

## 25 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЮ ЛП(А)-ЛИПОПРОТЕИДА – МАРКЕРА ИБС – В НОВОСИБИРСКЕ

НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

В настоящей работе рассмотрен липопроteid (а) (Лп(а)) как одна из атерогенных форм липопротеидов. Предложенный метод количественного определения Лп(а) в крови имеет высокую чувствительность и специфичность как диагностический тест в отношении ИБС. Повышенный уровень Лп(а) в обследованных мужских и женских популяциях ассоциирован как с ИБС, так и с ЖКБ независимо от основных факторов риска ХНИЗ. Условной нормой следует считать уровень Лп(а) 5–18 мг/дл. Границей риска ИБС является уровень Лп(а) 20 мг/дл; границей риска ЖКБ у мужчин – 28 мг/дл, у женщин – 24 мг/дл.

**Ключевые слова:** исследование липопротеидов

Одной из наиболее острых проблем современной медицины являются диагностика и лечение болезней сосудов сердца, на долю которых приходится половина смертей в развитых странах. В настоящее время одной из ведущих причин развития атеросклероза считается нарушение липопротеидного обмена и связанное с этим повышение в крови концентрации липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Близок к ЛПНП класс липопротеидов(а) (Лп(а))-, физиологическая роль которых остается неясной. Лп(а) был открыт Berg K. [9] и первоначально рассматривался как качественный признак. Лп(а)-липопротеиды не являются гомогенными. Частица Лп(а) имеет электрофоретическую подвижность, характерную для пре-β-бета ЛП. В составе белковой части частицы Лп(а) нет апоА и апоС, однако присутствует до 15% альбумина и уникальный белок апо(а), который находится в комплексе с апоВ100 (до 65%). По скорости флотации в растворах разной плотности липопротеиды делят на пять основных классов. Лп(а) можно обнаружить во фракциях ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП. Максимальное количество Лп(а) содержится во фракции с плотностью 1,063–1,120 г/мл. В 1987 году Utermann G. с соавт. [20] открыли и описали 6 генетически детерминированных (В, S1, S2, S3, 4, 0) фенотипов апо(а), в которых по мере нарастания молекулярного веса увеличивается содержание белка апо(а) и холестерина (ХС). Основная масса белков класса Лп(а) (35% пула) представлена комплексом апоВ100/апо(а) с соотношением 2:1. Благодаря наличию такой специфической структуры Лп(а), наряду с ЛПНП, приобретает способность связывать ХС и переносить его в сосудистую стенку [5]. Лп(а) содержит два белка, апоВ100 и апо(а), расположенных на поверхности сферической частицы. Одним из негативных свойств комплекса апоВ100/апо(а) является способность образовывать агрегаты с себе подобными, особенно при высокой концентрации их в крови. Такие агрегаты могут быть при-

чиной риска ИБС. Кроме того, под влиянием апо(а) высокогидрофобный апоВ100 приобретает способность растворяться в воде [18]. Значительная роль Лп(а) в развитии ИБС, вероятно, обусловлена двумя причинами: у Лп(а)-позитивных лиц наблюдается повышенный уровень общего ХС, и, кроме того, вероятно, частицы самого Лп(а) обладают высокой атерогенностью [10, 14, 21]; обнаружили Лп(а) в пораженных атеросклерозом участках сосудистой стенки, где они были локализованы вместе с ЛПНП и фибрином. Весьма интересным представляется изучение уровней Лп(а) и при других липид-зависимых заболеваниях [13], таких, как холестериновая желчнокаменная болезнь (ЖКБ), одну из стадий которой – холестериноз желчного пузыря – называют “атеросклерозом желчного пузыря”.

На основании вышеизложенного важной научной задачей было уточнение концепции роли Лп(а), как важного генетического маркера риска развития атеросклероза, в патогенезе заболеваний, связанных с нарушениями липидного обмена – ИБС и холестериновой ЖКБ – на основе исследования особенностей количественного уровня Лп(а) в плазме крови с помощью гетероиммунных моноспецифических антисывороток при этих заболеваниях.

