились в обыкновенные апоВ-содержащие ЛПНП с освобожденной апо(а) (Holston, 1988). При разрыве S—S связей (например, из-за замораживания) плазмы апо(а) покидает частицу Лп(а), а оставшийся апоВ100 по физико-химическим свойствам практически не отличается от ЛПНП.

Лп(а) не взаимодействует с В и Е рецепторами фибробластов, однако при диссоциировании такое взаимодействие может проявиться, но с меньшим сродством, чем в ЛПНП (Floren, Albers, Bierman, 1981; Cries, Kostner, 1988). Апо(а) прикрывает эпитопы нативного Лп(а) путем привязывания апоВ ковалентно-дисульфидным мостиком.

Апо(а) обладает полиморфизмом, который выражается в существовании нескольких изоформ, имеющих различные размеры и молекулярную массу (Gaubatz, Heldeman, Gotto, 1983; Utermann, Duba, Menzel, 1987; Utermann, Menzel, Kraft, 1988). Максимальное количество апо(а) связано с частицей Лп(а), имеющей плотность выше 1,006–1,125 г/мл. Причем 5 % апо(а) связано с Лп(а), имеющей плотность выше 1,125 г/мл, 3–5 % апо(а) находятся в свободном состоянии (Cries, Nimmpf, 1987). Было показано, что наличие апо(а) в плазме крови соотносится с наличием апоВ (Kostner, Laggner, Prext, 1976; Kostner, 1988). Найдено, что у лиц с β-липопротеинемией полностью отсутствует в крови апо(а) (Kostner, 1990). Комплекс апоВ100/апо(а) существует преимущественно в Лп(а). Однако небольшое количество его также присутствует, как составная часть, в триглицерид-богатых частицах и еще по крайней мере может существовать короткое время в липидной форме. Физиологическая роль этих различных апо(а)-содержащих комплексов в настоящем пока остается неизвестной и становится предметом экспериментов на ближайшие годы (Berg, 1990).

Очищенный и выделенный апо(а) оказался высокогликозирванным белком, состоящим из 4529 аминокислот (Seman, 1986; Utermann, 1989). Было отмечено сходство аминокислот-

ных последовательностей апо(а) и плазминогена. Плазминоген содержит 791 аминокислоту. В структуре его имеют место 5 повторяющихся участков полипептидной цепи из 80–114 аминокислот каждая и участок протеазы серина. Молекула апо(а) содержит копии двух из пяти участков полипептидной цепи плазминогена и участок серина. В отличие от плазминогена апо(а) под действием активатора не может быть превращен в активную протеазу. Плазминоген активируют стрептокиназу или урокиназу, вследствие чего в участке молекулы плазминогена “серин” заменяется на “аргинин” и плазминоген превращается в активную протеазу (Utermann, 1987; 1990).

Содержание углеводов в частице Лп(а) составляет 28 %. Основную их часть представляют сахара: манноза, галактоза, галактозамин, глюкозамин, фукоза и сиаловая кислота. По сравнению с ЛПНП в Лп(а) содержится в шесть раз больше нейраминовой кислоты. Но даже в таких условиях апо(а) не является полностью гликозирванным, теоретически, согласно структуре апо(а), имеет возможность присоединять 235 углеводных остатков (Houlston, 1988). Одной из характерных особенностей частицы Лп(а) является высокое содержание углеводов (от 22,5 до 54 %) (Helmhold, Armstrong, Seidel, 1990; Helmhold, Bigge, Armstrong, 1991). По сравнению с ЛПНП в ней содержится больше гексоз и сиаловой кислоты. ЖК идентичны по составу с таковыми у ЛПНП, но в отличие от ЛПНП они составляют почти половину всех липидов и 20 % составляют ФЛ (Simons, Ehnholm, 1970; Ehnholm, Caroff et al., 1972; Albers, Hazzart, 1974; Houlston, 1988; Mbewu, 1991).

Апо(а) не только служит как отличительный маркер Лп(а), но также играет важную определяющую роль в размере изоформ и плотности, которые проявляются через их связь с апо В100 (Zawadski, Ferce, Seman, 1987; Fless, Pfaffinger, Scanu, 1990). Для характеристики химического состава Лп(а) необходимо остановиться на основных его компонентах — белке, ХС и его эфирах, ФЛ. В отличие от мембранных ЛП плазмы крови представляют собой мицеллярные структуры с диаметром от 7 до 1000 нм. Они относятся к водорастворимым ЛП. Внутри мицеллы расположены наименее полярные липиды (ТГ, ЭХС). Гидрофильная оболочка состоит из молекулы полярных соединений (ФЛ, свободный ХС). Благодаря этому стабилизируется частица и одновременно обеспечивается возможность выполнять одну из важнейших их функций — транспорт неполярных липидов в водной фазе.

Апо(а) обладает весьма значительной растворимостью и эта способность, по всей вероятности, является преимуществом Лп(а). Zawadzi с коллегами (1988) показал, что присутствие

апо(а) значительно передепелывает иммунореактивность апоВ в Лп(а) по сравнению с ЛПНП или Лп(а-), тогда как различий в иммунореактивности этих частиц не было отмечено при изучении их в твердой фазе.

Размер частиц определяется величиной гидрофобного ядра. Поверхностный же гидрофильный слой имеет постоянную толщину, близкую к 2,2 нм (Формазюк, Деев, Владимиров, 1985; Bora, Bora, Srivastava, 1986; Small, 1986).

Химический состав и свойства Лп(а) весьма лабильны и изменяются в зависимости от возраста (Imaizumi, Sugano, 1987), физической активности (Berg, Keul, 1985), заболеваний, нарушений обмена веществ (Климов, Никульчева, 1984; Кручинина, Черниговская, 1984; Формазюк, Деев, Владимиров, 1985; Ильинский, Ключева, 1985).

Важным компонентом Лп(а) является ХС и его эфиры. Поступает ХС в организм в составе пищи, кроме того, он синтезируется из ацетата в клетках печени. Доля ХС, содержащаяся в Лп(а), составляет около 15 % общего пула плазмы крови. При среднем уровне Лп(а) в крови людей, равном 14 мг/дл, только эти частицы могут нести в себе 5,9 мг ХС на каждые 100 мл крови. Гидратированная плотность Лп(а) составляет в среднем 1,050–1,120 г/мл. Лп(а), как и ЛПНП, характеризуется высоким уровнем содержания ЭХС (до 45 %) (Desreumaux et al., 1977).

В составе Лп(а) значительную часть общих липидов составляют фосфотиды, содержащие азотистые основания: серин и холин. Наиболее распространены фосфатидил-серин и фосфатидил-холин.

Физиологическая роль Лп(а) изучена недостаточно. Выявлены некоторые биохимические отличия у лиц Лп(а+) и Лп(а-). Выказано предположение, что эти различия связаны с какими-то другими, не липидными биохимическими особенностями обмена. Так, например, для лиц с Лп(а+) было отмечено в крови высокое содержание липидов, а у лиц с Лп(а-) отмечен высокий уровень быстрого инсулина и свободного тироксина (Ehnholm et al., 1972). В исследовании 12 различных популяций ряда европейских стран отмечена общая тенденция небольшого (около 5 %) повышения ОХС плазмы крови у лиц с Лп(а+) по сравнению с лицами Лп(а-). Уровень ТГ в крови у лиц с Лп(а-) был несколько выше, чем у лиц с Лп(а+). Более выраженными эти различия оказались для лиц среднего и пожилого возраста, объяснение чему пока не найдено (Dahlen, Berg, Flick, 1976; Berg, 1990; Dahlen, 1990).

Уровень биохимических показателей липидного обмена по содержанию ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ у лиц с Лп(а+), больных ИБС, был достоверно выше, чем у лиц с Лп(а-) (Тихонов, 1983).

Было также определено, что среди больных ИБС (исследование охватывало около 1350 мужчин в возрасте 30–59 лет, куда входило 670 коренных жителей Чукотки и Горного Алтая, около 300 человек из числа пришлого населения Чукотки из европейской части страны и остальные жители Западной Сибири) и лиц с наличием факторов риска ИБС 67–93 % имели в крови Лп(а+), а среди лиц без ИБС и без наличия факторов его риска 52–86 % лиц не имели Лп(а+) (Никитин, Тихонов, 1984).

Установлено, что среди больных с заболеванием сердечно-сосудистой системы 50–75 % составляют лица с Лп(а+) (Walton, 1975, 1977; Berg, 1976; Dahlen, Flick, Berg, 1975; Тихонов 1981, 1983; Тихонов, Астахова и др., 1983). Присутствие Лп(а+) в крови строго ассоциировано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно для молодых (Valente, 1976). Среди финнов, больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (диагноз был подтвержден ангиографией), доля лиц с Лп(а+) составляла 55 %, тогда как среди практически здоровых только 31 % (Berg, Mohr, 1963). Оценка риска заболевания для лиц Лп(а+) составляла 2,7–3, что было значительно выше, чем для лиц с Лп(а-). Относительно высокой корреляции сердечно-сосудистых заболеваний и наличия в плазме крови Лп(а) было высказано предположение, что эта корреляция, возможно, обусловлена двумя причинами. Во-первых, тем, что у лиц с Лп(а+) наблюдается повышенный уровень ОХС, и во-вторых, это может быть связано с атерогенностью самого Лп(а) (Walton, Valente, 1976). Интересно, что в атеросклеротических бляшках было обнаружено присутствие Лп(а) (Berg, 1989). Среди практически здорового населения ряда европейских стран (норвежцы, финны, австрийцы и немцы) Лп(а) встречался в 35–42 % случаев (Berg, 1965), а среди жителей г. Новосибирска – 37,5 %. Выходцы из европейской части страны, живущие на крайнем Севере от 3 до 10 лет, имели Лп(а) в крови у 42 % обследованных, а при более длительном проживании в условиях Севера (более 10 лет) их доля возрастала уже до 58,3 %.

Лп(а) – макромолекулярный комплекс плазмы крови, представляет собой комбинацию структурных элементов из липопротеинов, систем свертывания крови, которые ассоциируются с рано проявляющимся заболеванием коронарных сосудов или систолическим приступом. Этот комплекс собирается из гидрофильных гликопротеинов, названных аполипипропротеином(а) [апо(а)], который гомологичен плазминогену-проферменту протеазы. Мнение, что высокий уровень Лп(а) плазмы крови связан с высоким риском сердечно-сосудистого заболевания, получает в последнее время все большее подтверждение (Berg, 1990; Dahlen, 1990; Scanu, 1990; Loscalzo, 1990).

СТРУКТУРА ЛП(а) И ЕГО ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Исследования Лп(а) ведутся уже около 45 лет, и особенно широко в последнее десятилетие в таких странах, как США (Scanu, Albers, Fless, Jackson, Goldstein, Brown, Gotto, Glomset, Lawn и др.), Норвегия (Berg), Швеция (Dahlen), ФРГ (Armstrong, Assmann), Австрия (Kostner, Utermann, Weber), Великобритания (Seed), Япония (Abe, Gurakar, Okuno, Нона), Франция (Parra, Woo, Lam), Финляндия (Tikkanen, Paakkonen, Nikkila, Aro). В нашей стране исследования по Лп(а) ведутся в Новосибирске (Институт терапии РАМН) (Тихонов) и в Москве (Институт экспериментальной кардиологии КНЦ РАМН, Покровский, Адамова).

