ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ
КОМИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

КАНЕВА АНАСТАСИЯ МИХАЙЛОВНА

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ЧЕЛОВЕКА

03.03.01 – физиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Е.Р. Бойко

Сыктывкар – 2017

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ . . . . . 4
ГЛАВА 1. Обзор литературы . . . . . 13
1.1 Липиды и липопротеины плазмы крови человека . . . . . 13
1.2 Аполипопротеины: структура, свойства, клиническая значимость . . . . . 24
1.3 Содержание аполипопротеина-Е в липопротеинах разной плотности . . . . . 31
1.4 Метаболические взаимоотношения между липопротеинами в плазме крови человека . . . . . 35
1.5 Нарушения липидного обмена, атеросклероз и его клинические проявления . . . . . 39
1.6 Индексы липидного обмена: информативность и клиническое значение при оценке атерогенности липидного профиля крови . . . . . 42
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования . . . . . 52
2.1 Объекты исследования . . . . . 52
2.2 Методы исследования . . . . . 53
2.3 Статистическая обработка полученных результатов . . . . . 56
ГЛАВА 3. Результаты исследования . . . . . 58
3.1 Общая характеристика липидного профиля плазмы обследованных мужчин . . . . . 58
3.2 Показатели липидного обмена у мужчин с нормолипидемией . . . . . 63
3.3 Низкое содержание аполипопротеина-Е как фактор риска повышения соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI у здоровых мужчин с нормолипидемией . . . . . 67
3.4 Соотношение холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В как маркер размера частиц липопротеинов низкой плотности . . . . . 71
3.5 Диапазон варьирования значений атерогенного индекса (ATH index) у мужчин при нормолипидемии . . . . . 76

3.6 Частота встречаемости отклонений индексов липидного обмена от референсных значений в группах лиц с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией . . . . . 81
3.7 Содержание аполипопротеина-Е в липопротеинах высокой плотности у мужчин . . . . . 84
3.8 Сравнительный анализ состояния липидного обмена у здоровых лиц и пациентов с сенсоневральной тугоухостью . . . . . 87
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов . . . . . 93
4.1 Особенности атерогенных нарушений липидного профиля крови при гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии . . . . . 93
4.2 Соотношение аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI как потенциальный маркер атерогенности липидного профиля . . . . . 100
4.3 Использование соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В, содержащемуся в липопротеинах низкой плотности, в общей оценке атерогенности липидного профиля . . . . . 106
4.4 Распределение аполипопротеина-Е между липопротеинами разной плотности у здоровых мужчин . . . . . 112
4.5 Индексы липидного обмена как маркеры риска развития сенсоневральной тугоухости . . . . . 114
ВЫВОДЫ . . . . . 120
Практические рекомендации . . . . . 123
Список сокращений . . . . . 124
Список литературы . . . . . 125

# ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Липидный обмен – это сложный процесс, включающий поступление, переваривание и всасывание липидов, биосинтез специфических липидов, их расщепление и выведение конечных продуктов (Harlapur, Shimbo, 2013). Любое нарушение одного из этапов этого процесса приводит к тем или иным расстройствам в обмене липидов, которые проявляются качественными и количественными изменениями липидного состава крови. В свою очередь, нарушения липидного обмена (дислипидемии) играют ведущую роль в патогенезе атеросклероза (Климов, Никульчева, 1999; Yusuf et al., 2004; Кухарчук, 2005). Особую группу с высоким риском нарушений липидного обмена представляют жители Севера. Проживание на Севере сопровождается существенными перестройками физиологических функций в организме человека вследствие адаптации к дискомфортным природно-климатическим условиям. У жителей Севера происходит перестройка энергетического обмена, которая сопровождается повышением роли липидов в энергообеспечении адаптационных процессов. Усиление липидного обмена у северян находит свое отражение в изменении липидного спектра крови, и важно, чтобы эти изменения не приобретали атерогенного характера (Панин, 1978; Агаджанян, 1980; Казначеев, 1980; Бойко, 1994, 2005; Бичкаева, 2008).

Традиционно для оценки липидного обмена используются такие показатели как содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (Kannel et al., 1971; Карпов, Дудко, 1998; Бочков и др., 2004). Однако в последнее время исследования установили, что эти показатели липидного обмена не в полной мере отражают проатерогенный потенциал крови (Walldius et al., 2004; Sniderman et al., 2006; Johansson, Schmidt, 2009). Описаны случаи развития атеросклероза у людей с нормальным уровнем холестерина (Genest et al., 1992; Haidari et al., 2001; Shukla et al., 2005; Noël, 2007; Ma et al., 2014). Также известно, что применение липид-снижающей терапии у

лиц с сердечно-сосудистой патологией в ряде случаев не приводит к положительным результатам (Superko, 1996; van Lennep et al., 2000; Choi et al., 2010). По данным литературы, определение содержания общего холестерина и триглицеридов способствуют выявлению только 50% нарушений липидного обмена (Плющ, Самсонова, 2012). В связи с этим для повышения клинической информативности показателей липидного обмена исследователями было предложено использовать различные расчетные индексы (Castelli et al, 1986; Millán et al., 2009; Walldius, 2012). Большинство из известных индексов отражают соотношение основных классов липидов в плазме крови, другие являются суррогатными маркерами размера частиц липопротеинов.

Самым простым индексом липидного обмена и широко используемым в повседневной клинической практике является коэффициент атерогенности, предложенный академиком А.Н. Климовым (1977). Коэффициент атерогенности рассчитывается на основании двух показателей – общего холестерина и ХС-ЛПВП и отражает соотношение атерогенных и антиатерогенных липопротеинов в плазме крови. Но в последние годы результаты ряда исследований свидетельствуют, что содержание ХС-ЛПВП не всегда корректно отражает функциональные свойства липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и количество циркулирующих частиц ЛПВП, которое является более объективным показателем антиатерогенного действия этой фракции липопротеинов, чем общее содержание в ней холестерина (Cromwell, 2007; Genest, 2008). Кроме того, при определенных условиях ЛПВП могут становиться дисфункциональными и проатерогенными (Zheng et al., 2004; Kontush, Chapman, 2006; Ansell et al., 2007). Все это несколько снижает диагностическое и прогностическое значение коэффициента атерогенности.

Существенную роль в инициации и развитии атеросклеротического процесса также играет качественный состав липопротеинов. Каждый класс липопротеинов является гетерогенным и содержит частицы, различающиеся по физико-химическим характеристикам и функциональным свойствам (Климов, Никульчева, 1999). Например, во фракции липопротеинов низкой плотности

(ЛПНП) наиболее высоким атерогенным потенциалом обладают так называемые маленькие, плотные частицы этих липопротеинов (Yoshino et al., 2002; Berneis, Krauss, 2002; Packard, 2003; Mikhailidis et al., 2011; Rizzo, Mikhailidis, 2011). Между тем, оценка содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при преобладании в крови маленьких, плотных частиц ЛПНП приводит к существенной недооценке общего количества этих липопротеинов (Srinivasan, Berenson, 1995; Sniderman et al., 1997; Sniderman, Kiss, 2007). Поэтому неоднородность липопротеинов обусловливает необходимость проводить не только количественную, но и качественную оценку липидного профиля крови. Существующие методы определения субфракций липопротеинов достаточно трудоемки и длительны по времени, в связи с этим они практически не используются в клинической практике. Более простым и доступным способом оценки качественного состава липопротеинов является использование индексов липидного обмена, являющихся суррогатными маркерами размера частиц липопротеинов. К таким индексам относятся, прежде всего, соотношение ХС-ЛПНП/аполипопротеин (апо) В (Tani et al., 2011) и атерогенный индекс плазмы (AIP) (Dobiasova, Frohlich, 2001).

**Степень ее разработанности.** В настоящее время наиболее информативным и точным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний считается соотношение апоВ/апоА-I. Высокое прогностическое значение соотношения апоВ/апоА-I показано во многих клинических и эпидемиологических исследованиях (Walldius et al., 2001; Yusuf et al., 2004; Sniderman et al., 2006; Schmidt et al., 2006; McQueen et al., 2008; Millan et al., 2009; Carnevale Schianca et al., 2011). В России в клинических лабораториях государственных лечебных учреждений определение содержания апоА-I и апоВ проводится редко. Связано это с высокой стоимостью анализа аполипопротеинов и со сложностью интерпретации клинической значимости полученных результатов.

В мировой практике индексы липидного обмена широко используются в клинических исследованиях для характеристики изменений липидного профиля при различной патологии и мониторинге результатов гиполипидемической и

гормон-заместительной терапии, а также в проспективных эпидемиологических исследованиях с целью выявления прогностических факторов развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (Iribarren et al., 1996; Wagner et al., 2002; Yusuf et al., 2004; Jungner et al., 2006; Onat et al., 2010; Choi et al., 2010; Walldius, 2012; Kucera et al., 2014; Niroumand et al., 2015).

В то же время, роль интегральных индексов в оценке липидного обмена у здоровых людей при нормолипидемии практически не изучена. Не определены диапазоны варьирования индексов липидного обмена и функциональные взаимосвязи между ними у здоровых лиц с нормолипидемией. Между тем, отклонение индексов липидного обмена от референсных значений при нормолипидемии можно рассматривать в качестве ранних индикаторов метаболических перестроек в организме человека, развивающихся на фоне изменения функционирования регулирующих систем, но не реализовавшихся еще клиническими проявлениями.

Для оценки прогностической значимости индексов липидного обмена в качестве модели выбраны пациенты с идиопатической формой хронической сенсоневральной тугоухости. В отличие от других полиэтиологических заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инсульт и др.), одним из факторов развития которых считаются нарушения липидного обмена, сенсоневральная тугоухость является болезнью, позволяющей точно верифицировать причину ее возникновения. Сбор анамнеза и полное аудиологическое обследование (аудиометрия, импедансометрия, тимпанометрия и др.) пациентов обеспечивают исключение всех возможных причин развития сенсоневральной тугоухости, кроме сосудистого фактора.

В связи с этим были поставлены цель и задачи настоящего исследования:

**Цель исследования** – определить информативность интегральных индексов при оценке атерогенности липидного профиля крови человека.

**Задачи исследования:**

1) Провести комплексное исследование липидного состава плазмы крови здоровых мужчин с нормолипидемией.

2) Установить диапазон варьирования значений соотношения апоВ/апоА-I у здоровых мужчин при нормолипидемии и определить взаимосвязи этого соотношения с другими показателями липидного обмена.

3) Сравнить информативность значений соотношений ХС-ЛПНП/апоВ и ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП как маркеров размера частиц ЛПНП у здоровых мужчин при нормолипидемии.

4) Установить зависимость размера частиц ЛПНП от показателей липидного обмена у здоровых мужчин при нормолипидемии.

5) Определить диапазон варьирования и референсный порог для атерогенного индекса (ATH index) у здоровых мужчин при нормолипидемии.

6) Оценить характер отклонения индексов липидного обмена от референсных значений при гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

7) Определить особенности липидного профиля крови у пациентов с сенсоневральной тугоухостью и оценить прогностическую значимость показателей липидного обмена в отношении риска развития этого заболевания.

8) Изучить количественное распределение апоЕ между отдельными классами липопротеинов у здоровых мужчин.

**Научная новизна исследования.** Впервые у здоровых мужчин с нормолипидемией определены диапазоны варьирования значений соотношений апоВ/апоА-I, ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП и атерогенного индекса (ATH index). Установлено, что неблагоприятные значения соотношений апоВ/апоА-I (выше 0,9) и ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП (ниже 1,2) чаще выявляются на фоне низкого содержания апоЕ. Выявлена зависимость количественного распределения апоЕ между отдельными классами липопротеинов от общей концентрации апобелка в плазме крови. Показана предпочтительность использования значений соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП вместо ХС-ЛПНП/апоВ при оценке размера частиц ЛПНП у здоровых лиц при нормолипидемии. Впервые определен верхний порог референсного диапазона для атерогенного индекса (ATH index) у здоровых мужчин с нормолипидемией. Установлена необходимость использования интегральных индексов липидного обмена при оценке атерогенности липидного

профиля крови у пациентов с сенсоневральной тугоухостью и прогнозировании риска развития этой патологии.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Полученные результаты, дополняющие современное представление о функциональных взаимосвязях между показателями липидного обмена у человека, имеют важное научно-практическое значение для физиологии и клинической липидологии. Установлено, что использование интегральных индексов обеспечивает более углубленную оценку липидного профиля крови. Это, в свою очередь, способствует более тщательному контролю за состоянием липидного обмена, своевременному выявлению его нарушений для предупреждения развития атеросклероза. На основании полученных результатов можно заключить, что высокий уровень триглицеридов и низкое содержание апоЕ являются факторами риска повышения атерогенности липидного профиля. Эти данные следует учитывать при проведении скрининговых исследований и диспансеризации населения с целью выявления лиц с повышенным риском развития атеросклероза. В работе обоснована целесообразность определения показателей аполипопротеинового профиля у пациентов с сенсоневральной тугоухостью для расчета интегральных индексов липидного обмена, обладающих высокой диагностической информативностью. Установленный референсный диапазон для атерогенного индекса (ATH index) и уточняющая информация по использованию ХС-ЛПНП/апоВ в качестве маркера размера частиц ЛПНП могут служить основой для разработки принципов и критериев клинической оценки и прогнозирования рисков повышения атерогенности липидного профиля крови.

Настоящее исследование выполнено в рамках Комплексной программы фундаментальных исследований УрО РАН на 2015-2017 годы – Проект 15-3-4-19 «Функциональное значение аполипопротеинов в липидном обмене у человека на Севере» (№ ГР АААА-А15-115112610092-7, 2015-2017 гг.). Исследование поддержано грантом молодых ученых и аспирантов УрО РАН «Роль нарушений липидного обмена в развитии тугоухости у лиц, подвергающихся воздействию производственного шума» (2009 г.); хоздоговорной работой «Разработка системы

мероприятий по повышению показателей здоровья, снижению заболеваемости и профилактики социально значимых заболеваний у лиц, работающих в шумных условиях на предприятиях заказчика ОАО Монди Сыктывкарский ЛПК» (2007-2010 гг.); совместным проектом по конкурсным программам УрО РАН «Жирные кислоты и здоровье человека. Подходы к решению возникших проблем» (проект 12-С-4-1021, совместно с Тихоокеанским институтом биоорганической химии ДВО РАН, 2012-2014 гг.). В 2015 году за цикл работ на тему «Функциональное значение аполипопротеинов в липидном обмене у человека на Севере», опубликованных по результатам исследований, получен почетный диплом имени академика В.Н. Черниговского.

**Методология и методы исследования.** Методологическим подходом в решении поставленных задач явилось комплексное изучение липидного профиля крови обследуемых лиц в рамках одномоментного (поперечного) исследования и исследования случай-контроль. Работа выполнена с использованием лабораторных, инструментальных, аналитических и статистических методов.

**Положения, выносимые на защиту:**

1) Изменения аполипопротеинового профиля и отклонение интегральных показателей липидного обмена от референсных значений могут наблюдаться у здоровых мужчин с нормолипидемией.

2) Низкое содержание апоЕ в плазме крови является фактором риска повышения атерогенности липидного профиля, которое, в первую очередь, проявляется в увеличении значений соотношения апоВ/апоА-I и снижении размеров частиц ЛПНП.

3) Общая концентрация апоЕ в плазме крови предопределяет количественное распределение апобелка между отдельными классами липопротеинов.

4) Нарушение слуховой функции у пациентов с сенсоневральной тугоухостью связано с изменением липидного состава крови, которое проявляется в изменении уровней апоА-I и апоВ и повышении значений соотношения

апоВ/апоА-I, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index).

**Внедрение.** Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе при чтении курса лекций по биохимии на кафедре биохимии и медицины катастроф медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина» (акт внедрения от 12.05.2017) и внедрены в клиническую практику лечебно-профилактического объединения ОАО «Монди Сыктывкарский ЛПК» (акт внедрения от 15.05.2017).

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность результатов исследования подтверждается объемом фактического материала и использованием современных методов статистической обработки данных. Результаты работы представлены на VIII-XI Всероссийских молодежных научных конференциях Института физиологии Коми НЦ УрО РАН «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике» (Сыктывкар, 2009-2012); на V Всероссийском симпозиуме с международным участием «Проблемы адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера» (Сыктывкар, 2010); на Всероссийской научной конференции «Биологические и медицинские аспекты экологии человека» (Сыктывкар, 2014); на Международной научно-практической конференции «Новая наука: от идеи к результату» (Сургут, 2016); на Всероссийской научной конференции с заочным участием, посвященной 85-летию факультета естественнонаучного образования Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева «Физиология человека» (Чебоксары, 2016).

Апробация диссертации состоялась 11.05.2017 г. (протокол № 7) на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук.

**Личное участие автора в получении результатов**. Автором самостоятельно сформулирована проблема, поставлены цель и задачи научного исследования. Проведены статистическая обработка, анализ, обобщение и интерпретация полученных результатов. Подготовлены тексты научных публикаций, диссертации и автореферата.

По материалам диссертации опубликовано 23 научные работы, из них 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и 5 статей в иностранных журналах, входящих в наукометрическую базу Web of Science.

**Легитимность исследования.** Протоколы исследований одобрены независимым локальным комитетом по биоэтике Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследования), выводов и списка литературы. Библиография включает 60 отечественных и 325 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 17 рисунками.

# ГЛАВА 1. Обзор литературы

## 1.1 Липиды и липопротеины плазмы крови человека

Липиды – разнообразные по химическому строению вещества, проявляющие ряд общих физических, физико-химических и биологических свойств. Роль липидов в организме весьма разнообразна. Одни их них служат формой депонирования и транспорта веществ, при распаде которых высвобождается большое количество энергии, другие представляют собой важнейшие структурные компоненты клеточных мембран. Липиды участвуют в передаче нервных импульсов в синаптических структурах, процессах терморегуляции, предохранении жизненно важных органов от механических воздействий, в создании эластичности кожных покровов, защите их от избыточного удаления влаги. Некоторые из липидов являются биологически активными веществами, обладающими свойствами модуляторов гормонального влияния. Также липиды способствуют всасыванию жирорастворимых витаминов, выступают в роли антиокислителей во многих регулирующих процессах свободнорадикального окисления физиологически важных соединений, обусловливают проницаемость клеточных мембран по отношению к ионам и органическим соединениям, служат предшественниками ряда стероидов. Роль липидов в физиологических процессах и в развитии патологических состояний наряду с другими факторами зависит от уровня их содержания, качественного состава, характера композиции с белками в плазме (Никитин и др., 1985; Березов, Коровкин, 1990; Климов, Никульчева, 1999; Камышников, 2004; Бичкаева, 2008; Марри и др., 2009).

Основными липидами, находящимися в крови человека, являются неэтерифицированные жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды, свободный и этерифицированный холестерин (Никитин и др. 1985; Карпов,

Дудко, 1998). Суммарное содержание всех перечисленных липидов (общие липиды) в плазме крови взрослых здоровых людей колеблется в пределах 4–8 г/л (Климов, Никульчева, 1999).

Концентрации основных липидов плазмы крови человека приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Содержание липидов в плазме крови взрослых здоровых людей (Коневалова и др., 2009)

| Название липида | Содержание г/л и ммоль/л | |
|---|---|---|
| Неэтерифицированные жирные кислоты | 0,08 – 0,2 | 0,28 – 0,71 |
| Триглицериды | 0,5 – 1,9 | 0,56 – 2,15 |
| Фосфолипиды | 1,1 – 2,75 | 1,41 – 3,62 |
| Холестерин общий | 1,5 – 2,5 | 3,9 – 6,5 |
| Холестерин неэтерифицированный | 0,5 – 0,8 | 1,3 – 2,1 |
| Холестерин этерифицированный | 1,0 – 1,7 | 2,6 – 4,4 |

Практически все липиды крови можно рассматривать как составные молекулы, основным компонентом которых является жирная кислота, исключением является только неэтерифицированный холестерин (Титов, 1998).

Жирные кислоты – это алифатические карбоновые кислоты, число атомов углерода в них может достигать 22-24. У человека жирные кислоты имеют четное число атомов углерода, что обусловлено особенностями их синтеза. Жирные кислоты, как правило, имеют неразветвленную углеродную цепь. Они подразделяются на насыщенные жирные кислоты, не имеющие в своей структуре кратных углерод-углеродных связей, и ненасыщенные – имеющие в своей структуре двойные углерод-углеродные связи. По количеству двойных связей жирные кислоты подразделяются на мононенасыщенные (1 двойная связь) и полиненасыщенные жирные кислоты (2 и более двойных связей) (Березов, Коровкин, 1990; Титов, Лисицын, 2006; Марри и др., 2009).

Жирные кислоты поступают с пищей и синтезируются в организме из продуктов распада углеводов (Нестеров, 2007; van der Vusse, 2009), часть из них постоянно образуется в результате гидролиза триглицеридов в жировой ткани (Young, Zechner, 2013). Жирные кислоты в организме выполняют ряд функций. Насыщенные кислоты и мононенасыщенная олеиновая кислота, окисляясь в митохондриях, поставляют клетке основное количество АТФ (Титов, 1998). В состоянии основного обмена окисление жирных кислот происходит в миокарде, печени и диафрагме, а во время физической нагрузки в скелетной мускулатуре (Нестеров, 2007). Полиненасыщенные жирные кислоты выполняют структурную функцию, определяют специфичность клеточных мембран высокодифференцированных клеток и являются предшественниками синтеза эйкозаноидов (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены) (Титов, 1998; Connor, 2000).

Жирные кислоты являются гидрофобными соединениями, поэтому для транспорта в кровяном русле для них необходимы переносчики. Неэтерифицированные жирные кислоты переносятся кровью в виде комплексов с альбумином (van der Vusse, 2009). Содержание свободных жирных кислот в крови человека невелико (менее 5%). Основная часть жирных кислот (около 95%) в плазме крови находится в этерифицированной форме: в составе моно-, ди- и триглицеридов примерно 45%, фосфолипидов – 35% и эфиров холестерина – 15% (Марри и др., 2009).

