ОБЗОРИ

ЛИПОПРОТЕИН (А) – БИОМАРКЕР ЗА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. ЕНИГМА И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО

Е. Вучева и Н. Дончева

Отделение по клинична лаборатория, Медицински институт на МВР – София

LIPOPROTEIN (A) – BIOMARKER FOR CARDIOVASCULAR DISEASES. ENIGMA AND CHALLENGE

E. Vucheva and N. Doncheva

Department of Clinical Laboratory, Medical Institute – Ministry of Interior – Sofia

Резюме. *Липопротеин (а) осъществява връзката между липидите и кръвосъсирването, респ. между атерогенеза и тромбоза. През последните години са натрупани научни доказателства, че съществува причинно-следствена връзка между повишените му нива и развитието на ранни клинични усложнения на атеросклеротичната съдова болест. Концентрацията му се намира под строг генетичен контрол. Интересът към изследването му се засилва особено много след откриването на структурна хомология между аполипопротеин (а) и плазминогена. Техните генни локуси са свързани на дългото рамо на хромозома 6q 26-27, което е една от причините за паралелните атерогенни и тромбогенни отнасяния на липопротеин (а). Големите изоформи на аполипопротеин (а) нямат атеротромботичен ефект, докато малките изоформи потискат фибринолизата и стимулират тромбозата. Липопротеин (а) се синтезира в черния дроб и физиологичните му концентрации варират от почти неоткриваеми до над 100 mg/dl, както и при различните популации. При стойности на липопротеин (а) над 0,8 mmol/l (> 30 mg/dl) рискът от коронарна болест или съдов инцидент се увеличава два пъти, а над 1,3 mmol/l, придружено от повишаване на LDL-C, рискът се увеличава 6 пъти. Настоящият обзор разглежда структурата, метаболизма, патофизиологичните механизми, методите за определяне, клиничното значение и лечението на повишения липопротеин (а).*

Ключови думи: *липопротеин (а), аполипопротеин (а), кринъл 4, коронарна болест, плазминоген, тъканен активатор на плазминогена, ниацин*

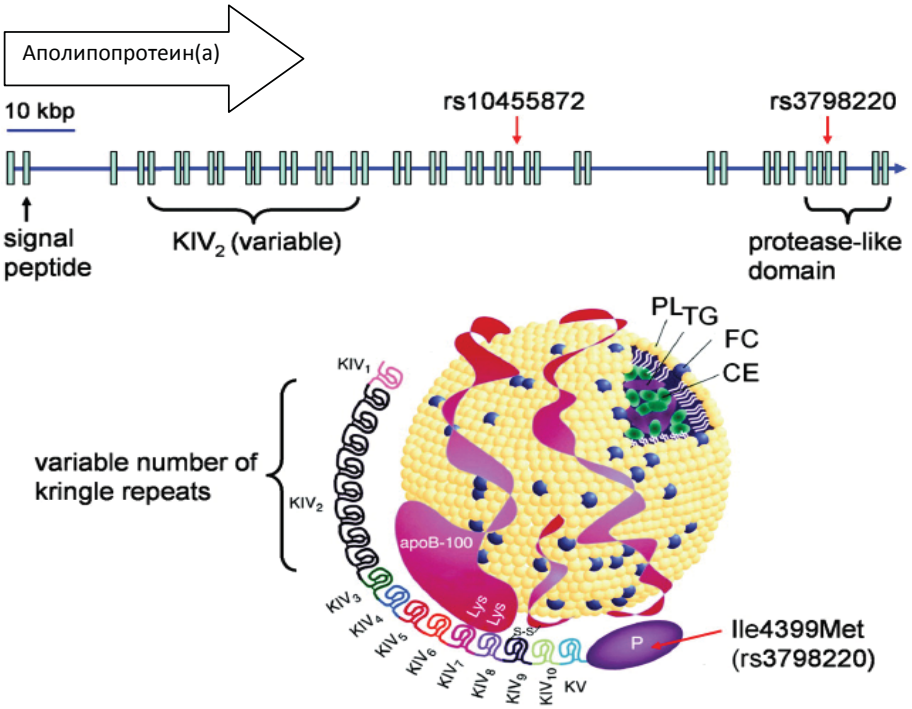
Summary. *Lipoprotein (a) accomplishes the link between lipids and coagulation, respectively between atherogenesis and thrombosis. In the last years, scientific data were collected that there is a causal relationship between elevated levels of Lp (a) and the development of early clinical complications, due to atherosclerotic vascular disease. Lp (a) concentration is under strict genetic control. The interest of researchers has increased especially after the discovery of the structural homology between apolipoprotein (a) and plasminogen. Their genetic locuses are linked to the long arm of 6q 26-27 chromosome, which is one of the reasons for parallel atherogenic and thrombogenic behavior of lipoprotein (a). The large isoforms of apolipoprotein (a) have no atherothrombotic effects while the little isoforms inhibit fibrinolysis and stimulate thrombosis. Lipoprotein (a) is produced in the liver and its physiological concentrations vary from nearly undetectable ranges to over 100 mg/dl, as well as there are differences between populations. Concentrations of lipoprotein (a) above 0.8 mmol/l (> 30 mg/dl) increase twice the risk of coronary heart disease or vascular event, but when the elevation is above 1.3 mmol/l and is combined with an increase in the LDL-C, the risk raises six times. The current review examines the structure, metabolism, pathophysiological mechanisms, methods of determinatio,n clinical significance and treatment of increased levels of lipoprotein (a).*

