

ЛЕКЦ, ТОЙМ, ЗӨВЛӨГӨӨ

ЛИПОПРОТЕЙН (А) ЭМНЭЛЗҮЙН ПРАКТИКТ АШИГЛАХ БИОМАРКЕР

(Хэвлэлийн тойм)

Содгэрэл Б., Анударь И., Буяндэлгэр Ж.

Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах ухааны хүрээлэн

И-мэйл: sodgerel.ims@mnumms.edu.mn

Abstract

LIPOPROTEIN (A) BIOMARKERS FOR CLINICAL PRACTICE

Sodgerel B., Anudari I., Buyandelger J.

Institute of Medical Sciences

A lot of factors can cause coronary heart disease and ischemic stroke including external risk factors such as tobacco, alcohol consumption, decreased physical activity, obesity while arterial maintenance, high blood sugar, increased LDL are internal risk factors. We can reduce our external risk factors by changing our lifestyle. Recent studies have shown increased blood Lp(a) levels are independent risk factor for cardiovascular disease. After 1987, the number of publications has increased since the cDNA homology sequence of Lp(a) and plasminogen 2 was identified. Lp(a) is protein complex consisting from apolipoprotein, phospholipid, free cholesterol, cholesterol esters and tryglyceride. Apolipoprotein is a lipid that binds with lipoprotein. Lipoproteins have water-soluble and fat-soluble parts, and those parts bind to lipids and are transported in the bloodstream. How is elevated Lp(a) a risk factor for cardiovascular disease? How much does lowering Lp(a) reduce CVD risk factors? If high Lp(a) concentrations are present, mitigation measures are outlined below. Key words: Lipoprotein (a), genetics, apolipoprotein (a), plasminogen, atherothrombosis, cardiovascular diseases risk factors, bibliometrics

Pp. 38-47, Figures 3, References 54

Оршил

1963 онд Каре Берг гэх эрдэмтэн анх липопротеины (а) (Lp(a)) бүцтийг тодорхойлсон. Липопротеин холестеролоор баялаг бага нягтралт липопротеин-төст хэсэг (LDL) болон янз бүрийн хэмжээтэй гликопротеин болох аполипопротеинийг (Apo(a)) агуулсан нийлмэл бүтэцтэй. Apo(a) фибрин задлах идэвхигүй л болохоос плазминогентэй (75-94%) төстэй өндөр зэргийн гомологи дарааллыг хуваалцдаг [1]. Lp(a) сийвэнгийн агууламж ойролцоогоор (0,01-3g/l, 25-750nmol/l) өргөн хүрээнд хэлбэлзэж удамшлын хүчин зүйлийн нөлөөгөөр тодорхойлогддог [2] ба бусад нас, хүйс, амьдралын хэв маягаас хамаарахгүй [3]. Apo(a)-г кодлодог LPA генийн хэлбэлзэл (variability) нь Lp(a)-ийн сийвэн дэх концентрацийн хэлбэлзлийн 91%-ийг тодорхойлдог бөгөөд хүн амын цусан дахь концентрацийн ялгааг тайлбарладаг [2].

Lp(a) бүтэц, молекул генетикийн шинж чанар. Lp(a) хоёр өөр бүрэлдэхүүн хэсэгтэй: липопротеин (а) нь холестеринаар баялаг аполипопротеин В 100 агуулсан бага нягтралтай липопротеинт төстэй хэсгээс бүрддэг ба уургийн хэсэг нь липопротеины өвөрмөц уураг болох apo(a)-тай дисульфидын холбоогоор холбогддог байна (Fig. 1). Apo(a) нь плазминогийн генээс (PLG) дубликаци, делеци, генийн хувирал, цэгэн мутацаар үүссэн LPA генд (MIM#15220, 6q26-q27 хромосом дээр байрладаг) кодлогддог юм [3]. Энэхүү хоёр ген нь ойролцоогоор 50,000 суурь хосоор (base pairs) тусгаарлагддаг ба эдгээр нь төстэй эсвэл “псевдо” генүүдээр хүрээлэгдсэн байдаг [4, 5]. Apo(a)-ны молекул жин нь плазминогентэй төстэй “kringle” домэйны тоо (претзел шиг хэлбэртэй хеликал бүтэц), гликозжих зэргээс хамаардаг бөгөөд 250-800kDa хооронд хэлбэлзэдэг юм [1, 2]. Плазминоген бол 5 kringle домэйн, серинпротеазын хэсэг агуулсан N-төгсгөлтэй дан гинжит молекул

бөгөөд цус бүлэгнэлтийн эсрэг хамгийн том хамгаалах механизм юм [5]. Apo(a)-д агуулагдах “kringle” домэйн 1 болон 4 (KIV1 and KIV4) нь плазминогеныг фибринтэй холбодог лизин холбогдох хэсэгтэй. Плазминогентэй төстэй

10 төрлийн KIV хуулбарыг (цаашид KIV1-ээс KIV10 гэх) apo(a)-д тодорхойлогдсон бөгөөд тэдгээрийн дор хаяж нэг нь болох KIV10 нь плазминогены KIV-тэй төстэй лизин холбогддог хэсэг агуулдаг[6].