Глицериды представляют собой сложные эфиры глицерина и жирных кислот. Моно- и диглицериды являются промежуточными продуктами и в плазме крови человека содержатся в сравнительно небольшом количестве. Большая часть глицеридов плазме крови представлена триглицеридами (Березов, Коровкин, 1990; Марри и др., 2009). Триглицериды поступают в организм с едой (экзогенные триглицериды) и синтезируются в организме (эндогенные триглицериды) (Латфуллин, 2015). Они являются важнейшим источником энергии как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда. Функция триглицеридов как пластического материала заключается в их способности аккумулироваться в

жировых депо. В состав триглицеридов входят насыщенные и ненасыщенные кислоты (Кузин, 2003). Согласно данным литературы в триглицеридах преобладают олеиновая (37,7 моль%), пальмитиновая (29,5 моль%) и линоленовая (15,0 моль%) кислоты. Миристиновая, пальмитоолеиновая и стеариновая кислоты в триглицеридах представлены в равных пропорциях (около 5,0 моль%) (Hodson et al., 2008). Представленные выше данные о среднем содержании жирных кислот в триглицеридах приведены в обзоре, в котором проанализированы результаты пяти исследований. Между тем, следует отметить, что состав жирных кислот в триглицеридах в значительной мере зависит от потребляемой пищи (Durrington et al., 1977; Карпов, Дудко, 1998; Hodson et al., 2008).

Жирные кислоты, входящие в состав триглицеридов, определяют их физико-химические свойства, в том числе и скорость гидролиза триглицеридов (Березов, Коровкин, 1990). С наибольшей скоростью гидролизуются триглицериды, в состав которых входит олеиновая кислота. С низкой скоростью осуществляется гидролиз триглицеридов с пальмитиновой кислотой (Титов, 2005).

Фосфолипиды – разнообразная группа липидов, содержащих в своем составе остаток фосфорной кислоты (Бочков и др., 2004; Камышников, 2004). Их синтез происходит почти во всех тканях, но главным источником фосфолипидов плазмы служит печень (Карпов, Дудко, 1998). Фосфолипиды делят на глицерофосфолипиды, основу которых составляет трехатомный спирт глицерол, и сфингофосфолипиды – производные аминоспирта сфингозина. Глицерофосфолипиды представляют собой молекулы, в которых две жирные кислоты связаны сложноэфирной связью с глицеролом в первой и второй позициях; в третьей позиции находится остаток фосфорной кислоты, к которому, в свою очередь, могут быть присоединены различные заместители, чаще всего аминоспирты. В сфингофосфолипидах жирная кислота связана со сфингозином через аминогруппу (Березов, Коровкин, 1990). Основными фосфолипидами плазмы крови являются фосфотидилхолин и сфингомиелин (Карпов, Дудко, 1998). Состав жирных кислот в общих фосфолипидах плазмы крови приводится

во многих эпидемиологических исследованиях. По литературным данным, в общем пуле фосфолипидов плазмы крови превалируют пальмитиновая и линолевая кислоты, содержание которых составляет 31,2 моль% и 21,9 моль% соответственно. В несколько меньших количествах обнаруживаются стеариновая (14,3 моль%), олеиновая (10,1 моль%) и арахидоновая (8,3 моль%) кислоты. Содержание длинноцепочечных полиненасыщенных кислот в общих фосфолипидах плазмы крови может составлять от 0,1 до 6,0 моль% (Hodson et al., 2008). Фосфолипиды являются основными структурными компонентами всех клеточных мембран и внешнего слоя липопротеиновых частиц. В липопротеинах фосфолипиды поддерживают в растворенном состоянии неполярные липиды, такие как триглицериды и эфиры холестерина (Карпов, Дудко, 1998).

Холестерин является одноатомным вторичным спиртом и может находиться в неэтерифицированной форме и форме эфира (Титов, 2005; Hodson et al., 2008). Свободный холестерин является компонентом всех клеточных мембран и той основной формой, в которой он присутствует в большинстве тканей. Исключение представляют кора надпочечников, плазма и атероматозные бляшки, где преобладают эфиры холестерина (Карпов, Дудко, 1998). Этерифицируется холестерин одной жирной кислотой (Титов, 2005). В плазме крови человека 70-80% общего холестерина представлено его эфирами. В эфирах холестерина преобладают полиненасыщенные жирные кислоты. Более половины (52,0 моль%) холестерина этерифицировано линолевой кислотой (Hodson et al., 2008). Этерификация холестерина насыщенными жирными кислотами у человека, как правило, не происходит, поскольку нет ферментов, которые могли бы их гидролизовать (Титов, 2005). Большинство тканей обладает способностью к синтезу холестерина, но в норме практически весь холестерин синтезируется в печени и дистальной части тонкого кишечника (Карпов, Дудко, 1998). С пищей в организм поступает 20-30% холестерина. При этом существуют реципрокные отношения между холестерином, поступающим с пищей, и синтезируемым в организме. Холестерин выполняет важные биохимические функции в организме человека. Он необходим для синтеза стероидных и половых гормонов,

образования желчи. Холестерин входит в состав всех клеточных мембран организма, обеспечивая их стабильность и защищая внутриклеточные структуры от разрушительного действия свободных кислородных радикалов, которые образуются при обмене веществ и под влиянием внешних факторов (Бочков и др., 2004; Кухарчук, 2005; Нестеров, 2007; Gumí-Audenis et al., 2016). Также холестерин необходим для нормальной работы головного мозга и иммунной системы (Molnár et al., 2012; Anchisi et al., 2013; Lim et al., 2016).

Все перечисленные выше липиды являются гидрофобными соединениями, нерастворимыми в воде, поэтому в плазме крови они, за исключением свободных жирных кислот, находятся в составе макромолекулярных комплексов, называемых липопротеинами (Климов, Никульчева, 1999; Ганда, 1999). Липопротеины – это высокомолекулярные водорастворимые частицы, представляющие собой образованные слабыми, нековалентными связями комплексы белков и липидов, в которых полярные липиды (фосфолипиды, свободный холестерин) и белки составляют поверхностный гидрофильный мономолекулярный слой, окружающий и защищающий внутреннюю гидрофобную фазу (состоящую в основном из этерифицированного холестерина и триглицеридов) от воды (Климов, Никульчева, 1999; Камышников, 2004; Аронов и др., 2009; Dominiczak, Caslake, 2011). Липопротеины имеют сферическую форму и варьируют в размерах от 5 до 1200 нм. Размеры частиц определяются величиной гидрофобного ядра, в то время как поверхностный слой имеет постоянную толщину, близкую 2,2 нм (Коневалова и др., 2009). Липопротеины отличатся по размеру, удельному весу (плотности), подвижности при электрофорезе, содержанию холестерина и триглицеридов и составу аполипопротеинов (Mahley et al., 1984). Современная классификация липопротеинов основана на их плотности (которую оценивают путем ультрацентрифугирования) и подвижности при электрофорезе (Карпов, Дудко, 1998). Выделяют пять основных классов липопротеинов: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП и ЛПВП (Камышников, 2004; Пупкова, 2006; Аронов и др., 2009). Размеры

липопротеиновых частиц находятся в обратной зависимости от их плотности: чем крупнее частица, тем меньше ее плотность, и наоборот. В свою очередь, плотность липопротеиновой частицы определяется отношением аполипопротеины/липиды: чем больше это отношение, тем выше плотность. (Климов, Никульчева, 1999; Ганда, 1999).

Физико-химические характеристики липопротеинов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Биохимическая характеристика липопротеинов человека (Ганда, 1999)

| Свойства | Хиломикроны | ЛПОНП | ЛППП | ЛПНП | ЛПВП |
|---|---|---|---|---|---|
| Размер частиц, нм | 75-1200 | 40-70 | 25-35 | 22-28 | 5-12 |
| Плотность, г/см$^3$ | <0,95 | 0,95-1,006 | 1,006-1,019 | 1,019-1,063 | 1,063-1,210 |
| Подвижность при электрофорезе в агарозном геле | Остаются на старте | Пре-бета | Медленная пре-бета | Бета | Альфа |
| Состав, % | | | | | |
| Холестерин | 3-7 | 20-30 | 30-50 | 51-58 | 18-25 |
| Триглицериды | 80-95 | 50-65 | 30-40 | 4-10 | 3-7 |
| Фосфолипиды | 3-6 | 15-20 | 20-25 | 18-24 | 24-32 |
| Белок | 1-2 | 6-10 | 10-15 | 18-22 | 45-55 |
| Аполипопротеины | B48, AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E | B100, CI, CII, CIII, E | B100, E | B100 | AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E |
| Место образования или источник | Тонкая кишка, липиды пищи | Печень, тонкая кишка | ЛПОНП | ЛПОНП, ЛППП | Печень, тонкая кишка |
| Атерогенность | Не доказана | Не доказана | Весьма вероятна | Доказана | Антиатероген-ные вещества |

Хиломикроны являются основной транспортной формой экзогенных жирных кислот, триглицеридов и холестерина (Ганда, 1999; Mahley et al., 1984). Это наиболее крупные и наиболее легкие липопротеиновые частицы. Их плотность составляет 0,95 г/мл, и они почти полностью (на 80-95%) состоят из триглицеридов (Аронов и др., 2009; Крюков и др., 2010). Они синтезируются в эпителиальных клетках слизистой тонкого кишечника, поступают в лимфатические сосуды и через грудной лимфатический проток попадают в большой круг кровообращения (Ганда, 1999; Крюков и др., 2010). Хиломикроны содержат апоВ-48, апоС и несколько подтипов апоА. Сами хиломикроны не обладают атерогенными свойствами, но их ремнанты, по-видимому, могут быть атерогенны (Ганда, 1999). Хиломикроны быстро метаболизируются, поэтому плазма крови здоровых людей, при взятии крови натощак, не содержит хиломикронов (Кузин и др., 2003).

ЛПОНП образуются главным образом в печени и являются основной транспортной формой эндогенных триглицеридов (Ганда, 1999; Панин, 2006). Время образования частиц ЛПОНП составляет приблизительно 40 минут (Bostrom et al., 1986). Их плотность варьирует от 0,95 до 1,006 г/мл (Аронов и др., 2009). ЛПОНП содержат около 55% триглицеридов, 19% холестерина и 8% белка (Крюков и др., 2010). Основными структурно-функциональными белками ЛПОНП являются апоВ-100, апоЕ и апоС (Аронов и др., 2009). ЛПОНП отличаются большой гетерогенностью как по размерам частиц, так и по составу и физико-химическим свойствам. Размер частиц ЛПОНП влияет на конформационное состояние апоВ и апоЕ, что определяет их субстратное сродство к липолитическим ферментам и степень взаимодействия со специфическими рецепторами клеточных мембран (Havel, 1984; Климов, Никульчева, 1999). Роль ЛПОНП в патогенезе атеросклероза точно не установлена, но известно, что его развитие ускоряется при сахарном диабете и болезнях почек на фоне повышенной концентрации ЛПОНП (Ганда, 1999). В клинической биохимии уровень липопротеинов в плазме крови оценивают по содержанию в них холестерина (Климов, 2007). Концентрацию холестерина

ЛПОНП определяют расчетным путем по формуле Фридвальда (Friedewald et al., 1972), основываясь на двух допущениях: 1) большая часть триглицеридов плазмы находится в ЛПОНП; 2) весовое отношение триглицеридов к холестерину в ЛПОНП равно 5:1.

ЛППП образуются в капиллярах скелетных мышц, миокарда и жировой ткани в результате расщепления ЛПОНП под действием липопротеинлипазы (Ганда, 1999). Иными словами, ЛППП представляют собой ремнанты ЛПОНП, которые содержат большее количество холестерина (Карпов, Дудко, 1998). Плотность ЛППП составляет 1,006-1,019 г/мл. ЛППП содержат апоВ-100 и апоЕ. Повышенная концентрация в крови ЛППП проявляется гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией (Аронов и др., 2009). ЛППП характеризуются коротким временем жизни в крови, так как в норме быстро поглощаются рецепторным путем печенью или превращаются в еще более мелкие ЛПНП под действием печеночной триглицеридлипазы (Кузин и др., 2003; Латфуллин, 2015).

ЛПНП являются конечными продуктами расщепления ЛПОНП и считаются самыми атерогенными липопротеинами (Mahley et al., 1984; Havel, 1984; Ганда, 1999). Их удельная плотность составляет 1,019-1,063 г/мл (Аронов и др., 2009). ЛПНП представляют собой более гомогенный класс липопротеинов по сравнению с ЛПОНП (Климов, Никульчева, 1999). Существует несколько классификаций ЛПНП, отражающих их гетерогенность по различным признакам. Одна из них предусматривает деление ЛПНП на три подфракции в соответствии с их плотностью: легкие (1,018-1,029 г/мл), промежуточные (1,030-1,039 г/мл) и плотные (1,040-1,065 г/мл) (Goulinet, Chapman, 1977). Установлено, что маленькие, плотные ЛПНП обладают высокой атерогенностью. Они отличаются тем, что дольше циркулируют в кровотоке, имеют повышенный отрицательный заряд, более подвержены окислению и слабее взаимодействуют с апоВ,Е-рецепторами (Bjornheded et al., 1996; Yoshino et al., 2002; Berneis, Krauss, 2002; Packard, 2003; Mikhailidis et al., 2011; Rizzo, Mikhailidis, 2011). ЛПНП содержат около 6% триглицеридов, 50% холестерина и 22% белка (Крюков и др., 2010). В их составе содержится примерно две трети всего холестерина плазмы (Нестеров,

2007). В отличие от других липопротеинов, ЛПНП содержат только один аполипопротеин – апоВ-100 (Havel., 1984). Избыток ЛПНП – один из главных факторов риска атеросклероза (Anderson et al., 1987; Климов, Никульчева, 1999). Раньше определение концентрации ХС-ЛПНП в крови являлось дорогостоящей и трудоемкой процедурой. Сейчас, благодаря появлению нового поколения диагностических наборов, определение содержания ХС-ЛПНП не представляет трудностей. Однако традиционно так сложилось, что и в клинической практике, и в исследовательских работах более часто концентрацию ХС-ЛПНП рассчитывают по формуле Фридвальда (Friedewald et al., 1972).

ЛПВП синтезируются в печени и кишечнике и содержат эфиры холестерина и фосфолипиды (Mahley et al., 1984; Ганда, 1999). Их плотность находится в пределах 1,063-1,210 г/л (Аронов и др., 2009). По месту образования ЛПВП представляют гетерогенный класс. Главное место их секреции – паренхиматозные клетки печени и эпителиальные клетки кишечника, помимо этого они также образуются во внутрисосудистом пространстве (Mahley et al., 1984; Eisenberg, 1984; Климов, Никульчева, 1999). В состав ЛПВП входят 5% триглицеридов, 22% холестерина и 40% апобелков, из которых более 90% представлено разными подтипами апоА, а 10% приходится на апоА-IV, апоС, апоЕ и др. (Климов, Никульчева, 1999; Крюков и др., 2010). Важнейшей функцией ЛПВП является удаление холестерина из тканей, т.е. обеспечение обратного транспорта холестерина (Ганда, 1999). По современным представлениям, незрелые (насцентные) частицы ЛПВП – хорошие акцепторы свободного холестерина. Свободный холестерин на поверхности ЛПВП этерифицируется с образованием эфиров холестерина. В роли катализатора этерификации свободного холестерина выступает фермент лецитинхолестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), а в качестве кофактора – апоА-1, который является структурным белком ЛПВП. Образованные эфиры холестерина перемещаются с поверхности частиц ЛПВП в гидрофобное ядро, освобождая таким образом дополнительную поверхность для свободного холестерина. По мере накопления в ядре эфиров холестерина, дисковидные частицы ЛПВП преобразуются в сферические, богатые

холестерином ЛПВП (Mahley et al., 1984; Eisenberg, 1984; Камышников, 2004; Mahley et al., 2006; Dominiczak, Caslake, 2011).

Пул ЛПВП в организме неоднороден. Традиционно выделяют более крупные сферические ЛПВП, содержащие 3 молекулы апоА-I, и мелкие дисковидные, в состав которых входит лишь 2 молекулы апоА-I (Silva et al., 2008). Дисковидные и сферические частицы ЛПВП классифицируются как $ЛПВП_3$ и $ЛПВП_2$. В настоящее время в зависимости от размеров и плотности ЛПВП выделяют пять основных субпопуляций: 2b, 2a, 3a, 3b и 3c, которые существенно различаются по своим антиоксидантным и антиатерогенным свойствам (Goulinet, Chapman, 1997; Kontush et al., 2003). Антиатерогенные свойства ЛПВП обычно связывают с их способностью осуществлять обратный транспорт холестерина из периферических органов и тканей в печень для окисления в желчные кислоты и выведения с желчью. Однако помимо этого ЛПВП обладают также антиокислительными, противовоспалительными и антитромботическими свойствами (Ansell et al., 2005). В популяционных и клинических исследованиях в качестве критерия содержания в крови ЛПВП используется величина ХС-ЛПВП, методы определения которого сравнительно просты, достаточно точны и не требуют дорогостоящей аппаратуры (Климов, Никульчева, 1999).

Также в плазме крови имеется своеобразный липид-белковый комплекс – липопротеин(а), относящийся к апоВ-содержащим липопротеинам. Липопротеин(а) по плотности (1,051-1,082 г/мл) занимает промежуточное положение между ЛПНП и ЛПВП. Средний диаметр их частиц колеблется в пределах 21,0-26,5 нм. Частицы липопротеин(а) похожи на молекулы ЛПНП, но основным отличием между ними является наличие в составе липопротеин(а) уникального аполипопротеина – апо(а), ковалентно связанного с молекулой апо В-100. Первичная структура активных участков апо(а) имеет 98% гомологии с молекулой плазминогена. Это структурное сходство обеспечивает участие липопротеин(а) в процессах атеротромбоза. Содержание липопротеин(а) в плазме крови может колебаться в очень широких пределах (0,3-300 мг%). Повышенной считают концентрацию липопротеина(а) более 25-30 мг% (Карпов, Дудко, 1998;

Климов, Никульчева, 1999; Ганда, 1999). Имеются данные, что липопротеин(а) образуется исключительно в печени, независимо от метаболизма ЛПОНП (Lenzi et al., 1996). Концентрация липопротеин(а) в крови человека имеет прямую зависимость с тяжестью атеросклероза в коронарных, каротидных и периферических артериях. Липопротеин(а) рассматривается в качестве независимого биохимического маркера развития атеросклероза (Карпов, Дудко, 1998).

## 1.2 Аполипопротеины: структура, свойства, клиническая значимость

Аполипопротеины являются важными структурными компонентами липопротеинов. Они входят в состав поверхностного слоя липопротеинов, нековалентно связываясь с фосфолипидами и холестерином (Климов, Никульчева, 1999; Латфуллин, 2015). Аполипопротеины выполняют несколько функций: поддерживают структуру липопротеиновых частиц; служат лигандами для специфических рецепторов на поверхности плазматической мембраны клеток; являются кофакторами (активаторами и ингибиторами) основных ферментативных реакций метаболизма липопротеинов в сосудистом русле (Mahley et al., 1984). Циркулируя в крови, липопротеины обмениваются между собой поверхностными липидами и аполипопротеинами. Апобелки служат «визитной карточкой» липопротеинов, поскольку рецепторы липопротеинов на разных клетках распознают только определенные аполипопротеины (Ганда, 1999; Dominiczak, Caslake, 2011).

В настоящее время идентифицировано свыше 10 аполипопротеинов: апоA, апоB, апоC, апоD, апоE, апоF, апоJ и др. Согласно ABC-номенклатуре, предложенной Алаповиком (Alaupovic, 1971), апобелкам присваиваются большие буквы латинского алфавита в порядке уменьшения электрофоретической подвижности на агаразном геле. Отдельные классы аполипопротеинов

представляют собой семейства, состоящие из нескольких индивидуальных белков, обозначаемых с помощью римских цифр (апоА-I, апоА-II, апоА-IV; апоС-I, апоС-II, апоС-III). Среди аполипопротеинов выделяют главные и минорные белки. К первым относятся апоА, апоВ, апоС, апоD, апоЕ. К минорным аполипоротеинам причисляют апоF, апоJ, пролин-богатый белок и др. (Siest et al., 1995; Камышников, 2004).

В зависимости от основной выполняемой роли аполипопротеины условно можно разделить на две группы. В первую группу входят структурные апобелки – апоВ (апоВ-100 и апоВ-48) и апоА (апоА-I и апоА-II), формирующие мицеллярную структуру липопротеинов (Творогова, 2005; Пупкова, 2006). Особенностью таких аполипопротеинов является то, что они не покидают липопротеиновую частицу, в формировании которой участвуют. АпоВ и апоА формируют разные по составу и функции классы липопротеинов, они не присутствуют одновременно в длительно циркулирующих липопротеиновых частицах (Бочков и др., 2004; Творогова, 2005). Липопротеины, содержащие апоВ, осуществляют транспорт холестерина от печени к периферическим тканям, который называют прямым или эфферентным, тогда как ЛПВП, структурным белком которых является апоА, участвуют в обратном или афферентном транспорте холестерина от периферических тканей к печени (Творогова, 2005).

К другой группе можно отнести аполипопротеины, ключевой ролью которых является регуляция метаболизма липидов в сосудистом русле. Основными представителями группы метаболически активных аполипопротеинов являются апоЕ и апоС. Эти аполипопротеины содержатся в липопротеинах в значительно меньших количествах и в процессе взаимопревращения липопротеиновых частиц в кровеносном русле перемещаются между липопротеинами разных классов в виде белок-липидных комплексов (Бочков и др., 2004; Пупкова, 2006).

**Аполипопротеины семейства А** представлены белками апоА-I, апоА-II и апоА-IV. Они входят в состав хиломикрон и ЛПВП. АпоА-I и апоА-II находятся в плазме крови человека в довольно высоких концентрациях и по абсолютному

содержанию апоА-I занимает первое, а апоА-II – третье место среди всех аполипопротеинов (Климов, Никульчева, 1999; Творогова, 2005).

АпоА-I – основной структурный компонент ЛПВП. Этот белок с молекулярной массой 28 kДа содержит 243 аминокислоты. АпоА-I синтезируется в печени и кишечнике. Ген апоА-I локализован на 11-й хромосоме в кластере с генами апоС-III и апоА-IV (Mahley et al., 1984; Творогова, 2005; Dominiczak, Caslake, 2011). АпоА-I составляет около 70% общей массы белка в ЛПВП, что указывает на его важную структурную роль (Brouillette et al., 2001; Dominiczak, Caslake, 2011). В дополнение к этому, апоА-I обеспечивает связывание частицы ЛПВП с соответствующими рецепторами и является активатором ЛХАТ (Assmann, Menzel, 1982; Климов, Никульчева, 1999; Творогова, 2005). Антиатерогенные свойства ЛПВП обусловлены в основном апоА-I, который участвует в обратном транспорте холестерина в печень, а также обладает противовоспалительными, антиокислительными, антитромботическими, антиапоптозными свойствами и антибактериальной, антипротеазной активностью (Peng et al., 2008; Dominiczak, Caslake, 2011; Walldius, 2012). В организме человека за сутки синтезируется в среднем 12,2 мг апоА-I на 1 кг массы тела (Fidge et al., 1980). Содержание апоА-I в плазме крови здорового человека составляет примерно 100-150 мг/дл (Mahley et al., 1984).