За последние годы раскрыты многие стороны структуры, состава, гетерогенности Лп(а). Однако еще остаются некоторые вопросы, позволяющие предположить причинную связь между повышенным уровнем Лп(а) и развитием ИБС.

В первых сообщениях о Лп(а) приводятся сведения о том, что в состав частицы входят самые различные апо-белки, такие как А3, В3, апо(а), либо их комбинация, а также альбумин, (Ehnholm et al., 1972; Fless et al., 1985). Однако последующие работы достоверно показали, что в состав высокоочищенной фракции Лп(а) входит только две полипептидные цепи: апо(а) и апоВ100 (Fless et al., 1984; Gaubatz et al., 1983; Utermann, Weber, 1983).

АпоВ, присутствующий в Лп(а), имеет электрофоретическую подвижность и аминокислотный состав, подобный апоВ100, основного белка ЛПНП (рис. 1) (McConathy et al., 1989; Fless, Scanu et al., 1989).

Ген, кодирующий апоВ, продуцирует разные формы этого белка в зависимости от того, где происходит транскрипция — в печени или в тонком кишечнике (Scott, Willis, Pease, 1988).

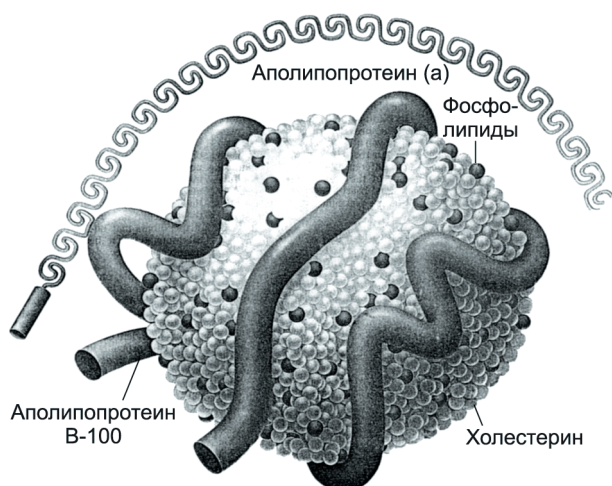


Рис. 1.

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), где он тесно локализован с гомологом гена плазминогена (Hegele, Lalouel, 1990; Frank et al., 1988).

Показано, что молекулы апо(а) и апоВ в частице Лп(а) связаны одной или более дисульфидными связями. Это было определено методом денатурирующего электрофореза в полиакриламидном геле в препаратах с восстановленными и невосстановленными дисульфидными связями (Gaubatz et al., 1983; Utermann & Weber, 1983). Установлено, что у некоторых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями встречаются небольшие фракции Лп(а), имеющих апо(а) и апоВ, не связанные между собой дисульфидной связью (Morrisett, Guyton, Gaubatz, Gotto, 1987; Kottke & Bren, 1991).

Еще до конца не установлено, какое количество молекул белка апо(а) и апоВ присутствует в частице Лп(а). Однако многие авторы сходятся к тому, что в составе Лп(а) одна молекула апо(а) ковалентно связана с одной или двумя молекулами апоВ100 дисульфидной связью типа S—S (Fless, Rolih, Scanu, 1984; Gaubatz, Cushing, Morrisett, 1983; Havekes et al., 1981; Koschinsky, Beisiegel, Eaton, 1990). Использование β-меркаптоэтанола позволяет разрушить эту связь и отделить молекулу апо(а) от частиц Лп(а) путем последующего ультрацентрифугирования и электрофореза (Fless, ZumMallen, Scanu, 1986; Armstrong, Walli, Soidel, 1985). Выявленную при этом частицу, не содержащую апо(а), решено было обозначить Лп(а-). Она очень похожа на ЛПНП по электрофоретической подвижности, химическому составу, размеру, иммунохимической активности и даже связыванию с белковым рецептором ЛПНП (Armstrong, Walli, Soidel, 1985; Lawn et al., 1990, Lawn, 1992).

При электрофорезе в полиакриламидном геле апоВ, входящий в состав Лп(а), дает одну полосу, в то время как апо(а) может быть представлен в виде нескольких полос (Fless, Rolih, Scanu, 1984; Guo, et al., 1989; Utermann et al., 1987). Меньшая интенсивность окрашивания полос в ПААГе, соответствующих частицам с более высокой молекулярной массой, при помощи красителя Coomassie-Blue указывает на то, что причина гетерогенности апо(а), возможно, связана с различной степенью его посттрансляционного гликозилирования (Morrisett, 1987, 1990).

Большие различия в углеводном составе подфракций Лп(а), отмеченные разными авторами, подтверждают эти выводы. О гетерогенности апо(а) говорит и наличие нескольких изоэлектрических точек, полученных для Лп(а) в интервале рН от 3,5 до 10,0. Это можно объ-

яснить, в частности, различным содержанием сиаловых кислот в изоформах Лп(а). Гетерогенность Лп(а), а в частности, самого белка апо(а), была отмечена учеными уже на ранних этапах изучения этого липопротеида (Fless, 1984; Gaubatz, 1983; Havekes, 1981). О количестве изоформ апо(а), их размере и причинах такой гетерогенности высказаны самые разнообразные предположения. Многие ученые находили две, три и более изоформ апо-белка(а), различающиеся по подвижности в SDS-электрофорезе. В частности, в литературе описывались три популяции апобелка(а), большего, равного и меньшего размера, чем апоВ100 (Fless, Rolih, Scanu, 1984). Две изоформы меньшего молекулярного веса описали Grinstead, Ellefson (1988); четыре изоформы с молекулярным весом, большим или равным апоВ100, описали Gaubatz с сотр. (1987). Недавно Utermann с сотр. (1987, 1990) продемонстрировал наличие шести фенотипов апо(а), которые отличаются подвижностью при электрофорезе в ПААГ в присутствии SDS. В соответствии с их подвижностью при электрофорезе, а следовательно, и молекулярным весом относительно апоВ100 фенотипы были классифицированы следующим образом: F-фенотип – масса частицы меньше, чем апоВ100; В – подобен апоВ100; S1, S2, S3, S4 – в различной степени больше, чем апоВ100. Utermann с соавт. (1987) утверждает, что наблюдаемая гетерогенность не является следствием модификации белка, которая может происходить при выделении апобелка из липопротеида, так как эти фенотипы были выявлены также и в цельной плазме (Utermann, 1990). Было найдено, что донорская плазма содержит не более двух этих фенотипов. Установлено, что проявление основных изоформ апо(а) контролирует серия аутосомальных аллелей одного локуса гена. Высказано предположение, что в этом локусе имеется также нулевой аллель, определяющий отсутствие в крови Лп(а) (Utermann, 1989). Наличие у обследуемых двух изоформ Лп(а) указывает на гетерозиготность, а наличие одной изоформы – на гомозиготность, так как та и другая форма может проявляться при существовании нулевого аллеля. 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 (Utermann, 1989; 1990; Gaubatz, Ghanem, Morrisett, 1990; Seed, 1990).

Средняя концентрация Лп(а) у гомозигот, имеющих изоформу В оказалась на порядок выше, чем у гомозигот типа S4 (Utermann, 1989). Установлено, что содержание изоформ в отдельных этнических группах различно. Люди белой расы имеют в крови низкую концентрацию

апо(а): средняя концентрация Лп(а) у американцев – 15–18 мг/дл, у французов – 14–15 мг/дл, у австрийцев – 5 мг/дл (Zenker, Koltringer, Bone et al., 1986). У жителей Западной Сибири, Крайнего Севера и Горного Алтая – 13,8–20,6 мг/дл (Тихонов, Никитин, 1993). 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 (Луеуе, Bouramone, 1987). В популяциях чернокожего населения Америки и Африки определено значительно более высокая концентрация Лп(а) – 23,9 мг/дл против 10,7 мг/дл у белого населения (Parra, 1987). Однако, как отмечают авторы, такой высокий уровень концентрации Лп(а) в плазме крови не сопровождается более высоким уровнем заболеваний сердечно-сосудистой системы у чернокожего населения. В популяции китайцев, проживающих в Гонконге общиной, живущей в низких социальных условиях и имеющих высокую частоту коронарного атеросклероза (средний возраст обследованных был 70 лет), уровень Лп(а) в крови составлял 19,2 мг/дл (Woo, 1989; Woo, Lam, 1990). В японской популяции определена высокая частота фенотипов S1 и S4 и низкая частота фенотипа S2 (наиболее неблагоприятного с позиции факторов риска коронарного атеросклероза) (Abe, Okuno, Noma, 1990). Armstrong, Niehaus, Johnsen (1990) изучали уровень Лп(а) у европейцев, китайцев и бушменов (из Калахари). Самый низкий средний уровень оказался в популяции европейцев 10,3 мг/дл против 15,5 мг/дл в двух других популяциях. Уровень 30 мг/дл (уровень риска атеросклероза) был отмечен у 21–22 % обследованных европейцев и бушменов, и в 28 % случаев у китайцев. Авторы наблюдали 8 изоформ апо(а) с молекулярным весом 400–700 кДа в популяции европейцев. Из 129 обследованных с одной изоформой было 51 %, с двумя изоформами – 49 %. У бушменов ($n = 67$), наоборот, 49 % случаев было отмечено с одной изоформой, а 51 % – с двумя. Молекулярная масса (275–440 кДа), определенная путем сравнения электрофоретической подвижности у разных аполипопротеинов и их кросс-реакцией с фосфорилзой и глобулами протеина с низкой молекулярной массой. Эти данные согласуются с результатами, полученными Fless, ZumMallen, Scanu (1986), которые определили молекулярную массу в 280 кДа для самой мелкой апо(а). Они использовали метод осаждения равным эквивалентом массы. Исходя из комплексности клонов с ДНК была рассчитана молекулярная масса апоВ100 (Knott, Pease, Rowell, 1986), равная 512 кДа, а путем SDS-page определена молекулярная масса апоВ100 из ЛПНП, равная 420 кДа (Grinstead, Ellefson,

1988). Причины разного содержания изоформ апо(а) в отдельных этнических группах пока остаются не ясными.

Исходя из различий в молекулярном весе было определено 4 разные изоформы апо(а): а1, а2, а3, а4. В Хьюстонском методическом центре было проведено тщательное исследование Лп(а), выделенных из плазмы двух доноров. Число и относительное распределение этих изоформ варьировало в крови доноров, но было постоянным для каждого из доноров. Было установлено, что каждая изоформа апо(а) происходит от отдельных апо(а)/ V100 (дисульфидно-связанного комплекса присутствующего в плазме крови перед выделением изоформ). Полное делипидирование Лп(а) было осуществлено путем последовательного переведения в растворимое состояние (солюбилизации), очистка и доведение этих апопротеинов были проведены карбоксаметилированием, разделение методом иммуноафинной хроматографией, используя анти-апо(а)- или анти-апоВ-сефароз. Их чистота и структурная интеграция были продемонстрированы методом электрофореза (Вестерн-блотинга). АпоВ, выделенный этими методами, по существу идентичен апоВ из ЛПНП, принимая во внимание молекулярный вес, вторичную структуру, аминокислотный состав и содержание сиаловой кислоты. Как бы апо(а) ни отличались от апоВ, доказано, что в них:

- 1) много меньше α -спиральной структуры, меньше β -подвижности, но много больше структур, приводящих к расстройству здоровья;
- 2) ниже доля аспартата, изолейцина, лейцина, фенилаланина и лизина, но более высокая доля пролина, глицина и треонина;
- 3) много более высоко содержание сиаловой кислоты.