Для выполнения поставленной цели в 1983–1996 гг. А.В. Тихоновым были получены гетероиммунные моноспецифические антисыворотки к Лп(а)-липопротеидам плазмы крови человека [6]. В качестве реципиента были выбраны отечественные мини-свиньи селекции Института цитологии и генетики СО РАН. Выбор этих животных определяется тем, что у свиней сердечно-сосудистая система и липидный обмен по многим параметрам сходны с соответствующими показателями у человека. Это приблизило процесс антителообразования к условиям изоиммунизации. Были разработаны схемы иммунизации, определен оптимальный возраст животных и доза антигена,

наиболее эффективные для получения больших количеств гетероиммунных моноспецифических антисывороток в высоком титре.

В качестве антигена использовали фракцию, содержащую смесь частиц Лп(а) и ЛПВП, выделенную из плазмы донорской крови человека с помощью препаративного ультрацентрифугирования в интервале плотности  $d=1,063-1,090$ . Использовались ультрацентрифуги L5-65 BECKMAN и BECKMAN-SPINKO, угловой ротор Ti 45 BECKMAN. Центрифугирование проводили в течение 24 часов при 40 000 об/мин [11, 12]. Иммуные антисыворотки подвергали истощению и очистке. Проводили абсорбцию антисывороток избытком крови Лп(а)-негативного донора и фракцией ЛПНП того же донора. Иммунохимическое исследование проводили методом двойной иммунодиффузии по Ouchterlony O. [17] в микроварианте на предметных стеклах [8] в агаровом геле фирмы "Дифко". Гетероиммунные антисыворотки к Лп(а) плазмы крови прошли иммунологическую проверку и подтвердили свою специфичность (87,5%), чувствительность (82,4%) в качестве диагностического теста в отношении ИБС, т.е. было показано соотношение между реальным наличием или отсутствием заболевания и данными анализа [7]. Титр полученных антисывороток был 1:128–1:256.

Для определения уровня концентрации Лп(а) на основании сравнительного изучения ряда современных методов выявлено, что наиболее перспективным для условий клинических лабораторий и при популяционных обследованиях населения является метод простой радиальной иммунодиффузии (РИД) по Mancini G. et al. [16]. Модифицированный вариант метода проводился на предметных стеклах, залитых гелем агарозы с полимеризованными в нем антителами с последующим замером диаметра диффузии, что позволило сравнительно просто осуществлять расчет уровня концентрации по калибровочной кривой, при построении которой использовали квадрат диаметра преципитата как функцию концентрации антигена. В пределах своей чувствительности простая радиальная иммунодиффузия пригодна для определения любых антигенов при условии наличия соответствующей моноспецифической антисыворотки и чистых или стандартных антигенов для калибровочной системы [4]. Метод РИД технически очень прост, не требует дорогостоящего оборудования, отличается хорошей воспроизводимостью, а также позволяет использовать образцы в весьма небольших объемах [1, 19].

В дальнейшем проводилось изучение особенности полиморфизма в разных популяциях по уровню концентрации Лп(а) с помощью полученных антисывороток. Обследованы представители нескольких этнических групп населения Чукотки и Горного Алтая (491 чел.) в экспедициях 1980–

1992 гг., жители Новосибирска по программе ВОЗ "Моника" (967 мужчин в возрасте 25–64 лет: 129 больных ИБС и 838 практически здоровых).

В обследованных группах уровень концентрации Лп(а) колебался от 0 до 80 мг/дл. Причем нулевая концентрация Лп(а) в популяции жителей Сибири была отмечена у 58% от всех обследованных, в том числе среди лиц без ИБС – 60% и лиц с ИБС – 45%; среди жителей Чукотки – в 53%. У чукчей прибрежных диапазон колебания был 3,5–75,5 мг/дл, что указывает на значительное фенотипическое разнообразие в этой популяции. Среди коренных жителей Чукотки чаще встречались лица с уровнями Лп(а) 15,5 и 18 мг/дл. Средний уровень (медиана) Лп(а) в крови среди обследованных жителей Новосибирска составил 20,6 мг/дл, а у коренных жителей Чукотки – 28 мг/дл. Распределение уровня Лп(а) у них, как и у жителей Новосибирска, было асимметричным со смещением моды влево вариационного ряда и имело форму пирамиды с расширенным основанием. Это указывает на тенденцию организма образовывать и сохранять в здоровом организме в повышенном количестве вариации с более низким уровнем концентрации Лп(а) плазмы крови. Такое распределение характерно для большинства популяций Западной Европы и Америки [15]. У эскимосов и чукчей тундровых распределение Лп(а) было ближе к нормальному.