АпоА-II занимает второе место после апоА-I среди аполипопротеинов в ЛПВП, на его долю приходится около 20% всех белков частицы. Ген этого апобелка расположен на 1-й хромосоме. АпоА-II состоит их двух полипептидных цепей, каждая из которых образована 77 аминокислотами, его молекулярная масса составляет 8690 Да (Климов, Никульчева, 1999; Творогова, 2005; Dominiczak, Caslake, 2011). Основным местом синтеза апобелка является печень (Mahley et al., 1984). АпоА-II выполняет структурную функцию. Метаболическая функция этого апобелка не установлена, хотя имеются данные о том, что in vitro апоА-II ингибирует ЛХАТ и активирует печеночную триглицеридлипазу. Также полагают, что апоА-II способствует улучшению липид-связывающих свойств апоА-I (Карпов, Дудко, 1998; Климов, Никульчева, 1999; Творогова, 2005).

АпоА-IV – белок с молекулярной массой 46 kДа. Синтезируется преимущественно в кишечнике и существует в нескольких изоформах. У человека этот апобелок обнаруживается преимущественно в хиломикронах, содержание его в ЛПВП незначительно (Dominiczak, Caslake, 2011). АпоА-IV способен активировать ЛХАТ на некоторых субстратах и модулировать активирующее действие апоС-II на липопротеинлипазу (Assmann, Menzel, 1982; Golgberg et al., 1990; Weinberg, 2002; Творогова, 2005). Также высказано предположение об участии апоА-IV в обратном транспорте холестерина, которое нашло подтверждение в опытах с культурой жировых клеток (Steinmetz et al., 1990).

**Аполипопротеины семейства В** включают два очень крупных белка, апоВ-100 и апоВ-48. которые являются продуктами одного гена. В отличие от других аполипопротеинов, белки семейства В имеют очень высокую аффинность к частицам липопротеинов и не обмениваются между ними. АпоВ-100 является основным структурным компонентом ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП, тогда как апоВ-48 входит в состав хиломикрон. Все перечисленные липопротеины часто называют апоВ-содержащими липопротеинами (Mahley et al., 1984; Творогова, 2005; Walldius, Jungner, 2006; Dominiczak, Caslake, 2011).

АпоВ-100 – самый крупный из аполипопротеинов, имеет в составе 4536 аминокислот (Dominiczak, Caslake, 2011). На его долю в ЛПНП приходится 96-98% общей массы белка, в ЛПОНП – до 40% (Климов, Никульчева, 1999). Образуется апоВ-100 преимущественно в печени (за сутки около 10 мг апобелка на кг массы тела), в кишечнике синтезируется менее 5% белка (Климов, Никульчева, 1999; Творогова, 2005). Содержание апоВ-100 в плазме здорового человека составляет около 80-100 мг/дл (Mahley et al., 1984). АпоВ-100 – многофункциональный белок. Он участвует в формировании липид-белковых комплексов (ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП), в обеспечении их секреции из клеток, в которых они образуются, в транспорте триглицеридов и холестерина в токе крови в составе указанных липопротеинов (Assmann, Menzel, 1982; Климов, Никульчева, 1999). Особая роль апоВ-100 отводится специфическому взаимодействию

липопротеинов с апоВ,Е-рецепторами на плазматических мембранах клеток паренхиматозного и соединительнотканного типа (Mahley et al., 1984).

АпоВ-48 получил такое название, поскольку полностью гомологичен 48% N-конца апоВ-100 (Innerarity et al.,1987). АпоВ-48 синтезируется в кишечнике и входит в состав только одного класса липопротеинов – хиломикрон, которые могут обнаруживаться в плазме здорового человека в течение 8-10 часов после приема пищи (Mahley et al., 1984; Творогова, 2005). Основная функция этого апобелка заключается в формировании хиломикрон и обеспечении направленной секреции пищевых триглицеридов в лимфу, а затем транспорта триглицеридов в крови (Климов, Никульчева, 1999).

АпоВ-100 является доминирующем белком в плазме по сравнению с апоВ-48, даже в постпрандиальном состояние. Поэтому номенклатура «апоВ» в публикациях чаще используется для обозначения апоВ-100, если в исследованиях не делается особого акцента на апоВ-48 (Marcovina, Packard, 2006; Walldius, Jungner, 2006).

**Аполипопротеины семейства С** (апоС-I, апоС-II и апоС-III) представляют собой низкомолекулярные белки, входящие в состав хиломикрон, ЛПОНП и ЛПВП. Основным местом синтеза апоС является печень (Mahley et al., 1984; Jong et al., 1999).

АпоС-I – белок, содержащий 57 аминокислот. Его ген тесно связан с генами апоС-II и апоЕ на 19-й хромосоме (Lusis, 1988; Jong et al., 1999). АпоС-I в основном ассоциирован с ЛПВП (Творогова, 2005). Физиологическая роль апоС-I полностью не определена. Показано, что in vitro апоС-I активирует ЛХАТ, однако активность его составляет всего лишь 12% от активности апоА-I (Jonas, 1986). Также показано, что этот апобелок участвует в регуляции катаболизма триглицерид-богатых липопротеинов, ингибируя захват ремнантных частиц клетками печени (Климов, Никульчева, 1999). Сверхэкспрессия апоС-I вызывает гипертриглицеридемию у трансгенных мышей (Conde-Knape et al., 2002).

АпоС-II состоит из 79 аминокислот, его молекулярная масса составляет 8824 Да. Белок входит в состав хиломикрон, ЛПОНП и ЛПВП. В кровотоке имеет

место постоянный обмен апоС-II между названными липопротеинами. АпоС-II активирует один из ключевых ферментов метаболизма липопротеинов – липопротеинлипазу. Снижение в крови концентрации апоС-II или его отсутствие приводит к гипертриглицеридемии (Breckenridge et al., 1978; Творогова, 2005; Morita, 2016).

АпоС-III синтезируется в печени в качестве пропептида, зрелый аполипопротеин содержит 79 аминокислотных остатков (Jong et al., 1999). В крови апоС-III ассоциирован с ЛПВП (60%) и ЛПОНП (40%). АпоС-III обладает ингибирующим действием на скорость гидролиза триглицеридов (Hirano et al., 2001; Творогова, 2005; Morita, 2016).

**АпоЕ** является одним из наиболее метаболически активных апобелков и представляет собой мономерный гликопротеин с молекулярной массой 34 kДа, содержащий 299 аминокислот (Rall et al., 1982; Mahley, Rall, 2000). Ген, кодирующий синтез апоЕ, находится на 19-й хромосоме. Полиморфность структуры гена апоЕ обусловливает наличие трех изоформ апобелка, которые отличаются степенью аффинности по отношению к рецепторам (Rall, Mahley, 1992). У человека значительная часть апоЕ синтезируется в печени и поступает в кровь в составе насцентных ЛПВП (Карпов, Дудко, 1998). В крови апобелок обнаруживается в составе хиломикрон, ЛПОНП, ЛППП и ЛПВП. Содержание апоЕ в плазме крови здорового человека в среднем составляет 3-7 мг/дл (Mahley et al., 1984). АпоЕ относится к многофункциональным белкам и принимает участие в таких процессах, как модуляция клеточного роста (ангиогенез, канцерогенез), иммунорегуляция, нервная регенерация, синтез стероидных гормонов, регуляция активности некоторых липолитических ферментов (липопротеинлипазы, печеночной триглицеридлипазы и ЛХАТ) (Eisenberg, 1984; Koo et al., 1985; Mahley, 1988; Hayek et al., 1994; Kelly et al., 1994; Vogel et al., 1994; Mabile et al., 2003; Greenow et al., 2005; Ali et al., 2005; Pham et al., 2005; Бойко, Канева, 2009). Однако основная роль апоЕ заключается в том, что он, в качестве лиганда, связывающегося со специфическими рецепторами (апоЕ и апоВ,Е-рецепторами) печени и периферических тканей, регулирует метаболизм липопротеинов, тем

самым поддерживая в организме гомеостаз липидов (Funke et al., 1984; Mahley et al., 1984). Захват и деградация ремнантов хиломикрон обеспечивается апоЕ-рецепторами, тогда как ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП взаимодействуют с апоВ,Е-рецепторами (Breslow, 1988). Причем сродство апоВ,Е-рецепторов к апоЕ-содержащим липопротеинам (ЛПОНП, ЛППП) в 20-25 раз выше, чем к апоВ-содержащим частицам (ЛПНП) (Mahley et al., 1984). Отличительной особенностью этих двух типов рецепторов является то, что количество апоВ,Е-рецепторов по сравнению с апоЕ-рецепторами, может быстро регулироваться по механизму обратной связи уровнем внутриклеточного холестерина (Blum et al., 1985). Также данные литературы убедительно свидетельствуют, что апоЕ играет важную роль не только в метаболизме апоВ-содержащих липопротеинов, но и ЛПВП (Fragoso, Skinner, 1995; Charpentier et al., 2000; Auger et al., 2001; Farkas et al., 2003). В связи с этим содержание апоЕ в крови является важным детерминантом уровня липидов (Curtiss, Boisvert, 2000).

Одной из особенностей апоЕ, отличающей его от всех аполипопротеинов, является способность взаимодействовать с сульфгидрильными группами (SH-) других апобелков. Благодаря этому, апоЕ способен формировать три кооперативных лиганда с апоВ-48, апоВ-100 и апоА-1. В зависимости от потребностей разные клетки синтезируют и выставляют на мембрану 3 рецептора – апоЕ/В-48, апоЕ/В-100 и апоЕ/А-1, каждый из которых выполняет специфичную функцию. АпоЕ/В-48-рецепторы обнаруживаются только в гепатоцитах и используются для активного поглощения экзогенных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в форме триглицеридов в составе хиломикрон и их ремнантов. АпоЕ/В-100-рецепторы клеток обеспечивают активное поглощение эндогенных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в форме триглицеридов в составе ремнантов ЛПОНП. АпоЕ/А-1 рецепторы клеток формируют альтернативный путь для активного поглощения клетками эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот в форме эфиров холестерина в составе ЛПВП (Титов, 2005; Титов и др., 2014).

Определение уровня аполипопротеинов позволяет диагностировать редкие наследственные нарушения метаболизма липопротеинов, обусловленные отсутствием или недостаточностью синтеза отдельных апобелков. Использование аполипопротеинов в диагностике гиперлипидемий способствует более точному установлению дефекта метаболизма липопротеинов, подбору адекватной лекарственной или диетической терапии. Для определения аполипопротеинов разработано большое количество методов, основанных на принципах иммунохимического анализа: иммунотурбидиметрия и иммунонефелометрия, радиальная иммунодиффузия и иммуноэлектрофорез, иммуноферментный и радиоиммунный анализ (Творогова, 2005; Dominiczak, Caslake, 2011).

## 1.3 Содержание аполипопротеина-Е в липопротеинах разной плотности

АпоЕ – один из ключевых аполипопротеинов, регулирующих уровень липидов в плазме крови. АпоЕ относится к группе «динамических» апобелков, которые активно перемещаются между липопротеинами разной плотности в процессе их циркуляции в кровеносном русле. Полагают, что содержание метаболически активных аполипопротеинов в составе липопротеинов определяет их функциональные свойства (Blum, 1982; Castro, Fielding, 1984; Творогова, 2005). Изначально апоЕ поступает в плазму крови в составе "насцентных" ЛПВП, затем он переносится на хиломикроны и ЛПОНП (Blum, 1982; Phillips et al., 1983; Luc et al., 1996; Пупкова, 2006; Аронов и др., 2009). В результате гидролиза триглицеридов, образующих липидное ядро ЛПОНП, образуются ЛППП, при этом в их составе сохраняется большая часть апоЕ. Таким образом, в крови человека выделяют три основных класса липопротеинов, содержащих апоЕ – ЛПОНП, ЛППП и ЛПВП (Gibson et al., 1983).

Природа молекулярной связи апоЕ с липопротеинами детально не изучена, но полагают, что ее характер в ЛПОНП и ЛПВП отличается. Это предположение

основано на том факте, что при ультрацентрифугировании наблюдается диссоциация апоЕ с ЛПОНП, тогда как комплексы апоЕ с ЛПВП проявляют достаточную стабильность (Castro, Fielding, 1984). Все количество апоЕ, находящиеся в крови, связано с липопротеинами, в свободном состоянии апобелок не обнаруживается (Gibson et al., 1983; Blum et al., 1980; 1985).

Считается, что у взрослого здорового человека при нормолипидемии большая часть апоЕ (до 60%) находиться в составе ЛПВП (Blum et al., 1980; Phillips et al., 1983; Fredenrich et al., 1997). У новорожденных детей доля апоЕ в составе ЛПВП значительно больше и составляет 87%, при этом общее содержание апоЕ в крови у них выше (примерно в два раза), чем у взрослых людей (Blum et al., 1985).

Изменение перераспределения количества апоЕ между фракциями липопротеинов с преимущественным его накоплением в триглицерид-богатых липопротеинах наблюдается как при нормальных физиологических процессах, так и при ряде патологий. Наиболее типичный случай переноса значительного количества апоЕ с ЛПВП на триглицерид-богатые липопротеины отмечается после приема пищи. Развитие алиментарной липемии, проявляющейся повышением в крови уровня триглицеридов, как правило, не приводит к изменению общей концентрации апоЕ в крови, но сопровождается его аккумуляцией преимущественно в триглицерид-богатых липопротеинах (Blum et al., 1980; Siest et al., 1995; Krimbou et al., 1997). Как показали исследования C.B. Blum (1982), у добровольцев через 5 часов после принятия 100 г кукурузного масла доля апоЕ, связанного с триглицерид-богатыми липопротеинами, увеличивается в среднем на 44%. При этом отмечается прямая зависимость содержания апоЕ в триглицерид-богатых липопротеинах от общей концентрации триглицеридов в плазме крови. Таким образом, циркулирующие в крови ЛПВП являются источником апоЕ, необходимого для эффективного удаления триглицерид-богатых липопротеинов.

Восстановление количества апоЕ в составе ЛПВП после жировой нагрузки до исходного уровня происходит в пределах 4-8 часов (Krimbou et al., 1997; Blum,

1982). Это происходит, с одной стороны, за счет вновь синтезируемых и секретируемых молекул апоЕ, но, в большей мере, в результате обратного транспорта апобелка на ЛПВП, который наблюдается при превращении триглицерид-богатых липопротеинов в ЛПНП. Трансформация ЛПОНП в ЛПНП осуществляется под действием липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы. В связи с этим полагают, что активность этих ферментов предопределяет обратный перенос молекул апоЕ на частицы ЛПВП (Rubinstein et al., 1985; Gibson, Brown, 1988).

Не только прием пищи, но и состав потребляемых продуктов может оказывать влияние на количественное распределение апоЕ между отдельными классами липопротеинов. Оценка двух диет, богатых кукурузным или кокосовым маслом, показала, что преобладание в рационе насыщенных жирных кислот (кокосовое масло) способствует повышению доли апоЕ в составе ЛПОНП, и наблюдается это на фоне развития гиперлипидемии и увеличения общей концентрации апобелка в крови. Потребление кукурузного масла, богатого ненасыщенными жирными кислотами, не оказывало влияние на распределение апоЕ между липопротеинами. Влияние обеих диет на липидный профиль крови исследовалось на одной и той же группе здоровых людей с интервалом месяц, продолжительность каждой из диет составляла 18 дней, кровь брали натощак (Fisher et al., 1983).

Прием стероидных гормональных препаратов также может оказывать влияние на перераспределение апоЕ между липопротеинами. В исследовании M. Starck et al. (2001) показано, что прием оральных контрацептивов снижает общую концентрацию апоЕ (на 14%), а также влияет на количественное распределение апобелка между отдельными классами липопротеинов. Так, у женщин, принимающих оральные контрацептивы, по сравнению с контролем отмечалось более низкое содержание апоЕ (на 31%), входящего в состав ЛПВП и повышение концентрации апобелка (на 19%) в триглицерид-богатых липопротеинах. Аналогичные изменения наблюдались и у женщин в постменопаузе при приеме гормон-заместительной терапии. Высокое содержание апоЕ в триглицерид-

богатых липопротеинах является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (Luc et al., 1996; Barbagallo et al., 2006).

Наиболее существенное изменение распределения апоЕ между фракциями липопротеинов отмечается при нарушениях липидного обмена. В частности, при гипертриглицеридемии практически все количество апоЕ (70-90%) связанно с триглицерид-богатыми липопротеинами (Blum et al., 1980; Krimbou et al., 1997). Такая преимущественная аккумуляция апоЕ в триглицерид-богатых липопротеинах, с одной стороны, свидетельствует о замедлении элиминации этих частиц, а с другой указывает на снижение обратного транспорта апобелка на ЛПВП. Длительная циркуляция триглицерид-богатых липопротеинов с высоким содержанием апобелка наблюдается, в первую очередь, вследствие того, что избыточное содержание триглицеридов не позволяет молекуле принять нужную конформацию для формирования кооперативного лиганда – апоЕ/В-48 или апоЕ/В-100, обеспечивающего активное рецепторное поглощение липопротеинов клетками (Титов, 2000). Нарушение гидролиза триглицеридов в хиломикронах и ЛПОНП не только замедляет их рецепторный эндоцитоз, но и тормозит их дальнейшее метаболические превращения, что приводит к снижению обратного транспорта апоЕ на ЛПВП.

Изменение количественного распределения апоЕ между липопротеинами наблюдается и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, при этом в ряде случаев показатели липидного обмена могут сохраняться в пределах нормальных значений (Bittolo Bon et al., 1984; Siest et al., 1995). В исследовании Barbagallo C.M. et al. (2006) показано, что, по сравнению со здоровыми людьми, у больных ишемической болезнью сердца, но с нормолипидемией, отмечается повышение доли апоЕ-обогащенных триглицерид-богатых липопротеинов в общем пуле данных липопротеинов. Снижение процентного содержания апоЕ в составе ЛПВП, без изменения общей концентрации апобелка в крови, наблюдается у больных, перенесших инсульт (Giroud et al., 1992).

Таким образом, определение содержания апо-Е в отдельных классах липопротеинов наряду с общей концентрацией апобелка в крови может иметь важное клинико-диагностическое значение.

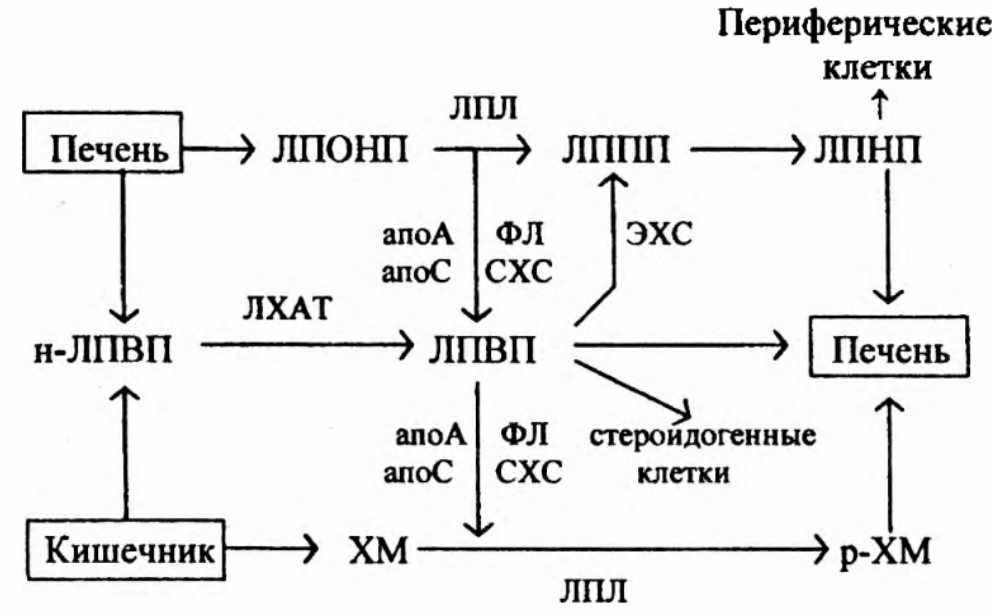
## 1.4 Метаболические взаимоотношения между липопротеинами в плазме крови человека

Метаболизм липопротеинов – это сложный динамический процесс, включающий в себя как разнообразные перемещения липидов и аполипопротеинов между отдельными классами липопротеинов, так и целый ряд реакций, катализируемых ферментами (Карпов, Дудко, 1998; Аронов и др., 2009). В момент выхода из энтероцитов и гепатоцитов в лимфу и кровоток насцентные липопротеины являются липид-транспортными молекулами, состоящими только из одного транспортного апобелка. АпоА-I входит в состав насцентных ЛПВП, апоВ-48 – насцентных хиломикрон, а апоВ-100 – насцентных ЛПОНП. В крови с каждым из насцентных липопротеинов сразу ассоциируются несколько динамичных апобелков, каждый из которых обладает специфичной функциональной активностью. Динамичные аполипопротеины инициируют в крови биохимические превращения липопротеинов (гидролиз и этерификацию липидов) (Титов, 2005).

Кишечник и печень рассматриваются как главные органы синтеза липопротеинов. Попадая в сосудистое русло, липопротеины подвергаются метаболическим превращениям с участием ферментов. Кроме того, между липопротеинами происходит постоянный обмен липидными компонентами посредством липид-переносящих белков, и обмен аполипопротеинами, которые, с одной стороны, являются кофакторами ферментов внутрисосудистой трансформации липопротеинов, с другой служат лигандами для специфических рецепторов на поверхности клеток. В зависимости от свойств липопротеинов, они

захватываются клетками тканей и органов рецептор-опосредованным путем либо путем нерегулируемого эндоцитоза (Коневалова и др. 2009).

Основные этапы метаболизма липопротеинов представлены на рисунке 1.