Key words: *lipoprotein (a), apolipoprotein (a), kringle 4, coronary disease, plasminogen, tissue plsminogen activator (t-PA), niacin*

Липопротеин (а) [Lp(a)] е открит през 1963 г. от Kare Berg и е един от най-загадъчните представители на липидите [4]. Той осъществява връзката между липиди и кръвосъсирване, респ. между атерогенеза и тромбоза. В началото на 1970 г. е първото съобщение за корелация на повишени Lp (a) нива и коронарна болест (КБ), но едва след откриването на структурната хомология между аполипопротеин (а) (apo(a)) и плазминогена (Plg), ключов протеин на коагулационната каскада (1987), се засилва и интереса на изследователите към Lp (a) [18, 22, 25, 29].

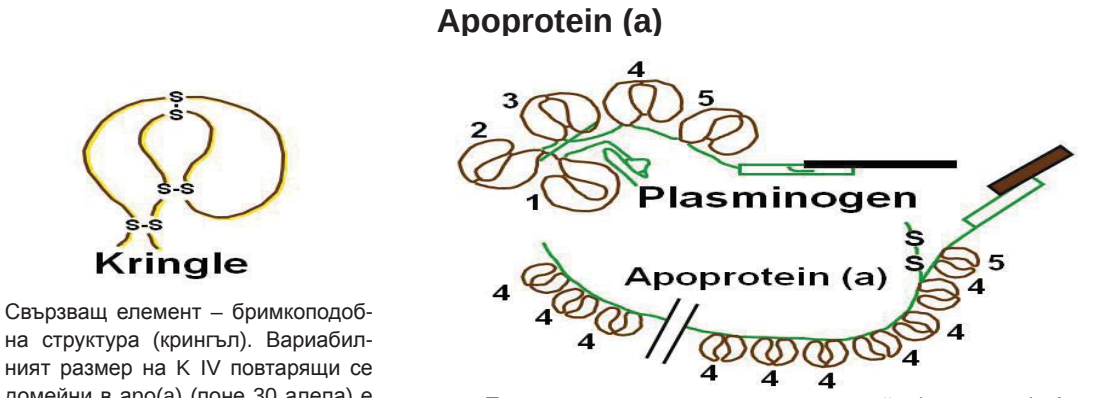
Структура

Lp (a) се състои от 2 структурни единици: 1) Липидна част, подобна на LDL холестерол (LDL-C) с ядро, съдържащо холестеролови естери и триглицериди, и повърхностен слой от фосфолипиди и неестерифициран холестерол; 2) Белтъчна част, която съдържа 2 аполипопротеина: аполипопротеин B-100 (apo B-100) и ковалентно свързан с него хидрофилен гликопротеин apo (a). Последният е структурно хомоложен с Plg. Тази хомоложност подкрепя хипотезата, че повишеният риск от преждевременна атеросклероза и тромбози, свързана с повишени нива на Lp (a), се дължи на молекулна мимикрия на Plg от apo (a). Apo (a) притежава т.нар. кринглъл 4 домейн, който представлява бримкообразни структури, наподобяващи геврек, идентични със структурата на Plg от 75 до 85%. Кринглъ-лите съдържат около 80 аминокиселини и 3 дисулфидни моста и служат като свързващ елемент. Кринглъли се откриват не само като съставна част на Plg молекула, но също така и в други протеини от кръвосъсирващата и фибринолитичната система, като протромбин, фактор XII, фибронектин и др. [2, 12, 26]. Структурата на Lp (a) и структурата на кринглъл домейните в apo (a) са представени на фиг. 1 и фиг. 2.