Эти результаты показывают, что апо(а) есть не супергликозилатная форма апоВ, но, очевидно, отличная по их составу и структуре (Gaubatz et al., 1987). Таким образом, различие изоформ апо(а) заложено в первичной структуре белков или может быть результатом его посттрансляционной модификации.

Теперь надо признать, что для Лп(а):

- 1) апоВ содержат 65–70 % от общего протеина (Armstrong et al., 1985; Ehnholm et al., 1972; Gaubatz, Chari, Guyton, 1987);
- 2) среднее количество протеина плюс карбогидраты составляют 35–40 %;
- 3) число изоформ апо(а) колеблется от 0,8 до 1,5 раза, что соответствует апоВ100, определенного на сефарозе (Gaubatz et al., 1990; Fless et al., 1984).

Соотношение апоВ/ апо(а), исходя из вышеизложенных данных, очевидно, есть 2:1, а соотношение 1:1, кажется, менее правдоподобным. Структурная модель типичной частицы Лп(а) со-

стоит из единичной апо(а) полипептидной цепи, которая может быть представлена какой-либо из вариаций изоформ, дисульфидно-связанной с одной или двумя полипептидами апоВ100. Гетерогенность Лп(а)-частицы обусловлена изоформами апо(а) в отличие от тех частиц, у которых имеется налицо различие фракций, сопровождающееся разным липидным составом, как было показано для ЛПНП (Fisher, 1983).

Различия в содержании углеводов, особенно в содержании остатков сиаловых кислот, также может являться причиной различия молекулярной массы, так как Лп(а)-частица содержит углеводов в шесть раз больше, чем ЛПНП. Апо(а) содержит около 40 % углеводов, что значительно больше количества углеводов в апоВ (Fless, ZumMallen, Scanu, 1985; Rader & Brener, 1992).

Однако Utermann, Menzel, Kraft (1987) считают, что наличие нескольких фенотипов Лп(а) связано не только с разной степенью гликозилирования, а и с возможными различиями в первичной структуре белка. Это совпадает с мнением Grinstead, Ellefson (1988).

При сравнении молекулярных масс апо(а) изоформ у приматов (бабуинов) с размером информационных РНК-транскриптов получена линейная зависимость, которая наглядно демонстрирует, что изоформы апо(а) являются результатом отличия матричных РНК-транскриптов. Видимо, речь идет о спектре белковых продуктов с различной первичной структурой (Nixon et al., 1989).

Аминокислотный состав белковой части апоВ из Лп(а) похож на аминокислотный состав апоВ100 ЛПНП. По аминокислотному составу апо(а) сильно от них отличается по содержанию аспарагина, изолейцина, лейцина, фенилаланина, и лизина этих аминокислот значительно меньше, в то же время как количества треонина, пролина, глицина и аргинина значительно больше, чем в апоВ (Bersot et al., 1986; Gaubatz et al., 1987). Высказано предположение, что различия в углеводном и аминокислотном составе апо(а) и апоВ100 могут привести к появлению различий и во вторичной структуре этих апобелков. Действительно, молекула апо(а) содержит значительно меньше α -спиральной структуры, меньше участков складчатого слоя (β -структуры) и существенно больше неупорядоченной структуры по сравнению с апоВ100 (Fless, Praffinger, Scanu, 1990).

Углеводный состав апо(а):манноза, галактоза, галактозамин, глюкозамин и сиаловые кислоты в соотношении 3:7:5:4:7 соответственно (Fless et al., 1986). Повышенное содержание углеводов в апо(а) объясняет способность Лп(а) хорошо взаимодействовать с ионами металлов. G. Dahlen с сотр. (1975) сравнил емкость ЛПНП, Лп(а) и ЛПВП по отношению к двухвалентным ка-

тионам. При физиологической концентрации ионы Са, Сг, Ва, Mg осаждали 30, 13, 9 и 8 % Лп(а) соответственно, но не осаждали ЛПНП и ЛПВП. Этот эффект можно объяснить высоким сродством сиаловых кислот к этим ионам, особенно к иону кальция. Связывание кальцием карбоксильных групп сиаловых кислот понижает растворимость гликопротеинов в воде.

Если же ион металла связывает две карбоксильные группы различных частиц Лп(а), то это может привести к образованию полимерных структур. Осаждение Лп(а) ионами Ca^{2+} обратимо, при добавлении ЭДТА Лп(а) перерастворяется и образует комплекс с ЭДТА (Morrissett, Guyton, Gaubatz, Gotto, 1987). Исходя из анализа липидного, белкового и углеводного состава Лп(а), а также других данных, группой ученых была предложена структурная модель этого липопротеида (Morrissett, Guyton, Gaubatz, Gotto, 1975). Согласно модели Лп(а) — это сферическая частица диаметром около 260 Å, которая состоит из двух областей: гидрофобного ядра, содержащего в основном эфиры ХС и, в меньшей степени, ТГ. Ядро окружает полярная оболочка (толщиной около 20 Å), состоящая из монослоя ФЛ и ХС. Две молекулы апоВ погружены в монослой оболочки и связаны дисульфидными связями с молекулой апо(а), которая сольватирована и легко может быть диссоциирована с поверхности липопротеида при разрушении дисульфидных связей.

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ СТРУКТУРЫ АПОБЕЛКА (а)

Несколько лет назад в литературе появилось сообщение о том, что первичная последовательность ДНК, кодирующая апобелок(а), следовательно, и первичная последовательность аминокислот содержит участок, гомологичный

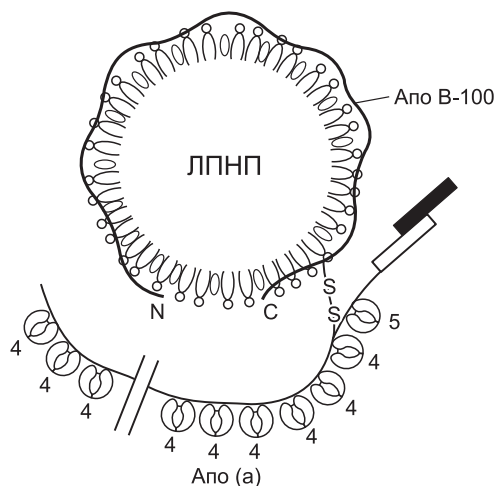


Рис. 2.

плазминогену, сериновой протеазы плазмы крови с молекулярной массой 92 кДа (рис. 2).

Плазминоген является компонентом регулирующих протеаз фибринолитической системы свертывания крови, в которую входят такие белки, как плазминоген, протромбин, урокиназа, активатор плазминогена тканевого типа, факторы коагуляции XXII, VII, X и белок С, причем первые пять белков имеют структуры, построенные из кринглов (Pathy, 1984). Плазминоген (активатор тканевого типа) является энзимом фибринолитической системы. Он состоит из домена трипсиноподобной протеазы и пяти рэндемично повторяющихся гомозиготных доменов, названных кринглами, и имеет сериновую протеазу. Кринглы являются структурами, которые стабилизированы тремя внутренними дисульфидными мостиками. Структурные кринглы идентифицированы по протеинам, связанным с коагуляционной или фибринолитической системами, включающими протромбин (Castellino, 1981; McLean et al., 1987), и-РНК плазминогена кодирует белок, состоящий из 791 аминокислотного остатка, тогда как и-РНК для апо(а) кодирует белок в 4529 аминокислотных остатках. Гомология и-РНК плазминогена и апо(а) наглядно представлена на рис. 3.

Начало экзона, кодирующего первую часть крингла IV плазминогена, кодирует в апо(а) три последние основания его сигнального пептида и матричного аминотерминатора. Далее следует 37-кратная копия экзона, кодирующего крингл IV плазминогена и неповторяющийся участок, гомологичный кринглу V плазминогена, затем сериновый протеазный домен и 35-й нетранслируемый участок. Имеются также данные о том, что апо(а) может содержать не только копии IV крингла, но и кринглов IV-V (McLean et al., 1987).

Лп(а) имеет 37 кринглов и 1 домен протеазы. Из 37 копий крингла IV 24 полностью идентичны по нуклеотидной последовательности с плазминогеном, 4 в основном подобны и отличаются только на три нуклеотидных остатка относительно двадцати четырех копий, а оставшиеся копии отличаются на 11–71 нуклеотидов, относительно двадцати четырех первых. Количество идентичных копий основано на размере и-РНК и составляет 24 ± 2 . Крингловые домены имеют специфический участок связывания с фибрином, α -альфа-антиплазмином, лизином и эпислон-аминокапроновой кислоты (Lerch, Rickli, 1980; Wiman, Collen, 1979). Первые кринглы плазминогена связывают лизин, причем именно кринглы I и IV проявляют к нему наибольшее сродство (Kostner, 1976).

Урокиназа и тканевой активатор плазминогена (ТПА) активируют плазминоген, расщепляя одну пептидную связь, образуя активный двух-

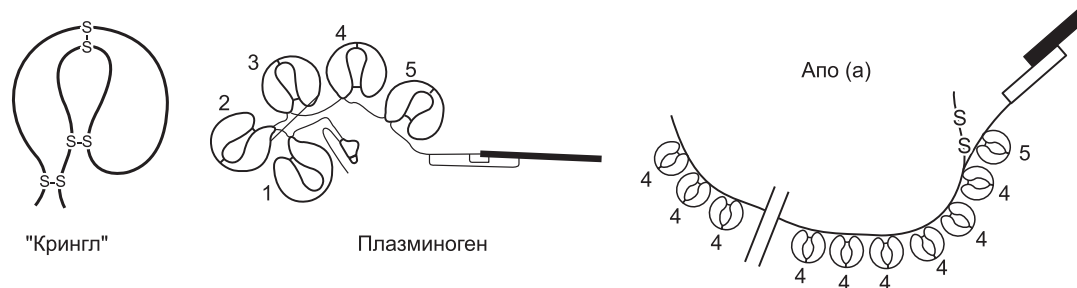


Рис. 3.

цепочечный плазмин, который в дальнейшем сам разлагается с образованием молекулы лизин-плазминоген с молекулярной массой 87 кДа (Sodetz et al., 1972).

Поскольку крингл IV плазминогена обладает высоким сродством к лизину, Лп(а) может легко сорбироваться лизин-сефарозой (Fless et al., 1981; Koide et al., 1986). При анализе аминокислотной последовательности апоВ100 было показано, что этот белок имеет участки, содержащие большое количество лизина и аргинина. Эти участки могут взаимодействовать с уникальным цистеиновым основанием, найденным в 36-й копии крингла IV апо(а), образуя тем самым ковалентную связь апо(а) и В100 (McLean et al., 1987). Аминокислотные последовательности могут группироваться в два различных домена: домен кринглов и домен протеазы.

Кринглы — структурные элементы белка, включенные в коагуляцию и фибринолиз. Крингл обычно включает 78–82 аминокислотных остатков, 6 из которых принадлежат к группе цистина. Крингл IV плазминогена также участвует во взаимодействии плазминогена с фибрином. Однако имеются данные о том, что Лп(а) не взаимодействует с фибрином или взаимодействует слабо (Eaton et al., 1987). Известно, что апо(а) содержит протеазный домен, на 88 % идентичный протеазному домену плазминогена, с одной делецией из 9 оснований (McLean et al., 1987).