**н-ЛПВП – насцентные ЛПВП; р-ХМ – ремнанты ХМ**
**Ключевые этапы**: гидролиз ТГ-насыщенных ЛП липопротеинлипазой (ЛПЛ); превращение ЛПОНП в ЛППП; перенос поверхностных липидов и аполипопротеинов, высвобождаемых при липолизе, к ЛПВП; прогрессирующее насыщение ЛППП и ЛПНП эфирами ХС, переносимых от ЛПВП и образуемыми в результате ЛХАТ-реакции; удаление ЛПНП и р-ХМ печенью и периферическими клетками.

Рисунок 1 – Упрощенная схема метаболизма липопротеинов (Коневалова и др. 2009).

Хиломикроны, попадая в кровоток, обмениваются с ЛПВП аполипопротеинами (отдают часть апо-А и получают апо-С и апо-Е) и подвергаются липолизу (Ганда, 1999; Morita, 2016). Период полужизни хиломикронов составляет 10-15 мин (Панин, 2006). Гидролиз триглицеридов в хиломикронах происходит под действием липопротеинлипазы, которая активируется апоС-II (Ginsberg, 2002; Кузин и др., 2003). Высвобождаемые при этом жирные кислоты проникают в прилежащие жировые или мышечные клетки, в которых либо реэтерифицируются в триглицериды, либо окисляются (Коневалова и др. 2009). В результате действия липопротеинлипазы количество триглицеридов в хиломикронах снижается на 90%, при этом размеры их частиц

уменьшаются, а апоС переносятся обратно на ЛПВП. Образовавшиеся частицы называются ремнантами хиломикрон. Они содержат в себе фосфолипиды, холестерин, жирорастворимые витамины, апоВ-48 и апоЕ. Удаление ремнантов хиломикрон происходит в печени путем специфического эндоцитоза при участии апоЕ-рецепторов гепатоцитов. В клетке белки и липиды ремнантных частиц гидролизуются ферментами лизосом, а затем утилизируются (Кузин и др., 2003; Morita, 2016). Общий результат транспорта липидов хиломикронами заключается в доставке пищевых триглицеридов в жировую ткань, а холестерина в печень (Коневалова и др. 2009).

В кровеносном русле ЛПОНП, как и хиломикроны, подвергаются действию липопротеинлипазы (Коневалова и др. 2009). ЛПОНП в норме очень быстро метаболизируются (период полужизни менее 2-4 ч) (Панин, 2006). Под действием липопротеинлипазы триглицериды ЛПОНП расщепляются на глицерин и неэтерифицированные жирные кислоты, которые используются жировой тканью, миокардом и скелетной мускулатурой в качестве энергетического субстрата. Наряду с процессом делипидизации ЛПОНП, происходит частичная депротеинизация этих липопротеинов, которая проявляется, прежде всего, в переносе апоС на ЛПВП (Коневалова и др. 2009; Morita, 2016). При этом показано, что не все апоС с одинаковой скоростью покидают ЛПОНП в процессе гидролиза триглицеридов; апоС-II быстрее, чем апоС-III, удаляются с ее поверхности (Windler et al., 1985). Обогащение ремнантных частиц холестерином способствует удержанию на их поверхности апоЕ, обладающего большим по сравнению с апоС-II, сродством к данному стерину (Климов, Никульчева, 1999). В результате ферментативного катаболизма ЛПОНП образуются ремнанты этих липопротеинов (Grundy, Vega, 1990; Кузин и др., 2003; Коневалова и др. 2009).

ЛППП или ремнанты ЛПОНП имеют два пути метаболизма. В норме около 30-40% ЛППП удаляется из кровотока печенью посредством апоВ,Е-рецепторов (Коневалова и др. 2009). Другая часть ЛППП подвергается воздействию печеночной триглицеридлипазы, что ведет к гидролизу оставшихся триглицеридов с образованием ЛПНП. В процессе образования ЛПНП большая

часть апоЕ и апоС покидает ЛППП и ассоциируются с ЛПВП (Havel., 1984; Ганда, 1999; Ginsberg, 2002).

При нормальных физиологических условиях все ЛПНП у человека образуются в результате катаболизма ЛПОНП в кровеносном русле (Ганда, 1999; Коневалова и др. 2009). ЛПНП метаболизируются двумя основными путями, период полужизни этих липопротеинов в крови в среднем составляет 2,5 дня (Климов, Никульчева, 1999). Первый путь метаболизма – связывание с апоВ/Е-рецепторами печени, надпочечников и периферических тканей, включая гладкомышечные клетки и фибробласты. В норме рецептор-опосредованным путем удаляется около 75% ЛПНП из циркуляции. После проникновения в клетку частицы ЛПНП подвергаются деградации с высвобождением свободного холестерина, который выполняет регуляторную роль. При избытке внутриклеточного холестерина он через взаимодействие с геном рецептора ЛПНП подавляет синтез рецепторов к ЛПНП, и, наоборот, при низком уровне внутриклеточного холестерина синтез рецепторов к ЛПНП возрастает (Beisiegel, 1998; Ганда, 1999; Кузин и др., 2003).

Второй путь катаболизма ЛПНП — это свободнорадикальное окисление ЛПНП. Перекисно-модифицированные ЛПНП слабо распознаются апоВ/Е-рецепторами, но быстро распознаются и захватываются так называемыми скэвенджер-рецепторами макрофагов. Этот путь катаболизма ЛПНП, в отличие от рецептор-зависимого пути, не подавляется при увеличении количества внутриклеточного холестерина. Продолжение этого процесса приводит к превращению макрофагов в переполненные эфирами холестерина пенистые клетки – компоненты жировых пятен. Последние являются предшественниками атеросклеротических бляшек (Itabe, 2003; Кузин и др., 2003; Steinberg, 2009; Maiolino et al., 2013).

Катаболизм триглицерид-богатых липопротеинов (хиломикроны и ЛПОНП) имеет непосредственное отношение к образованию ЛПВП. В токе крови хиломикроны и ЛПОНП под действием липопротеинлипазы превращаются в ремнанты, теряя значительную часть триглицеридов, что приводит к уменьшению

объема ядра частицы. При этом в поверхностном слое создается избыток полярных компонентов: белков, фосфолипидов и холестерина. Показано, что они образуют выпячивание и своеобразные отростки на поверхности таких частично-деградированных липид-белковых комплексов. Излишки полярных компонентов, в том числе апоА, уходят с поверхности частиц, образуя самостоятельные структуры везикулярной или дискоидальной формы (Климов, Никульчева, 1999). С другой стороны, перенос эфиров холестерина и фосфолипидов с ЛПОНП и ЛПНП на ЛПВП обеспечивает превращения дисковидных насцентных частиц данных липопротеинов, синтезированных в печени, в зрелые, сферические молекулы ЛПВП (Tsompanidi et al., 2010). Впоследствии ЛПВП связываются с рецепторами печени и разрушаются. Период полужизни ЛПВП составляет 2,5 суток (Панин, 2006).

Взаимопревращение липопротеинов, переход их компонентов из одного класса в другой, роль аполипопротеинов как кофакторов ферментных систем тесно взаимосвязаны и представляют звенья одного гомеостатического механизма, нарушения которого может быть одной из причин патологии липидного обмена.

## 1.5 Нарушения липидного обмена, атеросклероз и его клинические проявления

Нарушения липидного обмена (дислипидемии) включают все разновидности изменения метаболизма липопротеинов, проявляющееся модификацией липидного состава крови. Более узким понятием является гиперлипидемия, отражающая увеличение уровня липидов в крови. Чаще всего рассматриваются такие ее разновидности, как гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия (Ahmed et al., 1998; Климов, Никульчева, 1999; Творогова, 2009).

Нарушения липидного обмена могут быть первичными или вторичными. Первичные (наследственные) дислипидемии детерминированы единичными или множественными мутациями соответствующих генов, в результате которых наблюдается гиперпродукция или нарушение утилизации липидов. Вторичные (приобретенные) дислипидемии возникают из-за неправильного образа жизни, на фоне ряда заболеваний и при приеме некоторых лекарств. Под неправильным образом жизни понимается снижение физической активности (гиподинамия), наличие диетических погрешностей (высокое содержание в пище насыщенных жирных кислот и дефицит полиненасыщенных жирных кислот) и вредных привычек. Вторичные дислипидемии часто связаны не только с изменением абсолютных уровней липидов и липопротеинов, но также и с изменениями их качественного состава. Вторичная дислипидемия при отсутствии адекватного лечения, в конечном итоге, ведет к развитию и прогрессированию атеросклероза (Климов, Никульчева, 1999; Кузин и др., 2003; Кухарчук, 2005).

Атеросклероз – хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеинов в интиме сосудов. Клиническими проявлениями атеросклероза являются различные широко распространенные сосудистые заболевания разных органов: сердца, аорты, головного мозга, почек, нижних конечностей. Атеросклеротическая бляшка затрудняет кровоток и вызывает ишемию и гипоксию органа, а при полной закупорке сосуда бляшкой или индуцированным ею тромбом возникают грозные осложнения атеросклероза: инфаркт миокарда, инсульт, гангрена конечностей (Нестеров, 2007; Крюков и др., 2010).

Атеросклеротическим изменениям подвержены все артериальные сосуды крупного и среднего калибра. Атеросклероз в зависимости от преимущественной локализации может быть причиной разнообразных заболеваний. Поражение коронарных артерий ведет к развитию ишемической болезни сердца. При атеросклерозе сосудов мозга повышается утомляемость, снижается работоспособность, ухудшается память, повышается возбудимость, ухудшается

сон ночью и повышается сонливость днем. Атеросклеротический процесс в аорте может привести к атрофическим изменениям мышечного слоя в зоне поражения, в результате чего формируется аневризма аорты. Следствием атеросклероза мезентериальных сосудов может быть гангрена кишечника. Атеросклеротический процесс в периферических артериях нижних конечностей может быть причиной перемежающейся хромоты. Последствием атеросклероза почечных артерий является стойкая ишемия почек, которая приводит к уменьшению почечного кровотока и стабильно-высокой артериальной гипертензии (Карпов, Дудко, 1998; Кухарчук, 2005; Крюков и др., 2010).

Также считается, что нарушения липидного обмена могут быть причиной целого комплекса нейродегенеративных заболеваний – болезней, для которых характерна медленно прогрессирующая гибель нервных клеток в определенных областях центральной нервной системы (Reitz, 2013; Bleasel et al., 2014; Zhang, Liu, 2015). К числу данных заболеваний относится сенсоневральная тугоухость, возникающая вследствие дегенеративно-атрофических процессов в чувствительных нервных клетках внутреннего уха, слухового нерва и центральных образованиях слуховой системы. Диагноз сенсоневральная тугоухость устанавливается при снижении слуха более чем на 30 дБ по крайней мере на трех смежных частотах на протяжении 3-х дней (Stachler et al., 2012; Mohammed, 2014). К настоящему моменту патогенез сенсоневральной тугоухости до сих пор не выяснен. В качестве этиологических факторов этого заболевания рассматриваются инфекционные заболевания, токсические воздействия, травмы, шум, вибрация, а также ишемические сосудистые нарушения на разных уровнях слухового анализатора (Yavuz et al., 2005; Chau et al., 2010; Stew et al., 2012; Chang et al., 2015). Считается, что нарушения микроциркуляции внутреннего уха могут быть обусловлены атеросклеротическими поражениями стенки сосудов и изменениями реологических свойств крови (Пальчун и др., 2005).

Первые сообщения о взаимосвязи липидов плазмы крови со слуховой функцией появились более 50 лет назад. Они были основаны на том, что у пациентов с сенсоневральной тугоухостью в качестве сопутствующего симптома

часто наблюдалась гиперлипидемия (Rosen, Olin, 1965; Spencer, 1973; Lowry, 1975). Впоследствии многочисленными исследованиями было показано, что уровень липидов оказывает влияние на вероятность развития сенсоневральной тугоухости, в том числе и при воздействии внешних неблагоприятных факторов (шум, вибрация) (Axelsson, Lindgren, 1985; Cadoni et al., 2007; Mosnier et al., 2011; Ciccone et al., 2012), а также определяет степень потери слуха и исходы лечения сенсоневральной тугоухости (Chen et al., 2015; Quaranta et al., 2015). О важной роли липидов в патогенезе сенсоневральной тугоухости свидетельствуют и результаты успешного лечения больных путем коррекции липидного обмена (Suckfüll, 2001; Kojima et al., 2001; Пальчун и др., 2005; Cai et al., 2009). Существуют и экспериментальные работы на животных, показывающие структурные изменения в улитке при индуцированной гиперлипидемии. Причем изменения в слуховом аппарате отмечаются как на морфологическом, так и функциональном уровнях (Saito et al., 1986; Satar et al., 2001; Cai et al., 2009). Между тем, ряд исследователей сообщают об отсутствии причинно-следственной связи между дислипидемией и сенсоневральной тугоухостью (Ullrich et al., 1992; Anbari et al., 2010; Ballesteros et al., 2012; Odeh et al., 2015). Поэтому до сих пор вопрос о том, способствуют ли нарушения липидного обмена развитию сенсоневральной тугоухости, остается спорным.

## 1.6 Индексы липидного обмена: информативность и клиническое значение при оценке атерогенности липидного профиля крови

Для характеристики нарушений липидного обмена в клинической практике используют показатели содержания общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛПВП (Kannel et al., 1971; Карпов, Дудко, 1998; Бочков и др., 2004). Однако в последнее время исследования установили, что традиционные показатели липидного обмена не в полной мере отражают проатерогенный потенциал крови

(Walldius et al., 2004; Sniderman et al., 2006; Johansson, Schmidt, 2009). Известно, что атеросклероз может развиваться при нормальном содержании липидов в крови или же, напротив, отсутствовать у лиц с высокими уровнями общего холестерина (Ginsburg et al., 1991; Genest et al., 1992; Haidari et al., 2001; Shukla et al., 2005; Noël, 2007; Ma et al., 2014). Во многом это связано с тем, что в развитии атеросклероза большое значение имеет не абсолютное содержание липидов в крови, а баланс атерогенных и антиатерогенных липопротеинов. В связи с этим в практике стали широко использоваться различные расчетные показатели и индексы.

**Коэффициент атерогенности и индексы Castelli.** Наиболее известными индексами, отражающими соотношение между атерогенных и антиатерогенных липопротеинами, являются коэффициент атерогенности и индексы Castelli 1 и Castelli 2 (Климов, 1977; Castelli et al., 1983).

- коэффициент атерогенности – (общий холестерин – ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП
- индекс Castelli 1 – общий холестерин/ХС-ЛПВП
- индекс Castelli 2 – ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП

Первые два индекса являются аналогами: коэффициент атерогенности, предложенный академиком А.Н. Климовым (1977), широко используется в России, тогда как на Западе в основном применяется индекс Castelli 1. Преимущество этих индексов заключается в том, что они рассчитываются на основании относительного простого определения двух показателей – общего холестерина и ХС-ЛПВП. Тогда как при расчете индекса Castelli 2 используется показатель ХС-ЛПНП, который обычно не определяют, а рассчитывают по формуле Фридвальда (Friedewald et al., 1972), что может вносить дополнительную погрешность в вычисление коэффициента.

Введение А.Н. Климовым коэффициента атерогенности было обосновано тем, что он более логичен и понятен врачам, чем индекс Castelli 1, поскольку отражает отношение не всего холестерина, а только холестерина атерогенных липопротеинов к холестерину антиатерогенных липопротеинов (Климов, 2007).

Многочисленные клинические исследования показали, что вышеперечисленные индексы являются хорошими индикаторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их прогностическая значимость выше, чем у показателей общего холестерина и ХС-ЛПВП по отдельности (Castelli et al., 1983; Stampfer et al., 1991; Kinosian et al., 1994; Grover et al., 1995; Тахауов и др., 2006; Лазнам и др., 2013; Агбалян и др., 2014). Оптимальным считается, чтобы у здоровых людей величина коэффициента атерогенности не превышала 3, индекса Castelli 1 – 4, и индекса Castelli 2 – 2,5. Чем выше значения этих индексов, тем больше вероятность возникновения, наличия и прогрессирования атеросклероза и его клинических проявлений.

**ХС-неЛПВП.** На основании значений общего холестерина и ХС-ЛПВП можно рассчитать еще один показатель – холестерин, не связанный с ЛПВП (ХС-неЛПВП). ХС-неЛПВП отражает количество холестерина во всех атерогенных липопротеинах, к которым относятся как триглицерид-богатые липопротеины, так и обогащенные эфирами холестерина ремнанты этих липопротеинов, а также липопротеин(а) (Miller et al., 2008). В 2001 году этот показатель был добавлен в рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) США в качестве вторичной терапевтической мишени у лиц с высокими уровнями триглицеридов (>2,3 ммоль/л) (Пупкова, 2006). Показано, что у лиц с высоким содержанием триглицеридов, вычисление ХС-ЛПНП по формуле Фридвальда приводит к неверным результатам, и в этом случае рекомендовано рассчитывать ХС-неЛПВП (Hirsch et al., 2002). ХС-неЛПВП использовался в ряде исследований в качестве маркера кардиоваскулярного риска, при этом было показано, что он являлся более лучшим предиктором развития патологии по сравнению с ХС-ЛПНП (Hirsch et al., 2002; Frontini et al., 2007; Dominiczak, Caslake, 2011), а также как диагностический критерий метаболического синдрома (Li et al., 2011; Saito at al., 2016). Верхней границей нормы ХС-неЛПВП считается 4 ммоль/л.

**Соотношение апоВ/апоА-I.** Баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами также может быть оценен на основании определения содержания в крови апоВ и апоА-I и расчета соотношения апоВ к

апоА-I. Изучение концентрации аполипопротеинов при различных патологиях было начато еще в конце 70-х годов. Особое внимание уделялось определению аполипопротеинов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В 80-е годы многими исследованиями было установлено, что концентрация апоА-I ниже, а апоВ выше у больных ишемической болезнью сердца по сравнению с лицами без этого заболевания (Onitiri, Jover, 1980; Brunzell et al., 1984; Naito et al., 1985). При обследовании лиц с ангиографически документированным атеросклерозом показано, что определение в крови содержания апоА-I и апоВ имеет большое значение для выявления факторов риска атеросклероза коронарных артерий, при этом соотношение апоВ/апоА-I является более чувствительным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем уровень отдельных аполипопротеинов (Walldius, 2012).

Самым крупным проспективным исследованием, в котором изучалось прогностическое значение соотношения апоВ/апоА-I, является шведский проект – AMORIS (Apolipoprotein-related MOrtality RISk), продолжавшийся 25 лет и включающий более чем 175,000 индивидов. Первоначально в это исследование отбирали практически здоровых людей, возникающие впоследствии у них сердечно-сосудистые заболевания соотносили с лабораторными показателями, полученными при первом посещении врача. В результате было установлено, что соотношение апоВ/апоА-I является мощным предиктором риска развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта и риска смерти от аневризмы аорты. В то же время было показано, что соотношение апоВ/апоА-I не связано с риском возникновения рака и деменции (Walldius et al.,2001; Holme et al., 2009; Walldius, 2012).

Другое широкомасштабное стандартизированное исследование острого инфаркта миокарда (INTERHEART), построенное по принципу случай-контроль, включало 15,125 пациентов с инфарктом миокарда и 14,820 здоровых людей из 52 стран. Цель данного исследования заключалась в том, чтобы определить, какой из девяти наиболее распространенных факторов риска имеет самое сильное отношение к развитию инфаркта миокарда. В качестве факторов риска

рассматривались липидный состав крови, курение, алкоголь, диабет, гипертензия, абдоминальное ожирение, потребление овощей и фруктов, психосоциальные условия и уровень физической нагрузки. Все перечисленные факторы были в той или иной степени связаны с риском возникновения инфаркта миокарда. Но наиболее высокую прогностическую значимость показало соотношение апоB/апоA-I, даже в сравнении с уровнями общего холестерина и ХС-ЛПВП и традиционно используемыми индексами Castelli 1 и Castelli 2 (Yusuf et al., 2004; McQueen et al., 2008).

Среди других крупных эпидемиологических исследований, в которых изучалось соотношение апоB/апоA-I в качестве предиктора сердечно-сосудистой патологии, можно отметить стандартизированное исследование по типу случай-контроль INTERSTROKE, проведенное в 22 странах (O'Donnell et al., 2010), шведское исследование (ULSAM – Uppsala Longitudinal Study of Adult Men), основанное на наблюдение за изначально здоровыми 50-летними мужчинами (n=1108) на протяжении 27 летнего периода (Dunder et al., 2004), датское исследование (EPIC-Norfolk study) (van der Steeg et al., 2007), аугсбургское исследование (MONICA/Kora) (Meisinger et al., 2005) и многие другие.

В клинических исследованиях соотношение апоB/апоA-I также успешно используется. Показано, что соотношение апоB/апоA-I является независимым предиктором инсулинорезистентности, коррелирует с количеством проявлений компонентов метаболического синдрома и ангиографически документированного атеросклероза, со степенью ожирения. Также это соотношение используется при мониторинге результатов гиполипидемической терапии (Okosun et al., 1999; Rahmani et al., 2002; Lind et al., 2006; Sierra-Johnson et al., 2007; Tani et al., 2010; Walldius, 2012).

Считается, что общепринятый способ оценки уровня липопротеинов в крови путем измерения содержания холестерина в их составе не всегда адекватно отражает число липопротеинов. Это связано с тем, что количество холестерина в составе липопротеинов может сильно варьировать вследствие активного обмена липидных компонентов между липопротеиновыми частицами (Srinivasan,

Berenson, 1995). В отличие от холестерина липопротеинов, липид-транспортные апоВ и апоА-I не покидают молекулу липопротеина, в формировании которой они участвуют (Sniderman et al., 1997; Le et al., 2000). В связи с этим апоВ и апоА-I считаются лучшими маркерами нарушений липидного профиля крови. АпоВ является структурным компонентом ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП, причем каждая частица липопротеина содержит только одну молекулу апобелка. Поэтому уровень апоВ отражает общее количество атерогенных частиц в крови. АпоА-I является структурным компонентом антиатерогенных ЛПВП, на каждую частицу липопротеина приходится 2-3 молекулы апобелка. Таким образом, соотношение апоВ/апоА-I отражает баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами в крови и служит ранним потенциальным маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Elovson et al., 1988; Sniderman, Kiss, 2007; Walldius, Jungner, 2004; 2005; Thompson, Danesh, 2006).

Пороговые значения соотношения апоВ/апоА-I, которые определяют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, составляют 0,9 для мужчин и 0,8 для женщин (Walldius, Jungner, 2004; Carnevale Schianca et al., 2011).