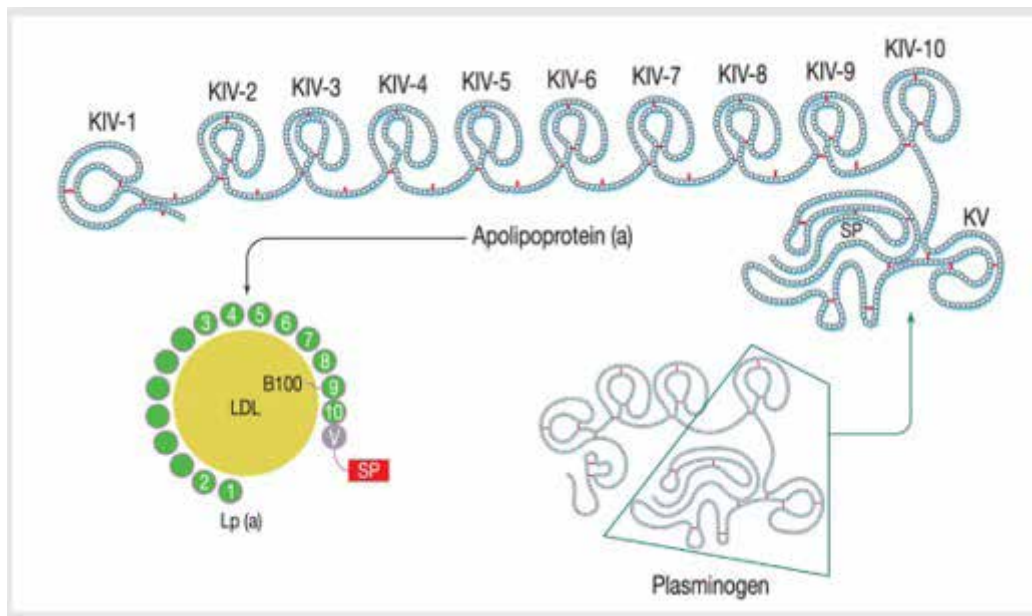


Figure 1. Lipoprotein(a)/apolipoprotein(a) (Lp(a)/apo(a)) structure. Lp(a) is a complex particle composed of a lipid core and twodisulphide-linked apolipoproteins: apolipoprotein B-100 (low-density lipoprotein [LDL]) and apo(a). Apo(a) glycoprotein shows a high degree of homology with plasminogen, the precursor of plasmin, the fibrinolytic enzyme. By amino acid sequence analysis and complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) cloning it has been established that apo(a) consists of 10 different types of kringle IV (KIV) repeats (green circles), one of which, KIV type 2 (KIV-2), is present in variable numbers. In addition, apo(a) shares single copies of plasminogen kringle 5 (KV) and an inactive serine-proteinase domain (SP). KV: plasminogen kringle V.[9].

Lp(a) эмгэгшил, үрэвсэл, судас хатууруулагч шинж чанар. Lp(a) физиологийн үүрэг нь тодорхой бус. Хэмжигдэхүйц хэмжээний сийвэнгийн Lp(a) концентраци агуулаагүй хүмүүст ямар нэгэн мэдэгдэхүйц өвчин эмгэг үүсдэггүй [7] бөгөөд ЗСӨ, судасны бөглөрөлт хатуурал (atherothrombotic) үүсгэх эрсдэлт хүчин зүйл нь сийвэнгийн Lp(a) концентраци ихэссэнтэй холбоотой байдаг. Lp(a) болон Apo(a) хүн болон амьтны гэмтсэн артерийн судасны дотор хана мөн гол судасны хавхлагын (Aortic valve stenosis) эрт ба хожуу шатны эмгэгээс олдсон [8]. Ажиглалтаар Lp(a) судасны дотор хана, гол судасны хавхлаганд наалдан хуримтлагддаг байна. Эс доторх кинетик судалгаагаар хэвийн үед Lp(a) болон бага нягтралтай липопротеин (БНЛП) судасны дотор ханатай наалддаг ч хурдан арилдаг ба харин гэмтэлтэй судсанд илүү их хуримтлагдаж, арилдаггүй бэхждэг. Фибрин

эсвэл гликозамингликантай холбогдсон Lp(a) нь товруунд (титэм судас, гүрээний судас, гуяны артери) эсвэл бага зэргийн гэмтэлтэй (гол суданы хавхлагын ба атеросклерозын нарийсал) хуйларсан урсгалтай хэсгүүдэд зөөгдөж, хуримтлагдаж болно [8]. Lp(a) эндотелийн гэмтлийг түргэсгэж цусны урсгалд буй моноцит эсүүдийг идэвхижүүлж макрофагуудыг өөхөн эс болгоно. Lp(a) дангаараа атеросклерозын ЗСӨ, гол судасны хавхлагын шохойжилтод хүргэх эрсдэлт хүчин зүйл болохоос гадна судасны дотор хана, гол судасны хавхлагад өөхөн хуримтлал, үрэвсэл шохойжилтийг хурдасгаж байна. Шохойжилтыг хариуцдаг остеоген эсүүд атеромын товруудах судасны гөлгөр булчингийн эсүүдээс болон шохойжсон гол судасны хавхлагын завсрын эсүүдээс ялгаран хөгждөг байна. Хүний шохойжсон хавхлагын завсрын эсүүдээс судасны эндотелийн өсөлтийн фактор А

(VEGF A) судасны эргэн тойронд паракрин нөлөө үзүүлж гол судасны хавхлагын шохойжилтод хүргэх эндотель эсийн ялгаран хөгжил, шилжилтэд нөлөөлдөг. Исэлдсэн фосфолипидууд (OxPL) нь голчлон apo(a)-тай ковалент холбогдож Lp(a)-г өөрчилдөг бөгөөд эмгэг төрүүлэхэд шууд нөлөөлдөг бөгөөд атеросклерозын ЗСӨ болон гол судасны хавхлагын шохойжилтийн хоорондын холбоосыг хангадаг [9].