Apo (a) съдържа неактивен протеазен домейн, един кринглъл V регион и десет различни типа кринглъл IV повторения, посочени като K IV от 1 до 10. K IV тип 1 и от 3 до 10 са единични копия, докато K IV тип 2 (K IV-2 домейн) е представен като множество копия, варирщи по брой от 2 до над 40. С това се обяснява уникалният и вариабилен размер на изоформите. Apo (a) е свързан с олигозахариди, като делът на въглехидратите достига до 28% и те повлияват протеолитичното разцепване и функционалните възможности на apo (a). След като се синтезира в хепатоцитите, apo (a) се освобождава в плазмата, където се свързва с apo B-100 в богатите на триглицериди липопротеини. Apo (a) се свързва към apo B-100 чрез една дисулфидна връзка с участието на единичен цистеинов остатък в кринглъл 4 тип 9 домейна.

Фиг. 1. *Структура на липопротеин (а) LDL подобната част на Lp (a), към която ковалентно се свързва apo (a), се състои от централно ядро от холестеролови естери и триглицериди, заобиколени от фосфолипиди, свободен холестерол и една молекула apo B-100 [14]*



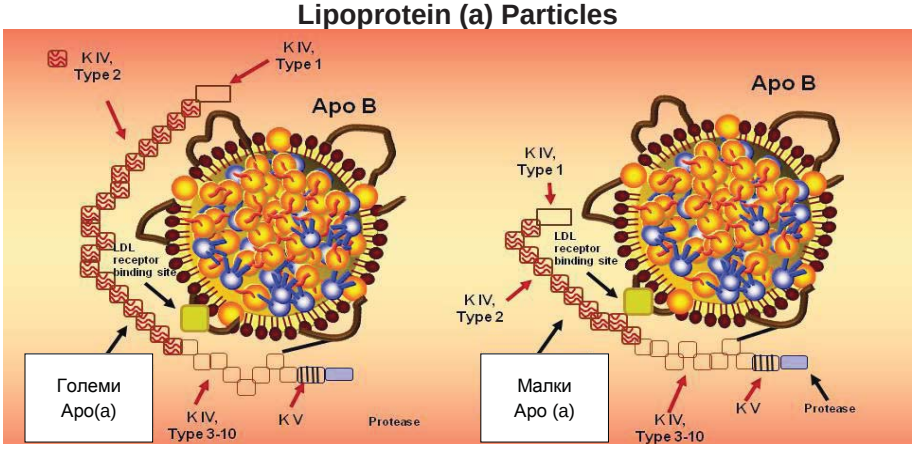
Свързващ елемент – бримкоподобна структура (кринґъл). Вариабилният размер на K IV повтарящи се домейни в аро(а) (поне 30 алела) е причина за известните над 500 фенотипно различни форми на аро(а).

Плазминогенът има пет кринґъл домейн (1-5 или IV). Аро (а) има два (4-5 или IV-V). Те взаимодействат с плазминогеновите активатори на плазмин-свързващите места върху ендотелната повърхност.

Фиг. 2. *Структура на кринґъл домейните в аполипопротеин (а)*

Генетичен контрол

Наскоро след откриването на Lp (a) се доказа, че концентрацията му се намира под строг генетичен контрол. Генът, кодиращ аро (а) протеина е клониран, през 1987 г. и се намира върху хромозома 6q 26-27. Генните локуси за Plg и аро(а) са интимно свързани на дългото рамо на хромозомата и се приема, че това е една от причините за паралелните му атерогенни и тромбогенни отнасяния. Lp (a) се конкурира с Plg и тъканния активатор на плазминогена (t-PA) за местата им на свързване на фибриновата молекула. В зависимост от размера на бримкообразните повторения, вариращи от 3 до над 50, се различават изоформи на аро (а). Установено е, че има обратна зависимост между размера на изоформата (молекулната маса) и концентрацията на Lp (a) в плазмата. Големите аро (а) изоформи нямат атеротромботичен ефект. Малките изоформи, които преобладават в плазмата, имат потенциала да потискат фибринолизата и да стимулират тромбозата [6]. Степента на чернодробна секреция е по-ниска за големите изоформи и тъй като повечето индивиди са хетерозиготи по две различни изоформи, обикновено в плазмата преобладават малките изоформи. Определянето на аро (а) фенотипа в близко бъдеще ще бъде тясно свързано с оценката на нивото на Lp (a) и риска от атеротромбоза. На фиг. 3 са представени големи и малки изоформи на аро (а).



