

Пизов Н.А., Пизова Н.В.

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия  
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

## Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний

Представлены данные литературы о роли повышенного уровня липопротеина (а) – Лп (а) – в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Показаны нормальный уровень ЛП (а), а также типичное распределение концентрации Лп (а) для лиц европейского происхождения и представителей других рас. Приведены данные о генетической детерминированности и вариабельности гена Апо (а). Представлены результаты недавно проведенного крупного исследования, включавшего 8000 больных с ишемической болезнью сердца и 8000 лиц контрольной группы, в котором изучали гены-кандидаты для сердечно-сосудистых заболеваний. Показана роль Лп (а) как фактора риска возникновения раннего атеросклероза и описаны основные патоморфологические механизмы. Приведены положения о необходимости скрининга Лп (а) в различных группах риска, целевой уровень и возможные методы коррекции повышенного уровня Лп (а).

**Ключевые слова:** липопротеин (а); ишемический инсульт; сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз.

**Контакты:** Наталия Вячеславовна Пизова; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

**Для ссылки:** Пизов НА, Пизова НВ. Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(8)1:90–95.

### *Role of lipoprotein (a) in the development of ischemic stroke and other cardiovascular diseases*

*Pizov N.A., Pizova N.V.*

*Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia  
5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000*

The paper gives the data available in the literature on the role of a level of elevated lipoprotein (a) (Lp (a)) in the development of ischemic stroke and other cardiovascular diseases. It shows the normal level of Lp (a) and the typical distribution of its concentration for people of European origin and representatives of other races. There is evidence on the genetic determination and variability of the Apo (a) gene. The paper presents the results of the recent large survey of 8000 patients with coronary heart disease and 8000 control persons, which has studied candidate genes for cardiovascular diseases. It indicates the role of Lp (a) as a risk factor for early atherosclerosis and describes main pathomorphological mechanisms. The propositions that it is necessary to screen Lp (a) in different risk groups, its target level, and possible methods for correcting the elevated Lp (a) level are given.

**Keywords:** lipoprotein (a); ischemic stroke; cardiovascular diseases; atherosclerosis.

**Contact:** Natalia Vyacheslavovna Pizova; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

**For reference:** Pizov NA, Pizova NV. Role of lipoprotein (a) in the development of ischemic stroke and other cardiovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:90–95.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-90-95>

В течение многих лет изучается роль липопротеина (а) – Лп (а) – как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В литературе представлены данные, отражающие роль повышенного уровня Лп (а) в преждевременном развитии ССЗ [2–4]. Результаты первых проспективных исследований показали противоречивую связь между высоким уровнем Лп (а) и риском ССЗ [5–7]. S. Ercou и соавт. [3] представили данные 36 проспективных исследований, посвященных изучению роли Лп (а) у 126 634 пациентов: выявлена слабая положительная связь уровня Лп (а) с концентрацией общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), аполипопротеина В100 (Апо В100) и негативная – с уровнем триглицеридов (ТГ). Уровень Лп (а) в крови у женщин на 12% превышал таковой у мужчин (95% ДИ 8–16%); у больных сахарным диабетом (СД) он был на 11% ниже, чем у лиц без

СД. Связь Лп (а) с ишемической болезнью сердца (ИБС) носила непрерывный характер без четкого порогового уровня [3]. Относительный риск ИБС при увеличении концентрации Лп (а) на одно стандартное отклонение (с учетом возраста и пола) повышался в 1,16 раза, при последующей поправке на такие параметры, как систолическое артериальное давление, курение, СД, гиперхолестеринемия (ГХС), – в 1,13 раза (95% ДИ 1,09–1,18), что позволило сделать вывод о минимальном влиянии традиционных факторов риска на установленную связь между ССЗ и уровнем Лп (а). При оценке связи повышенного уровня Лп (а) с риском развития ишемического инсульта (ИИ) оказалось, что с учетом возраста и пола эта связь была менее выражена по сравнению с ИБС [3].