Аpo(a) эмгэг физиологи: Apo(a) ба атеротромбоз. Lp(a) атеротромбозын холбоо хамаарлыг apo(a) болон плазминогений ижил төстэй бүтцийн байдал нь тайлбарлах чухал хүчин зүйл болно. Apo(a) болон плазминогенийн хуваалцдаг гомолог дарааллаас үл хамааран apo(a) идэвхитэй уураг задлагч фермент болж чадахгүйгээс гадна плазминоген шиг идэвхигүй урьдал хэлбэрт (zymogen) тооцогдохгүй [16]. Тиймээс apo(a) изоформууд нь фибрин ба эсийн гадаргуутай холбогдож, улмаар плазмин үүсэхийг саатуулдаг учир эмгэг физиологийн ач холбогдолтой байж болно. Олон тооны туршилтын *in vitro* судалгаагаар Lp(a) нь фибрины гадаргуу болон янз бүрийн плазминогений рецепторуудтай холбогдож, улмаар плазминогентэй өрсөлдөж, түүний идэвхжилтийг дарангуйлдаг болохыг баттай нотолж байна. Ийм өвөрмөц төлөвийг олгосон KIV10-ийн apo(a)-ийн лизин холбох хэсэгтэй холбоотой гэж үздэг [17]. Плазминогены рецепторууд нь тромбоцит, эндотель эс, моноцит болон хучуур эс зэрэг янз бүрийн эсийн гадаргууд байршилж [18] эсийн гадаргуугийн гетероген уураг юм. Рекомбинант apo(a)

фибрин болон плазминогены рецептортой холбогдох авцаал чанар (тогтмол авцаал чанар $Kd 3.6 \pm 0.3 \text{ pmol/L}$) нь apo(a) хэмжээнээс үл хамааран плазминогены (тогтмол авцаал чанар, $Kd 3.6 \pm 0.3 \text{ pmol/L}$) авцаал чанраас илүү байдаг. Төрөлхийн Lp(a)-ы фибрины авцаал чанар apo(a)-н “kringle” тооноос урвуу хамааралтай буюу бага молекулт изоформ байх тусмаа фибрин холбогдох авцаал чанар өндөр гэсэн үг. Жижиг Lp(a) хэсгүүд плазминогений рецептортой авцаал чанар өндөртэй apo(a)-тай холбох нь фибринолиз, тромбоз задрал, судасны хананы үрэвсэл эсвэл атеромын товрууны үрэвсэл зэрэг олон төрлийн эмгэг физиологийн хариу урвалуудад саад учруулж болзошгүй. Сүүлийн үеийн судалгаагаар KIV10-ийн лизин холбох хэсэг нь apo(a)-тай ковалентын холбоогоор холбогддог OxPL-д нөлөөлдөг болохыг харуулж байна. Фибринолизийн процесс фибриний үүсэлтээс эхлэх бөгөөд фибрин плазминогентэй холбогдож идэвхитэй фермент болох плазмин болж үүссэн фибринийг задлана. Үрэвслийн эс, эндотель эсээс ялгарах эдийн плазминоген идэвхижүүлэгч хүчин зүйл эсвэл урокиназа-р идэвхитэй плазмин болно. Фибрины гадаргууд холбогдох плазминогены оронд Lp(a) хуримтлагдах нь фибриныг задлах бус харин ч судасны ханан дахь бүлэн дээр нэмж холестерол хуримтлагдана (Fig.2). Гэмтсэн судсанд хуримтлагдах Lp(a) болон фибринолизын бууралт нь атеротромбозын хөгжил болон ихэссэн Lp(a) концентраци хоёрын хоорондын хамаарлыг харуулна [19].

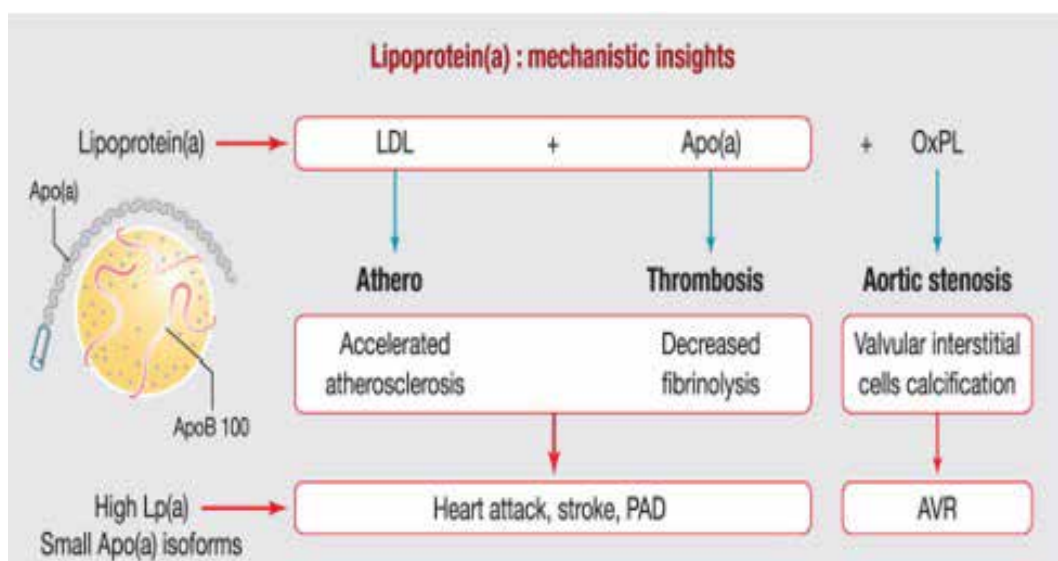


Figure 2. Lipoprotein(a) (Lp(a)): mechanistic insights. Pathophysiological pathways providing a causal link between high plasma concentrations of Lp(a) and atherosclerotic vascular disease and aortic stenosis. Clinical outcomes are related to atherosclerotic stenosis complicated by thrombosis (myocardial infarction, stroke), peripheral artery disease (PAD) or aortic valve replacement (AVR) caused by valve calcification and aortic stenosis. Apo(a): apolipoprotein(a); LDL: low-density lipoprotein; OxPL: oxidized phospholipids[9].