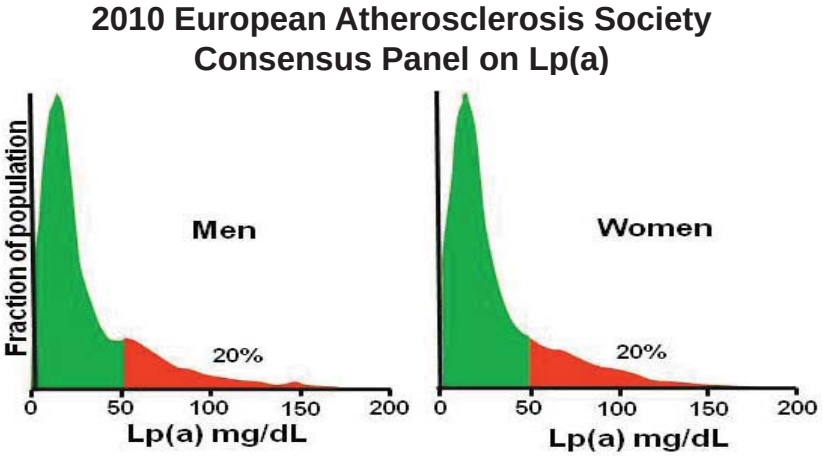
Големите аро (а) изоформи имат по-голяма молекулна маса поради многобройните повторения на K IV-2 и са по-малко атерогенни от по-малките изоформи с по-малко повторения на K IV-2.

Фиг. 3. *Големи и малки изоформи на аро(а) [6]*

Метаболизъм

Lp (a) се синтезира в черния дроб и физиологичните му концентрации варират от почти неоткриваеми до над 100 mg/dl, като се различават слабо по възраст, пол и индекс на телесната маса.

Плазмената концентрация на Lp (a) зависи основно от нивото на чернодробната секреция на apo (a) и от неговия генотип. Екстрацелуларно apo (a) се свързва ковалентно с apo B-100 съдържащите липопротеини и предимно с LDL-C. Lp (a) има полуживот 3-4 дни в кръвта [14]. Разгражда се в бъбреците и черния дроб, но тези катаболитни пътища не влияят върху плазмените нива на Lp (a). Концентрациите на Lp (a) варират при различните популации. Данните от проучване на нивата на Lp (a) при здрави мъже в 6 европейски страни показаха съществени различия между отделните националности по отношение на рисковите стойности над 30 mg/dl. При африканци нивата са 2 до 3 пъти по-високи от тези при азиатци (японци, китайци), европейци и други представители на бялата раса (фиг. 4). Варират и apo (a) изоформите при отделните популации. При бялата раса в 80% от случаите увеличените Lp (a) нива се асоциират с нискомолекулните apo (a) изоформи [16, 23].



Фиг. 4. *Типично разпределение на Lp (a) нива при бялата раса. Плазмените нива са еднакви при мъже и жени, като при 20% от популацията се наблюдават повишени стойности. Тези данни се базират на резултатите от Копенхагенското популационно проучване 2003/2004 год. при 3000 мъже и 3000 жени [9, 13, 23]*

Патофизиологични механизми за развитие на Lp (a) зависима атеротромбоза

Атерогенният ефект на Lp (a) се дължи на по-лесния трансфер на холестерол в артериалната интима и се потенцира от причинената от Lp (a) ендотелна дисфункция.

Lp (a) холестеролът се отлага по-лесно в сравнение с холестерола от LDL-C. Освен това apo-B и apo (a) компонентите улесняват този процес. Lp (a) частиците кумулират по-лесно в атеросклеротични лезии, особено в нестабилни плаки, склонни към руптура, където по-лесно настъпва и отлагане на фибрин. Този процес не се наблюдава при нормални съдове [19]. In vitro е доказано, че Lp (a) се свързва с екстрацелуларни матриксни белтъци като фибрин и дефензини. Фибринът се натрупва в местата с механична травма, а по-лесното свързване с Lp (a) потенцира действието му. При възпаление и инфекции от левкоцитите (неутрофили) се освобождават дефензини (пептиди), които също имат висок афинитет за свързване с Lp (a). Счита се, че дефензините подобно на липипротеин-липазата са мост между Lp (a) и екстрацелуларния матрикс [3]. Чрез apo (a) Lp (a) взаимодейства с β2-интегрин

Mac-1, стимулира адхезията и трансендотелната миграция на моноцитите, тъканните макрофаги, стимулира гладкомускулните клетки и предизвиква възпаление [27]. Най-новите данни доказват, че apo (a) може да бъде приет за scavenger (метач), защото е преносител на окислени фосфолипиди, генерирани от действието на липопротеин-асоцииранатa фосфолипаза – A2 (Lp-PLA), а те водят до артериално възпаление. Този ефект е по-силно изразен при по-малките изоформи [29]. Продукцията на IL-8 се медиира от кринГъл V.