**Соотношение ХС-ЛПНП/апоВ.** Соотношение ХС-ЛПНП/апоВ является суррогатным маркером размера частиц ЛПНП (Wagner et al., 2002; Yoshida et al., 2004; Jungner et al., 2006; Walldius, 2012). Оно основано на том, что основная часть всего апоВ содержится в ЛПНП, а каждая их частица имеет в своем составе только одну молекулу апобелка. Поэтому уровень апоВ позволяет оценить общее количество частиц ЛПНП. В связи с этим соотношение ХС-ЛПНП к апоВ обеспечивает приблизительную информацию о размере частиц ЛПНП (Millán et al., 2009; Walldius, 2012). Установлено, что соотношение ХС-ЛПНП/апоВ менее 1,2 указывает на наличие в плазме крови значительного количества маленьких, плотных частиц ЛПНП (Hirano et al., 2005). Как показали проспективные эпидемиологические исследования, большое количество маленьких, плотных частиц ЛПНП в крови связано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (Stampfer et al., 1991; Lamarche et al., 1997; Arai et al., 2013). Между тем, существуют противоположные мнения о возможности использования

соотношения ХС-ЛПНП/апоВ в качестве маркера размера частиц ЛПНП. Одни авторы заявляют о высокой корреляции значений соотношения ХС-ЛПНП/апоВ с измеренными размерами частиц ЛПНП (Hattori et al., 1998; Wagner et al., 2002; Yoshida et al., 2004; Tani et al., 2011), тогда как другие не рекомендуют использовать это соотношение в качестве маркера маленьких, плотных частиц ЛПНП (Furuya et al., 2000; Décary et al., 2010).

**Атерогенный индекс плазмы (AIP).** Атерогенный индекс плазмы (AIP) отражает баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами и теоретически указывает на скорость этерификации холестерина в ЛПВП и размер частиц ЛПВП и ЛПНП. Он был предложен M. Dobiasova с коллегами в 2001 году и представляет собой логарифм отношения триглицеридов к ХС-ЛПВП (Dobiasova, Frohlich, 2001). Показатели атерогенного индекса плазмы (AIP) могут варьировать от отрицательных до положительных значений, это связано с тем, что логарифм чисел меньше единицы является отрицательным. По сути, атерогенный индекс плазмы (AIP) является аналогом соотношения триглицериды/ХС-ЛПВП, которое тоже используется для оценки риска развития атеросклероза (Gaziano et al., 1997; Bittner et al., 2009; Wen et al., 2015; Conkbayir et al., 2015). Но как показали исследования, прологарифмированные значения соотношения триглицериды/ХС-ЛПВП проявляют большую статистическую значимость при выполнении многомерных сравнительных анализов, чем показатели этого соотношения до преобразования (Tan et al., 2004; Dobiasova, 2004).

Значения атерогенного индекса плазмы (AIP) одинаково высоко коррелируют с размерами частиц липопротеинов, как измеренными непосредственно с помощью градиентного гель-электрофореза, так и определенными путем непрямой оценки по скорости этерификации холестерина в ЛПВП (Dobiasova, Frohlich, 2001; Dobiasova, 2005). Высокие значения атерогенного индекса плазмы (AIP) являются показателем увеличения количества маленьких частиц ЛПВП и маленьких, плотных частиц ЛПНП. Согласно градации, предложенной M. Dobiasova (2006), значения атерогенного индекса плазмы (AIP) до 0,1 отражают низкий риск, значения в пределах от 0,11 до 0,21

соответствуют среднему риску, тогда как показатели выше 0,21 определяют высокий атерогенный риск.

Клинические и популяционные исследования выявили тесную взаимосвязь атерогенного индекса плазмы (AIP) с повышенным риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе и с инфарктом миокарда) (Dobiásová et al., 2001; Bahadoran et al., 2012; Niroumand et al., 2015), гипертензией, диабетом (Onat et al., 2010; Zhu et al., 2015), ожирением (Ezeukwu, Agwubike, 2014; Vrablík et al., 2014). Кроме того, показано, что атерогенный индекс плазмы (AIP), как маркер атерогенности липидного профиля, успешно использовался для мониторинга результатов гиполипидимеческой (Kucera et al., 2014; Saeedi et al., 2015) и гормональной (Christodoulakos et al., 2006; Soska et al., 2011) терапии, при коррекции инсулинорезистентности (Tan et al., 2004).

**Атерогенный индекс (ATH index).** Более сложным индексом, отражающим баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами, является атерогенный индекс (ATH index). В нашей стране данный индекс практически не используется. Атерогенный индекс (ATH index) рассчитывается по формуле A.T. Høstmark et al. (1990) (см. формула 8, ГЛАВА 2, с. 54).

По сути, этот индекс объединяет два индекса – коэффициент атерогенности и соотношение апоB/апоA-I. Атерогенный индекс (ATH index) был предложен норвежскими учеными в 1990 году (Høstmark et al., 1990). В своих исследованиях они показали для этого индекса высокую дискриминирующую способность в отношении пациентов с наличием и отсутствием стенозов. При этом значения атерогенного индекса (ATH index) коррелировали с количеством стенозов коронарных артерий. Кроме того, было показано, что использование атерогенного индекса (ATH index) обеспечивает лучшее определение степени коронарного атеросклероза не только по сравнению с индивидуальными показателями липидов (общий холестерин, ХС-ЛПВП, апоB и апоA-I), но также и по сравнению с такими интегральными индексами, как соотношение апоB/апоA-I, индекс Castelli 1 и коэффициент атерогенности (Berg et al., 1994; Berg, 1996).

Норвежские авторы установили, что пороговое значение для атерогенного индекса (ATH index), определяющее риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, равняется 4,5 (Høstmark et al., 1990; Berg, 1996). Расчет данного порогового значения производился путем подстановки в формулу для вычисления атерогенного индекса (ATH index) предельно допустимых значений показателей. Однако в своих расчетах они использовали несколько иные, чем принято в настоящее время, значения нормы для показателей, использующихся для вычисления атерогенного индекса (ATH index). Так, в качестве пороговой величины для общего холестерина рассматривалось значение 6,5 ммоль/л, для ХС-ЛПВП – 0,9 ммоль/л, для апоВ и апоА-I – 130 мг/дл и 180 мг/дл соответственно.

В заключение следует отметить, что введение в практику интегральных показателей липидного обмена обусловлено тем, что, в отличие от отдельных показателей, они отражают, как правило, не статическую картину, а процесс. Поэтому считается, что индексы липидного обмена обладают высокими дифференциально-диагностическими свойствами. Интегральные показатели, обеспечивая более углубленную оценку состояния липидного обмена, способствуют более ранней диагностике факторов риска, приводящих к возникновению атеросклеротического процесса. Из всех вышеперечисленных индексов липидного обмена наиболее информативным и точным считается соотношение апоВ/апоА-I. В связи с этим в настоящее время многие зарубежные исследователи продвигают идею о необходимости включить соотношение апоВ/апоА-I в новые рекомендации экспертов Европейского и Американского обществ кардиологов по профилактике атеросклероза.

***

Диагностике и лечению нарушений липидного обмена в последнее время уделяют большое внимание. Проспективные клинические исследования показали, что профилактика и лечение дислипидемий замедляет рост атеросклеротических бляшек и может даже вызывать их регрессию. Накапливается все больше данных

о молекулярных механизмах развития атеросклероза. Установлено, что клинические проявления и тяжесть дислипидемий в значительной мере зависят от факторов окружающей среды, в частности, от рациона и режима питания, а также от сопутствующих заболеваний. Нарушения липидного обмена возникают или усиливаются при ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе, болезнях почек и печени. В связи с этим особую актуальность представляет поиск новых чувствительных маркеров и обоснование их использования для ранней диагностики и профилактики нарушений липидного обмена. Между тем, в литературе мало информации об особенностях варьирования индексов липидного обмена у здоровых людей при нормолипидемии, недостаточно исследованы функциональные взаимосвязи между различными показателями липидного обмена.

# ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

## 2.1 Объекты исследования

Исследование проводили на жителях Республики Коми (г. Сыктывкар – 62ºс.ш. и г. Ухта – 63,5ºс.ш.). В рамках работы для решения поставленных задач было изучено:

1) значение интегральных индексов в оценке состояния липидного обмена у 258 практически здоровых мужчин в возрасте от 20 до 59 лет;

2) количественное распределение апоЕ между разными классами липопротеинов у 36 практически здоровых мужчин в возрасте 25-45 лет;

3) прогностическая значимость показателей липидного обмена в отношении риска развития сенсоневральной тугоухости у 27 пациентов с идиопатической формой хронической сенсоневральной тугоухости в возрасте от 27 до 51 лет. Группа сравнения состояла из 24 практически здоровых мужчин в возрасте 25-47 лет.

Предварительный статистический анализ не выявил влияния возраста на определяемые показатели липидного обмена, поэтому деление обследуемых лиц на возрастные группы не производили.

Все обследуемые лица проходили клинический осмотр с измерением антропометрических показателей (рост, масса тела). Определяли индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2 \qquad (1)$$

Участники исследования, кроме пациентов с идиопатической формой хронической сенсоневральной тугоухости, на момент обследования не имели острых заболеваний и хронической соматической патологии.

Отбор и обследование пациентов с идиопатической формой хронической сенсоневральной тугоухости осуществлялись на базе ГУЗ Консультативно-диагностического центра МЗ Республики Коми. Обследование начинали с тщательного сбора анамнеза с целью выявления причины возникновения нарушения слуха, а также уточнения сопутствующей патологии. Отрицание больными перенесенных инфекционных заболеваний, акутравм и приема ототоксических антибиотиков служило основанием для признания того, что нарушение слуха у пациентов с большей доли вероятности развивалось на фоне сосудистой патологии.

Пациенты с идиопатической формой хронической сенсоневральной тугоухости и лица из группы сравнения проходили общепринятый комплекс обследования, включающий общий ЛОР-осмотр, пороговую тональную аудиометрию, камертональные тесты, речевую и импедансную аудиометрию. Все обследуемые лица проходили тональную пороговую аудиометрию в экранированной сурдокамере (фон внешнего шума не превышал 30Дб) на диагностическом аудиометре «Itera, Otometrics» (Дания), в диапазоне от 125 до 8000Гц.

У всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено независимым локальным комитетом по биоэтике Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук.

## 2.2 Методы исследования

Забор крови у обследованных лиц производили утром строго натощак (через 12–14 часов после приема пищи) из локтевой вены в вакутайнеры «Bekton Dickinson BP» (Англия). Для получения плазмы кровь центрифугировали при 3000

об/мин в течение 15 минут. Образцы плазмы крови хранили при -20ºС до выполнения анализа.

Биохимический анализ образцов включал определение общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПВП, апоА-I, апоВ и апоЕ. Содержание общего холестерина и триглицеридов в плазме крови определяли ферментативным методом. Концентрацию ХС-ЛПВП оценивали путем измерения холестерина в супернатанте, полученном после осаждения апоВ-содержащих липопротеинов фосфовольфрамовой кислотой в присутствии ионов магния. Уровни апоА-I, апоВ и апоЕ измеряли иммунотурбидиметрическим методом. Содержание апоЕ во фракции ЛПВП определяли после удаления из плазмы крови апоВ-содержащих липопротеинов по стандартной методике. Определение анализируемых показателей производили на сканирующем спектрофотометре Powerwave 200 (Bio-Tek Instruments, США) с использованием коммерческих наборов (Chronolab Systems, S.L. Barcelona, Spain). Измерение каждого образца проводили в двукратной повторности.

Содержание ХС-ЛПНП определяли расчетным путем по формуле Фридвальда (Friedewald et al., 1972):

ХС-ЛПНП = общий холестерин – ХС-ЛПВП – (триглицериды/2,2) (2)

Значения ХС-неЛПВП рассчитывали как разницу между уровнями общего холестерина и ХС-ЛПВП:

ХС-неЛПВП = общий холестерин – ХС-ЛПВП (3)

Коэффициент атерогенности, отражающий соотношение холестерина атерогенных липопротеинов к холестерину антиатерогенных липопротеинов, рассчитывали по формуле:

КА = (общий холестерин – ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП (4),

где КА – коэффициент атерогенности

Индекс Castelli 2 вычисляли по следующей формуле:

индекс Castelli 2 = ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП (5)

Также рассчитывали соотношение апоВ/апоА-I, атерогенный индекс плазмы (AIP), соотношение ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП и атерогенный индекс (ATH index).

Атерогенный индекс плазмы (AIP) вычисляли как логарифм отношения триглицеридов и ХС-ЛПВП (Dobiasova, Frohlich, 2001):

атерогенный индекс плазмы (AIP) = (log [ТГ/ХС-ЛПВП]) (6)

При вычислении соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП, единицы измерения концентрации ХС-ЛПНП преобразовывали из ммоль/л в мг/дл. Вычисление апоВ, входящего в состав ЛПНП, производили по формуле Y. Hattori et al. (1998) в модификации A.D. Sniderman et al. (2014):

апоВ ЛПНП = 0,86*(общий апоВ – 0,09*ОХ (мг/дл) + 0,09*ХС-ЛПВП (мг/дл) –
– 0,08*ТГ (мг/дл)) – 6,6 (7),

где ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды.

Атерогенный индекс (ATH index) определяли по формуле A.T. Høstmark et al. (1990):

ATH index = ((общий холестерин – ХС-ЛПВП)*апоВ)/(ХС-ЛПВП*апоА-I) (8)

Оценку содержания липидов и значений индексов липидного обмена проводили в соответствие с рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (Аронов и др., 2009) и Национальной

образовательной программы по холестерину (NCEP) США (National …, 2002), а также с привлечением результатов ряда исследований (Таблица 3).

Таблица 3 – Референсные значения для показателей липидного обмена

| Показатель | Референсные значения | Источник |
|---|---|---|
| Общий холестерин, ммоль/л | <5,2 | National …, 2002; Аронов и др., 2009 |
| Триглицериды, ммоль/л | <1,7 | National …, 2002; Аронов и др., 2009 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | >1,0 | National …, 2002; Аронов и др., 2009 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | <3,4 | National …, 2002 |
| ХС-неЛПВП, ммоль/л | <4,0 | National …, 2002 |
| Коэффициент атерогенности | <3 | Климов, 2007 |
| ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП | <2,5 | Климов, 2007 |
| апоА-I, мг/дл | >120 | Contois et al., 1996 (a) |
| апоВ, мг/дл | <120 | Contois et al., 1996 (b) |
| апоВ/апоА-I | <0,9 | Walldius, 2012 |
| апоЕ, мг/дл | 2,7-4,5 | Sakurabayashi et al., 2001 |
| ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП | >1,2 | Hirano et al., 2005 |
| AIP | <0,11 | Dobiasova, Frohlich, 2001 |
| ATH index | <2,6 | Канева, 2016 |

## 2.3 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы «STATISTICA 8». Проверку на нормальность распределения данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку изучаемые выборки не всегда подчинялись нормальному закону распределения, для сравнения групп использовались непараметрические методы.

Количественные данные исследования представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентили). Качественные данные представлены в виде частот (%).

Значимость различий между изучаемыми выборками по анализируемым показателям оценивали с помощью критериев Манна-Уитни (в случае двух выборок), Крускала-Уоллиса (в случае трех и более выборок) с последующим попарным межгрупповым сравнением величин методом Данна. Качественные данные сравнивали по критерию $\chi 2$. При сравнении собственных результатов с данными литературы, представленными в виде средней и стандартной ошибки средней, применяли критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони

Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями вычисляли коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Бинарный логистический регрессионный анализ проводили для установления влияния независимых количественных предикторов на зависимую категориальную переменную. Результаты бинарного логистического регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов и его 95% доверительного интервала (ДИ).

Различия и коэффициенты корреляции считали значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

# ГЛАВА 3. Результаты исследования

## 3.1 Общая характеристика липидного профиля плазмы обследованных мужчин

Основные показатели антропометрии и липидного обмена у практически здоровых мужчин (n=258) представлены в таблице 4. Средний возраст обследуемых лиц составил 37 лет, варьируя от 20 до 59 лет. Среднее значение ИМТ равнялось 24,8 кг/м$^2$.

Таблица 4 – Показатели антропометрии и липидного обмена у обследованных мужчин (n=258)

| Показатель | Медиана (25%; 75%) | Минимум-максимум | Референсные значения | Количество лиц с отклонениями от «нормы», n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 37,0 (30,0; 46,0) | 20,0-59,0 | - | - |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 24,8 (22,6; 26,7) | 18,0-32,4 | <30 | 34 (13,1) |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,44 (3,79; 5,02) | 2,73-7,57 | <5,2 | 49 (19,0) |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,27 (0,88; 1,69) | 0,56-3,78 | <1,7 | 50 (19,4) |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,40 (1,19; 1,57) | 0,76-3,18 | >1,0 | 16 (6,2) |
| апоА-I, мг/дл | 147,2 (108,0; 175,0) | 50,0-300,0 | >120 | 80 (31,0) |
| апоВ, мг/дл | 84,0 (61,2; 110,0) | 30,0-218,0 | <120 | 49 (19,0) |
| апоЕ, мг/дл | 2,65 (1,95; 3,42) | 0,48-6,49 | 2,7-4,5<br><2,7<br>>4,5 | 106 (41,1)<br>134 (51,9)<br>18 (7,0) |

Средние значения содержания общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛПВП в плазме крови обследованных мужчин составили 4,44 ммоль/л, 1,27 ммоль/л и 1,40 ммоль/л, при этом их уровни варьировали в диапазоне от 2,73 до 7,57 ммоль/л, от 0,56 до 3,78 ммоль/л и от 0,76 до 3,18 ммоль/л соответственно. Содержание общего холестерина и триглицеридов выше 5,2 ммоль/л и 1,7 ммоль/л отмечали у 19,0% и 19,4% обследованных лиц, уровни ХС-ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л наблюдали у 6,2% мужчин.

Уровни апоА-I и апоВ у обследованных лиц изменялись от 50,0 до 300,0 мг/дл и от 30,0 до 218,0 мг/дл соответственно. Показатели содержания апоА-I и апоВ, выходящие за пределы референсных значений, отмечали у 31,0% и 19,0% мужчин соответственно. Средняя концентрация апоЕ в плазме крови составила 2,65 мг/дл, варьируя от 0,48 до 6,49 мг/дл. Согласно референсным значениям, содержание апоЕ ниже норматива отмечали у 51,9% обследуемых мужчин. Уровни апоЕ выше референсных значений выявляли сравнительно редко (у 7% обследованных лиц).

По показателям содержания общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛПВП обследуемые лица были разделены на несколько групп. Нормолипидемию диагностировали у 60% обследованных мужчин (Рисунок 2).

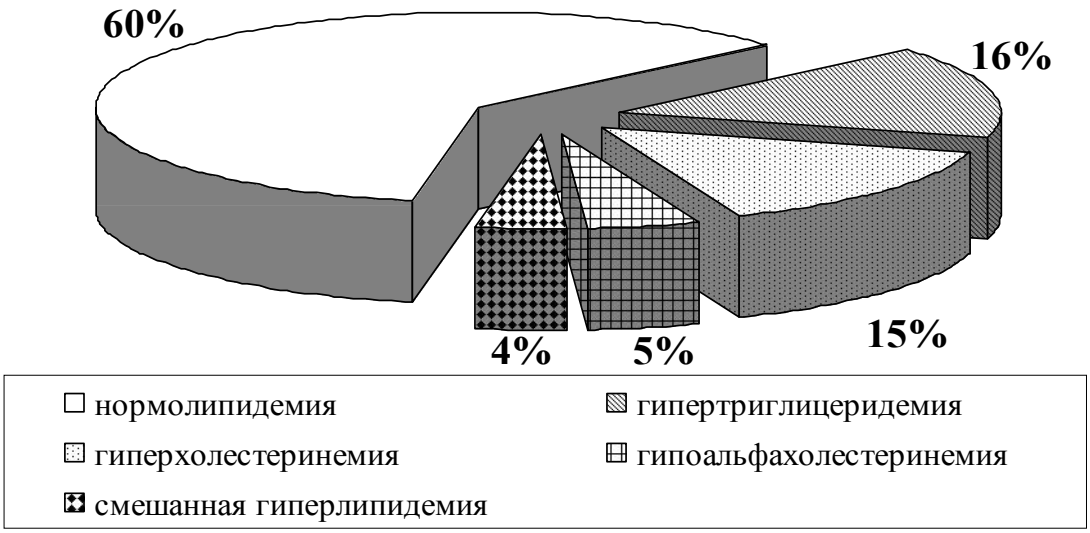



Рисунок 2 – Частота встречаемости дислипидемий у обследованных мужчин (n=258).

Гипертриглицеридемию (триглицериды более 1,7 ммоль/л) и гиперхолестеринемию (общий холестерин более 5,2 ммоль/л) наблюдали у 16% и 15% мужчин соответственно. Гипоальфахолестеринемию (ХС-ЛПВП менее 1,0 ммоль/л) и смешанную гиперлипидемию (одновременное изменение 2 или 3-х показателей относительно пороговых уровней) у обследованных лиц отмечали сравнительно редко (не выше 5% случаев), поэтому в дальнейшем они не рассматривались.

В настоящее время, для оценки уровней общего холестерина и триглицеридов в крови используется классификация, рекомендованная Национальной образовательной программой по холестерину (NCEP) США (National …, 2002). Согласно этой классификации, подавляющее количество лиц (n=34 или 87,2%) с гиперхолестеринемией имели погранично высокие уровни общего холестерина (5,2-6,2 ммоль/л), и только у 5 человек (12,8%) отмечали высокий уровень общего холестерина (более 6,2 ммоль/л) (Рисунок 3).