Ажиглалт, генетикийн судалгаагаар липопротейны (а) нь зүрх судасны өвчин түүний дотор зүрхний титэм судасны өвчин, захын артерийн өвчин, гол судасны хавхлагын нарийсал, ишемийн харвалт үүсэхэд нөлөөлдөг болохыг баталж байна гэж үзжээ. Зүрхний шигдээс, захын артерийн өвчин, гол судасны хавхлагын нарийсал зэрэгт липопротейн(а) өндөр концентраци нь эрсдлийг 2-3 дахин нэмэгдүүлдэг хэмээн баталсан байна. Нас, чихрийн шижин, цусны даралт ихсэх, тамхины хэрэглээ нь бүх насныханд титэм судасны өвчин үүсэхэд хамгийн их нөлөөлдөг хэмээн дүгнэжээ. Дани улсын Копенгаген хотын хүн амын дунд липопротейн (а)-ын түвшинг хүйс ба насны байдлаар нь ЗСӨ-өөр өвчлөх болон нас барах эрсдлийг судалсан байна. Хүйс харгалзахгүйгээр 50-аас дээш насны бүлэгт липопротейн (а) хэмжээ ихэссэнтэй холбоотойгоор ЗСӨ-өөр өвчлөх болон нас барах эрсдэл ялгаагүй байсан. Харин 50-аас дээш насны бүлэгт липопротейн (а) түвшин ихсэх нь эрэгтэйчүүдээс илүү эмэгтэйчүүдэд байсан бөгөөд зүрх судасны өвчний эрсдэлт хүчин зүйл болох нь түгээмэл байжээ. Мөн 50-аас доош насны эмэгтэйчүүдийн липопротейн (а) дундаж хэмжээг 50-59 насны бүлэгтэй харьцуулахад эмэгтэйчүүдэд 18%, эрэгтэйчүүдэд 6% харьцангуй өндөр байжээ

[20]. Эрэгтэй хүмүүст липопротейны (а) түвшин нас ахих тусам аажмаар нэмэгддэг бол эмэгтэйчүүдэд 50 нас хүрэхэд огцом нэмэгддэг онцлог харагдсан [21]. Өмнөд Азийн орнуудад барууныхтай харьцуулахад зүрх судасны өвчин, титэм судасны өвчин нь эрт эхэлж, илүү хүнд явцтай байсан. Цусан дахь липопротейн (а) өндөр байх нь зүрхний титэм судасны өвчин, зүрх судасны өвчин (ЗСӨ), артерийн судасны хатуурал, тромбоз, цус харвалттай холбоотой гэж үзжээ [21]. Lp(a) түвшин болон цус харвалт хоорондын хамаарал нь тийм ч хүчтэй биш байлаа [24]. Танзанийн нэгэн омгийн хүн амын дунд цагаан хоолтон хүмүүсийн Lp(a)-ын түвшин загас иддэг хүмүүсээс өндөр байгаа нь фармакологийн хэмжээний загасны тосны нэмэлт бүтээгдэхүүн Lp(a) түвшинг бууруулахад тусалдаг байна [42]. Африк-америкчуудын өсвөр насны охид хөвгүүдийн липопротейн(а)-ын түвшинг хүйсийн хувьд авч үзэхэд охидуудынх нь хөвгүүдийнхээс хамаагүй илүү гарсан байгаа юм [45]. Японы (1995 он) судалгаагаар эмэгтэйчүүдийн липопротейн (а) концентраци нь эрэгтэйчүүдтэй харьцуулахад мэдэгдэхүйц илүү гарсан байна [46].

Lp (а) ба үрэвсэл. Системийн цочмог үрэвслийн үед С-урвалжит уураг, фибриноген, сийвэнгийн амилоид А [22] яг ижилхэн судасны үрэвслийн

биомаркер болох пентраксин-3 (ПТХ-3), липопротейн хамааралт фосфолипаза A2 зэрэг нь үрэвслийн хариу урвалыг сэдэрэнэ [23,24]. Аполипопротейн (а)-ийн ген нь IL-6 үрэвслийн цитокины эсрэг хариу урвал үзүүлэх элементийг агуулдаг байна. Харин Lp (a) нь судасны эндотель, гөлгөр булчингийн эс, моноцит, макрофаг эсээс үрэвслийн цитокины ялгаралтыг өдөөж өгдөг байна [25, 26].

Lp (a) ба цэвэршилт. Цэвэршилтийн дараах эмэгтэйчүүдэд даавар нөхөх эмчилгээний үр нөлөөх тогтоох зорилгоор мета-анализ судалгааг (1966-2000 онд) хийсэн ба цэвэршилтийн дараах үед эмэгтэйчүүдийн липопротейн (а) түвшин 25% буурсан үзүүлэлттэй байжээ [27]. Японы (2006 он) нэгэн судалгаанд эмэгтэйчүүдэд цэвэршилтийн өмнөх үе, цэвэршилтийн үе, цэвэршилтийн дараах үеийн Lp(a) түвшин нэлээд өндөр байсан ба даавар орлуулах эмчилгээг хийснээс хойш 6 сарын дараа Lp(a) хэмжээ 19% буурсан ба 4 жил тогтвортой байсан аж [44].