Поради структурното сходство на apo (a) с фибринолитичния проензим Plg, Lp (a) води до увреждане на фибринолизата, т.е. има антифибринолитичен ефект, без да има фибринолитична активност. Той засилва коагулацията, като повишава риска от тромбози или проявява протромботичен ефект. Lp (a) – apo (a) компетитивно инхибират t-PA, който активира Plg върху фибриновата повърхност. За лизата на фибриновия съсирек са нужни множество плазмин-зависими позитивни обратни връзки и реакции, които засилват ефективността на плазминогеновата активация. Доказано е, че apo (a) инхибира позитивната обратна връзка, включително и плазмин-медиираното превръщане на Glu-Plg в Lys-Plg. Lp (a) засилва коагулацията, като инхибира инхибитора на тъканния фактор (TFPI) [24].

В обобщение, повишените нива на Lp (a) засилват атеросклерозата чрез отлагането на Lp (a) холестерол в интимата, чрез включването на инфламаторните клетки и чрез свързването с проинфламаторните окислени фосфолипиди [29]. Протромботичните и антифибринолитичните ефекти на apo (a) се изразяват в инхибиране на фибринолизата и усилване на стабилизацията на съсирека, от една страна, и засилването на коагулацията чрез инхибиране на TFPI, от друга страна.

Методи за определяне на Lp (a)

За количествено определяне на Lp (a) се използват различни имунологични методи:

ELISA – неконкурентен и конкурентен (сандвичев), имунонефелометричен, имунотурбидиметричен, латекс имунен анализ, имунорадиометрични и флуоресцентни методи и други. Одобреният и стандартизиран метод отразява концентрацията на общия Lp (a). Препоръчва се използването на прясно получени проби в сравнение със замразени. За да има минимални различия, при изследваните групи се използват поликлонални антитела, нечувствителни към изоформите на apo (a). При определянето на apo (a) се използат тестове с антитела, нечувствителни към различните изоформи, но те все още не са широко достъпни. В повечето лаборатории имунологичните методи определят количествено масата на Lp (a), а отчитането на моларната концентрация е чрез математическа конверсия от милиграм (маса) в мол, като се използва средна (приблизителна) молекулна маса, а не точната apo (a) молекулна маса, уникална за всеки пациент [6, 14, 18]. Поради липсата на международен стандарт може да има разлики в точността между различните търговски тестове. Препоръчват се методите с висока възпроизводимост и CV под 10% [15].

Клинично значение на Lp (a)

Lp (a) е независим рисков фактор и е значим за развитие на клинични усложнения на атеросклеротична съдова болест (АСБ): исхемична болест на сърцето, КБ, мозъчносъдова болест (исхемичен инсулт) и периферна съдова болест. Научни и клинични доказателства подкрепят тази причинно-следствена връзка. На базата на същите критерии, доказващи, че високите нива на LDL-C се свързват с повишен сърдечно-съдов риск, при увеличението на Lp (a) също се доказва причинно-следствена връзка с тези заболявания (табл. 1 и табл. 2).

Таблица 1. *Сравнение на доказателствата, подкрепящи тезата, че увеличените нива на LDL-C и Lp (a) причиняват сърдечно-съдови заболявания като самостоятелни фактори [11]*

	Увеличен LDL-C	**Увеличен Lp(a)**
Епидемиологични данни (при човека)	Директна връзка при много проучвания	Директна връзка при много проучвания
Генетични проучвания (при човека)	Директна връзка при много проучвания, напр. фамилна хиперхолестеролемия	Директна връзка при много проучвания, напр. полиморфизъм на кринГъл IV тип 2
Проучвания на механизмите	Ясно изяснен механизъм: LDL-C акумулира в интимата и причинява атеросклероза	Механизъм, подобен на LDL-C, и/или протромботични и антифибринолитични ефекти
Животински модели	Проатерогенен ефект при множество проучвания	Проатерогенен ефект при множество проучвания
Проучвания за повлияване при човека	Проучванията със статини доказват причинно-следствената връзка	Предпочитани са проучванията с ниацин

Таблица 2. Препоръчителни нива на LDL-C и Lp (a) на гладно или след нахранване

	Пациенти със ССЗ и/или диабет	**Други пациенти**	**Най-високо ниво на доказателства за лечение**
LDL-C	< 2 mmol/l а	< 3 mmol/l а	Метаанализи на контролирани, рандомизирани проучвания от статинова терапия
Lp(a)	< 80-и персентил (< 50 mg/dl)б	< 80-и персентил (< 50 mg/dl)б	Метаанализи на контролирани, рандомизирани проучвания от терапия с ниацин

а – съгласно Европейските препоръки от 2007 год.