Плазминоген активируется при расщеплении по аргенину в сайте генетического участка ДНК Lys-Cys-Pro-Gly-Arg-Val-Gly-Gly под действием урокиназы или ТПА (тканевого активатора плазминогена). Несмотря на то что три аминокислоты в каталитической триаде остаются неизменными, протеазный домен апо(а) либо инактивирован, либо не может активироваться ни урокиназой, ни ТПА. Вероятно, это может быть связано с тем, что вместо аргенина-560 в результате единичного нуклеотидного изменения в сайте Lys-Cys-Pro-Gly-Ser-Ile-Val-Gly-Gly появился серин. Апо(а) состоит из единичного домена сериновой протеазы, которая на 94 % идентична протеазе домена плазминогена. Однако, основываясь на размере апо(а) и предпо-

ложении, что домен IV повторяется много раз, возможно, что протеазный домен может также быть продублирован и среди всех копий содержать хотя бы один активный. Но методы определения, которые использовались ранее, были не чувствительные к возможной протеолитической активности апо(а).

Существование молекулы, подобной сериновой протеазе с измененным активирующим сайтом и не обладающей протеолитической активностью, случай отнюдь не беспрецедентный. Например, α - и γ -субъединицы 79 нервного фактора роста имели гомологию с сериновой протеазой каликреином. Однако активной оказалась только γ -субъединица. Анализ первичной структуры показал, что γ -субъединица содержит аргинин в активном центре, тогда как у α -субъединицы в этом положении находится остаток глутаминовой кислоты (Eckert, Green, 1986).

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИДА (а)

Метаболизм липопротеинов — динамический процесс, включающий в себя как разнообразные перемещения липидов и апопротеинов между отдельными классами липопротеидов, так и целый ряд реакций, катализируемых ферментами. Эти взаимодействия приводят к рецептор-опосредованному поступлению ХС в клетку или его удалению из клетки.

В середине 70-х годов эксперименты, проведенные Goldstein & Brown (1977), показали, что различные клетки (гладкомышечные, эндотелиальные, фибробласты и другие) имеют на плазматической мембране рецепторы для связывания ЛПНП. Такое связывание липопротеинов, осуществляющих транспорт ХС к клеткам, получило название рецептор-опосредованного захвата или рецептор-опосредованного эндоцитоза. Было выделено четыре особенности этого процесса:

- 1) Наличие специфических молекул-рецепторов, узнающих липиды и стимулирующих физиологическую реакцию в ответ на связывание.
- 2) Захват лиганда непосредственно после связывания (полувремя этого процесса 10 мин).

3) Наличие особых рецепторных кластеров, на которых происходит связывание с образованием так называемых “окаймленных везикул”. Одиночные рецепторы, не входящие в состав кластеров, не способны связывать лиганды.

4) Процесс деградации лигандов происходит в лизосомах. Поступающий в клетку ХС подавляет активность 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА редуктазы, которая катализирует собственный биосинтез ХС клеткой.

При этом активируется ацил-КоА-холестеринацил-трансфераза, которая эстерифицирует внутриклеточный ХС и подавляет синтез ЛПНП-рецепторов. Так, по принципу обратной связи осуществляется регуляция поступления ХС в клетку (Brown, Goldstein, 1982).

Рецепторы, обеспечивающие специфический захват ЛПНП, получили название В-, Е- рецепторов, так как они активно связывают ЛП с высоким содержанием апоВ и апоЕ. Высокая специфичность этих рецепторов позволяет обеспечить клеточную потребность в ХС при относительно низком его уровне в крови. В-, Е-рецепторы были найдены на фибробластах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках аорты (Bierman, Stein O., Stein Y., 1974; Goldstein, Brown, 1977) и клетках печени (Mohley, 1988). Было высказано предположение, что взаимодействие между рецепторами и их лигандами осуществляется за счет ионных связей между остатками лизина и аргинина в апоВ и апоЕ и остатками кислых аминокислот в лиганд-связующих доменах рецепторов. В норме клетки организма человека, в том числе и клетки гладкой мускулатуры аорты, способны регулировать потребление, хранение и синтез ХС, предохраняя клетки от чрезмерного накопления стерола. Нарушение этого регуляторного механизма приводит к развитию разных форм атеросклероза. Клетки получают нужный им холестерин при участии рецепторов. Расположенный на поверхности клетки рецептор связывает ЛПНП через апо-В100 и осуществляет поглощение доставленного к клетке ХС вместе с несущей его молекулой. Если рецепторы оказываются дефектными, ЛПНП накапливается в кровеносном русле, что приводит к развитию гиперхолестеринемии (Goldstein, Brown, 1979).

Лп(а) является конкурентом ЛПНП за рецептор (Томпсон, 1991). Процесс поглощения ЛПНП высокоаффинными рецепторами лимфоцитов имеет некоторые отличия. Рецепторы называются иммунорегуляторными и отражают реакцию клетки на митогенное воздействие. Процесс иммунорегуляции не зависит от поглощения ЛПНП клеткой. Появление неспецифического взаимодействия или специфического связывания с участием рецепторов, отличающихся от В-, Е- рецепторов, ведут к нарушению механизма обратной связи, который регулирует

поступление ХС из крови, и неконтролируемому его накоплению клеткой. Нарушение рецептор-опосредованного захвата приводит к значительному накоплению в клетках ХС и/или его эфиров. Удаление ХС из клеток нарушает опосредованное им связывание ЛПНП с клетками. Таким образом, определенные концентрации ХС необходимы для нормального функционирования рецепторов ЛПНП.

По сравнению с другими липопротеидами о метаболизме Лп(а) известно очень мало. Работа осложняется тем, что Лп(а) не содержится в плазме крови большинства животных (Morrisett et al., 1989). Высказано предположение, что печень и тонкий кишечник человека являются местом синтеза Лп(а) (Csaszar, Dieplinger, Utermann, 1989). Также существует мнение, что печень является единственным местом синтеза Лп(а), так как апоВ100 всех изученных липопротеидов синтезируется преимущественно в печени. Дополнительным подтверждением гипотезы происхождения Лп(а) служит низкий уровень Лп(а) у пациентов с алкогольным циррозом печени (Kostner, 1983; Gotto, Pownall, Havel, 1986).

В пользу происхождения Лп(а) в тонком кишечнике говорят данные, что употребление жирной пищи стимулирует появление апо(а) в ХМ (Versot et al., 1986). Кремплер с соавт. (1983, 1984) установили, что Лп(а) не является продуктом метаболизма ни ЛПОНП, ни ЛПНП, ни ХМ, так как при изменении диеты уровень Лп(а) в плазме не изменяется. Существенным также является тот факт, что апо(а) не определяется иммуноэлектрофорезом в плазме пациентов с β-липопротеинемией, т.е. не содержащей в плазме и апоВ. Morrisett et al. (1987) считают, что Лп(а) не участвует в классическом ЛПОНП-ЛПНП катаболизме. Однако эти данные не опровергают возможность того, что Лп(а) может секретироваться в печени как частицы ЛПОНП, но эти частицы являются короткоживущими по сравнению с обычными ЛПОНП (Paradopoulos, Bedynek, 1973).

В опытах на трансгенных мышах было отмечено ускорение катаболизма Лп(а) плазмы крови в результате изменения рецепторов ЛПНП (Hofmann, Eaton, Brown, 1990). Судьба апоВ в кровотоке зависит от размера частиц, введенных ЛПОНП (Packard, Munro, Gotto, 1984).

Исследования взаимодействия Лп(а) с фибробластами человека показали, что связывание, эндоцитоз и деградация Лп(а) происходят через В-, Е-рецептор, также как и у ЛПНП (Havekes et al., 1981; Krempler, Kostner, Bolzano, 1984; Albers, Brunrell, Knopp, 1989; Armstrong, Walli, Seidel, 1985). Однако работой Maartmann-Мое, Berg (1981) было показано, что Лп(а) не взаимодействует с рецептором В-, Е-ЛПНП, а

Floren, Albers, Biesman (1981) нашли, что Лп(а) специфически деградирует В-Е-рецепторами, но в меньшей степени, чем ЛПНП. В то же время было установлено, что Лп(а) связывается В-, Е-рецепторами почти также эффективно в фибробластах человека, как и ЛПНП. Maartmann-Moe, Berg (1981) сравнивали захват ЛПНП и Лп(а) клетками здоровых лиц и больных ГХС (гиперхолестеринемией).

Авторы пришли к выводу, что Лп(а) входит в фибробласты независимо от В-, Е-рецепторов, а апо(а) не играет существенной роли в катаболизме Лп(а). Изучение переноса эфиров ХС между ЛПВП, ЛПНП и Лп(а) показало, что Лп(а) обменивается эфирами ХС с ЛПВП, но скорость обмена составляет 48 % в присутствии ЛПНП. Нормальные частицы Лп(а) имеют слабую специфичность для В-, Е-рецепторов, равную только 25 % способности ЛПНП к катаболизму рецепторным путем. В одной из работ Армстронга с коллегами (Armstrong et al., 1990) было установлено, что Лп(а) имеет слабое сродство к рецептору ЛПНП, и этот путь, вероятно, не играет существенной роли в удалении этих ЛП из плазмы. Исследуя связывание J-125-Лп(а), было обнаружено, что сродство Лп(а) к ЛПНП-рецептору значительно меньше, чем у ЛПНП, и максимум связывания Лп(а) составлял только две трети от связывания ЛПНП в молярном соотношении. ЛПНП и Лп(а) конкурируют друг с другом за возможность связывания с клеточной поверхностью и взаимодействие с ЛПНП-рецептором (Krempler et al., 1984). Эти данные совпадают с результатами более ранней работы Havekes (1981), который нашел конкуренцию для деградации J-125-Лп(а). Его морфологические исследования показали существование участков клеточной поверхности, на которых был локализован Лп(а). Найдено, что скорость клеточного захвата для Лп(а) значительно ниже, чем для ЛПНП. В двух исследованиях было определено, что фибробласты кожи пациентов с гомозиготной наследственной ГХС проявляли минимальное связывание и захват Лп(а) (Kostner, 1976, 1979), хотя также опубликованы и противоположные результаты (McConathy et al., 1985). Такие противоречия между результатами, демонстрирующими специфическое высокое связывание Лп(а) с ЛПНП рецептором фибробластов человека и результатами Maartmann-Moe и Berg, можно легко объяснить различием в нативности Лп(а). Агрегаты самоассоциированных частиц Лп(а) не связываются с фибробластами в отличие от мономерных частиц (Morrissett, Guyton, Gaubats, Gotto, 1987).