Лп (а) является липопротеином низкой плотности (ЛПНП), синтезируется в печени и состоит из Апо В100, ко-

валентно связанного с очень большим гликопротеином, известным как аполипопротеин (а) – Апо (а) [8–10]. Физиологические и сосудистые эффекты Лп (а) остаются неясными, но, как было показано, он может проникать в интиму артериальной стенки [11]. На моделях животных и *in vitro* было установлено, что Лп (а) может способствовать тромбозу, воспалению и формированию пенных клеток [12–14]. Повышенный уровень Лп (а) потенциально может увеличивать риск ССЗ за счет как протромботических/антифибринолитических эффектов, связанных со строением молекулы Апо (а), структурно гомологичной плазминогену и плазмину, но при этом не обладающей фибринолитической активностью, так и потенцирования атерогенеза в результате накопления Лп (а) в интиме или за счет обоих этих механизмов. Основные патофизиологические механизмы влияния повышенного уровня Лп (а) на развитие атеросклероза включают накопление в субинтимальном пространстве артериальной стенки ХС, входящего в состав Лп (а), и активацию воспалительного каскада с вовлечением в него различных провоспалительных факторов, в том числе окисленных фосфолипидов [2, 15–20]. Наряду с этим повышение уровня Лп (а) способствует тромбогенному потенциалу и антифибринолитической активности, связанным, с одной стороны, с торможением фибринолиза вследствие стабилизации тромботического сгустка, а с другой – вследствие усиления коагулологических свойств крови в результате подавления белком Апо (а) ингибитора пути тканевого фактора [21–24]. Так, по данным недавнего метаанализа, риск развития ИБС и ИИ был в 2 раза выше у лиц с низкомолекулярной формой Апо (а) [25], которая обладает повышенным потенциалом в торможении фибринолиза, способствуя тромбообразованию [24]. Результаты проспективного исследования Вгунеск study продемонстрировали достоверную связь между низкомолекулярной формой Апо (а) и тяжелым атеросклерозом, включая тромбоз атеросклеротической бляшки [26].

Нормальным считается уровень Лп (а) <14 мг/дл. Типичное распределение концентрации Лп (а) для лиц европейского происхождения одинаково у мужчин и женщин и смещено в сторону низких значений. Самая высокая концентрация Лп (а) отмечается у представителей негроидной расы (медиана 39; интерквартильный интервал 19–69 мг/дл), а более низкая – у европейцев (12; 5–32 мг/дл) [27], китайцев (11; 4–22 мг/дл) и японцев (13; 5–26 мг/дл), несколько выше она у испанцев (19; 8–43 мг/дл) [1, 27]. Необходимо отметить, что отношение клиницистов к частице Лп (а) оставалось неоднозначным на протяжении 20 лет.

Уровень Лп (а) в плазме генетически детерминирован и обусловлен вариабельностью гена *Ano (a)* [1]. Генотип Апо (а) определяет скорость синтеза, размер частицы Апо (а) в Лп (а) и концентрацию Лп (а) в плазме [28–30]. Так как скорость синтеза в печени высокомолекулярных изоформ Апо (а) ниже и в большинстве случаев обнаруживается гетерозиготный фенотип, то в плазме доминируют изоформы с низкой молекулярной массой. Разные аллели гена *Ano (a)* отличаются не только по количеству участков, кодирующих домены kringle IV, но и по нуклеотидным последовательностям этих доменов. Иначе говоря, разным может быть не только количество доменов, но и их «качество». В настоящее время обнаружено около 100 аллелей гена *Ano (a)*. Различное число повторов (от 2 до 40 и более) данного участка имеет об-