Модальный класс был отмечен среди лиц без ИБС на уровне 14 мг/дл – 60% всех обследованных, а среди лиц с ИБС – 16,4 мг/дл (63% обследованных). Постмодальный квантиль среди лиц без ИБС составлял 27,5% всех случаев (при среднем уровне 40,9 мг/дл). Среди лиц с ИБС постмодальный класс составил 31% всех обследованных (при среднем уровне 48 мг/дл). Среди лиц с ИБС уровень концентрации Лп(а) плазмы крови 71–75 мг/дл отмечен в 2,8% случаев; 55–65 мг/дл был отмечен у 8,4% больных ИБС, а среди практически здоровых – всего у 1–2 человек. Уровень концентрации Лп(а) плазмы крови более 30 мг/дл был достоверно выше среди больных ИБС во всех обследованных популяциях ( $p<0,001$ ). У практически здоровых чукчей прибрежных он составил 40,4%, а среди больных – 57,1% ( $p<0,001$ ). У эскимосов и тундровых чукчей эти показатели были соответственно 27,5–43% и 36,2–50%.

Из 60% практически здоровых жителей Новосибирска, имевших уровень Лп(а) 14 мг/дл, 73% составляли лица в возрасте 30–34 лет. Среди больных ИБС в этом возрасте в 2 раза реже встречались лица с таким уровнем Лп(а), но значительно чаще такой уровень наблюдался в возрасте 40 лет и старше. В 30 лет группа лиц с уровнем Лп(а) 8 мг/дл составляла 12,5%; 14 мг/дл – 60%, 31 мг/дл – 27,5%. В возрасте 60 лет соотношение было равным 8,0; 29,5 и 62,5%.

Проведенное изучение количественного уровня Лп(а) плазмы крови свидетельствует о том, что уровень концентрации Лп(а) ассоциирован с заболеванием ИБС и может служить патогенетическим маркером заболевания в популяциях жителей Сибири и среди коренных жителей Чукотки (табл. 1). Уровень концентрации Лп(а) от 5 до 18 мг/дл следует считать условной нормой, а уровень 20 мг/дл и выше – границей риска развития ИБС. Метод определения Лп(а) в крови имеет высокую чувствительность и специфичность в отношении ИБС. Среди больных ИБС и лиц с наличием в крови факторов риска этого заболевания 67–93% имели уровень концентрации Лп(а) 14 мг/дл и выше, а в крови лиц без ИБС и наличия факторов ее риска у 52–86% Лп(а) отсутствовал или присутствовал в минимальных концентрациях (5–8,3 мг/дл).

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

Лп(а) является одной из атерогенных форм липопротеидов. Аналогично ЛПНП Лп(а) играет

роль в метаболизме ХС, транспортируя его из кровеносного русла в сосудистую стенку [2]. Уровень ОХС, ХС ЛПНП во всех обследованных популяциях связан с концентрацией Лп(а) плазмы крови: при уровне Лп(а) 30 мг/дл он достоверно выше по сравнению с концентрацией 14 мг/дл, а при низкой (0–5 мг/дл) концентрации Лп(а) – достоверно ниже.

Таким образом, анализ взаимосвязи частоты развития ИБС и уровня концентрации Лп(а) в плазме крови показал, что Лп(а) следует использовать с высокой надежностью в клинической диагностике в качестве одного из прогностических тестов ИБС. При клинических и популяционных обследованиях населения целесообразно проводить определение содержания в плазме крови Лп(а), при этом Лп(а)-позитивных лиц (при концентрации выше 25–30 мг/дл), особенно имеющих отягощенную наследственность в отношении ИБС, следует относить в группу повышенного риска для осуществления за ними тщательного постоянного наблюдения.