Lp(a) ба жирэмслэлт. Berg.Roald.Sabde нарын (1994 он) хийсэн мэдээлэлд Lp(a) түвшин өндөртэй эмэгтэй маш бага жинтэй гурван хүүхэд төрүүлсэн анхны тохиолдол гарсан ба Lp(a) нь ихэсийн цусны эргэлтэнд саад учруулан улмаар ургийн өсөлтийг удаашруулан, жирэмсэн болон преэклампси үед липопротейн(а) концентраци өндөр байгаа нь энэхүү хамаарлыг анхаарах нь зүйтэй юм гэж үзсэн байна [28]. Урт хугацааны судалгаанд төрсний дараах эхний гурван сард Lp (a) түвшин нэмэгдсэн ба дараагийн 3 сард дээд цэгтээ хүрсэн бөгөөд үүнийг төрөх үеийн өмнөх найман долоо хоногийн хугацаатай харьцуулахад ойролцоогоор төрсний дараах үед 3 дахин их нэмэгдсэн байгаа ажиглагджээ [29]. Зарим судалгаанд жирэмсэн үеийн цусны даралт ихсэх өвчний хүндрэл болох преэклампсийн үед Lp(a) концентраци мэдэгдэхүйц нэмэгддэг байна гэж үзжээ [30-33].

Lp (a) ба Элэгний өвчин. Элэг нь липидийн солилцоонд гол үүрэг гүйцэтгэдэг. Lp(a)-ийн дамжуулалт нь гол төлөв элэгний апо(а)-тай холбоотой ба элэгний эсийн гэмтэл үүсэх нь Lp(a)-ийн түвшин буурсантай холбоотой бөгөөд өвчний явцтай шууд хамааралтай байдаг байна [34]. Элэгний хатуурал, үрэвсэлтэй өвчтөнүүдийг эрүүл хүмүүстэй харьцуулахад липопротейн(а) концентраци нь бага байсан ба цочмог А, В, С вирусын үрэвсэлтэй өвчтөнүүдэд

Lp (a) концентраци 41% буурсан бол апо(а) изоформ ч буурч байсан байна [35, 36].

Lp(a) ба бөөрний өвчин. Бөөрний өвчний үед Lp(a) түвшингийн ихсэлтэд нөлөөлдөг хэд хэдэн эмнэлзүйн нөхцлүүд байна, үүнд нефротик хам шинж, бөөрний архаг дутагдал төгсгөлийн үе шат (ESRD) эсвэл гемодиализ эмчилгээний үед өндөр түвшин ажиглагдсан [37]. Түүнчлэн томоохон судалгаанд (Kronenberget al. нар) том хэмжээний апо(а) тээгчийн дунд Lp(a) түвшин илүү өндөр байсан гэж мэдээлсэн. Бөөрний өвчний төгсгөлийн үе шатанд гемодиализ эмчилгээ болон нефротик хам шинжийг арилгах эсвэл протейнурийн эсрэг эмчилгээний дараа Lp(a) түвшин буурсан байна [38, 39]. Судалгаагаар бөөр шилжүүлэн суулгах мэс заслын дараа ажиглалтын хугацаа хязгаарлагдмал байсан хэдий ч Lp(a) түвшин буурч байгааг ерөнхийд нь харуулсан. Lp(a) түвшин буурахад өвчтний дархлаа дарангуйлах эмчилгээний аргаас ихээхэн хамаарч байна гэж үзжээ [40].

Lp (a) ба чихрийн шижин (ЧШ). Өнөөг хүртэл чихрийн шижин өвчний үед Lp(a) гол үүрэг нь тодорхойгүй байна. Судалгаанд (1991-1993 он) ЧШ II хэв шинжтэй өвчтөний Lp(a) түвшин ЧШ I хэв шинж өвчтөнтэй харьцуулахад илүү нэмэгдсэн байжээ [47]. Зарим судалгаанд Ази хүмүүсийн ЧШ II хэв шинжтэй өвчтөний Lp(a) концентраци өндөр байсан байна [48]. Сан Антонио Зүрхний судалгаанд чихрийн шижингүй өвчтний Lp(a) түвшинг ЧШ II хэв шинжтэй хяналтанд байдаг өвчтнүүдийн түвшинтэй харьцуулахад мэдэгдэхүйц бага байгааг мэдээллэсэн [49].

Lp (a) ба артерийн судасны хатуурал, цус бүлэгнэлт. Lp(a) өндөр байх нь зүрхний эрсдэлт хүчин зүйлс, түүний дотор БНЛП-ээс үл хамааран артерийн судасны хатуурлын эхэн үетэй холбоотой байдаг гэж үзжээ. Зүрх судасны архаг өвчтэй өвчтөнүүдэд Lp(a) нь артерийн судасны товрууны тромбоз үүсэх, цус бүлэгнэх эрсдлийг илтгэнэ. Аполипопротейн(а) нь маш төстэй домейнуудыг агуулдаг Lp(a) нь судасны хананд хуримтлагдаж, плазминогенийг (PLG) эсийн гадаргуутай холбохыг дарангуйлснаар плазмины үүсэлтийг бууруулж, цусны бүлэгнэлтийг нэмэгдүүлдэг. Плазмины үүсэлтийг Lp(a) дарангуйлах нь гөлгөр булчингийн эсийн өсөлтийг дэмждэг юм байна. Lp(a)-ийн эдгээр өвөрмөц шинж чанарууд нь цусны бүлэгнэлт болон артерийн

судасны хатуурал үүсгэдэг болохыг харуулж байна [41].