ратную связь с концентрацией Лп (а) в плазме. Так, чем меньше повторов в гене, кодирующем *Ano (a)*, тем выше уровень Лп (а) в плазме, что также было показано ранее [1]. В небольших исследованиях случай-контроль ( $n < 2400$ ) была продемонстрирована ассоциация количества повторов 2-го типа kringle IV или размера изоформ *Ano (a)* с риском ССЗ [1, 2]. Результаты недавно проведенного крупного исследования, включавшего 8000 больных ИБС и 8000 лиц контрольной группы с генотипированием 49 000 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в 2100 генах-кандидатах для ССЗ, из которых две аллели были связаны с полиморфизмом 2-го типа kringle IV гена *Ano (a)*, показали наиболее отчетливую корреляцию с наличием ИБС [4]. Эти ОНП гена *Ano (a)* выявлялись у каждого 6-го участника исследования и определяли 36% вариабельности уровня Лп (а) в плазме. Отношение шансов (ОШ) наличия ИБС составляло 1,51 (1,38–1,66), если имелась одна аллель, и 2,57 (1,80–3,67) при двух и более аллелях. Похожие данные получены в другом исследовании, в котором изучили 12 000 ОНП различных генов, и только один из них, в гене *Ano (a)*, имел достоверную связь с тяжелым поражением коронарных артерий [31]. У пациентов с семейной ГХС повышенный уровень Лп (а) также является независимым фактором риска развития ССЗ [32]. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о влиянии повышенного уровня Лп (а) на преждевременное развитие атеросклероза и ССЗ [2–4].

В ранних исследованиях обнаружено, что уровень Лп (а) >30 мг/дл независимо от других факторов риска предсказывает наличие симптоматических и подтвержденных ангиографией ССЗ, особенно у пациентов с повышенным уровнем ХС ЛПНП [33]. Затем в проспективном исследовании, в котором наблюдали 1486 молодых мужчин (18 лет), было показано, что у обследованных, родители которых имели ССЗ, уровень Апо (а) значительно повышен. У мужчин, родители которых не страдали ССЗ, такой корреляции не обнаружено. Сделан вывод, что родители мальчиков, у которых плазменный уровень Лп (а) был >25 мг/дл, имели инфаркт миокарда (ИМ) в 2,5 раза чаще, чем родители мальчиков с нормальным уровнем Лп (а). Пожалуй, это было первым убедительным доказательством того, что повышенный уровень Лп (а) обусловлен преимущественно генетическими факторами [34, 35]. В другом проспективном исследовании установлено, что и у мужчин среднего возраста (40–50 лет) повышенный уровень Лп (а) – предиктор остроуго ИМ и смертности, независимый от других факторов риска. В последующем было показано, что у лиц с ранним развитием ССЗ повышенный уровень Лп (а) связан с предельно высоким коронарным риском только при повышенном уровне ОХС или повышенном соотношении ОХС/ХС ЛПВП. Такой совместный эффект повышенных уровней Лп (а) и ХС увеличивал коронарный риск на порядок по сравнению с риском, вызванным только повышением уровня ОХС [36]. В проспективном исследовании, в котором 788 мужчин 35–65 лет наблюдали в течение 10 лет, обнаружено, что коронарный риск при уровне Лп (а)  $\geq 20$  мг/дл был в 2,7 раза выше, чем при низкой концентрации Лп (а). Степень повышения «глобального» сердечно-сосудистого риска, вызванная высокой концентрацией Лп (а), была особенно выражена у лиц с уровнем ХС ЛПНП  $\geq 4,1$  ммоль/л и ХС ЛПВП  $\leq 0,9$  ммоль/л. Сделан вывод, что повышенный уровень Лп (а)

увеличивает коронарный риск, особенно у мужчин с высоким уровнем ХС ЛПНП и низким уровнем ХС ЛПВП [37].

Показано, что высокий уровень Лп (а) и низкий уровень *Apo (a)-I* – независимый фактор риска ИИ [38]. Уровень Лп (а) и его изоформ определяли у 163 пациентов старше 70 лет, впервые перенесших некардиоэмболический ИИ (контрольная группа, n=166). Как оказалось, у больных после ИИ уровень Лп (а) составлял 12,2 мг/дл, в контроле – 6,4 мг/дл. Более того, у больных, перенесших ИИ, превалировали (44,2%) малоразмерные фрагменты *Apo (a)* по сравнению с контролем (29,5%), а уровень Лп (а) был обратно пропорционален концентрации ХС ЛПВП. Авторы полагают, что определение уровня и размера частиц Лп (а) позволяет оценить риск ИИ независимо от других факторов риска [38].