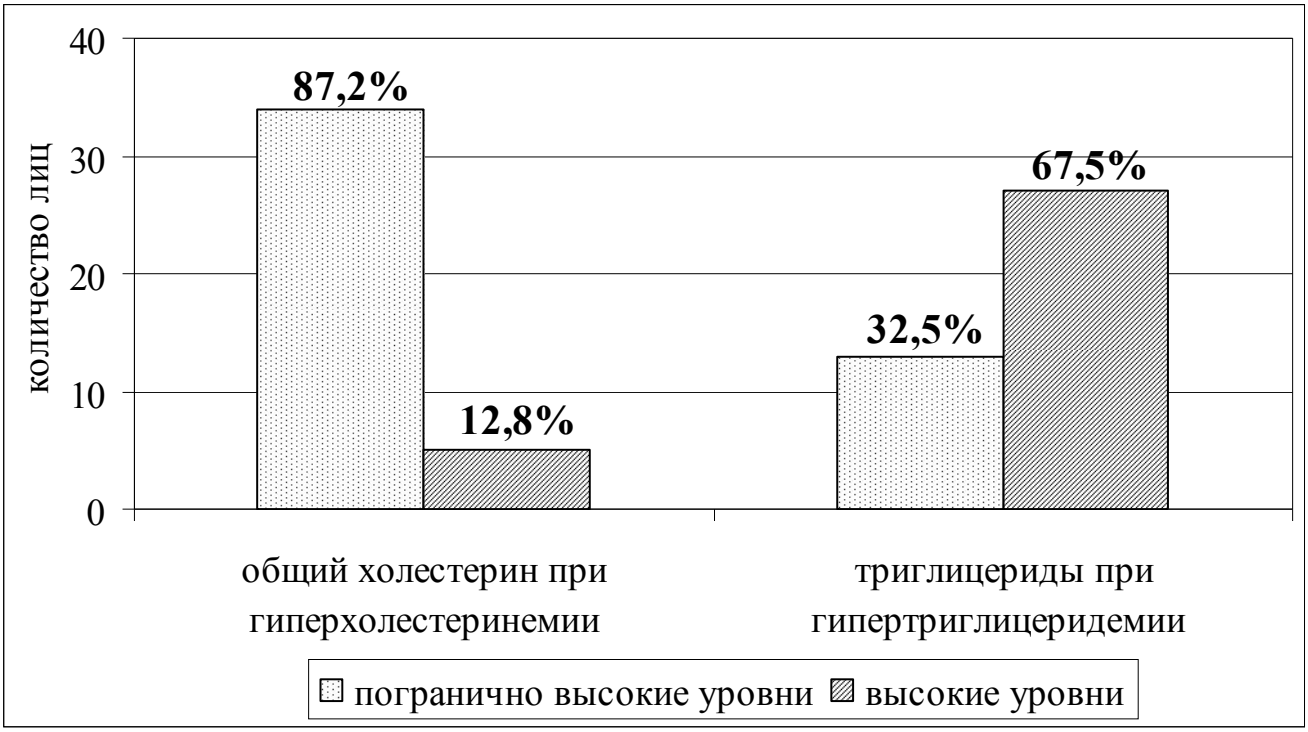
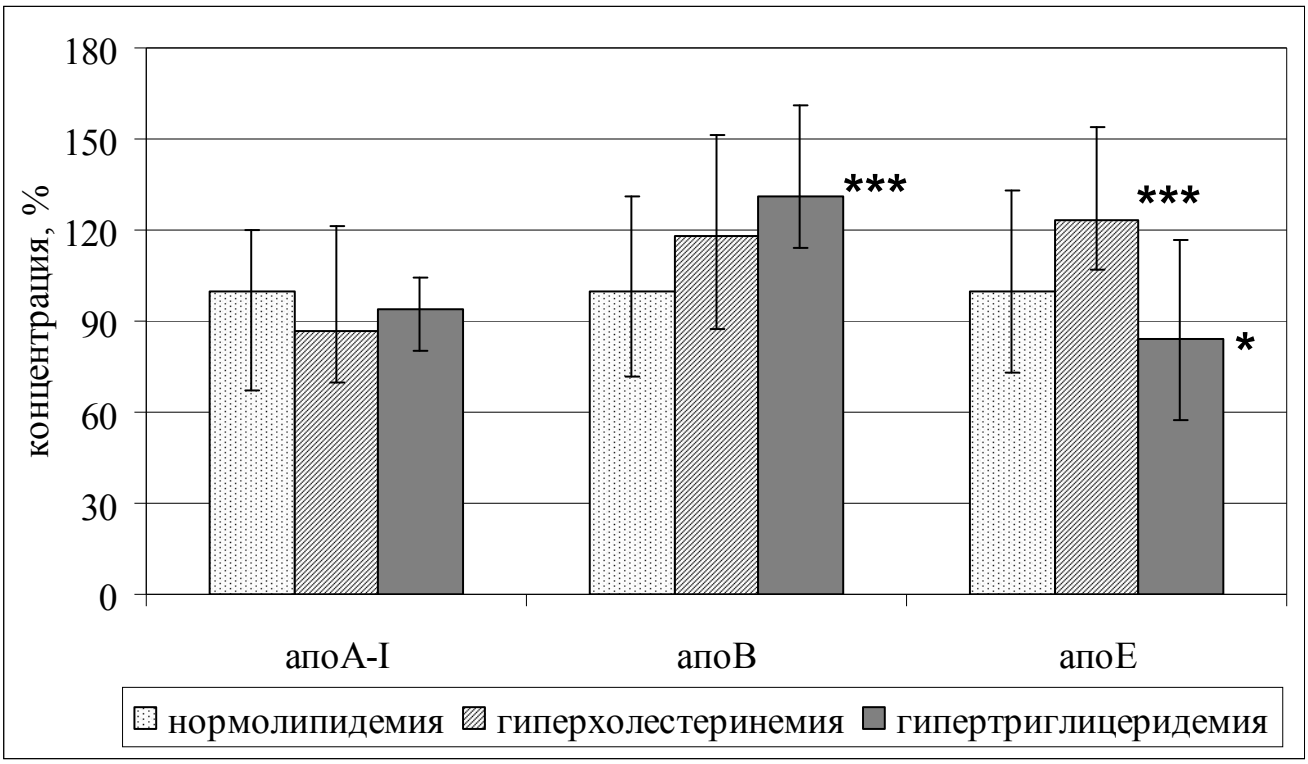



Рисунок 3 – Классификация степени повышения уровней общего холестерина и триглицеридов в группах лиц с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией.

В группе лиц с гипертриглицеридемией 13 человек (32,5%) имели пограничнo высокие уровни триглицеридов (1,7-2,3 ммоль/л), тогда как у 27 мужчин (67,5%) содержание триглицеридов варьировало в диапазоне от 2,27 до 3,78 ммоль/л, что соответствует градации «высокие уровни триглицеридов» (2,3-5,6 ммоль/л), согласно вышеупомянутой классификации.

При гиперхолестеринемии у обследованных лиц содержание транспортных апобелков – апоА-I и апоВ значимо не изменялось, тогда как уровень метаболически активного апоЕ увеличивался (Рисунок 4). На рисунке 4 представлены уровни аполипопротеинов (в %) при гиперлипидемиях, рассчитанные относительно их содержания при нормолипидемии, которое было условно принято за 100%.




Примечание: Данные представлены в формате Медианы, 25% и 75% процентилей. Значимость различий рассчитана критериями Крускала-Уоллиса и Данна. Различия по сравнению с нормолипидемией значимы при * – $p<0,05$; ***– при $p<0,001$.

Рисунок 4 – Изменение содержания аполипопротеинов (в %) при гиперлипидемиях относительно нормолипидемии

У лиц с гипертриглицеридемией по сравнению с нормолипидемией наблюдали значимое повышение уровня апоВ и снижение содержания апоЕ, при этом концентрация апоА-I практически не изменялась.

Сходные закономерности были отмечены при анализе частоты встречаемости лиц с уровнями аполипопротеинов, выходящими за границы референсных значений, в группах с нормолипидемией и гиперлипидемиями. Количество мужчин с низкими значениями апоА-I (ниже 120 мг/дл) в группах с нормолипидемией и гиперлипидемиями значимо не различалось (Таблица 5).

Таблица 5 – Стратификация лиц по содержанию аполипопротеинов относительно референсных значений при нормолипидемии и гиперлипидемиях

| Показатель | Референсные значения | Нормолипидемия (n=157) | Гиперхолестеринемия (n=39) | Гипертриглицеридемия (n=40) | $\chi^2$ и *p*-значение |
|---|---|---|---|---|---|
| апоА-I, мг/дл | <120 (риск) | 54 (34,4) | 11 (28,2) | 10 (25,0) | $\chi^2$=1,812 p=0,404 |
| | ≥120 (норма) | 103 (65,6) | 28 (71,8) | 30 (75,0) | |
| апоВ, мг/дл | ≤120 (норма) | 136 (86,6) | 29 (74,4) | 27 (67,5) | **$\chi^2$=9,195 p=0,010** |
| | >120 (риск) | 21 (13,4) | 10 (25,6) | 13 (32,5) ** | |
| апоЕ, мг/дл | <2,7 (риск) | 83 (52,9) | 10 (25,6) ** | 28 (70,0) ### | **χ2=17,84 p=0,001** |
| | 2,7-4,5 (норма) | 64 (40,8) | 24 (61,5) | 12 (30,0) | |
| | >4,5 (риск) | 10 (6,4) | 5 (12,8) | 0 | |

Примечание: Данные представлены в формате n (%). Значимость различий рассчитана критерием $\chi^2$. ** – различия по сравнению с нормолипидемией значимы при p<0,01; ### – различия по сравнению с гиперхолестеринемией значимы p<0,001.

Количество лиц с высоким содержанием апоВ (выше 120 мг/дл) значимо увеличивалось при гипертриглицеридемии по сравнению с нормолипидемией. При гиперхолестеринемии число мужчин с высокими уровнями апоВ также повышалось, но этот прирост не достигал статистической значимости. Отмечали

изменение количества лиц с показателями содержания апоЕ, отличающимися от референсных значений, в группах с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. При гиперхолестеринемии выявляли сдвиг показателей содержания апоЕ в сторону более высоких значений, тогда как при гипертриглицеридемии, наоборот, увеличивалось количество лиц с более низкими уровнями апобелка.

Таким образом, гиперхолестеринемия у обследованных лиц была умеренно выраженной и не сопровождалась существенными изменениями аполипопротеинового профиля. Развитие гипертриглицеридемии у обследованных мужчин было связано с изменением содержания апоВ и апоЕ.

## 3.2 Показатели липидного обмена у мужчин с нормолипидемией

Группа с нормолипидемией включала 157 человек, у которых содержание общего холестерина было ниже 5,2 ммоль/л, уровень триглицеридов не превышал 1,7 ммоль/л, а концентрация ХС-ЛПВП была выше 1,0 ммоль/л. Несмотря на такой дизайн исследования, у небольшого числа лиц выявляли отклонения от нормы интегральных индексов, вычисленных на основе вышеперечисленных показателей липидного обмена. Повышенные значения коэффициента атерогенности отмечали у 12 мужчин (7,6%) (Таблица 6). При этом они были обусловлены относительно низким содержанием ХС-ЛПВП, которое составило менее 25% от уровня общего холестерина. Атерогенный индекс плазмы (AIP) был повышен у 11 человек. При этом только у 3 мужчин наблюдали одновременно высокие значения коэффициента атерогенности и атерогенного индекса плазмы (AIP).

Значения расчетных показателей содержания ХС-ЛПНП и ХС-неЛПВП почти у всех обследованных лиц с нормолипидемией находились в пределах референсных значений. Уровни ХС-ЛПНП и ХС-неЛПВП выше оптимальных

значений были отмечены только у 3 (1,9%) и 2 (1,3%) человек соответственно. Индекс Castelli 2 выше референсных значений наблюдали у 15 (9,6%) обследованных мужчин.

Таблица 6 – Характеристика липидного профиля крови обследованных мужчин с нормолипидемией (n=157)

| Показатель | Медиана (25%; 75%) | Минимум-максимум | Референсные значения | Количество лиц с отклонениями от «нормы», n(%) |
|---|---|---|---|---|
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,13 (3,58; 4,64) | 2,73-5,15 | <5,2 | 0 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,11 (0,87; 1,38) | 0,56-1,70 | <1,7 | 0 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,40 (1,21; 1,56) | 1,00-1,99 | >1,0 | 0 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 2,21 (1,66; 2,69) | 0,42-3,68 | <3,4 | 3 (1,9) |
| ХС-неЛПВП, ммоль/л | 2,74 (2,14; 3,26) | 1,01-4,11 | <4,0 | 2 (1,3) |
| Коэффициент атерогенности | 1,93 (1,48; 2,45) | 0,57-3,99 | <3 | 12 (7,6) |
| индекс Castelli 2 | 1,52 (1,16; 2,04) | 0,24-3,51 | <2,5 | 15 (9,6) |
| апоА-I, мг/дл | 149,8 (100,8; 180,0) | 50,0-300,0 | >120 | 54 (34,4) |
| апоВ, мг/дл | 78,0 (56,1; 102,0) | 30,0-218,0 | <120 | 21 (13.4) |
| апоВ/апоА-I | 0,52 (0,42; 0,78) | 0,19-2,60 | <0,9 | 30 (19.1) |
| апоЕ, мг/дл | 2,61 (1,91; 3,46) | 0,48-5,54 | 2,7-4,5<br><2,7<br>>4,5 | 64 (40,8)<br>83 (52,9)<br>10 (6,4) |
| ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП | 1,82 (1,15; 2,77) | 0,30-6,27 | >1,2 | 41 (26,1) |
| AIP | -0,09 (-0,22; -0,01) | -0,45-0,22 | <0,11 | 11 (7,0) |
| ATH index | 1,09 (0,71; 1,78) | 0,27-5,39 | <2,6 | 16 (10,2) |

Средние уровни (Me (25%; 75%)) апоА-I, апоВ и апоЕ у обследованных мужчин с нормолипидемией составили 149,8 (100,8; 180,0) мг/дл, 78,0 (56,1; 102,0) мг/дл и 2,61 (1,91; 3,46) мг/дл соответственно. При этом их содержание в плазме крови варьировало от 50 до 300 мг/л для апоА-I, от 30 до 218 мг/дл для апоВ и от 0,48 до 5,54 мг/дл для апоЕ. Уровни апоА-I ниже референсных значений отмечали у 34,4% обследованных мужчин. У 13,4% мужчин содержание апоВ превышало референсные значения. Более половины обследованных лиц (52,9%) имели низкие уровни апоЕ. Высокое содержание апоЕ наблюдали у 6,4% обследованных лиц.

Корреляционный анализ выявил наличие значимой положительной взаимосвязи между показателями содержания апоА-I и апоВ (Таблица 7). Значения концентрации апоЕ отрицательно коррелировали с показателями уровней апоВ. Корреляцию между содержанием апоЕ и апоА-I не отмечали.

Таблица 7 – Коэффициенты корреляции между показателями содержания аполипопротеинов у мужчин с нормолипидемией (n=157)

| Показатель | апоА-I | | апоВ | |
|---|---|---|---|---|
| | $r_s$ | *p*-значение | $r_s$ | *p*-значение |
| апоА-I | - | - | - | - |
| апоВ | **0,17** | **0,036** | - | - |
| апоЕ | -0,01 | 0,867 | **-0,28** | **>0,001** |

Примечание: Данные представлены как коэффициенты корреляции Спирмена ($r_s$) и *p*-значения.

Значения соотношения апоВ/апоА-I у обследованных мужчин с нормолипидемией варьировали от 0,19 до 2,60 (Рисунок 5). Анализ индивидуальных данных показал, что значения соотношения апоВ/апоА-I более чем у половины обследованных лиц (56,1%) находились в пределах от 0,3 до 0,6. Между тем, у 30 мужчин (19,1%) показатели соотношения апоВ/апоА-I были выше 0,9. Значения соотношения апоВ/апоА-I выше 0,9 считаются

неблагоприятными, указывающими на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

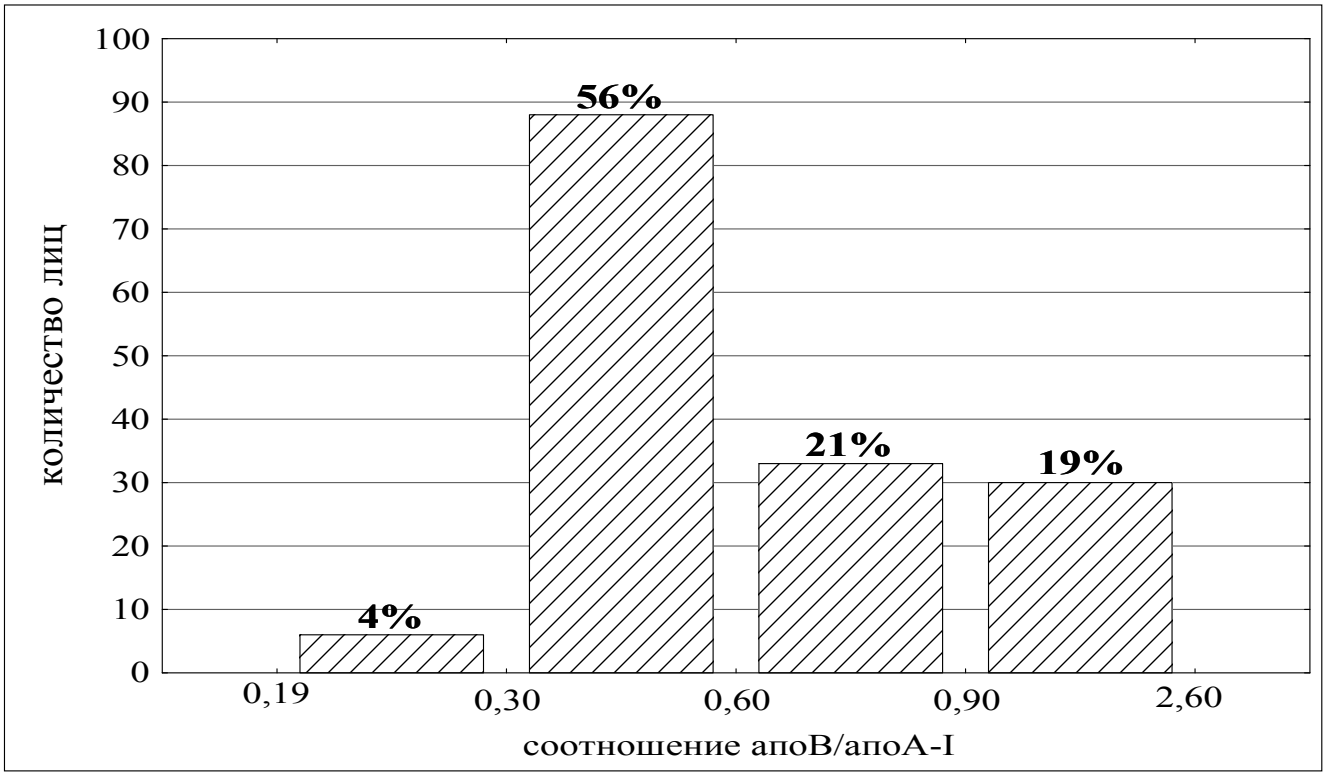



Рисунок 5 – Распределение значений соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI среди обследуемых мужчин с нормолипидемией (n=157).

Повышенные значения соотношения апоВ/апоА-I у 14 человек из 30 были обусловлены низким содержанием апоА-I (менее 120 мг/дл), у 9 человек – высоким содержанием апоВ (более 120 мг/дл). Отклонение уровней обоих аполипопротеинов от нормы наблюдали у 7 человек (Рисунок 6). Следует отметить, что в группе мужчин с апоВ/апоА-I<0,9, также отмечали отклонения уровней апоА-I и апоВ от нормы (у 33 и 5 человек соответственно), но они компенсировались содержанием другого апобелка, что в конечном итоге не приводило к повышению соотношения апоВ/апоА-I до неблагоприятных значений.

Средние показатели соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП составили 1,82 (1,15; 2,77), варьируя в диапазоне от 0,30 до 6,27. Значения атерогенного индекса (ATH index) находились в диапазоне 0,27-5,39 (Таблица 6).

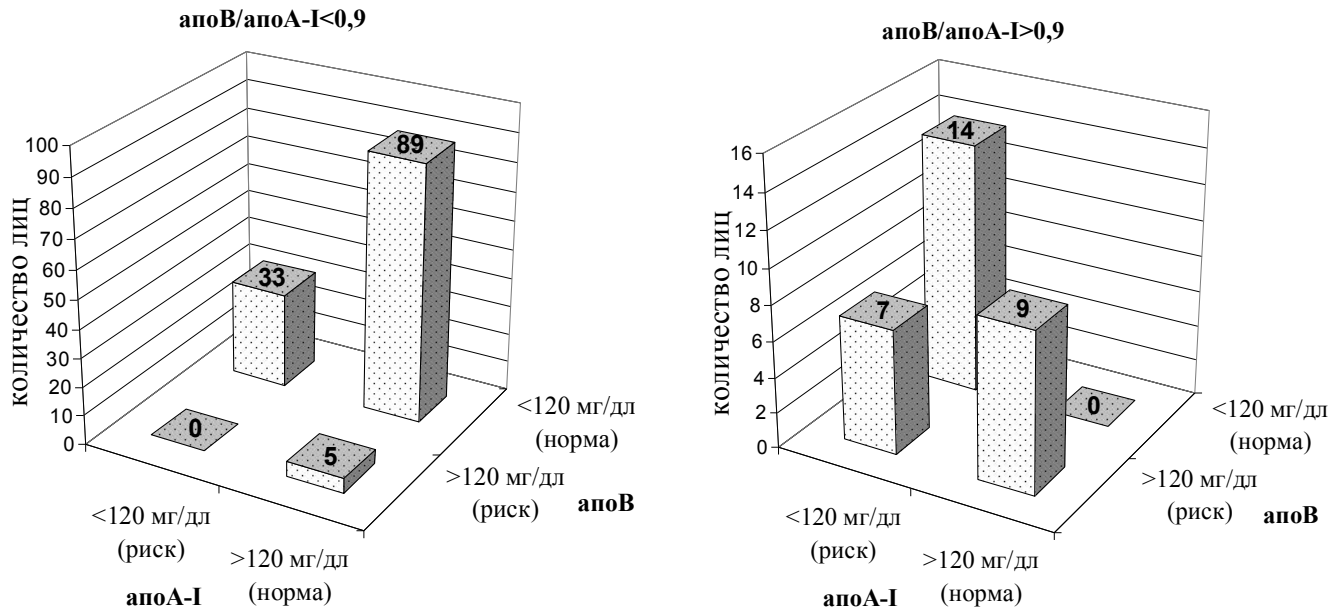



Рисунок 6 – Распределение лиц по содержанию аполипопротеина-AI и аполипопротеина-B в группах с нормальными и повышенными значениями соотношения аполипопротеина-B к аполипопротеину-AI.

Таким образом, несмотря на нормолипидемию, у части обследованных мужчин отмечались отклонения от референсных значений основных интегральных индексов липидного обмена.