Lp(a) ба Зүрх судасны өвчин. Копенхаген хотын зүрхний судалгаагаар цусны сийвэн дэх Lp(a)-ийн концентраци > 292 нмоль/л байгаа хүмүүст зүрхний шигдээсийн эрсдэл Lp(a) <12.5 нмоль/л хүмүүстэй харьцуулахад 2.6 дахин их байгааг тогтоожээ [24]. "Emerging Risk Factor Collaboration"-аас 2009 онд гаргасан өмнөх тайланд 36 проспектив судалгаанд хамрагдсан 120,000 гаруй оролцогчдын мета-шинжилгээнд Lp(a) болон зүрхний титэм судасны өвчлөл хоорондын хамаарал тасралтгүй үргэлжилж, ЗТСӨ-ийн үзүүлэлт нь Lp(a) тархалтын дээд ба доод гуравны нэгд нь 1000 хүн тутамд 5.6 ба 4.4 байлаа [25]. REGARDS (Тархины харвалт дахь газарзүйн болон үндэстний ялгаатай байдлын шалтгаан) кохорт судалгаагаар Lp(a) нь ишемийн харвалтын эрсдэлт хүчин зүйл болохыг баталсан. Хэдийгээр Lp(a)-ийн концентраци нь хар арьстнуудад цагаан арьстнуудаас өндөр байсан ч, Lp(a) хэвийн хэмжээнээс хэр зэрэг ихэссэнээс үл хамааран ишемийн харвалтын эрсдэлд хүргэж байв. Ажиглалтын хэтийн судалгаануудын мета-анализад Lp(a) концентрацийн ихсэлт ялангуяа хүүхдүүдийн дунд тохиолдох цус харвалтын дангаараа эрсдэлт хүчин зүйл болдог гэж үзжээ [50]. Гол судасны хавхлагын нарийсал (ГСХН), хавхлагын шохойжилт болон цусанд эргэлдэж буй Lp(a) концентрацийн ихсэлт хоёрын холбоо хамаарлыг судалсан генетик судалгаа ба менделийн санамсаргүй судалгаа бүртгэгдсэн. Lp(a)-д агуулагдах apo(a)-OxPI нь гол судасны хавхлагын нарийсалд хүргэх явцыг түргэсгэдэг бөгөөд түүнийг бууруулах эмчилгээг ГСХН-тай өвчтөнүүдэд хийх таамаглалыг дэвшүүлсэн. FOURIER судалгаагаар Lp(a) концентрацийг бууруулах нь ГСХН тохиолдлыг бууруулж болох юм гэж дүгнэжээ [50].

Эмчилгээний хүрээнд. Эмчилгээний тухайд липид бууруулах ниацин, эзетимиб хоёр Lp(a) концентраци бууруулдаг, гэхдээ

PCSK9 саатуулагчийг арай гүйцэхгүй. Ниацин нь HPS2-THRIVE эсвэл AIM-HIGH хоёрт (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) зүрх судасны эерэг үр дүн үзүүлж чадаагүй [51] бол чихрийн шижин II хэв шинж, цус алдалт, халдвар зэрэг сөрөг үр дагаварт хүргэсэн. Сүүлийн үеийн судалгаагаар липопротеин аферез эмчилгээ маш сайн үр дүнтэй боловч өртөг өндөртэй, эмчилгээг дууссаны дараа Lp(a) концентраци буцаад хэвэндээ орж байв. Lp(a) аферез нь өндөр өртөгтэй, цаг хугацаа их шаарддаг, инвазив эмчилгээ боловч Герман улсын бүртгэлийн мэдээллээс харахад энэ нь гаж нөлөө багатай (~5%) болохыг харуулж байна [52]. Хоёр ретроспектив судалгаагаар тогтмол аферез хийх нь зүрх судасны эмгэгийг нь жил бүр буурч байгааг харуулж байна [53].

Сүүлийн үед библиометр судалгаа нь улс орон, нөлөө бүхий байгууллагын судалгааны баг болон хамтран ажиллагсдыг илрүүлж, судлаачдад олон улсын болон үндэсний хамтын ажиллагааг бий болгоход тусалдаг. Өнөөг хүртэл хамгийн бүтээмжтэй улс бол Америкийн Нэгдсэн Улс (АНУ) ($n=1,134$) нийт судалгааны бараг гуравны нэгтэй тэнцэх, Герман ($n = 335$), Их Британи ($n = 319$) бөгөөд нийт судалгааны бүтээлийн ~10%-д хувь нэмэр оруулдаг. Судалгааны сэдвийн агуулгын дүн шинжилгээг хоёр түвшинд хийгдсэн бөгөөд нэгдүгээрт, Scopus дээр тэмдэглэгдсэн сэдвийн ангилалд тулгуурлан өндөр түвшинд, хоёрдугаарт, зохиогчийн түлхүүр үгсэд тулгуурлан мезо-түвшинд хийсэн. Анагаах ухаан ($n = 3,106$), биохими, удам зүй ба молекул биологи ($n = 920$), сувилахуй ($n = 327$), эм зүй, токсиколог судлал ($n = 225$), дархлаа судлал ба микробиологи ($n = 56$), хөдөө аж ахуй, биологийн шинжлэх ухаан ($n = 54$) гэх сэдвүүдийн хүрээнд судлагдсан байв. Figure 3.-аас хархад эдгээрийг судлаачдын түлхүүр үгийн кластер ландшафтаар 12 ангилалын 5 сэдэв болгосон байна [54].