В другом исследовании изучали уровень Лп (а) и плазминогена у 253 пациентов с ИИ (контрольная группа, n=63) [39]. Обнаружено, что средний уровень Лп (а) был значительно повышен у пациентов с ИИ (20,9 мг/дл) и атеросклерозом основной артерии (22,0 мг/дл), в контрольной группе он составил 16,0 мг/дл. Более того, уровень Лп (а) >30 мг/дл был более характерен для пациентов с атеросклерозом основной артерии, чем для пациентов с ИИ. Корреляции между уровнями Лп (а) и плазминогена не обнаружено. Сделан вывод, что повышенный уровень Лп (а) – фактор риска ИИ, особенно вызванного атеросклерозом основной артерии [39].

В проспективном исследовании, результаты которого опубликованы в 2007 г., установлено, что у 100 пациентов (58 мужчин и 42 женщины 18–55 лет), у которых впоследствии возник инсульт, уровень Лп (а) был повышен [40]. У мужчин с ИИ средняя концентрация Лп (а) составляла 41 мг/дл против 29 мг/дл у мужчин без ИИ (контрольная группа). При этом у женщин, перенесших ИИ, и у женщин, не имевших его, концентрация Лп (а) оказалась приблизительно одинаковой. Кроме того, выяснилось, что у мужчин самой частой (24,2%) причиной ИИ был атеросклероз крупных артерий, а у женщин – атеросклероз крупных сосудов.

Поражение сосудов мелкого калибра и кардиоэмболический инсульт встречались у мужчин и женщин одинаково часто. Авторы полагают, что повышенный уровень Лп (а) связан с риском ИИ у мужчин в возрасте 18–55 лет, но не у женщин [40].

Повышенная концентрация Лп (а) в плазме является фактором риска развития ИМ и ИИ. Эта ассоциация не зависит от уровня ХС или других традиционных факторов риска. Потенциальными механизмами, связывающими наличие повышенного уровня Лп (а) с риском возникновения ССЗ, являются развитие раннего атеросклероза и тромбозы [41]. В нескольких исследованиях показана положительная ассоциация повышенной концентрации Лп (а) в плазме с ранним атеросклерозом сонных артерий у пациентов с ИИ. В большинстве этих исследований участвовали пациенты в основном среднего и старшего возраста [42, 43]. Исследования, проведенные у пациентов молодого возраста, включали только лиц без цереброваскулярных заболеваний и поэтому не смогли продемонстрировать какой-либо связи между концентрацией Лп (а) и ранним атеросклеротическим поражением сонных артерий [44, 45].

N. Nasr и соавт. [46] провели ретроспективный анализ данных 119 мужчин и 77 женщин в возрасте 16–54 лет (средний возраст 44,3±8,6 года), находившихся на лечении по поводу ИИ в течение последних 4,5 лет. Оценивали атеросклеротическое поражение сонных артерий с помощью дуплексного сканирования: нет атеросклероза (группа А); наличие атеросклеротической бляшки без стеноза (группа В) или стеноз ≥50% (группа С). Концентрацию Лп (а) измеряли с помощью иммунонефелометрии с использованием автоматического анализа. Нормальное значение Лп (а) составляет 0,3 г/л. При дуплексном сканировании сонных артерий у 115 пациентов не выявлено атеросклеротических изменений (группа А), у 67 пациентов обнаружена атеросклеротическая бляшка без значительного стеноза (группа В) и у 14 – стеноз ≥50% (группа С). Характеристика пациентов и плазменный уровень липидов приведены в табл. 1. Возраст, курение, СД, артериальная гипертензия (АГ), по-

Таблица 1. Характеристика пациентов [46]

Показатель	Группа А (n=115)	Группа В (n=67)	Группа С (n=14)	p
Возраст, годы	41,3±9,7	48,6±4,3	47,5±3,5	0,001
Мужчины, %	54,8	68,7	71,4	0,06
АГ, %	16,5	47,8	28,6	0,001
Курение, %	39,1	76,1	85,7	0,001
СД, %	2,6	17,9	21,4	0,001
Прием статинов до развития ИИ, %	7,0	16,4	21,4	0,03
ОХС, г/л	1,90±0,37	2,05±0,44	1,95±0,64	0,07*
ЛПВП, г/л	0,51±0,15	0,48±0,14	0,45±0,13	0,18*
ЛПНП, г/л	1,15±0,34	1,28±0,37	1,23±0,55	0,08*
ТГ, г/л	1,22±0,59	1,34±0,58	1,85±1,15	0,008**
Лп (а), г/л	0,26±0,33	0,44±0,43	0,73±0,69	0,001*

\* – однофакторный дисперсионный анализ; \*\* – анализ проводится после преобразования данных.