## 3.3 Низкое содержание аполипопротеина-E как фактор риска повышения соотношения аполипопротеина-B к аполипопротеину-AI у здоровых мужчин с нормолипидемией

Из 157 обследованных лиц с нормолипидемией у 30 мужчин выявляли неблагоприятные значения (выше 0,9) соотношения апоВ/апоА-I. Детальное сравнение показателей липидного профиля в группах лиц с апоВ/апоА-I<0,9 и апоВ/апоА-I>0,9 выявило, что мужчины с повышенными значениями данного соотношения имели значимо более высокие показатели уровней триглицеридов (+27,6%; p=0,004) и атерогенного индекса плазмы (AIP) (+50,0%; p=0,032) и более

низкие значения содержания апоЕ (-22,1%; p=0,011) и соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП (-47,4%; p<0,001) (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели липидного обмена у лиц с нормальными и повышенными значениями соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI

| Показатель | апоВ/апоА-I<0,9 (n=127) | апоВ/апоА-I>0,9 (n=30) | *p*-значение[1] |
|---|---|---|---|
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,12 (3,55; 4,64) | 4,24 (3,58; 4,73) | 0,825 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,05 (0,85; 1,34) | 1,34 (1,06; 1,65) | **0,004** |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,40 (1,21; 1,55) | 1,41 (1,25; 1,58) | 0,420 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 2,30 (1,66; 2,70) | 2,10 (1,60; 2,64) | 0,478 |
| ХС-неЛПВП, ммоль/л | 2,74 (2,14; 3,26) | 2,71 (2,06; 3,28) | 0,538 |
| Коэффициент атерогенности | 1,93 (1,50; 2,51) | 1,92 (1,36; 2,25) | 0,947 |
| индекс Castelli 2 | 1,56 (1,18; 2,09) | 1,41 (1,01; 1,81) | 0,294 |
| апоА-I, мг/дл | 152,6 (115,0; 188,0) | 102,6 (73,0; 122,4) | **<0,001** |
| апоВ, мг/дл | 71,0 (53,0; 89,0) | 147,9 (98,9; 190,0) | **<0,001** |
| апоВ/апоА-I | 0,48 (0,38; 0,62) | 1,36 (1,07; 1,61) | **<0,001** |
| апоЕ, мг/дл | 2,81 (2,00; 3,55) | 2,19 (1,23; 2,96) | **0,011** |
| ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП | 2,08 (1,41; 3,22) | 0,88 (0,65; 1,10) | **<0,001** |
| AIP | -0,10 (-0,23; -0,01) | -0,05 (-0,15; 0,04) | **0,032** |
| ATH index | 0,94 (0,64; 1,34) | 2,62 (1,92; 3,06) | **<0,001** |

Примечание: Данные представлены в виде Медианы, 25% и 75% процентилей. [1] – значимость различий рассчитана критерием Манна-Уитни

Уровни общего холестерина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-неЛПВП и значения коэффициента атерогенности и индекса Castelli 2 между группами значимо не различались. Тем не менее, лица с высокими значениями соотношения апоВ/апоА-I имели более атерогенный липидный профиль.

Пониженное содержание апоА-I в крови мужчин с неблагоприятными значениями соотношения апоВ/апоА-I на фоне неизменной концентрации ХС-ЛПВП может свидетельствовать о снижении функциональных свойств ЛПВП. Вместе с тем, значимое уменьшение (более чем в 2 раза) индекса ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП у лиц с апоВ/апоА-I>0,9 указывает на увеличение количества маленьких, плотных частиц ЛПНП. Более высокие показатели атерогенного индекса плазмы (AIP) у мужчин с повышенными значениями соотношения апоВ/апоА-I также свидетельствуют об изменениях качественного состава липопротеинов.

Корреляционный анализ выявил наличие значимых взаимосвязей значений соотношения апоВ/апоА-I с показателями содержания триглицеридов ($r_s$=0,32; p<0,001), апоЕ ($r_s$=-0,19; p=0,012) и атерогенного индекса плазмы (AIP) ($r_s$=0,33; p<0,001) (Таблица 9).

Таблица 9 – Коэффициенты корреляции значений содержания аполипопротеина-AI, аполипопротеина-B и соотношения аполипопротеина-B к аполипопротеину-AI с показателями липидного обмена (n=157)

| Показатель | апоА-I | | апоВ | | апоВ/апоА-I | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $r_s$ | *p*-значение | $r_s$ | *p*-значение | $r_s$ | *p*-значение |
| Общий холестерин | 0,06 | 0,443 | **0,17** | **0,031** | 0,06 | 0,421 |
| Триглицериды | -0,04 | 0,577 | **0,41** | **<0,001** | **0,32** | **<0,001** |
| ХС-ЛПВП | 0,07 | 0,335 | -0,06 | 0,426 | -0,07 | 0,362 |
| ХС-ЛПНП | 0,08 | 0,301 | 0,12 | 0,125 | 0,04 | 0,655 |
| ХС-неЛПВП | 0,08 | 0,312 | **0,21** | **0,010** | 0,09 | 0,240 |
| Коэффициент атерогенности | 0,08 | 0,302 | **0,21** | **0,009** | 0,12 | 0,139 |
| индекс Castelli 2 | 0,08 | 0,290 | 0,14 | 0,071 | 0,07 | 0,377 |
| апоЕ, мг/дл | -0,01 | 0,867 | **-0,28** | **<0,001** | **-0,19** | **0,012** |
| AIP | -0,02 | 0,797 | **0,42** | **<0,001** | **0,33** | **<0,001** |

Примечание: Данные представлены как коэффициенты корреляции Спирмена ($r_s$) и *p*-значения.

Причем эти выявленные корреляционные зависимости были обусловлены в основном значениями уровня апоВ, которые коррелировали практически со всеми изученными параметрами липидного профиля. Тогда как между значениями содержания апоА-I и другими показателями липидного обмена значимых корреляций не обнаружено. Наличие значимой отрицательной корреляции между уровнями апоЕ и апоВ ($r_s$=-0,28; p<0,001) может свидетельствовать о роли апоЕ в регуляции количества апоВ-содержащих липопротеинов. С помощью бинарного логистического регрессионного анализа было установлено, что отношение шансов выявления неблагоприятных значений соотношения апоВ/апоА-I при повышении уровня апоЕ составило 0,61 (95% ДИ 0,41-0,88; p=0,009). Значения отношения шансов меньше единицы указывает на протективное влияние исследуемого фактора на зависимую переменную.

Стратификация лиц по содержанию апоЕ также показала, что повышенные показатели соотношения апоВ/апоА-I отмечаются чаще у лиц с низкими уровнями апоЕ (1-я и 2-я квартили) (Рисунок 7).

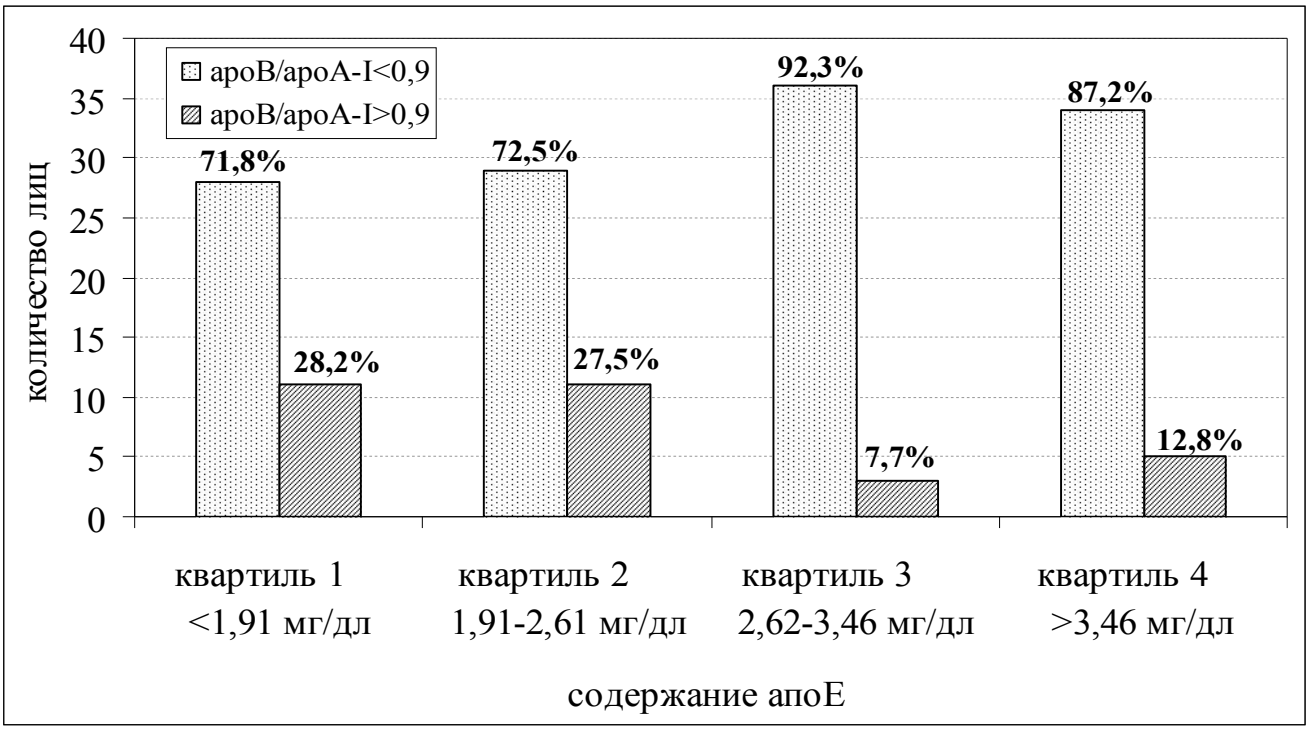



Рисунок 7 – Распределение лиц с нормальными и повышенными значениями соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI в квартилях содержания аполипопротеина-Е.

Количество мужчин с апоВ/апоА-I>0,9 значимо уменьшалось при повышении уровня апоЕ ($\chi^2$=8,20; p=0,042). Так, в 1-й и 2-й квартилях высокие значения соотношения апоВ/апоА-I наблюдали у 28,2% и 27,5%, тогда как в 3-й и 4-й квартилях всего лишь у 7,7% и 12,8% обследованных лиц.

Таким образом, низкое содержание апоЕ можно рассматривать как предиктор повышения соотношения апоВ/апоА-I до неблагоприятных значений у здоровых лиц с нормолипидемией.

## 3.4 Соотношение холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В как маркер размера частиц липопротеинов низкой плотности

Изначально у 157 практически здоровых мужчин с нормолипидемией рассчитывали соотношение ХС-ЛПНП/апоВ. На рисунке 8 представлено распределение значений соотношения ХС-ЛПНП/апоВ у обследованных лиц.

Как видно из рисунка 8, подавляющее количество мужчин (63%) имели показатели соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ниже 1,2. Считается, что значения этого соотношения ниже 1,2 указывают на преобладание в крови маленьких, плотных частиц ЛПНП (менее 25,5 нм). Для практически здоровых мужчин с нормолипидемией выявленное количество лиц с превалированием маленьких, плотных частиц ЛПНП оказалось слишком высоким. Согласно данным литературы (Austin et al., 1988), наличие маленьких, плотных частиц ЛПНП отмечается у 30-35% взрослых мужчин. Таким образом, скорее всего, значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ отражают заниженные размеры частиц ЛПНП. Одной из причин такой недооценки может быть то, что апоВ входит не только в состав ЛПНП, но также является составным белком триглицерид-богатых липопротеинов.

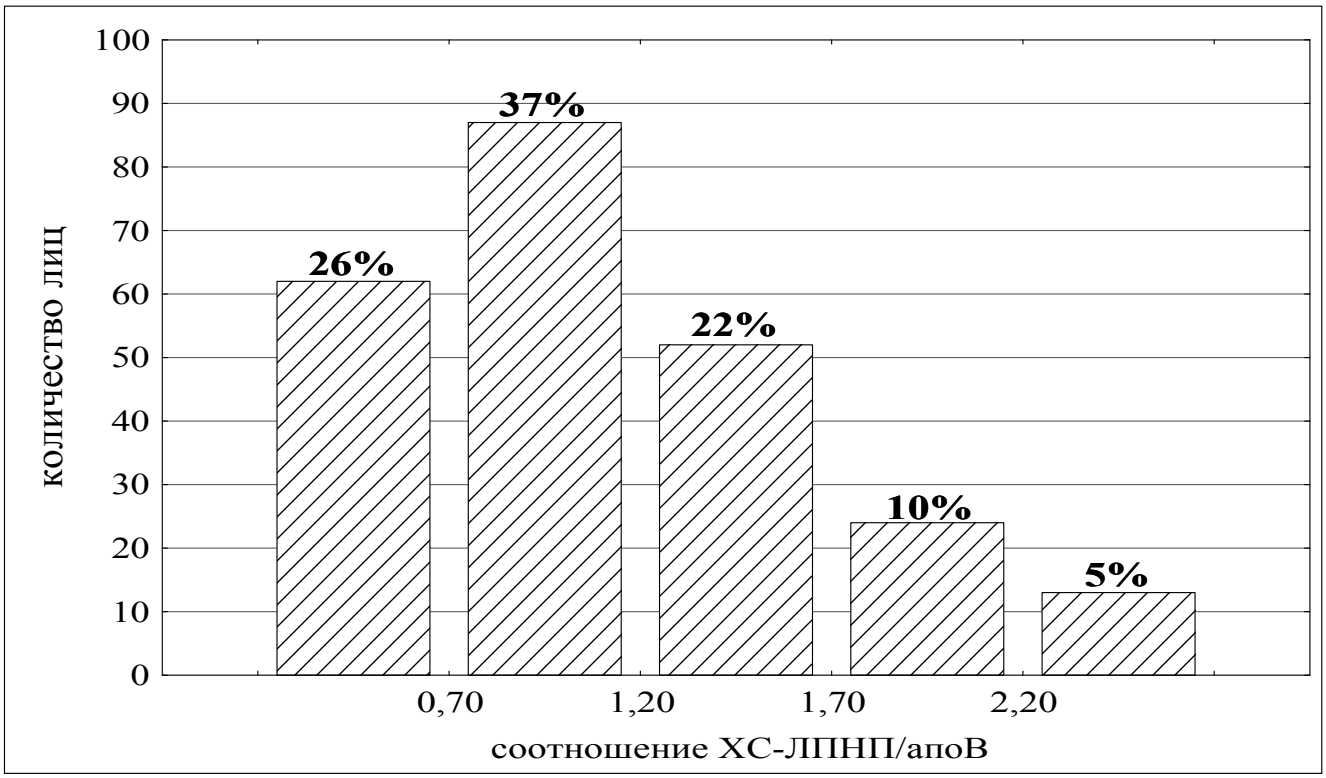



Рисунок 8 – Распределение значений соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В у мужчин с нормолипидемией (n=157).

Более высокие значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ были получены при использовании формулы Y. Hattori et al. (1998) в модификации A.T. Sniderman et al. (2014) (см. формула 7, ГЛАВА 2, с.54) для вычисления количества апоВ, приходящегося на ЛПНП (апоВ ЛПНП), и применении этих величин для пересчета вышеупомянутого соотношения в соотношение ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП.

В итоге, значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП ниже 1,2, указывающие на преобладание маленьких, плотных частиц ЛПНП, наблюдали у 27% обследованных мужчин с нормолипидемией (Рисунок 9). У 48% обследуемых лиц значения данного соотношения находились в диапазоне от 1,20 до 2,70. Значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП выше 2,70 отмечали у 26% мужчин.

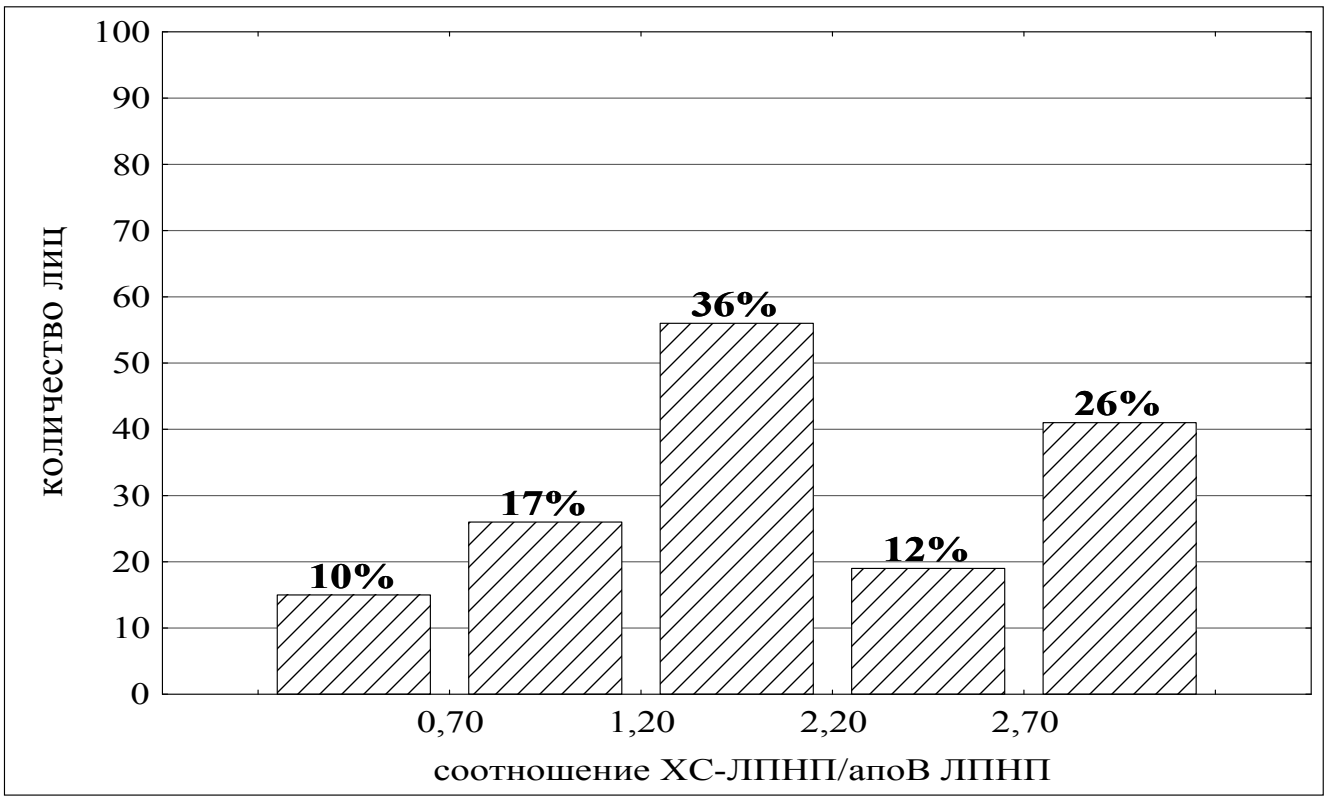



Рисунок 9 – Распределение значений соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В, содержащемуся в липопротеинах низкой плотности, у мужчин с нормолипидемией (n=157).

Корреляционный анализ показал, что значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП значимо коррелировали почти со всеми показателями липидного обмена, за исключением ХС-ЛПВП и апоА-I (Таблица 10). Отмечали ожидаемые положительные корреляции между значениями соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП и показателями содержания общего холестерина, ХС-неЛПВП и коэффициента атерогенности. Эти корреляции обусловлены тем, что расчет как ХС-ЛПНП, так и ХС-неЛПВП и коэффициента атерогенности производится с использованием значений общего холестерина. Помимо этого, значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП также значимо коррелировали с показателями содержания апоЕ ($r_s$=0,34; p<0,001), триглицеридов ($r_s$=-0,26; p=0,001) и атерогенного индекса плазмы (AIP) ($r_s$=-0,21; p=0,008).

Таблица 10 – Коэффициенты корреляции значений соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В, содержащемуся в липопротеинах низкой плотности, с показателями липидного обмена у мужчин с нормолипидемией (n=157)

| Показатель | ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП | |
|---|---|---|
| | $r_s$ | *p*-значение |
| Общий холестерин, ммоль/л | **0,37** | **<0,001** |
| Триглицериды, ммоль/л | **-0,26** | **0,001** |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | -0,07 | 0,376 |
| Коэффициент атерогенности | **0,31** | **<0,001** |
| ХС-неЛПВП | **0,37** | **<0,001** |
| апоА-I, мг/дл | -0,09 | 0,277 |
| апоЕ, мг/дл | **0,34** | **<0,001** |
| AIP | **-0,21** | **0,008** |

Примечание: Данные представлены как коэффициенты корреляции Спирмена ($r_s$) и *p*-значения.

В связи с вышесказанным, с помощью бинарного логистического регрессионного анализа была проведена оценка влияния уровней апоЕ и триглицеридов и значений атерогенного индекса плазмы (AIP) на риск появления маленьких, плотных частиц ЛПНП в плазме крови обследованных мужчин. При проведении данного анализа в качестве зависимой переменной рассматривали соотношение ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП в виде бинарной величины («норма» – ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП>1,2; «риск» – ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП<1,2), а независимыми переменными являлись показатели содержания апоЕ, триглицеридов и значения атерогенного индекса плазмы (AIP).

Результаты бинарного логистического регрессионного анализа показали, что уровни апоЕ и триглицеридов в плазме крови действительно определяют риск появления маленьких, плотных частиц ЛПНП (95% ДИ отношения шансов не включали единицу) (Таблица 11). Тогда как значения атерогенного индекса

плазмы (AIP) не являются предикторами риска преобладания маленьких, плотных частиц ЛПНП в крови обследованных лиц (95% ДИ отношения шансов включал единицу).

Таблица 11 – Результаты бинарного логистического регрессионного анализа оценки влияния показателей содержания аполипопротеина-Е, триглицеридов и атерогенного индекса плазмы (AIP) на значения соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В, содержащемуся в липопротеинах низкой плотности (n=157)

| Показатель | Отношение шансов | 95% ДИ | *p*-значение |
|---|---|---|---|
| ТГ | 1,04 | 1,01-1,07 | **0,005** |
| апоЕ | 0,50 | 0,34-0,74 | **<0,001** |
| AIP | 0,02 | 0,0001-5,35 | 0,172 |

Из представленных результатов видно, что повышенное содержание триглицеридов является фактором риска для появления маленьких, плотных частиц ЛПНП, тогда как высокие уровни апоЕ, напротив, оказывают благоприятное влияние в отношении снижения размера частиц ЛПНП. При этом зависимость значений соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП от содержания апоЕ была более выраженной, чем от уровней триглицеридов.