Figure 3. Нил ягаанаар үрэвсэл ба Lp(a), цэнхэрээр зүрх судасны өвчлөл ба Lp(a), ногооноор чихрийн шижин ба Lp(a), улаанаар бодисын солилцооны хамшинж ба Lp(a), эмэгтэйчүүд ба Lp(a) гэх сэдвүүдээр хийгдсэн судалгаануудыг харуулав. Lp(a) түлхүү бодисын солилцооны эмгэг зүрх судасны өвчлөлтэй холбон судалдаг болох нь харагдаж байна [54].

Дүгнэлт:

Зүрх судасны өвчлөлийн эрсдэлт хүчин зүйлд Lp(a) концентраци бие даасан хүчин зүйл болдог нь дээрх судалгаануудаар батлагдана. Түүний хэрхэн эмгэг жамд нөлөөлдөг механизмыг дэлгэрүүлэн тайлбарлав. Lp(a) концентраци удамшлын apo(a) изоформоор тодорхойлогддог. Apo(a) плазминогены бүтэцтэй ижил гомолог дараалалтай учраас фибринолизыг саатуулж, тромбын хэмжээг ихэсгэж цус бүлэгнэлтэд хүргэдэг. Энэ салбарт сүүлийн үед хийгдэх судалгаа шинжилгээний ажлууд ихэссэн нь ирээдүйд Lp(a) концентрацийг бууруулах эмчилгээний шинэ аргуудыг танилцуулах нь дамжиггүй. Мөн Lp(a)-түвшинг янз бүрийн хүн амд яаж нөлөөлдийг судлах судалгаа шаардлагатай байна. Lp(a)-тай холбоотой өөр нэг гол асуудал бол Lp(a) түвшин, шинжилгээг дэлхийн дахинд стандардчилах шаардлагатай байна. Цаашилбал, Lp(a) дээжийг боловсруулах, хадгалах нөхцөл нь Lp(a) үр дүнд нөлөөлж болно.

Ном зүй

1. Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen. | PNAS
2. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases | SpringerLink
3. Lawn RM, Wade DP, Hammer RE, Chiesa G, Verstuyft JG, Rubin EM. Atherogenesis in transgenic mice expressing human apolipoprotein(a). Nature 1992;360:670—2.
4. Characterization by yeast artificial chromosome cloning of the linked apolipoprotein(a) and plasminogen genes and identification of the apolipoprotein(a) 5' flanking region. | PNAS
5. Molecular characterisation of the human apo(a)-plasminogen gene family clustered on the telomeric region of chromosome 6 (6q26 – 27) | Human Molecular Genetics | Oxford Academic (oup.com)

6. Characterization of the binding of plasminogen to fibrin surfaces: The role of carboxy-terminal lysines | *Biochemistry* (acs.org)
7. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology - ScienceDirect
8. Lipoprotein(a): the revenant | *European Heart Journal* | Oxford Academic (oup.com)
9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34840125/>
10. Hervio L, Girard-Globa A, Durlach V, Angles-Cano E. The antifibrinolytic effect of lipoprotein(a) in heterozygous subjects is modulated by the relative concentration of each of the apolipoprotein(a) isoforms and their affinity for fibrin. *Eur J Clin Invest* 1996;26:411—7.
11. Apolipoprotein(a) and plasminogen interactions with fibrin: a study with recombinant apolipoprotein(a) and isolated plasminogen fragments | *Biochemistry* (acs.org)
12. Martinez C, Rivera J, Loyau S, et al. Binding of recombinant apolipoprotein(a) to human platelets and effect on platelet aggregation. *Thromb Haemost* 2001;85:686—93.
13. Does apolipoprotein(a) heterogeneity influence lipoprotein(a) effects on fibrinolysis? - ScienceDirect
14. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status | *European Heart Journal* | Oxford Academic (oup.com)
15. Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality - PMC (nih.gov)
16. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis - ScienceDirect
17. Is lipoprotein(a) a risk factor for ischemic stroke and venous thromboembolism? | SpringerLink
18. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? - ScienceDirect
19. An Exploratory Analysis of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition and Aortic Stenosis in the FOURIER Trial | Valvular Heart Disease | *JAMA Cardiology* | JAMA Network
20. Sofie BaySimony, Martin Bwdtker Mortensen, AnneLangsted, ShoaibAfzal, Pia RshrbjkkKamstrupBwurgeGrunneNordestgaard 2022“Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study” 2022; 76-82.
21. Christian Wilde (2003). *Hidden Causes of Heart Attack and Stroke: Inflammation, Cardiology's New Frontier*. Abigon Press. pp. 182–183. ISBN 978-0-9724959-0-5.
22. Danesh, J., J. G. Wheeler, G. M. Hirschfield, S. Eda, G. Eiriksdottir, A. Rumley, G. D. Lowe, M. B. Pepys, and V. Gudnason. 2004. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 350: 1387–1397
23. Rolph, M. S., S. Zimmer, B. Bottazzi, C. Garlanda, A. Mantovani, and G. K. Hansson. 2002. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22: e10–e14.
24. Lavi, S., J. P. McConnell, C. S. Rihal, A. Prasad, V. Mathew, L. O. Lerman, and A. Lerman. 2007. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 115: 2715–2721
25. Klezovitch, O., C. Edelstein, and A. M. Scanu. 2001. Stimulation of interleukin-8 production in human THP-1 macrophages by apolipoprotein(a). Evidence for a critical involvement of elements in its C-terminal domain. *J. Biol. Chem.* 276: 46864–46869
26. Ramharack, R., D. Barkalow, and M. A. Spahr. 1998. Dominant negative effect of TGF-beta1 and TNF-alpha on basal and IL-6-induced lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) mRNA expression in primary monkey hepatocyte cultures. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18: 984–990.
27. Salpeter, S. R., J. M. Walsh, T. M. Ormiston, E. Greyber, N. S. Buckley, and E. E. Salpeter. 2006. Meta-analysis: effect of hormone replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes. Metab.* 8: 538–554.
28. Husby, H., B. Roald, R. Schjetlein, B. I. Nesheim, and K. Berg. 1996. High levels of Lp(a) lipoprotein in a family with cases of severe pre-eclampsia. *Clin. Genet.* 50: 47–49