Таблица 2. Данные многофакторного анализа: ОШ (95% ДИ) [46]

Показатель	Группа В (n=67)	Группа С (n=14)	p
Возраст (≥47 лет)	4,36 (1,94–9,82)	4,24 (1,04–17,2)	<0,001
Мужчины	0,90 (0,41–2,01)	0,95 (0,24–3,79)	0,95
АГ	4,27 (1,81–10,8)	1,61 (0,34–7,49)	0,13
Курение	6,67 (2,87–15,5)	11,5 (2,07–64,1)	<0,001
СД	11,3 (2,26–56,4)	25,3 (2,88–222,2)	0,002
Терапия статинами	0,68 (0,19–2,41)	1,37 (0,21–8,89)	0,84
Лп (а) >1 стандартного отклонения	1,89 (1,26–2,85)	2,96 (1,68–5,21)	<0,001

вышение уровня ТГ и концентрации Лп (а) были значительно связаны с развитием атеросклероза сонных артерий.

По данным многофакторного анализа, наблюдались дифференцированные ассоциации повышенной концентрации Лп (а) в плазме с атеросклерозом сонных артерий (табл. 2),

выявлены достоверные различия в зависимости от уровня Лп (а) (табл. 3).

Данное исследование продемонстрировало положительную связь повышенной концентрации Лп (а) в плазме с атеросклерозом сонных артерий у молодых пациентов с ИИ. Эта связь была сильной и независимой от традиционных факторов риска, включая уровень ХС. Однако это исследование имело некоторые ограничения, такие как ретроспективный дизайн. Также существует гетерогенность размеров Лп (а), связанная с изоформами Апо (а), и имеются сведения, что меньший размер изоформы Апо (а) ассоциируется с сердечно-сосудистым риском [25] и атеросклерозом сонных артерий [42].

Показателями для определения уровня Лп (а) у всех лиц с умеренным и высоким риском развития ИИ/ССЗ/ИБС являются: развитие ССЗ в молодом возрасте, семейная ГХС, семейный анамнез ССЗ или повышенного уровня Лп (а), рецидивы ССЗ, несмотря на терапию статинами, 10-летний риск смерти от ССЗ >3% по шкале SCORE в соответствии с Европейскими рекомендациями [47], 10-летний риск развития ИБС >10% в соответствии с Американскими рекомендациями (Фрамингемская шкала риска) [48].

До настоящего времени не проводилось рандомизированных контролируемых исследований с использованием средств, избирательно снижающих уровень Лп (а), с целью уменьшения смертности от ССЗ. Имеются данные о воздействии на Лп (а) ниацином для уменьшения смертно-

Таблица 3. Ассоциация уровня Лп (а) в плазме и атеросклероза сонных артерий: ОШ (95% ДИ);  $p < 0,001$  [46]

Концентрация Лп (а), г/л	Группа В (n=67)	Группа С (n=14)
≥0,30	3,11 (1,41–6,84)	7,44 (1,83–27,7)
≥0,50	3,38 (1,44–7,91)	10,9 (2,76–42,9)