В отличие от ЛПНП, Лп(а) не является продуктом метаболизма ЛПОНП или ХМ (Houlston,

Friedl, 1988; Loscalzo, 1990). Замена фенотипа апо(а) реципиента на фенотип донора у лиц с трансплантацией печени указывает, что синтез апо(а) происходит в гепатоцитах, где обнаружена мРНК для апо(а) (Kraft, Menzel, Hooprichler, 1989). Остается еще не известно, где и как происходит ковалентное связывание апо(а) и частицы ЛПНП. Высказано предположение, что формирование дисульфидных связей между апо(а) и апо В100 имеет место внутриклеточно при каталитическом влиянии специфической тиолазы, локализованной на мембранах грубого эндоплазматического ретикулома (Utermann, 1989). Однако имеется другое мнение, что синтез апо(а) и апоВ100 происходит в клетках печени отдельно и их соединение и формирование Лп(а) может происходить в плазме крови (Loscalzo, 1990). Дополнительным доказательством этого предположения является обнаружение матричной РНК для апо(а) в мозге и тестикулярной ткани, т.е. в тканях, не способных к синтезу апоВ100 (Tomlson, McLean, Lawn, 1989). Ряд ученых придерживаются мнения, что, возможно, в плазме крови имеет место и связывание апо(а) с ЛПОНП и ХМ, которое обусловлено ковалентным или нековалентным связыванием апо(а) и апоВ100 (Gries, Nimpf, Nimpf, 1987; Loscalzo, 1990).

Частицы Лп(а) не подвержены метаболическим превращениям с образованием других частиц ЛП (Houlston, Friedl, 1988; Utermann, 1989). Пока точно неизвестен механизм деградации Лп(а). Поскольку в состав Лп(а) входит апоВ100, высказано предположение, что, возможно, имеет место сходный с ЛПНП нерепторный или опосредованный взаимодействием с апоВ рецепторами захват Лп(а) клетками фибробластов. Исследование скорости фракционного катаболизма Лп(а) у лиц с нормо- и гиперхолестеринемией подтверждают сходство удаления из плазмы крови ЛПНП и Лп(а) (Houlston, Friedl, 1988). Хотя Лп(а) действительно связывают апоВ-рецепторы фибробластов человека, однако взаимодействие не столь активно, как с ЛПНП. Возможно, трудности взаимодействия Лп(а) с рецепторами обусловлены высокой степенью сialiрирования и образовавшимися сиамо-гликопротеидами. Восстановление дисульфидной связи и удаление апо(а) усиливает взаимодействие модифицированных Лп(а) с апоВ-рецептором (Utermann, 1989). Несмотря на сходство структуры ЛПНП и Лп(а), метаболизм этих классов ЛП контролируется независимо друг от друга (Loscalzo, 1990).

Найдено, что полупериод жизни Лп(а) в плазме составляет 3,3 дня, а скорость распада — 0,31 дня (Morrissett et al., 1987). Это подтверждает, что уровень Лп(а) в плазме определяется в основном скоростью образования частиц Лп(а).

ЛП(а) – АТЕРОГЕННЫЙ ФАКТОР И АНТИГЕННОСТЬ ЛП(а)

Атеросклероз – заболевание, связанное с повреждением сосудов, являющееся в настоящее время наиболее частой причиной смерти в большинстве высокоразвитых стран. Атеросклероз определяют как вариабильную совокупность изменений в интиме (внутреннем слое) артерий, состоящую из локального накопления липидов и других компонентов крови и развития фиброзной ткани, сопровождаемое изменениями в медиа (среднем слое) сосудистой стенки (Virchow, 1956). Poole & Florey (1958) в своей классической работе по эффектам механического повреждения в аорте отмечали участие лейкоцитов в ответ на процесс повреждения. Позднее Roberts (1960) в опытах на кроликах обнаружил, что сывороточная болезнь усугубляет проявление ХС зависимого атеросклероза. Впоследствии в опытах на лабораторных животных Munick & Murphy (1973) определили роль иммунных комплексов, циркулирующих в крови. Установлено, что иммунные комплексы, циркулирующие в крови, являются потенциальными проатерогенными факторами (Hansson, Jonasson, 1989; Климов, 1981).

Впервые корреляция уровня Лп(а) в крови с атеросклеротическими заболеваниями была установлена в 1970 г., когда A. Rider с сотр. подробно исследовали описанное W. Seeger и его коллегами (1965) явление, при котором липопротеиды плазмы крови больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями после препаративного центрифугирования в градиенте плотности 1,063 г/мл мигрировали при электрофорезе на бумаге быстрее (в крахмальном геле медленнее), чем исследованные β -липопротеиды от здоровых людей.

A. Rider исследовал это явление при электрофорезе в агарозном геле и установил определенную зависимость фракции плазмы крови, выделенной в плотности 1,063 г/мл и мигрирующей в положение пре- β -липопротеидов, с гиперлипопротеидемией и аполипопротеином апоВ. Обследование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями позволило высказать предположение, что “атипичный” пре- β -липопротеид есть не что иное, как антиген Лп(а) (Dahlen et al., 1972; Vogeber et al., 1973; Albers et al., 1974; Walton, 1974; Berg et al., 1974; Rostner, 1976, 1977; Jurgens, Kostner, 1975). Указанный липопротеид, несущий Лп(а)-антиген, тесно связан с ЛПНП. При электрофорезе в ПААГ обе фракции имеют много сходных особенностей. Однако Лп(а) имеет более медленную миграцию при электрофорезе и располагается ближе к β -липопротеиду. Он также коррелирует с повышенным уровнем холестерина в крови (Dahlen et al., 1975). Частицы, несущие Лп(а)-

антиген, по размерам больше, чем частицы обычной ЛПНП (Berg, 1968; Schultz & Schreffler, 1974). Была также показана зависимость между наличием сердечно-сосудистых заболеваний и присутствием в крови липопротеидов, имеющих пре- β электрофоретическую подвижность (Gosta et al., 1986; Morrisett et al., 1987; Lawn, 1992).

Взаимосвязь уровня Лп(а) с заболеваниями коронарных сосудов различной тяжести, включая инфаркт миокарда и ишемическую болезнь сердца, была независимо изучена рядом лабораторий (Dahlen et al., 1972; Insull et al., 1972; Papadopoulos, Bedynek, 1973). Наличие пре- β -липопротеидов в крови у контрольной группы пациентов наблюдалось у 47 % анализируемых и у 90 % пациентов с заболеванием коронарных артерий (Papadopoulos, Bedynek, 1973). Вместе с тем была доказана идентичность Лп(а) и липопротеидов с пре- β -подвижностью, описанных выше.

Лп(а) также коррелирует с высоким уровнем холестерина в крови и высоким давлением, но в меньшей степени, чем с болезнью коронарных сосудов. Шведские ученые нашли, что Лп(а) чаще встречается у лиц, недавно перенесших инфаркт миокарда, чем у лиц контрольной группы (Berg et al., 1975) и у людей, имеющих наследственную предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, чем у людей без такой наследственности (Dahlen et al., 1972).

Эпидемиологические исследования, проведенные Kostner и его коллегами (1981), показали, что уровень Лп(а) не коррелирует с другими общеизвестными признаками и, следовательно, представляет собой независимый фактор риска для инфаркта миокарда. Эффект Лп(а) как фактора риска проявляется у мужчин и у женщин в возрасте старше 56 лет, причем у мужчин уровень Лп(а) не коррелирует с другими липид-липопротеидными параметрами, а у женщин хорошо коррелирует с общим уровнем холестерина и холестерина ЛПНП (Morrisett et al., 1987; Rader & Brener, 1992).

K. Berg в 1979 году высказал предположение о генетическом характере Лп(а). Многочисленные исследования, проведенные позднее, подтвердили это предположение (Van Biervliet et al., 1989; Csaszar et al., 1989). Был найден Лп(а) в тканях, пораженных атеросклерозом, измерено количество апо(а) и апоВ в участках сосудов, удаленных при повторных операциях аортального шунтирования, и найдено, что ткань сосудов аккумулировала 149 и 216 нг апобелка/мг ткани соответственно. Как внутриклеточное, так и внеклеточное взаимодействие могут играть существенную роль в аккумуляции липидов и липопротеидов. Способность Лп(а) образовывать агрегаты или другое подобное явление может проявиться и в тканях сосудов, однако

взаимодействие Лп(а) с такими компонентами клеточной стенки, как глюкоз-амино-гликаны, также может являться возможной причиной атерогенности Лп(а) (Sodetz et al., 1972; Craig & Ledue, 1992).

Brown & Goldstein (1987), работа которых в Далласе привела к открытию рецепторов ЛПНП (им присуждена Нобелевская премия за это открытие), выдвинули предположение о том, что гомология между Лп(а) и плазминогеном, установленная McLean, поможет связать липидогенную и тромбогенную теории атерогенеза (Brown, Goldstein, 1987a). Исходя из наличия структурного сходства апо(а) и плазминогена, высказано предположение о связи Лп(а) с процессами тромбообразования и атеросклерозом (Hegele, 1989; McLean, Tomlinson, Kuang, 1987; Mbewu, Durrington, 1990).

В развитии атеросклероза многие авторы важную роль отводят липопротеидам плазмы крови (Климов, Герасимова, Шестов, 1979; Walton, 1973; Goldstein et al., 1975; Murrey et al., 1975; Miller et al., 1977). По мнению Fredrickson (1974), биохимические изменения в спектре липопротеидов длительное время могут быть единственным проявлением атеросклеротического процесса. Атерогенностью обладают главным образом ЛПНП и ЛПОНП (Мясников, 1966; Климов, Никульчева, 1995; Eisenberg et al., 1973; Frick, 1975). Установлено, что степень развития атеросклероза зависит от уровня холестерина плазмы крови и функциональной способности и структуры белкового компонента, входящего в состав ЛПНП.

Исследования показали, что ЛПВП играют антиатерогенную роль, защитный эффект ЛПВП в отношении атеросклероза связан с их физиологической функцией, состоящей в регуляции оттока и транспорте холестерина со стенок сосудов в печень (Kanelli et al., 1971; Clomset, 1972; Stanhope et al., 1974; Castelli et al., 1974; Rhoads, 1976; Miller et al., 1977).

Атерогенность ЛПОНП обусловлена, в частности, наличием в их составе эстерифицированного и неэстерифицированного холестерина. Между развитием атеросклероза и увеличением содержания в плазме крови суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП найдена высокая корреляция. Обнаружено, что в период отложения липидов в стенку сосудов в суммарной фракции ЛПОНП и ЛПНП увеличивается относительное количество холестерина (Родионова, Хомуло, 1968; Хомуло, 1964). Установлено, что чем выше в составе ЛПНП и ЛПОНП отношение холестерин/белок, тем интенсивнее выражен атеросклероз (Хомуло, 1982).

В крови больных атеросклерозом (почти в 90 % случаев) отмечено повышение уровня ЛПНП со скоростью флотации 10–20. При этом

наблюдалось уменьшение содержания фракций со скоростью флотации до 10, относящихся к ЛПВП (Gofman et al., 1949). Липопротеиды представляют собой динамическую систему (Eisenberg et al., 1975). При разных типах ГЛП найдены специфические нарушения трансформации липопротеидов, в крови накапливаются отдельные промежуточные субфракции, отличающиеся по составу и свойствам от основных классов липопротеидов. Эти промежуточные фракции липопротеидов можно наблюдать методом иммунодиффузии по дополнительному числу полос преципитации (Герасимова, 1974).