В дальнейших исследованиях было проведено изучение особенностей биоразнообразия Лп(а) среди городской популяции Новосибирска с и без ЖКБ у 395 мужчин в возрасте 35–54 лет и у 731 женщины в возрасте 25–64 лет. У мужчин в возрасте 35–54 лет с ЖКБ по сравнению с мужчинами без ЖКБ (табл. 2) обнаружено существенное превышение средних показателей Лп(а) плазмы крови как у Лп(а)-позитивных лиц – уровень Лп(а) > 5 мг/дл ( $32,7 \pm 6,0$  и  $20,7 \pm 0,9$  мг/дл;  $p < 0,05$ ), так и у Лп(а)-негативных – уровень Лп(а) < 5 мг/дл ( $0$  и  $0,1 \pm 0,04$  мг/дл;  $p < 0,01$ ).

Таблица 1

Степень связи наличия Лп(а) и ИБС в обследованных популяциях (30–59 лет)

Группа	n	Наличие			1	2	p	3	4
		Лп(а), мг/дл	ИБС						
			+	—					
Жители Новосибирска	384	30	26	118	0,203	15,8	0,001	66,7	65,8
		0	13	227					
Коренные жители Чукотки	319	30	33	145	0,178	8,77	0,01	71,7	46,9
		0	13	128					
Чукчи прибрежные: мужчины	127	18,8	10	48	0,178	3,84	0,05	76,9	57,9
		0	3	65					
женщины	79	18,8	8	24	0,155	4,13	0,05	72,7	64,7
		0	3	44					
Эскимосы	74	30	6	27	0,165	2,02	0,09	66,7	58,5
		16,4	3	38					

Примечание.  $\frac{a}{b}$ ;  $\frac{c}{d}$ ; 1 – коэффициент связи; 2 – критерий соответствия; 3 – чувствительность, % ( $a/a+c$ ); 4 – специфичность, % ( $d/b+d$ ).

Выявлено существенное повышение частоты встречаемости высоких уровней Лп(а), а также более редкая встречаемость низких уровней Лп(а) плазмы крови у мужчин 35–54 лет с ЖКБ по сравнению с мужчинами без ЖКБ [3]. У обследованных мужчин отмечена значимая прямая корреляция между Лп(а)-позитивными уровнями и ЖКБ, не зависящая от возраста:  $r_{\text{Cramer}}=0,11$ ;  $p<0,05$ . Среди мужчин 35–54 лет в целом при уровне Лп(а) выше 28 мг/дл ЖКБ обнаруживается чаще, чем при Лп(а) $<28$  мг/дл:  $OR=3,13$  (95% CI 1,1–8,9;  $p<0,05$ ). Средние показатели Лп(а) плазмы крови в целом у женщин в возрасте 25–64 лет с ЖКБ составляли  $13,4\pm 1,8$  мг/дл и у женщин без ЖКБ –  $8,7\pm 0,5$  мг/дл ( $p<0,01$ ). У женщин с ЖКБ значительно реже (43,5%) встречались низкие уровни Лп(а) (Лп(а) $<5$  мг/дл) по сравнению с женщинами без ЖКБ (60,1%;  $p<0,01$ ). При анализе корреляции между наличием ЖКБ и уровнями Лп(а) в целом у женщин была установлена значимая прямая зависимость ( $r_{\text{Cramer}}=0,12$ ;  $p<0,01$ ), значимая как при однофакторном логистическом регрессионном анализе ( $OR=1,9$ ; 95% CI 1,2–3,1;  $p<0,05$ ), так и при многофакторном анализе с включением в модель возраста и ИМТ:  $OR=2,1$  (95% CI 1,4–3,7;  $p<0,001$ ). Отмечено, что среди женщин 25–64 лет при уровне Лп(а) в целом выше 24 мг/дл ЖКБ обнаруживается

чаще, чем при Лп(а) $<24$  мг/дл:  $OR=2,0$  (95% CI 1,1–3,7;  $p<0,05$ ).

Несмотря на то что Лп(а) является генетически обусловленным маркером ИБС [6, 14, 22], было отмечено, что наличие или отсутствие определенной ИБС не зависит от уровня Лп(а) плазмы крови ни у мужчин, ни у женщин с ЖКБ.