сти от ССЗ. Установлено, что ниацин положительно влияет на различные показатели липидного профиля. В некоторых исследованиях отмечено положительное действие монотерапии ниацином или его комбинации со статинами на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [49–54]. В метаанализе 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2682 пациентов основной группы и 3934 лиц контрольной группы ниацин в дозе 1–3 г/сут уменьшал количество коронарных осложнений на 25% (13–35%), инсульта на 26% (95% ДИ) и любых сердечно-сосудистых осложнений на 27% (15–37%) [49]. На уровень Лп (а) не влияют такие факторы, как изменение образа жизни и фармакологическое воздействие [55, 56]. Данные о влиянии статинов и фибратов на содержание Лп (а) ограничены и противоречивы [56, 57]. Среди других средств, уменьшающих (<10%) уровень Лп (а), возможно применение аспирина, L-карнитина, аскорбиновой кислоты в комбинации с L-лизинном, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, андрогенов, эстрогенов и их аналогов (тиболон), антиэстрогенов (тамоксифен) и тироксин-заместительной терапии, назначаемой при гипотиреозе [55, 56, 58].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение риска атеротромбоза, связанного как с частицей Лп (а), так и с белком Апо (а) с учетом их патофизиологических механизмов. При разработке алгоритмов лечения ССЗ важно учитывать значение Лп (а) как причинного и независимого фактора риска развития ССЗ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Utermann G. Lipoprotein(a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 2753–87.
2. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009 Jun 10;301(22):2331–9. doi: 10.1001/jama.2009.801.
3. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):412–23. doi: 10.1001/jama.2009.1063.
4. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*.



- 2009 Dec 24;361(26):2518-28. doi: 10.1056/NEJMoa0902604.
5. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 1;31(3):519-25.
  6. Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2002 Aug;163(2):377-84.
  7. Suk DJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA*. 2006 Sep 20; 296(11):1363-70.
  8. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998 Dec 17;82(12A):57U-66U; discussion 86U.
  9. Anuurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, Berglund L. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med*. 2006;26(4):751-772.
  10. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol*. 1999 Jun;10(3):225-36.
  11. Nielsen LB, Gronholdt ML, Schroeder TV, et al. In vivo transfer of lipoprotein(a) into human atherosclerotic carotid arterial intima. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 May; 17(5):905-11.
  12. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem*. 2004 May; 37(5):333-43.
  13. Poon M, Zhang X, Dunsy KG, et al. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 1997 Oct 21;96(8):2514-9.
  14. Nielsen LB, Juul K, Nordestgaard BG. Increased degradation of lipoprotein(a) in atherosclerotic compared with nonlesioned aortic intima-inner media of rabbits: in vivo evidence that lipoprotein(a) may contribute to foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Apr;18(4):641-9.
  15. Nielsen LB. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis*. 1999 Apr;143(2):229-43.
  16. Lundstam U, Hurt-Camejo E, Olsson G, et al. Proteoglycans contribution to association of Lp(a) and LDL with smooth muscle cell extracellular matrix. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 May;19(5):1162-7.
  17. Bdeir K, Cane W, Canziani G, et al. Defensin promotes the binding of lipoprotein(a) to vascular matrix. *Blood*. 1999 Sep 15; 94(6):2007-19.
  18. Boonmark NW, Lou XJ, Yang ZJ, et al. Modification of apolipoprotein(a) lysine binding site reduces atherosclerosis in transgenic mice. *J Clin Invest*. 1997 Aug 1;100(3):558-64.
  19. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):46-57.
  20. Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Oct;27(10):2094-9. Epub 2007 Jul 12.
  21. Rouy D, Grailhe P, Nigon F, et al. Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. In vitro studies in a plasma milieu. *Arterioscler Thromb*. 1991 May-Jun;11(3):629-38.
  22. Feric NT, Boffa MB, Johnston SM, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits the conversion of Glu-plasminogen to Lysplasminogen: a novel mechanism for lipoprotein(a)-mediated inhibition of plasminogen activation. *J Thromb Haemost*. 2008 Dec;6(12):2113-20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03183.x. Epub 2008 Oct 4.
  23. Pan S, Kleppe LS, Witt TA, et al. The effect of vascular smooth muscle cell-targeted expression of tissue factor pathway inhibitor in a murine model of arterial thrombosis. *Thromb Haemost*. 2004 Sep;92(3):495-502.
  24. Hervio L, Chapman MJ, Thillet J, et al. Does apolipoprotein(a) heterogeneity influence lipoprotein(a) effects on fibrinolysis? *Blood*. 1993 Jul 15;82(2):392-7.
  25. Erqou S, Thompson A, Di AE, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2160-7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.080.
  26. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*. 1999 Sep 14;100(11):1154-60.
  27. Matthews KA, Sowers MF, Derby CA, et al. Ethnic differences in cardiovascular risk factor burden among middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am Heart J*. 2005 Jun;149(6):1066-73.
  28. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, et al. The inverse association of plasma lipoprotein (a) concentrations with apolipoprotein (a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest*. 1994 Jun;93(6): 2758-63.
  29. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem*. 2003 Nov;49(11):1785-96.
  30. Koschinsky M, Marcovina SM. Lipoprotein(a). In: Ballantyne C, editor. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. P. 130-43.
  31. Luke MM, Kane JP, Liu DM, et al. A polymorphism in the protease-like domain of apolipoprotein(a) is associated with severe coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Sep;27(9):2030-6. Epub 2007 Jun 14.
  32. Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem*. 2005 Nov;51(11):2067-73. Epub 2005 Sep 1.
  33. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis*. 1986 Dec;62(3):249-57.
  34. Hoeffler G, Harnocout F, Paschke E, et al. Lipoprotein Lp(a). A risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis*. 1988 Jul-Aug;8(4):398-401.
  35. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem*. 1990 Jan;36(1):20-3.
  36. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Lipoprotein(a) interactions with lipid and non-lipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov;17(11):2783-92.
  37. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) Further Increases the Risk of Coronary Events in Men With High Global Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):434-9.
  38. Milionis HJ, Filippatos TD, Loukas T, et al. Serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size and risk for first-ever acute ischaemic nonembolic stroke in elderly individuals. *Atherosclerosis*. 2006 Jul;187(1):170-6. Epub 2005 Sep 28.
  39. Petersen NH, Schmied AB, Zeller JA, et al. Lp(a) Lipoprotein and Plasminogen Activity in Patients with Different Etiology of Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):188-93. Epub 2006 Dec 1.
  40. Rigal M, Ruidavets JB, Viguier A, et al. Lipoprotein (a) and risk of ischemic stroke in young adults. *J Neurol Sci*. 2007 Jan 15; 252(1):39-44. Epub 2006 Nov 20.
  41. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):412-23. doi: 10.1001/jama.2009.1063.
  42. Juergens G, Taddei-Peters WC, Költringer P, et al. Lipoprotein(a) serum concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*. 1995 Oct;26(10):1841-8.
  43. Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Meilahn E, Alcorn HG. Lipoprotein(a) and peripheral atherosclerosis in older adults. *Atherosclerosis*. 1996 Apr 26;122(1):11-9.
  44. Kivimäki M, Magnussen CG, Juonala M, et al. Conventional and Mendelian randomization analyses suggest no association between lipoprotein(a) and early atherosclerosis: the Young Finns Study. *Int J Epidemiol*. 2011