С помощью меченого холестерина и белка липопротеидов было показано не только проникновение ЛПНП из плазмы крови в стенку сосудов при атеросклерозе, но и то, что атерогенные липопротеиды могут проникать в стенку сосудов целой частицей (Климов и др., 1995; Smith & Slater, 1970; Shimamoto & Sunaga, 1972). Нарушение нормального метаболизма липопротеидов и входящего в их состав холестерина приводит к патологическому процессу. Атерогенные липопротеиды захватываются клетками эндотелия целиком, не подвергаясь расщеплению, и не используются. Постепенное накопление таких надмолекулярных комплексов в стенке сосудов приводит к патологическим изменениям, обнаруживаемым при атеросклерозе. В.А. Нагорнев и Ю.Н. Зубжицкий (1972) наблюдали отложение и аккумуляцию ЛПНП в стенке аорты при начальных стадиях атеросклероза. Иммуноэлектрофоретическими исследованиями больных с атеросклерозом были идентифицированы ЛПНП аорты и плазмы крови (Gero et al., 1975). К. Walton & N. Willason (1968) обнаружили специфическую иммунофлюоресценцию ЛПНП на всех стадиях развития атеросклеротических бляшек.

Установлено, что ЛПНП при ИБС может приобретать аутоиммунные свойства, что, по видимому, связано с изменением их белкового компонента. Изменение антигенных свойств ЛПНП при патологиях указывает на возможность и целесообразность изучения свойств ЛПНП с помощью иммунохимического анализа (Beaumont et al., 1975). Обнаруживаемый при атеросклерозе в пораженных участках стенки сосудов комплекс является соединением атерогенных липопротеидов с глобулинами, которые выступают в роли антител к липопротеидам. Таким образом, в самом организме при определенных условиях могут вырабатываться специфические аутоантитела к липопротеидам. В результате в крови начинают циркулировать аутоиммунные комплексы липопротеид–антитело, которые содержат в качестве антител различные по составу иммуноглобулины (Lewis et al., 1975).

Таким образом, весьма значительная роль ЛПНП и ЛПОНП в атеросклерозе не вызывает сомнения. Установлено, что только повышение в крови концентраций ЛПНП и ЛПОНП при нарушении липидного обмена и повышенная проницаемость артерий могут привести к развитию атеросклероза.

ИММУНОГЕНЕТИКА ЛИПОПРОТЕИДОВ И АНТИГЕННОСТЬ ЛП(а)

Образование в крови больных с атеросклерозом специфических аутоантител к липопротеидам является существенным доказательством того, что липопротеиды плазмы крови способны индуцировать синтез антител.

Антигенность липопротеидов, выступающих в роли аллоантигенов, зависит от структуры составляющих их аполипопротеинов. Наибольшей антигенностью обладают липопротеиды, содержащие апоВ, т.е. ЛПНП, ЛПОНП и Лп(а) (Gustafson, 1965; Berg, 1976).

А.Н. Климов с сотр. (1974) из атеросклеротических бляшек аорты человека и кролика с экспериментальным атеросклерозом выделили аутоиммунный комплекс липопротеид – антитело. В качестве антигена в его состав входили ЛПНП и ЛПОНП, а в качестве антитела – γ -глобулин G. На основе полученных данных была выдвинута теория аутоиммунного механизма атеросклероза. Согласно этой теории атерогенностью обладают не столько ЛПНП и ЛПОНП, сколько комплекс этих липопротеидов с иммуноглобулином, который легко осаждается на стенке артерий, труднее подвергается метаболизму, обладает цитотоксичностью, усиливает атерогенность липопротеидов (Зубжицкий, Нагорнев, 1977; Климов, 1978; Ананченко и др., 1980).

Все классы липопротеидов в зависимости от их антигенности могут быть разделены на три группы (Walton, 1975). В первую группу относят липопротеиды ЛПНП, ЛПНП-1 и ЛПНП-2, в составе которых имеется апопротеин апоВ (Sigurdson et al., 1976). Антисыворотка, полученная на ЛПНП, дает дугу преципитации также и с ЛПОНП.

Таким образом, это указывает на то, что иммунологически антигенные свойства этих частиц неразличимы (Sato & Hary, 1972). Во вторую группу включают липопротеид Лп(а), у которого антигенная специфичность, вероятно, определяется только специфическим апопротеином (а). Антисыворотка, полученная на фракцию плазмы крови, содержащую антиген Лп(а), специфична и характерна исключительно для этого липопротеида (Evensen et al., 1971; Walton, 1974). В третью группу относят ЛПВП-2 и ЛПВП-3. Антисыворотки, полученные к этим липопротеидам, также строго специфичны только для этого

класса. Лп(а) выделен из плазмы крови больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при нормальной липидемии с помощью последовательного препаративного ультрацентрифугирования, которое проводили в солевом градиенте плотности 1,063 г/мл с двумя повторностями и последующей очисткой методом препаративного электрофореза в ПААГ. Установлено, что Лп(а) можно выделить только при наличии субфракции, близкой к β -липопротеидам (Desreumont et al., 1979). Этот липопротеид генетически детерминирован и рассматривается в настоящее время как полиморфная разновидность ЛПНП. При иммунизации кроликов кровью лиц с заболеванием сердечно-сосудистой системы была получена иммунная антисыворотка к Лп(а)-липопротеидам человека (Berg, 1965).

Изучение Лп(а)-антигена показало, что он обладает очень высокой гетерогенностью. При этом С. Sing с коллегами (1974) пришли к заключению, что 87 % общих вариаций принадлежат к различным генотипам, детерминируемым одним из аутосомных локусов. В исследованиях, которые базировались как на количественном, так и качественном изучении 26 полиморфных маркерных систем, было найдено, что locus, контролирующей Лп(а), локализован в 6-й хромосоме bq 26–27 (длинном ее плече) (Nanboodiri et al., 1977). Установлено, что среди лиц, перенесших инфаркт миокарда, частота Лп(а) выше, чем у здоровых людей (Dahlen et al., 1975; Berg et al., 1973). При обследовании населения Норвегии (1109 человек) было определено, что среди практически здоровых лиц доля Лп(а) положительных составляла лишь 35 %, тогда как среди больных ишемической болезнью сердца (188 человек) их доля была 66 %. Аналогичная картина отмечена при изучении популяции финнов и шведов. Это дало основание предположить, что наличие в крови Лп(а) и необычное свойство этой субфракции липопротеидов могут рассматриваться как добавочный фактор риска развития болезни сердца и связаны с атеросклеротическими изменениями. Найдено, что у больных с ишемической болезнью сердца встречаемость Лп(а)-антигена также оказалась более, чем среди лиц практически здоровых в отношении этого заболевания (61 против 37 %) (Dahlen et al., 1976; Berg, 1976).

ЛП(а) ПЛАЗМЫ КРОВИ – ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР РИСКА РАЗВИТИЯ ИБС

Развитие и применение количественных радиоиммунных методов исследования показали, что Лп(а) – количественный признак и его присутствие в плазме крови может быть измерено. Диапазон колебания Лп(а) в крови достаточно широк. По одним данным это от 1 до 100 мг/дл

Таблица 1

Частота Лп(а) плазмы крови в изучаемых популяциях

N п/п	Группа	n	Доля лиц, %		Достоверность различия между группами			
			Лп(а+)	Лп(а-)	1-2	1-3	1-4	2-3
1	Жители г. Новосибирска	384	37,5±3,1	62,5±3,1	0,001	0,001	0,001	
2	Мигранты Чукотки	292	52,1±2,3	47,9±2,3	0,001			0,001
3	Коренные жители Чукотки	510	62,5±1,5	37,5±1,5		0,001		0,001

Примечание: Мигранты – пришлое население из европейской части страны с разным полярным стажем.

(Albers et al., 1984), а по другим – даже до 160 мг/дл (Dahlen, et al., 1986). Уровень концентрации Лп(а) в плазме крови объясняет по крайней мере 40 % вариабильности этого признака (Boerwinkle, Menzel, Kraft, Utermann, 1989).

Количественный метод особенно ценен тем, что характеризуется точностью, представляющей собой степень отклонения результатов от истинного их значения и воспроизводимостью, отражающую степень идентичности величин, получаемых при повторных определениях в одном образце. Применение стандартных сывороток и соблюдение жесткого регламента гарантирует точность. При высокой точности вариабильность (стандартное отклонение в повторных измерениях) обычно составляет не более 3–4 %.

Альберс с коллегами (1977), используя высокочувствительный радиоиммунный анализ, предположили, что все люди имеют в крови по крайней мере 0,5 мг/дл Лп(а), за исключением редких индивидуумов, у которых также выявляют отсутствие апоВ. Поэтому в отличие от хорошо известных генетических маркеров, таких как группы крови, генетика Лп(а) характеризуется в настоящее время количественными вариациями единичного антигена чаще, чем множественностью качественных форм различных антигенных маркеров.

Генетико-популяционное изучение проведено по уровню концентрации Лп(а) плазмы крови – генетическому маркеру риска развития ИБС. Это оказалось возможным благодаря полученным моноспецифическим ПКА к Лп(а)

плазмы крови. Для изучения количественного уровня концентрации Лп(а) был использован классический метод радиальной иммунодиффузии по Манчини, который был выбран опытным путем, как наиболее простой и самый доступный для широкого использования в практических исследованиях. Готовили 0,5 % гель агарозы с полимеризованными в нем антителами к Лп(а) и проводили замеры диаметра кольца преципитата, пропорционального уровню концентрации Лп(а).

Среди исследованных жителей г. Новосибирска встречаемость Лп(а) составляет 37,5 %, что близко к уровню встречаемости этого фактора среди жителей некоторых европейских стран (Berg, 1965).

Доля лиц Лп(а+) среди коренных жителей Чукотки составляет 62,5 %, что достоверно ($p = 0,001$) выше, чем среди мигрантов (в среднем по группе без учета полярного стажа). Частота Лп(а) среди коренных жителей Чукотки была в 1,6 раза выше, чем среди жителей г. Новосибирска ($p = 0,001$) – табл. 1.

Таким образом, частота Лп(а) среди коренных жителей Чукотки оказалась достоверно более высокой по сравнению с лицами европейского происхождения, проживающих в г. Новосибирске, а также пришедшим населением, мигрировавшим на Чукотку из европейской части страны.

Частота Лп(а) среди отдельных народностей, населяющих Чукотку, показана в табл. 2. Как видно из представленных данных, частота Лп(а)

Таблица 2

Частота Лп(а) плазмы крови в изучаемых популяциях

N п/п	Группа	n	Доля лиц, %		Достоверность различия между группами		
			Лп(а+)	Лп(а-)	1-4	2-4	3-4
1	Чукчи	326	65,6±1,9	34,4±1,9	0,01		
2	В том числе прибрежные	272	65,8±2,0	34,2±2,0		0,01	
3	В том числе тундровые	54	64,8±4,6	35,2±4,6			0,05
4	Эскимосы	100	53,0±3,5	47,0±3,5	0,01	0,01	0,05

среди чукчей была наибольшей – 65,6 %. Среди прибрежных и тундровых чукчей частота этого липопротеида была практически одинаковой – соответственно 65,8 и 64,8 %. Такой же высокой она была и среди ламутов – 65,5 %. У чуванцев частота Лп(а) составляла 52,7 % или была достоверно ниже, чем у чукчей как тундровых, проживающих с ними в одинаковых условиях, так и прибрежных.