У Лп(а)-позитивных мужчин с ЖКБ отмечены тенденции к повышению уровней ОХС ( $230,3\pm 12,6$  и  $212,3\pm 3,1$  мг/дл у мужчин с ЖКБ и без ЖКБ соответственно), ХС ЛПНП, ТГ. У Лп(а)-позитивных мужчин с ЖКБ выявлена сильная прямая корреляция между уровнями ОХС и Лп(а) ( $r=+0,86$ ;  $p<0,01$ ). Среди Лп(а)-позитивных женщин с ЖКБ ГХС встречалась в 58,3% случаев, а среди Лп(а)-позитивных женщин без ЖКБ – в 34,2% случаев ( $OR=1,7$ ; 95% CI 1,3–2,3;  $p<0,01$ ). У Лп(а)-позитивных женщин с ЖКБ выявлена значимая прямая корреляция между уровнями Лп(а) и ОХС ( $r=+0,32$ ) и ХС ЛПНП ( $r=+0,30$ ).

В результате проведенных исследований было установлено, что Лп(а) является одной из атерогенных форм липопротеидов. Вариационные ряды распределения уровней Лп(а) у пациентов с ИБС или с ЖКБ смещены вправо по сравнению с таковыми у лиц без этих заболеваний. У пациентов с ИБС или с ЖКБ высокие уровни концентрации Лп(а) ( $>30$  мг/дл) встречаются значительно чаще, а

Таблица 2

## Распределение уровня концентрации Лп(а) плазмы крови у мужчин и у женщин с ЖКБ и без ЖКБ

Уровень Лп(а), мг/дл	Мужчины с ЖКБ (n=19)		Мужчины без ЖКБ (n=376)		Женщины с ЖКБ (n=85)		Женщины без ЖКБ (n=646)	
	Средний уровень, мг/дл	Доля лиц, %	Средний уровень, мг/дл	Доля лиц, %	Средний уровень, мг/дл	Доля лиц, %	Средний уровень, мг/дл	Доля лиц, %
0–5	0	57,6	0,1	59,2	0	43,5	0	60,1
6–10	–	–	8,3	4,3	9,2	2,4	8,3	3,8
11–20	16,4	10,6	15,3	22,3	14,5	32,9	15,0	21,4
21–30	23,6	15,9	26,0	6,4	25,2	8,2	23,9	6,0
31–40	–	–	34,9	4,5	36,0	4,7	34,5	4,8
41–50	47,0	10,6	45,1	2,7	45,3	2,4	44,2	2,5
51–60	–	–	54,1	0,3	55,3	3,5	55,0	0,8
61–70	63,5	5,3	–	–	62,2	1,2	–	–
71–80	–	–	–	–	73,5	1,2	72,9	0,3
81–93	–	–	81	0,3	–	–	87,7	0,3
Мода*	47,0	10,6	13,8	24,7	13,8	43,8	13,8	23,5
Медиана	24,4	–	16,4	–	16,2	–	16,1	–
Лп(а) <sup>а</sup>	–	42,1	–	40,7	–	56,5	–	39,9
Лп(а) <sup>б</sup>	–	57,9	–	59,3	–	43,5	–	60,1

Примечание. \* – мода и медиана рассчитаны для показателей Лп(а)<sup>а</sup>; <sup>а</sup> – Лп(а)<sup>а</sup> соответствует значениям Лп(а) $>5$  мг/дл; <sup>б</sup> – Лп(а) – соответствует значениям Лп(а) $<5$  мг/дл.



низкие уровни (0–5 мг/дл) – реже, чем у лиц без этих заболеваний. Повышенный уровень Лп(а) у обследованных мужчин и женщин ассоциирован как с ИБС, так и с ЖКБ независимо от основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Уровень концентрации Лп(а) плазмы крови достоверно ассоциирован с биохимическими показателями липидного обмена у лиц с ИБС или с ЖКБ. Условной нормой следует считать уровень Лп(а) 5–18 мг/дл; границей риска ИБС является уровень Лп(а) 20 мг/дл, границей риска ЖКБ у мужчин – уровень 28 мг/дл, у женщин – 24 мг/дл.