б – 80-и персентил съответства на 50 mg/dl за бялата раса

Повишените му нива се свързват с висок риск, особено при повишение на LDL-C или на съотношението LDL/HDL. При стойности на Lp (a) над 0,8 mmol/l (> 30 mg/dl) рискът от КБ или съдов инцидент се увеличава два пъти, а над 1,3 mmol/l, придружено с повишаване на LDL, рискът се увеличава 6 пъти [13, 22]. Японски учени установяват сигнификантно по-високи нива на Lp (a) при болни с нестабилна стенокардия, сравнени със стабилна стенокардия. V. Salomaa и сътр. установяват при болни с исхемична болест на сърцето повишение на Lp (a) паралелно с увеличение на фибриногена и атерогенния индекс не-ЛВП-хол [25]. Високите му нива са маркер за тромбогенеза и повишен риск от рестеноза след коронарен байпас [17]. Пациенти на хемодиализа или с нефротичен синдром са с високи нива на Lp (a). Референтните стойности за този показател са < 14 mg/dL (< 0.35 mmol/l) и са т.нар. прицелни стойности или безрискови нива. За оценка на риска са определени три категории стойности за Lp (a): *гранични стойности*: 14-30 mg/dL (0.35-0.8 mmol/l); *висок риск*: 31-50 mg/dL (0.8-1.3 mmol/l); *много висок риск*: > 50 mg/dL (> 1.3 mmol/l). Концентрациите на Lp (a) варират при различните популации.

Определянето на Lp (a) се препоръчва при пациенти с умерен до висок риск от сърдечно-съдови и коронарни заболявания по Европейския SCORE CHART: с преждевременни кардиоваскуларни заболявания; анамнеза за фамилна хиперхолестеролемия; фамилна анамнеза за ранни кардиоваскуларни заболявания и/или повишен Lp (a) при кръвни родственици (мъже под 55 год. и жени над 60 год., преживели фатален или нефатален МИ, исхемичен инсулт и/или ранна исхемична болест на сърцето); повтарящо се ССЗ въпреки провеждано лечение със статини; 10-годишен риск над 3% за фатално ССЗ, съгласно Европейските препоръки от 2007 г. и по SCORE CHART [11, 22]. Измерването се извършва еднократно и се повтаря само при лечение за оценка на терапевтичния отговор.

Фактори, които сериозно затрудняват дизайна и интерпретацията на противоречивите резултати от клиничните проучва-

ния, са: вариабилният брой на кринг̀ъл 4 тип 2 повторенията, причина за хетерогенността на apo (a) и на Lp (a) в човешка плазма; лизин-свързващите участъци, съставът на липиди, въглехидрати и аполипопротеини (напр. аполипопротеин Е е установен в 20% от плазмените Lp (a) частици). Редица проспективни проучвания предполагат, че връзката между повишените концентрации на Lp (a) и сърдечно-съдовите заболявания е по-изразена при пациенти с увеличен LDL-C [4]. Те обаче са недостатъчни, за да се оцени типът на връзката, както и релативният риск при отделните популационни субгрупи. Последните менделееви рандомизирани проучвания подкрепят тезата, че увеличените нива на Lp (a), както и увеличеният LDL-C са тясно свързани с преждевременното развитие на атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания. Въпреки статиновата терапия, целяща понижение на LDL-C, миокардният инфаркт остава водеща причина за заболяемост и смъртност, което е в полза на предположението, че са налице допълнителни рискови фактори извън LDL-C. Днес се приема, че високите концентрации на Lp (a) в плазмата се асоциират с повишен риск за кардиоваскуларни и коронарни сърдечни заболявания. Консенсус изявление на Европейското общество по атеросклероза (EAS) от юни 2010 год. препоръчва пациенти с висок до умерен риск от сърдечно-съдови заболявания да бъдат изследвани за повишени нива на Lp (a) [9, 11].