Таким образом, все коренные жители Чукотской республики имели высокую частоту встречаемости Лп(а), достоверно отличающуюся от частоты его среди жителей г. Новосибирска и мигрантов. Разные популяции коренных жителей Чукотки имели неодинаковую частоту встречаемости Лп(а): наибольшей она была у чукчей и ламутов (около 66 %), а для чуванцев и эскимосов она составляла соответственно 52,7 и 53 % (различия достоверны ($p = 0,001$)).

Различная частота встречаемости Лп(а) среди коренных жителей Чукотки и мигрантов Чукотки из европейской части страны с разным полярным стажем позволяет сделать вывод о возможной связи этого фактора с адаптационными способностями человека к экстремальным условиям Крайнего Севера. Среди мигрантов с полярным стажем более 10 лет частота лиц Лп(а+) составляла 58,3 % и была достоверно выше, чем среди лиц с полярным стажем 1–3 года. С другой стороны, она также была достоверно ниже, чем у чукчей (58,3 против 65,6 %).

УРОВЕНЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛП(а) В ПОПУЛЯЦИЯХ СИБИРИ И КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Для определения количественного уровня Лп(а) плазмы крови были исследованы образцы крови от 967 мужчин в возрасте 24–64 лет, жителей г. Новосибирска (свыше 80 % русские), и 319 коренных жителей Чукотки. Обследовали неорганизованное население.

Все обследованные были разделены на две группы: практически здоровые в отношении ИБС и больные ИБС.

Как показало исследование, уровень концентрации Лп(а) колебался от 0 до 80 мг/дл. Причем нулевая концентрация в популяции жителей Сибири была отмечена у 57,9 % от всех обследованных или у 59,8 % среди лиц без ИБС и у 45 % больных 3 ИБС.

Как видно из представленных данных, модальный класс был отмечен среди лиц без ИБС на уровне 13,8 мг/дл – 60,3 % всех обследованных, а среди лиц с ИБС – 16,4 мг/дл (63,4 % обследованных). Постмодальный квантиль среди лиц без ИБС составлял 27,5 % всех случаев (при среднем уровне 40,9 мг/дл). Медиана составляла 20,6 мг/дл. Среди лиц с ИБС постмодальный класс составил 31 % всех обследованных (при среднем уровне 47,9 мг/дл).

Интересно также отметить, что среди лиц с ИБС уровень концентрации 71–75 мг/дл был отмечен у 2,8 %, тогда как среди лиц без ИБС только 1 человек имел такой уровень концентрации Лп(а).

Уровень 55–65 мг/дл был отмечен у 8,4 % больных ИБС, а среди практически здоровых – всего у 1–2 человек.

В премодальном квантиле по группе лиц практически здоровых средний уровень концентрации Лп(а) в плазме крови составлял 8,1 мг/дл и колебался от 3,5 до 13,5 мг/дл. Доля лиц в этом квантиле составляла 12,2 %. Группа больных ИБС в этом классе оказалась достоверно меньшей – 5,6 % ($p = 0,01$). Средний уровень концентрации в группе был 7,5 мг/дл.

Полученные данные показали, что у коренного населения Чукотки уровень концентрации Лп(а) в крови также имеет значительные колебания. Так у эскимосов отмечено наиболее ограниченное разнообразие уровней концентрации Лп(а): размах колебания был 3,5–48 мг/дл, т.е. совершенно отсутствовали высокие уровни концентрации и крайне редки были низкие уровни. Группа “ноль” у них также была небольшой – 39,2 % (у чукчей она составила 51 %). Отсюда и кривая распределения уровня концентрации в вариационном ряду была специфична – она ближе к нормальной гауссовской, нежели к асимметричной, как у прибрежных чукчей. Наиболее многочисленный (модальный) класс у эскимосов был 15,5 мг/дл, а среднеарифметический – 19,5 мг/дл. Среди обследованных было выявлено 9 больных ИБС, или 12,2 %. Модальный класс среди больных был 18,7 мг/дл, а медиана – 25,4 мг/дл. Уровень 25–30 мг/дл среди здоровых составил 23,6 %, а среди больных – 26,3 %.

Иными были параметры у прибрежных чукчей, проживающих с эскимосами в одних и тех же или в смежных, незначительно удаленных друг от друга поселках. Размах колебания уровня концентрации у чукчей был 3,5–75,5 мг/дл. Однако доля лиц с уровнем концентрации до 5 мг/дл была всего 1–2,5 % обследованных. Уровень 50–60 мг/дл был отмечен у 7–8 %, а свыше 70 мг/дл имели 2–3 % обследованных. Модальный класс у мужчин был 15,7 мг/дл, а у женщин – 16,3 мг/дл. Медиана у них была соответственно 30,6 и 28,4 мг/дл. Среди обследованных было 13 больных ИБС женщин (16,4 %) и 11 мужчин (14,2 %). Динамика распределения уровня концентрации Лп(а) плазмы крови у коренных жителей Чукотки была асимметричной: модальный класс в вариационном ряду был сдвинут влево. Иными словами, признаки организма у прибрежных чукчей оказались таковыми, что при объединении субъектов в группы они дают распределение, значительно отличающееся от нормального, образуется асимметричное рас-

пределение, имеющее вид острой пирамиды с расширенным основанием. Наличие такого распределения указывает на тенденцию организма образовывать и сохранять в повышенном количестве вариации с более низкой концентрацией Лп(а) плазмы крови.

Чукчи тундровые как бы занимают промежуточное положение между чукчами прибрежными и эскимосами. Размах колебания уровня концентрации составляет у них 8,1–74,6 мг/дл. В этой группе не встретилось ни одного человека с уровнем концентрации ниже 8,1 мг/дл. Группа “ноль” составляла 41,5 % (46,7% среди лиц без ИБС и 38,5 % лиц с ИБС). Модальный класс среди здоровых был 16,9 мг/дл, а среди больных ИБС – 18,3 мг/дл, а медиальный – соответственно 25,9 и 25,2 мг/дл. Динамика распределения уровня концентрации Лп(а) плазмы крови была асимметричной, модальный класс в вариационном ряду был сдвинут влево и имел форму пирамиды с расширенным основанием, что указывает на расширенное фенотипическое разнообразие по уровню концентрации Лп(а) в крови.

Доля лиц с уровнем выше 30 мг/дл у лиц без ИБС была 36,2, а у лиц с ИБС – 50 %, т.е. была достоверно более высокой.

Анализ полученных данных выявил диапазон уровня концентрации Лп(а) плазмы крови в популяциях коренных жителей приполярного региона и жителей Сибири, позволил изучить фенотипическое разнообразие, каким богата каждая популяция, и определить связь высокого уровня концентрации (выше 30 мг/дл) с риском развития ИБС.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что уровень концентрации Лп(а) плазмы крови ассоциирован с заболеванием ИБС и может служить патогенетическим маркером заболевания не только в популяции жителей Сибири, но и среди коренных жителей Чукотки (Тихонов, 1983; Никитин, Тихонов, 1984). Уровень концентрации Лп(а) плазмы крови имеет значительные колебания: у чукчей прибрежных диапазон колебания был 3,5–75,5 мг/дл, что указывает на значительное фенотипическое разнообразие в этой популяции. Распределение уровня у них было асимметричным со смещением моды влево вариационного ряда и имеет форму пирамиды с расширенным основанием, что характерно для большинства популяций Западной Европы и Америки (Loscalzo et al., 1990). У эскимосов и чукчей тундровых распределение было ближе к нормальному, т.е. отличалось от чукчей прибрежных, и было аналогичным уровню у взрослого черного населения Америки (Scanu, Fless, 1990). Пол и возраст не ассоциированы с уровнем концентрации Лп(а).

Уровень концентрации Лп(а) плазмы крови выше 30 мг/дл был достоверно выше среди больных ИБС во всех обследованных популяциях ($p = 0,001$). У практически здоровых чукчей прибрежных он составил 40,4 %, а среди больных – 57,1%, у эскимосов и чукчей тундровых эти показатели были соответственно 27,5–43 % и 36,2–50 %.

Уровень концентрации Лп(а) плазмы крови имеет высокую корреляцию с ИБС. Связь различных уровней концентрации Лп(а) с ИБС дает основание к включению этого маркера в разработку приемов медицинского прогноза.

Дополнительно углубленному анализу подвергнуты группы больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в форме ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда. Выявлено, что в группе больных с вышеперечисленным заболеваниями 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 изоформы апо(а) S3, S4 как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. Установлены особенности распределения изоформ апо(а) в выборках здоровых людей и проведено сравнительное изучение в разных популяциях аллотипного состава по этим антигенам, наличия и распределение гомо- и гетерозигот.

Уровень концентрации Лп(а) плазмы крови имеет значительные колебания: у коряков диапазон колебаний был 9,5–77 мг/дл, у нивхов – 8,6–78 мг/дл. Динамика распределения уровня концентрации Лп(а) крови была асимметричной, модальный класс в вариационном ряду был сдвинут влево и имел форму пирамиды с расширенным основанием, что указывает на расширенное фенотипическое разнообразие по уровню концентрации Лп(а). Пол и возраст не ассоциирован с уровнем концентрации Лп(а). Наиболее распространенной изоформой апо(а) у коряков и нивхов была апо S4, причем в гомозиготном состоянии, для жителей г. Новосибирска – апо S2 и S4 в гомозиготной форме и S3 и S4 в виде гетерозигот S2/S3, S2/S4, S3/S4.

Риск развития ИБС ассоциирован с уровнем концентрации Лп(а) плазмы крови: у лиц с минимальным содержанием Лп(а) в крови (около 5 мг/дл) изоформа апо(а)0, но низкий – 8,1–9 %, при выявлении концентрации Лп(а) на уровне 20–25 мг/дл (нижняя граница повышенного риска ИБС) и более, изоформы S1,S2,B – риск развития ИБС более высокий и составляет 18 и в случае с изоформой B даже 31 %.

Метод определения количественного уровня Лп(а) в плазме крови имеет высокую чувстви-

тельность и специфичность в отношении ИБС. Среди больных ИБС, лиц, предрасположенных к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и группе повышенного риска этих заболеваний, 67–93 % имели в крови концентрацию Лп(а) 13,8 мг/дл и выше. В группах без ИБС и факторов ее риска у 52–86 % лиц концентрация Лп(а) в плазме крови составляла 8,1 мг/дл и ниже (изоформы апо(а)0, S4).

Отмечена высокая воспроизводимость разработанных методик определения уровня концентрации Лп(а) крови и изоформ апо(а) как факторов риска развития атеросклероза.

Полученные результаты позволяют предположить, что уровень Лп(а) липопротеида, оценка особенностей изоформного состава, может являться важным диагностическим критерием для характеристики тяжести атеросклеротического поражения, характера его течения, выборов методов профилактики и лечения. В частности, такая оценка имеет первостепенную важность в плане решения до сих пор не ясного вопроса о целесообразности применения некоторых липидснижающих препаратов у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в крови которых определяется высокий уровень Лп(а), и, в частности, у лиц с изоформами апо(а) S4 и В.

ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПО УРОВНЮ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛП(а) ПЛАЗМЫ КРОВИ

Анализ распределения уровня концентрации Лп(а) в плазме крови показывает о большой удельной доле в фенотипическом разнообразии индивидуальной изменчивости, которая зависит от генотипа и внешней среды. В данном случае имеет место модификационная изменчивость, т.е. явление, строго зависящее от вызвавшей ее внешней среды и имеющее приспособительное (адаптационное) значение. Она носит групповой характер, т.е. у всех членов изучаемой популяции признак Лп(а) изменяется адаптивно сходным образом. Важной особенностью является то, что повышение изменчивости уровня концентрации сопровождается смещением кривой распределения влево. В данном случае мы имеем дело с асимметричным распределением при повышенном генетическом разнообразии.