29. Zechner, R., G. Desoye, M. O. Schweditsch, K. P. Pfeiffer, and G. M. Kostner. 1986. Fluctuations of plasma lipoprotein-A concentrations during pregnancy and post partum. *Metabolism*. 35:333–336.
30. Ogunyemi, D., W. Ku, and Y. Arkel. 2002. The association between inherited thrombophilia, antiphospholipid antibodies and lipoprotein A levels with obstetrical complications in pregnancy. *J. Thromb. Thrombolysis*. 14: 157–162.
31. Demir, B., S. Demir, Y. Atamer, S. Guven, A. Atamer, Y. Kocyigit, A. Hekimoglu, and G. Toprak. 2011. Serum levels of lipids, lipoproteins and paraoxonase activity in pre-eclampsia. *J. Int. Med. Res.* 39: 1427–1431.
32. Bayhan, G., Y. Kocyigit, A. Atamer, Y. Atamer, and Z. Akkus. 2005. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Gynecol. Endocrinol.* 21: 1–6.
33. Parvin, S., L. Samsuddin, A. Ali, S. A. Chowdhury, and I. Siddique. 2010. Lipoprotein (a) level in pre-eclampsia patients. *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* 36: 97–99.
34. Hoover-Plow, J., and M. Huang. 2013. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism*. 62: 479–491.
35. Alessandri, C., S. Basili, M. Maurelli, P. Andreozzi, F. Violi, and C. Cordova. 1994. Relationship between lipoprotein(a) levels in serum and some indices of protein synthesis in liver cirrhosis. *Clin. Chim. Acta.* 224: 125–129.
36. Geiss, H. C., M. M. Ritter, W. O. Richter, P. Schwandt, and R. Zachoval. 1996. Low lipoprotein (a) levels during acute viral hepatitis. *Hepatology*. 24: 1334–1337.
37. Appel, G. B., C. B. Blum, S. Chien, C. L. Kunis, and A. S. Appel. 1985. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. *N. Engl. J. Med.* 312: 1544–1548
38. Wanner, C., D. Rader, W. Bartens, J. Kramer, H. B. Brewer, P. Schollmeyer, and H. Wieland. 1993. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 119:263–269
39. Gansevoort, R. T., J. E. Heeg, F. D. Dikkeschei, D. de Zeeuw, P. E. de Jong, and R. P. Dullaart. 1994. Symptomatic antiproteinuric treatment decreases serum lipoprotein (a) concentration in patients with glomerular proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9:244–250.
40. Segarra, A., P. Chacon, M. Martin, M. Vilardell, J. Vila, M. Cotrina, J. Fort, A. Olmos, and L. L. Piera. 1995. Serum lipoprotein (a) levels in patients with chronic renal failure—evolution after renal transplantation and relationship with other parameters of lipoprotein metabolism: a prospective study. *Nephron*. 69: 9–13.
41. Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Galli C, Casiglia E, Puato M, Pauletto P (May 1999). “Fish intake, independent of apo(a) size, accounts for lower plasma lipoprotein(a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: The Lugalawa Study”
42. Sharpe PC, Young IS, Evans AE (May 1998). “Effect of moderate alcohol consumption on lp(a) lipoprotein concentrations. Reduction is supported by other studies”
43. Geiss, H. C., M. M. Ritter, W. O. Richter, P. Schwandt, and R. Zachoval. 1996. Low lipoprotein (a) levels during acute viral hepatitis. *Hepatology*. 24: 1334–1337.
44. Ushioda, M., K. Makita, K. Takamatsu, F. Horiguchi, and D. Aoki. 2006. Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese women. *Horm. Metab. Res.* 38: 581–586.
45. Srinivasan, S. R., G. H. Dahlen, R. A. Jarpa, L. S. Webber, and G. S. Berenson. 1991. Racial (black-white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. *Bogalusa Heart Study. Circulation.* 84:160–167.
46. Nago, N., K. Kayaba, J. Hiraoka, H. Matsuo, T. Goto, K. Kario, A. Tsutsumi, Y. Nakamura, and M. Igarashi. 1995. Lipoprotein(a) levels in the Japanese population: influence of age and sex, and relation to atherosclerotic risk factors. *The Jichi Medical School Cohort Study. Am. J. Epidemiol.* 141: 815–821.
47. Couper, J. J., D. J. Bates, R. Cocciolone, A. M. Magarey, T. J. Boulton, J. L. Penfold, and R. G. Ryall. 1993. Association of lipoprotein(a) with puberty in IDDM. *Diabetes Care.* 16: 869–873.
48. Nakhjavani, M., A. Morteza, A. Esteghamati, O. Khalilzadeh, A. Zandieh, and R. Safari.

2011. Serum lipoprotein(a) levels are greater in female than male patients with type-2 diabetes. *Lipids*.46: 349–356.
49. Rainwater, D. L., J. W. MacCluer, M. P. Stern, J. L. VandeBerg, and S. M. Haffner. 1994. Effects of NIDDM on lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size. *Diabetes*. 43
50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34840125/>
51. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients | *NEJM*
52. Current insights into the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) – Almost 5 years on - *ScienceDirect*
53. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events | *Nature Reviews Cardiology*
54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9294325/>