В наше проучване върху нивата на Lp (a) при 158 лица – 85 мъже и 73 жени, на средна възраст 47.49 ± 9.89 г., показателят беше изследван при клинично здрави лица от профилактични изследвания и лежащо болни със и без фамилна обремененост за атеросклеротична съдова болест (АСБ). Lp (a) беше изследван с имунотурбидиметричен метод. Сто и девет лица бяха клинично здрави и 49 стационарно болни от кардиологично и неврологично отделение. Съпътстващите рискови фактори и фамилната анамнеза за АСБ бяха оценени с анкетен подход. Шестесет и девет процента от участниците в проучването бяха с фамилна обремененост за ранна АСБ (79 от лицата, провеждащи профилактични изследвания, и 30 от лежащо болните). Тридесет и двама от клинично здравите лица и 18 болни имаха нива на Lp (a) във високо и много високо рисковия диапазон. Безрискови нива на Lp (a) бяха измерени при 51% от изследваните лица, гранични при 19%, високо и много високорискови при 29.75%. Предвид съобщенията за честота на повишен Lp (a) в Европа от около 20%, разпространението на повишен Lp (a) в настоящата извадка от българската популация е много високо сред клинично здравите лица – 29.35% спрямо 36.73% сред пациентите с АСБ.

Лечение

Повишеният Lp (a) е труден за лечение и все още няма категорично утвърдени терапевтични схеми. Отделни проучвания сочат за намаляване на нивата на Lp(a) при някои диети: богатата на плодове, зеленчуци и ядки може да понижи нивата с 24%, консумацията на големи количества орехи може да доведе до понижаване на нивата над 6%, както и нивото на LDL-C, консумацията на риба понижава Lp (a), като се предполага ролята на високи нива на омега 3 мастни киселини. Единични проучвания установяват, че дефицит на вит. С в някои случаи се съпровожда с повишение на Lp (a), а соевите протеини повишават Lp (a), въпреки че понижават LDL-C [21]. Единственият медикамент, който във високи дози от 3 g дневно понижава до 30% Lp (a), е никотинова киселина (Niacin, Niaspan). Тъй като начинът на живот няма значимо влияние върху нивата на Lp (a), EAS панелът препоръчва прием на ниацин (никотинова киселина) от 1 до 3 g дневно, като най-доброто лечение за намаляване на Lp (a) нива под 50 mg/dl. Механизмът на действие включва намаляване на VLDL секрецията от черния дроб в отговор на понижено освобождаване на мастни киселини от адипоцитите. Обичайният подход при пациенти с високи Lp (a) е агресивно понижение на LDL-C. При тежки случаи, като фамилна

хиперхолестеролемия, резистентна на лечение, се прилага липидна плазмафереза (афереза) [28]. Има данни, че естрогените повлияват нивата на Lp (a), но те са все още противоречиви. При постменопаузални жени с високи Lp (a) нива естрогенова заместителната терапия води до понижение на нивата на Lp (a) при около 20% от случаите, като се повишава значително и HDL-C. Механизмите за повишение на Lp (a) при жени на естрогенова терапия не са напълно изяснени. Рисковете и ползите се преценяват строго индивидуално и засега все още естрогените не се препоръчват за понижение на Lp (a) [10].

Има данни за частично повлияване на Lp (a) от аспирин и гинко билоба, както и от коензим Q10 и L-карнитин, а също и от тиреомиметици. Най-новите и още в процес на проучване стратегии за понижаването му до безрискови нива са: с холестерол-естер трансфер протеин инхибитори, антисенс олигонуклеопептиди, рибозомна стратегия за селективна инхибиция на apo (a) гена, но не и на гена на плазминогена и др. [19].

По-широкомащабни проучвания върху разпространението на повишени Lp (a) нива сред българската популация и особено при индивиди с над 3% 10-годишен риск за фатално сърдечно-съдово заболяване може да хвърлят светлина върху високата честота на ранна АСБ в нашата страна.