Атеросклероз является постепенным, последовательным процессом, который зависит от находящихся во взаимодействии нескольких факторов: окружающей среды и наследственности. Лп(а) может быть важным генетическим компонентом атерогенеза. Его атерогенетический потенциал может быть разделен на два предполагаемых механизма: потенциальная роль в причине формирования заболевания и потенциальная роль в процессе тромболизаии.

ДИНАМИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛП(а) В ПЛАЗМЕ КРОВИ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Основное свойство всякой совокупности — разнообразие признака в группе. Знание закономерностей, по которым формируется разнообразие признака в группе, имеет большое практическое и научное значение. Закономерности распределения заключаются в том, что в группе особой наблюдается преимущественное появление определенных значений признака. В силу определенных появлению условий значений признака, отличающихся от средней величины в сторону уменьшения или увеличения, благоприятствует асимметричное распределение, при этом имеет место увеличенные частоты левой или правой частей вариационного ряда. Когда имеет преимущественное появление крайних или средних значений признака, образуются положительные эксцессивные распределения, имеющие вид острой пирамиды с расширенным основанием. Конкретная форма распределения указывает на условия, в которых находится изучаемая совокупность, а также помогает избрать ту или иную форму статистического анализа.

Особенности распределения уровня концентрации Лп(а) в плазме крови обследованных жителей показана на рис. 4.

Как видно из приведенных данных, частота распределения уровня концентрации Лп(а) оказалась весьма специфичной: в противоположность другим липопротеидам или липидам, которые, как известно, имеют стандартное нормальное распределение (“гауссовское”), по форме напоминающее колокол, динамика распределения Лп(а) была асимметрична, модальный класс в вариационном ряду сдвинут влево. Иными словами признаки организма человека оказались таковы, что при объединении субъектов в группы они дают распределение уровня концентрации Лп(а), значительно отличающееся от стандартного нормального, — образуется положительное эксцессивное распределение, имеющее вид острой пирамиды с расширенным основанием. Наличие эксцессивного распреде-

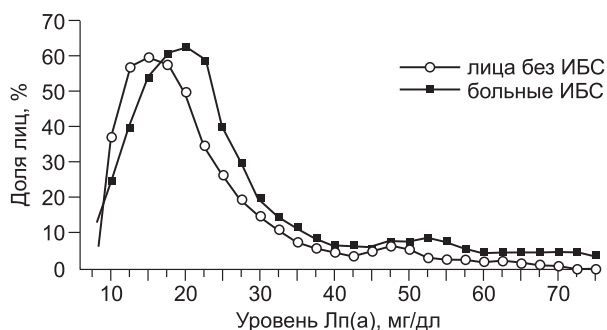


Рис. 4.

ления в данном случае указывает на тенденцию организма образовывать и сохранять в повышенном количестве вариации с более низким уровнем концентрации липопротеида(а) в плазме крови. Модальный класс составлял $13,8 \pm 1,01$ мг/дл (58,5 % всех случаев), тогда как среднеарифметический класс – $20,6 \pm 0,77$ мг/дл. Разница в величине уровня концентрации между классом модальным и медиальным достоверна ($p = 0,001$). Аналогичный характер распределения наблюдали в группах практически здоровых и больных ИБС раздельно.

Таким образом, проведенное изучение количественного уровня Лп(а) плазмы крови свидетельствует о том, что уровень концентрации Лп(а) ассоциирован с заболеванием ИБС и может служить патогенетическим маркером заболевания не только в популяциях жителей Сибири, но и среди коренных жителей Чукотки. Уровень концентрации Лп(а) плазмы крови имеет значительные колебания, ему свойственно фенотипическое разнообразие распределения уровня по вариационному ряду в разных популяциях.

Уровень биохимических показателей липидного обмена у больных ИБС коррелировал с уровнем концентрации Лп(а) в пределах 14–30 мг/дл по содержанию ОХС, ХС ЛНП и ТГ и был выше, чем у лиц с низким уровнем Лп(а) – Лп(а0) ($p < 0,001$). Уровень ОХС в крови прямо пропорционален концентрации Лп(а) в плазме крови, так, при концентрации Лп(а) 5 мг/дл среди лиц без ИБС уровень ОХС составлял 4,7–5 ммоль/л и 5,2–6 ммоль/л среди лиц с ИБС, а при концентрации Лп(а) выше 30 мг/дл уровень ОХС был на 20 % выше ($p < 0,001$). Уровень атерогенных липопротеидов ХС ЛНП и ХС ЛОНП у лиц с концентрацией Лп(а) 14 и 30 мг/дл был достоверно выше, чем в нулевой группе, а уровень ХС ЛВП был, напротив, достоверно ниже.

Лп(а) является одной из атерогенных форм липопротеидов. Аналогично ЛНП Лп(а) играет роль в метаболизме ХС, транспортируя его из кровеносного русла в сосудистую стенку (Ежов В.Т. с соавт., 2001). Уровень ОХС, ХС ЛНП во всех обследованных популяциях связан с концентрацией Лп(а) плазмы крови: при уровне Лп(а) 30 мг/дл он достоверно выше по сравнению с концентрацией 14 мг/дл, а при низкой (0–5 мг/дл) концентрации Лп(а) – достоверно ниже.

Таким образом, из всего вышесказанного можно сделать вывод, что определенные формы Лп(а), которые являются дополнительным фактором риска, могли бы быть использованы в качестве генетических маркеров для прогноза развития ИБС. Однако для того, чтобы приблизиться к решению этой проблемы в клиническом аспекте необходимы дальнейшие серьезные

исследования. Прежде всего необходимо освоить воспроизведение антисывороток к Лп(а) и определить распространенность этого липопротеида среди практически здоровых и больных лиц сердечно-сосудистыми заболеваниями в разных популяциях и этнических группах, населяющих нашу страну. Установить количественный уровень риска заболевания, определить порог риска для ИБС. Определить региональные, возрастные и половые нормы уровня концентрации Лп(а) в плазме крови человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения (руководство для врачей). СПб.: Питер Ком., 1999. с. 512
2. Berg K. A new serum type system in man: the Lp system // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1963. – V. 59. P. 369–382.
3. Berg K. Lipoprotein(a): An overview // In: Scanu A. (Eds.) *Lipoprotein(a): 25 years of progress.* Academic Press Inc., New-York, 1990, - p. 1-23.
4. Dahlen G. Incidence of Lp(a) among population // In: Scanu A. (Eds.) *Lipoprotein(a): 25 years of progress.* Academic Press Inc., New-York, 1990, - p.151-173.
5. Frank S., Klisak R., McLean J., et al. The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologue gene for plasminogen // *Hum. Genet.*, 1988, - v. 79, p. 352-356.
6. Fredrickson D. Plasma lipoproteins and apolipoproteins // In: *Harvey Lectures*, 1974, – ser. 68, p. 185-237.
7. Gaubatz J., Ghanem K., Guevara J., et al. Polymorphic forms of human apolipoprotein(a): Relationship of their molecular weights to plasma levels of lipoprotein(a) and to its model of inheritance // *J. Lip. Res.*, 1990, v. 30, p. 86-99.
8. Goldstein I., Brown M. The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis // *Ann. Rev. Biochem.*, 1975, - v. 46, p. 897-930.
9. Harvie, Schultz, Harvie N., Schultz J. Studies on the heterogeneity of human serum Lp(a) lipoproteins and the occurrence of double Lp lipoprotein variants. // *Biochem. Gen.*, 1973, - v. 9, p. 235-245.
10. Hassted S., Williams R. Three alleles for quantitative Lp(a) // *Genet. Epidemiol.*, 1986, - N3, p. 53-55.
11. Hegele R., Lalouel J. Lp(a) and plasminogen: linkage analysis // 9-th Intern. Congr. in fibrinolysis, USA, 11, 9, 1988, *From Sunlev Res.*, Chicago, 1989, - p. 208.
12. Kostner G. Is there a physiological role of Lp(a) // In: Scanu A. (Eds.) *Lipoprotein(a): 25 years of progress.* Academic Press Inc., New York, 1990, - p. 180-204.
13. Kostner G., Avogaro P., Cazzolato G., et al. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction // *Atherosclerosis*, 1981, v. 38, p. 51-61.
14. Loscalzo J. Lp(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease // *Atherosclerosis*, 1990, - v. 10, N 5, 672-679. (1998)
15. Mancini G., Carbonara A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // *Immunochemistry*, 1965,- v. 2, N 6, p. 235-254.

16. Rider A., Levy R., Fredrickson D. "Sinking" pre-beta-lipoprotein an the Lp(a) antigen // *Circulation*, 1970, v. 42, p. 10-15.
17. Ouchterlony O. Antigen- antibody reactions in gels. // *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1953, - v. 32, p. 231-233.
18. Scanu A., Fless G. Lipoprotein(a). Heterogeneity and biological relevance // *J. Clin. Invest.*, 1990, v. 85, p. 1709-1715.
19. Scanu A. Lipoprotein(a): A genetically determined cardiovascular pathogen in search of a function // *J. Lab. Can. Med.*, 1990, - v. 116, p. 142-146.
20. Seed M., Hoppichler F., Reaveley D., et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia // *New Engl. J. Med.*, 1990, v. 322, N 21, p. 1494-1499.
21. Sing C., Schultz J., Shreffler D. The genetic of the Lp- antigen. II. A family study and proposed models of genetic control // *Ann. Hum. Genet.*, 1974, - v. 38, p. 47-56.
22. Utermann G., Menzel H. et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)lipoprotein concentrations in plasma // *J. Clin. Invest.*, 1987, v. 80, p. 458-465.
23. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a) // *Science*, 1989, - v. 246, p. 904-910.
24. Utermann G. Genetics of the Lp(a) // In: Scanu A. (Eds.) *Lipoprotein(a): 25 years of progress*. Academic Press Inc., New York, 1990,- p. 75-85.

LIPOPROTEIN(a) AND ATHEROSCLEROSIS

A.V. Tikhonov

Institute of Internal Medicine SB RAMS, Novosibirsk

Lp(a) lipoprotein is one of atherogenic forms of lipoproteins, it was discovered over 45 years ago. Lp(a) is a quantitative feature, its concentration being under polygenic control. The Lp(a) concentration level is significantly associated with the risk of CHD development and lipid methabolic disorders. The risk of CHD development was 8–9 % with Lp(a) concentration of 5–10 mg/dl, 18–25 % with the concentration of 14–18 mg/dl and 25–31 % with that of 21–28 mg/dl. Lp(a) plasma concentration level in the population of Siberia varies from 0 to 80 mg/dl. The Lp(a) concentration level from 5 to 18 mg/dl is to be considered the conventional standard and the level of 20 mg/dl and higher – the border of CHD risk development. The level of total cholesterol and LDL cholesterol in all the populations surveyed is associated with Lp(a) plasma concentration level: with 30 mg/dl it is significantly higher as compared with the concentration of 14 mg/dl, and with "zero" concentration it is significantly lower.