# TO THE 25-TH ANNIVERSARY OF LP(A) LIPOPROTEIN – THE IHD MARKER STUDY IN NOVOSIBIRSK

A.V. Tikhonov, I.N. Grigorieva

In the present study Lp(a) has been discerned as one of the atherogenic forms of lipo-proteins. The introduced method of quantitative determination of Lp(a) in the blood plasma has a high sensitivity and specificity as IHD diagnostic test system. The increased Lp(a) level associated both with IHD and GSD independently from conventional risk factors of chronic non-infectious diseases in the observed male and female populations. Lp(a) level 5–18 mg/dl is considered to be a conditional norm, the limit of IHD risk is the Lp(a) level 20 mg/dl, risk of GSD for the men – level 28 mg/dl, for the women – 24 mg/dl. for the men – level 28 mg/dl, for the women – 24 mg/dl.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамова И.Ю., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Получение поликлональных антител, специфичных к липопротеиду (а) плазмы крови человека // Иммунология. 1990. № 4. С. 71–72.
2. Ежов В.Т., Кухарчук В.С., Покровский С.П. // Тер. архив. 2001. № 2. С. 28–35.
3. Григорьева И.Н. Липиды, липопротеиды и дополнительные факторы риска желчнокаменной болезни. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2001.
4. Иммунологические методы / Под ред. Фримель Г.: Пер. с нем. М., 1987. 472 с.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб., 1999. 512 с.
6. Тихонов А.В. Атерогенность сывороточного липопротеида(а) и его роль как генетического маркера в диагностике ишемической болезни сердца. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1996.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М., 1998. 352 с.
8. Цветков В.П. Иммуноэлектрофорез и препаративный электрофорез в агаре // Иммунохимический анализ: Сборник. М., 1968. С. 120–142.
9. Berg K. A new serum type system in man: the Lp system // Acta Path. Micro-biol. Scand. 1963. Vol. 59. P. 369–382.
10. Harpel P., Gordon B., Parker T. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein(a) to immobilized fibrinogen and fibrin // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1989. P. 3847–3851.
11. Hatch F.T., Lees R.S. Practical methods for plasma lipoprotein analysis // Adv. Lipid Res. 1968. Vol. 6. P. 68.
12. Havel R.J., Eder H.A., Bragdon J.H. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum // J. Clin. Invest. 1955. Vol. 34. P. 1345–1353.
13. Ilyas Kamboh M., Rewers M. Plasma Apolipoprotein A-I, Apo B, and Lp(a) Concentrations in Normoglycemic Hispanics and Non-Hispanic Whites from the San Luis Valley, Colorado // Am. J. Epidemiol. 1997. Vol. 146. № 12. P. 1011–1018.
14. Kostner G. Is there a physiological role of Lp(a) // In: Scanu A. (Eds.) Lipo-protein(a): 25 years of progress. New York, 1990. P. 180–204.
15. Loscalzo J., Weinfeld M., Fless G. et al. Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation. // Arteriosclerosis. 1990. Vol. 10. P. 240–245.
16. Mancini G., Carbonara A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. 1965. Vol. 2. № 6. P. 235–254.
17. Ouchterlony O. Diffusion-in-gel methods for immunological analysis // Ackroyd J. (Eds.) Immunological methods. London, 1964. P. 54–91.
18. Scanu A. Lipoprotein(a): A genetically determined cardiovascular pathogen in search of a function // J. Lab. Can. Med. 1990. Vol. 1. № 16. P. 142–146.
19. Thompson G. A handbook of hyperlipidaemia // Merck & Co, Inc. London, 1990. P. 255.
20. Utermann G., Menzel H., Kraft H. et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma // J. Clin. Invest. 1987. Vol. 80. P. 458–465.
21. Walton K.W., Valente A.J. A study of the AG-factors in British west midland population // Vox Sanguinis. 1976. Vol. 31. P. 258–264.
22. Yamamoto A., Horibe H., Goto Y. Analysis of serum lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women // Atherosclerosis. 1999. Vol. 143 (1). P. 55–73.