Библиография

1. Дончева, Н. Липиден статус при болни с ДЛП и клинично проявена ИБС и контролна група здрави лица. – В: Проучвания върху промените в хемостазата при болни с дислипопротеинемия с и без исхемична болест на сърцето – възможни взаимовръзки и прогноза за риска. Дисертация, 1999, 65-67.
2. Киряков, А. Липопротеин (а) – една от най-големите загадки за съвременната липидология. – В: Какво ново в липидологията, **1**, 1994, № 3, 1-3.
3. Bdeir, K. et al. Defensin promotes the binding of lipoprotein (a) to vascular matrix. – Blood, **94**, 1999, 2007-2019.
4. Bennet , A. et al. Lipoprotein (a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. – Arch. Intern. Med., **168**, 2008, 598-608.
5. Berg K. A new serum type system in man: the Lp system. – Acta Pathol. Microbiol. Scand., **59**, 1963, 369-382. (Medline)
6. Berglund, L. et R. Ramakrishnana. Lipoprotein(a) An Elusive Cardiovascular Risk Factor. – ATV, **24**, 2004, 2219-2226
7. Bruckert, E, J. Labreuche et P. Amarenco. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. – Atherosclerosis, **210**, 2010, 353-361.
8. Chapman, M. J. et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. – Pharmacol Ther, **126**, 2010, № 3, 314-315.
9. European Atherosclerosis Society. New recommendations from the European Atherosclerosis Society consensus panel resolve controversy about lipoprotein (a) and cardiovascular risk [press release]. – June 23, 2010.
10. Hulley, S. et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. – JAMA, **280**, 1998, № 7, 605-613.
11. Graham, I. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. – Eur Heart J., **28**, 2007, № 19, 2375-2414.
12. Guevara, J. et al. Comparison of ligand-binding sites of modeled apo(a) kringle-like sequences in human lipoprotein (a). – Arterioscler Thromb., **13**, 1993, № 5, 758-770.
13. Kamstrup, P. R., M. Benn, A. Tybjaerg-Hansen and B.G. Nordestgaard. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. – Circulation, **117**, 2008, 176-184.
14. Koschinsky, M. L. et S. M. Marcovina. Structure–function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. – Curr. Opin. Lipidol., **15**, 2004, № 2, 167-174.
15. Marcovina, S. M., M. L. Koschinsky, J. Albers and S. Skarlatos. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. – Clin. Chem., **49**, 2003, 1785-1796.
16. Matthews, K. A. 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., **149**, 2005, № 6, 1066-1073.
17. McConnell, J. P. et al. Lipoprotein(a) cholesterol, but not Lp(a) mass, is an independent predictor of angiographic coronary artery disease and subsequent cardiovascular events in patients referred for coronary angiography. – Circulation, **116**, 2007, 16 Suppl. S, 818.
18. McLean J. W. et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. – Nature, **330**, 1987, № 6144, 132-137.
19. Merki, E. et al. Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice. – Circulation, **118**, 2008, 743-753.
20. Nielsen, L. B. Atherogenecity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. – Atherosclerosis, **143**, 1999, № 2, 229-243.
21. Nilausen, K. et H. Meinertz. Lipoprotein(a) and dietary proteins: casein lowers lipoprotein(a) concentrations as compared with soy protein. – Am. J. Clin. Nutr. March, **69**, 1999, № 3, 419-425.
22. Nordestgaard, B. G. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. – Eur. Heart J., **31**, 2010, № 23, 2844-2853.

23. Rader, D. J. 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., **93**, 1994, 2758-2763.
24. Rouy, D. et al. Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. In vitro studies in a plasma milieu. – Arterioscler. Thromb., **11**, 1991, 629-638.
25. Salomaa, V. et al. Haemostatic factors and prevalent coronary heart disease; The FINRISK Haemostasis Study. – Eur. Heart J., **15**, 1994, № 10, 1293-1299.
26. Scanu, A. M. et C. Edelstein. Kringle-dependent structural and functional polymorphism of apolipoprotein(a). – Biochim. Biophys. Acta, **1256**, 1995, 1-12.
27. Sotiriou, S. N. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin. – FASEB J., **20**, 2006, 559-561.
28. Thompson, G. R. Recommendations for the use of LDL apheresis. – Atherosclerosis, **198**, 2008, № 2, 247-255.
29. Tsimikas, S. et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. – N. Engl. J. Med., **353**, 2005, № 1, 46-57.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Доц. д-р Надежда Дончева, д.м.
Отделение по клинична лаборатория,
Медицински институт на МВР, София
ул. „Скобелев" 79 А,
1606 София
тел: 02 9821-416; 385
e-mail: ndon4eva@abv.bg

✉ *Address for correspondence:*

Assoc. Prof. Nadezhda Doncheva, MD, PhD
Department of Clinical Laboratory
Medical Institute – Ministry of Interior
79 A, Skobelev str.
1606 Sofia
tel: 00 359 2 9821-416; 385
e-mail: ndon4eva@abv.bg

От 2010 г. в Централна медицинска библиотека се изгражда репозиториум на дигитални публикации (книги, статии, лекции, презентации и други научни и образователни материали).

Целта на нашия репозиториум, както на всички подобни институционални архиви, е свободно разпространение на научни публикации в глобалната мрежа; популяризиране на българската медицинска наука; дълготрайно съхранение на електронни документи (които има голяма вероятност да са неизвестни за читателите и съответно да не се ползват); преодоляване на икономическите препятствия пред издателската дейност.

http://nt-cmb.medun.acad.bg:8080/jspui