- Apr;40(2):470-8. doi: 10.1093/ije/dyq205. Epub 2010 Nov 14.
45. Grebe MT, Schoene E, Schaefer CA, et al. Elevated lipoprotein(a) does not promote early atherosclerotic changes of the carotid arteries in young, healthy adults. *Atherosclerosis*. 2007 Jan; 190(1):194-8. Epub 2006 Feb 21.
46. Nasr N, Ruidavets JB, Farghali A, et al. Lipoprotein (a) and Carotid Atherosclerosis in Young Patients With Stroke. *Stroke*. 2011 Dec; 42(12):3616-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.624684. Epub 2011 Sep 22.
47. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(19):2375-414. Epub 2007 Aug 28.
48. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Aug;24(8):e149-61.
49. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010 Jun;210(2):353-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.023. Epub 2009 Dec 21.
50. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction in mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988;223(5):405-18.
51. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Dec;8(6):1245-55.
52. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA*. 1990 Dec 19;264(23):3013-7.
53. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990 Nov 8;323(19):1289-98.
54. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009 Nov 26;361(22):2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa0907569. Epub 2009 Nov 15.
55. Koschinsky M, Marcovina SM. Lipoprotein(a). In: Ballantyne C, editor. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. P. 130-43
56. Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? *Curr Opin Cardiol*. 2009 Jul;24(4):351-7. doi: 10.1097/HCO.0b013e32832ac21a.
57. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, et al. Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2002 Oct;164(2):305-11.
58. Suk DJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 8;52(2):124-31. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.009.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.