Между тем, также было установлено, что апоЕ оказывает модулирующее влияние на зависимость значений соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП от уровня триглицеридов. При низком содержании апоЕ (<2,7 ммоль/л) у обследованных лиц между показателями уровня триглицеридов и значениями соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП отмечали наличие значимой отрицательной корреляционной зависимости ($r_s$=-0,34; p=0,002). В то время как при повышении уровня апоЕ (>2,7 ммоль/л), корреляция между данными показателями утрачивалась ($r_s$=-0,10; p=0,377). Такие результаты могут отражать то, что при низких уровнях апоЕ в большей степени происходит образование маленьких, плотных частиц ЛПНП из триглицерид-богатых липопротеинов вследствие их более длительной

циркуляции в крови. Тогда как по мере увеличения содержания апоЕ, метаболические превращения триглицерид-богатых липопротеинов в меньшей степени связаны с появлением маленьких, плотных частиц ЛПНП. Таким образом, содержание апоЕ в крови предопределяет размер частиц ЛПНП.

## 3.5 Диапазон варьирования значений атерогенного индекса (ATH index) у мужчин при нормолипидемии

Значения атерогенного индекса (ATH index) у обследованных мужчин с нормолипидемией варьировали от 0,27 до 5,39 (Рисунок 10).

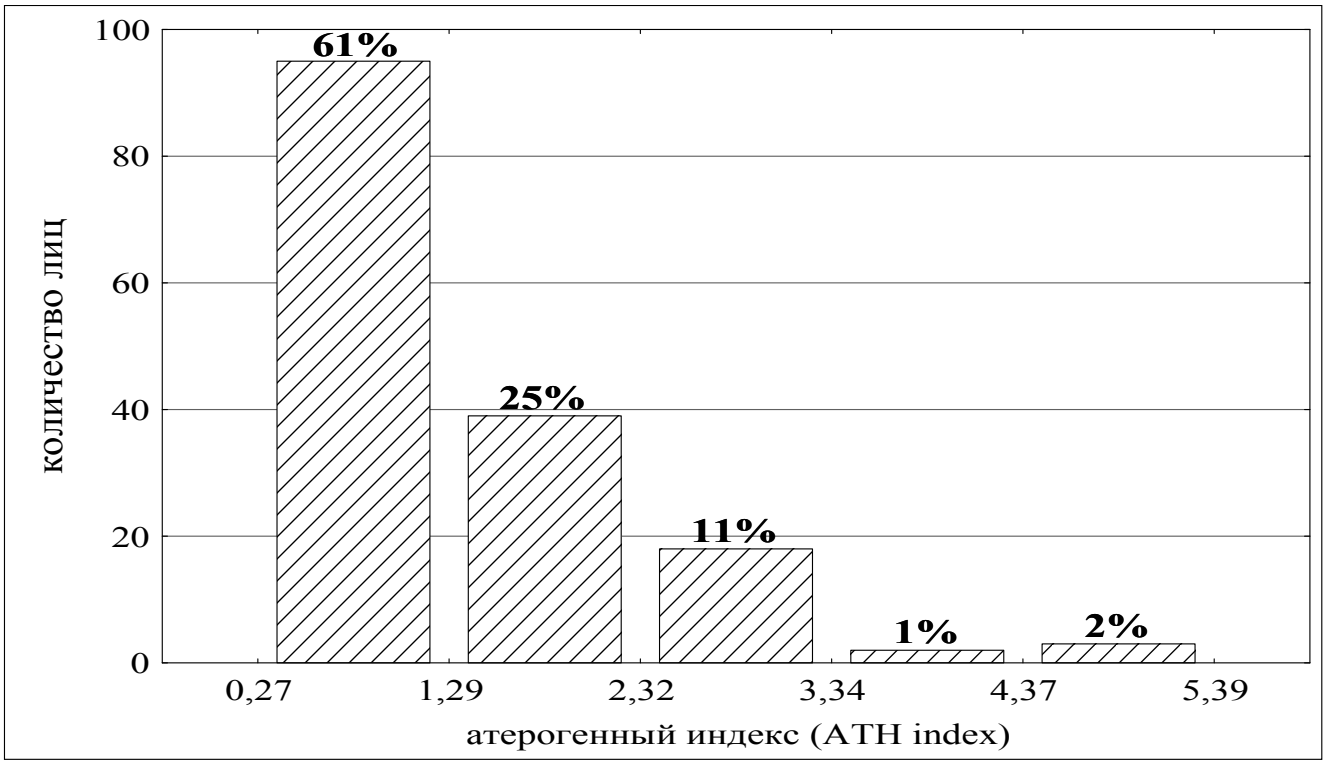



Рисунок 10 – Распределение значений атерогенного индекса (ATH index) у мужчин с нормолипидемией (n=157).

При этом у подавляющего количества лиц (86%) значения атерогенного индекса (ATH index) не превышали величины 2,32.

Поскольку в настоящее время для атерогенного индекса (ATH index) не существует установленного норматива, нами была предпринята попытка определить референсный диапазон для этого показателя. Для этой цели из общей выборки мужчин с нормолипидемией была сформирована группа лиц, у которых не только липиды, но и показатели содержания апоА-I и апоВ варьировали в пределах нормальных значений. В результате было отобрано 89 человек, у которых значения всех показателей, используемых для расчета атерогенного индекса (ATH index), находились в пределах норматива. У этих лиц значения атерогенного индекса (ATH index) варьировали от 0,27 до 2,56 (Рисунок 11). Таким образом, для обследованных мужчин с оптимальными значениями содержания липидов и аполипопротеинов верхним порогом референсного диапазона для атерогенного индекса (ATH index) является величина 2,60.

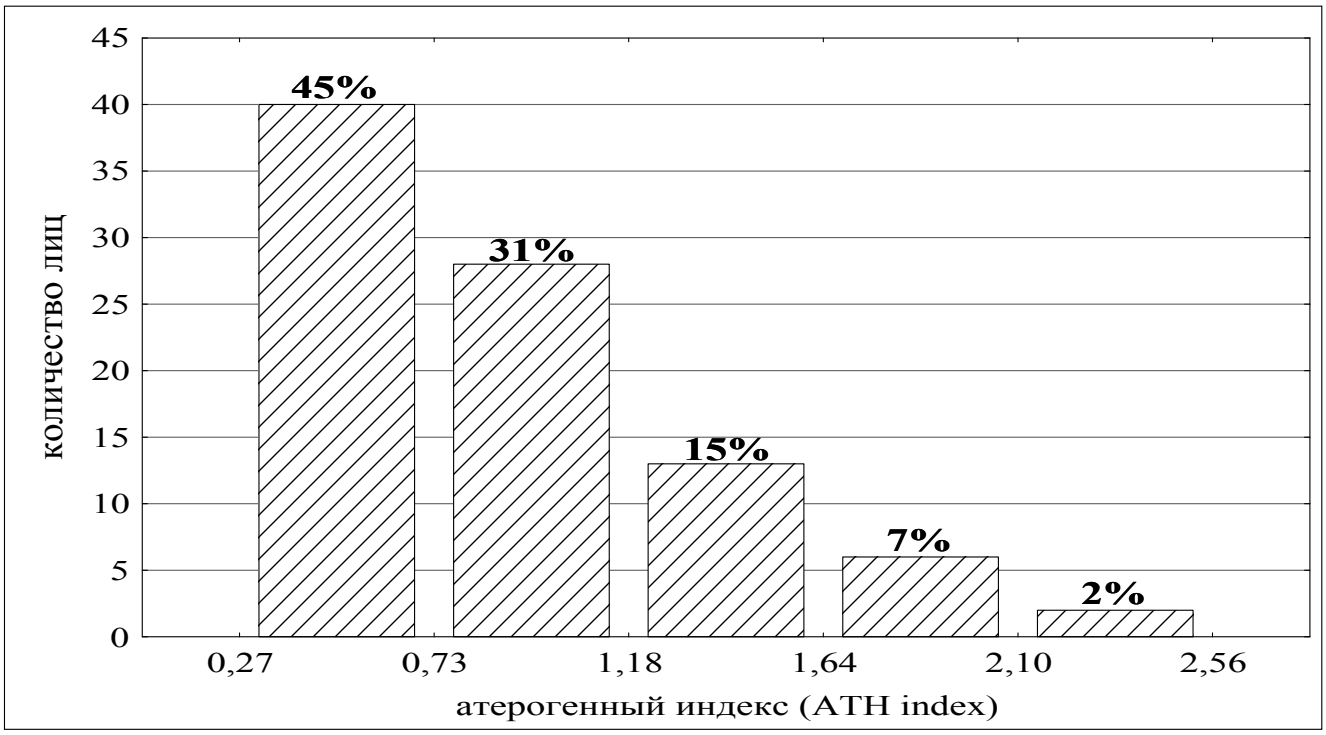



Рисунок 11 – Распределение значений атерогенного индекса (ATH index) у мужчин с нормолипидемией и оптимальными показателями содержания аполипопротеина-AI и аполипопротеина-B (n=89).

Кроме вышеизложенного способа установления референсного диапазона существует другой подход определения пороговых значений для интегральных показателей. Для этого в искомую формулу подставляются предельно допустимые значения показателей. Так, в нашем случае, расчет порогового значения для атерогенного индекса (ATH index) выглядел следующим образом:

ATH index = ((общий холестерин – ХС-ЛПВП)*апоВ)/(ХС-ЛПВП*апоА-I)

ATH index = ((5,2 ммоль/л – 1,0 ммоль/л)*120 мг/дл)/(1,0 ммоль/л*120 мг/дл) = 4,2

Согласно этому расчету, пороговым значением для атерогенного индекса (ATH index) является величина 4,2. Эта величина оказалась на 61,5% больше максимального значения атерогенного индекса (ATH index) у лиц с оптимальными показателями содержания липидов и аполипопротеинов.

Из 157 мужчин с нормолипидемией 12 человек имели значения атерогенного индекса (ATH index) в диапазоне от 2,6 до 4,2 (Рисунок 12).

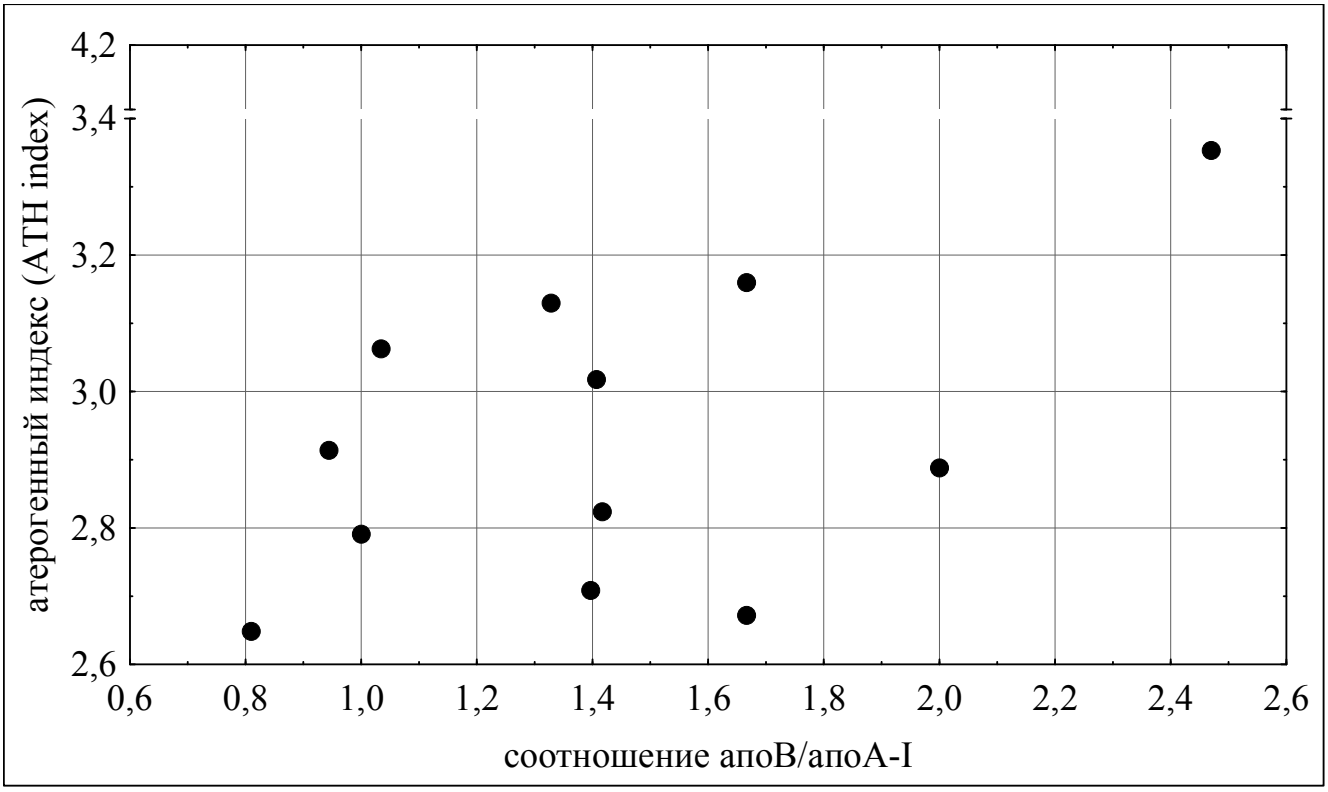


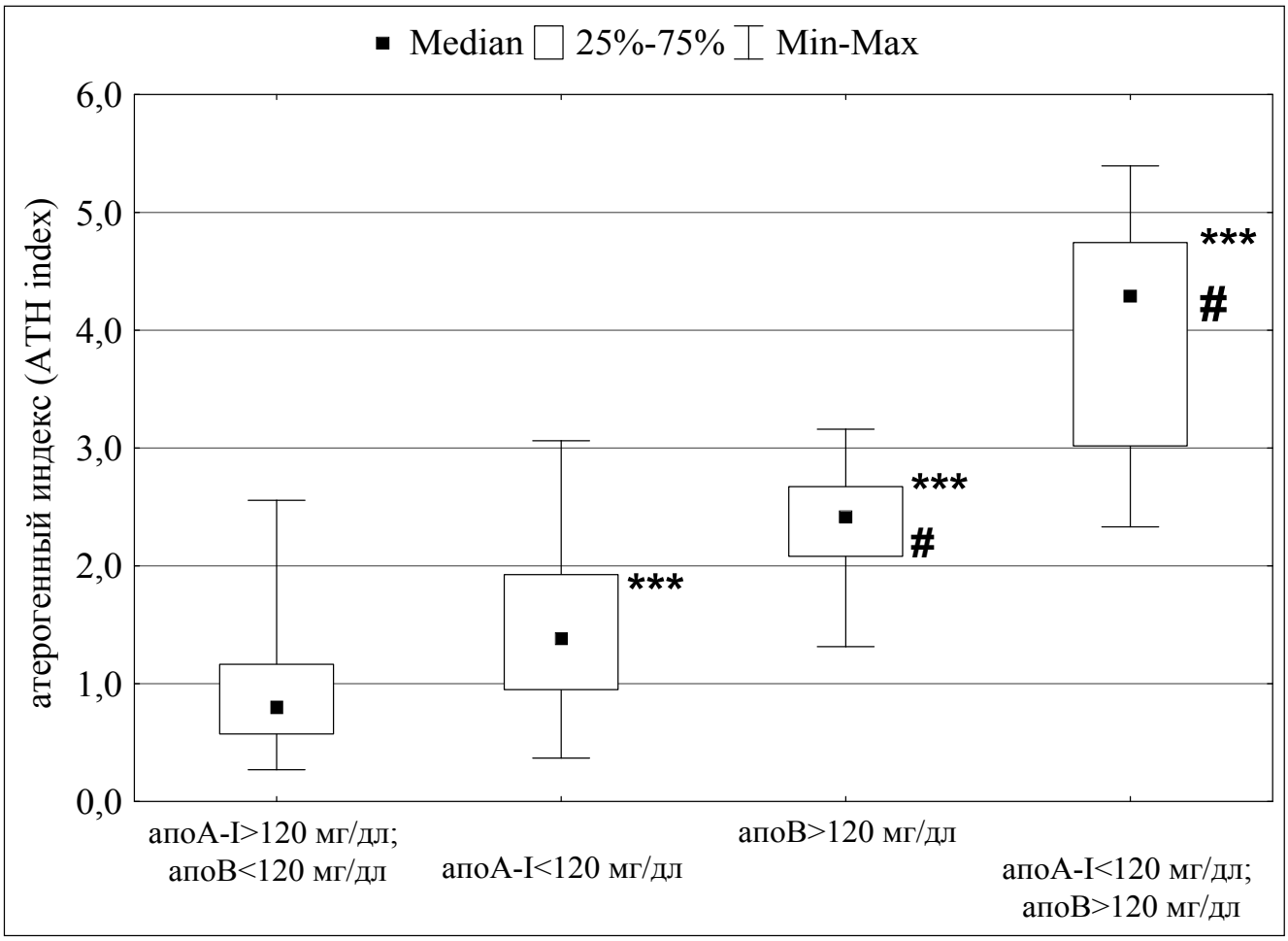

Рисунок 12 – Диаграмма рассеивания показателей соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI у лиц со значениями атерогенного индекса (ATH index) в пределах от 2,6 до 4,2.

При этом анализ индивидуальных данных показал, что только у одного человека значения соотношения апоВ/апоА-I были ниже 0,9 и то незначительно, тогда как у остальных отмечали неблагоприятные значения этого соотношения, что указывает на нарушение баланса между транспортными аполипопротеинами. Полученные данные свидетельствуют о том, что расчет пороговых величин для индексов путем использования в формулах предельно допустимых значений показателей не всегда оправдан.

Сравнение значений атерогенного индекса (ATH index) у обследуемых мужчин с нормолипидемией при различном относительно норматива содержании апоА-I и апоВ показало, что отклонение от нормы даже одного из четырех показателей, используемых в формуле, приводит к повышению данного индекса (Рисунок 13).

Средние показатели атерогенного индекса (ATH index) в группе мужчин с оптимальными значениями содержания обоих аполипопротеинов составили 0,80 (0,57; 1,16), варьируя от 0,27 до 2,56. Эта группа лиц условно принята за контрольную группу.

При низком содержании апоА-I (<120 мг/дл) средние показатели атерогенного индекса (ATH index) относительно контрольной группы (0,80 (0,57; 1,16)) увеличивались на 72,5% (до 1,38 (0,95; 1,93)). Высокие уровни апоВ (>120 мг/дл) приводили к 3-х кратному повышению средних значений атерогенного индекса (ATH index) (до 2,41 (2,08; 2,67)) по сравнению с контрольной группой. При одновременном отклонении уровней обоих аполипопротеинов от референсных значений отмечали наиболее высокие показатели атерогенного индекса (ATH index) – 4,29 (3,02; 4,74). В этой же группе наблюдали значительный сдвиг показателей атерогенного индекса (ATH index) в сторону более высоких значений. Наибольшее значение атерогенного индекса (ATH index) при неблагоприятных показателях содержания апоА-I и апоВ составило 5,39.




Примечание: Значимость различий рассчитана критериями Крускала-Уоллиса и Данна. *** – различия по сравнению с группой с оптимальными уровнями аполипопротеинов (апоА-I>120 мг/дл; апоВ<120 мг/дл) значимы при $p<0,001$; # – различия по сравнению с группой с низким содержанием апоА-I (<120 мг/дл) значимы при $p<0,05$.

Рисунок 13 – Значения атерогенного индекса (ATH index) у мужчин с нормолипидемией при различном относительно норматива содержании аполипопротеина-AI и аполипопротеина-B.

Таким образом, мы считаем более обоснованным использование в качестве порогового значения для атерогенного индекса (ATH index) величину 2,6, при которой сохраняется оптимальный баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами, а также между транспортными аполипопротеинами.

## 3.6 Частота встречаемости отклонений индексов липидного обмена от референсных значений в группах лиц с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией

Частота встречаемости гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии среди обследуемых здоровых мужчин составила 15% и 16% соответственно (Рисунок 2). Для оценки влияния повышенных уровней общего холестерина и триглицеридов на атерогенность липидного профиля крови был проведен сравнительный анализ индексов, ассоциированных с увеличением риска атеросклероза. При гиперхолестеринемии закономерно более чем у половины лиц (у 56,4% и 51,3%) отмечали высокие уровни ХС-ЛПНП и ХС-неЛПВП (Таблица 12).

Таблица 12 – Частота встречаемости отклонений расчетных показателей и индексов липидного обмена от референсных значений при гиперлипидемиях

| Показатель | Референсные значения | Нормолипидемия (n=157), % | Гиперхолестеринемия (n=39), n (%) | Гипертриглицеридемия (n=40), n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | <3,4 | 1,9 | 22 (56,4) *** | 0 ### |
| ХС-неЛПВП, ммоль/л | <4,0 | 1,3 | 20 (51,3) *** | 0 ### |
| Коэффициент атерогенности | <3 | 7,6 | 12 (30,8) *** | 4 (9,5) |
| индекс Castelli 2 | <2,5 | 9,6 | 15 (38,5%)*** | 2 (5,0) |
| апоВ/апоА-I | <0,9 | 19.1 | 14 (35,9) * | 16 (38,1) * |
| ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП | >1,2 | 26,1 | 3 (7,7) | 23 (54,8) *** ### |
| AIP | <0,11 | 7,0 | 2 (5,1) | 36 (85,7) *** ### |
| ATH index | <2,6 | 10,2 | 11 (28,2) * | 8 (19,0) |

Примечание: Данные представлены в формате n (%). Значимость различий рассчитана критерием $\chi^2$. * – различия по сравнению с нормолипидемией значимы при $p<0,05$; *** – при $p<0,001$; ### – различия по сравнению с гиперхолестеринемией значимы при $p<0,001$.

Тогда как при гипертриглицеридемии показателей содержания ХС-ЛПНП и ХС-неЛПВП выше референсных значений у обследованных мужчин не выявляли. Частота встречаемости лиц с высокими значениями коэффициента атерогенности и индекса Castelli 2 при гипертриглицеридемии составила 9,5% и 5%, и не отличалась от таковой при нормолипидемии.

При гиперхолестеринемии значения коэффициента атерогенности и индекса Castelli 2 выше пороговых величин отмечали у 30,8% и 38,5% обследованных лиц соответственно. Иными словами, более чем у половины мужчин с гиперхолестеринемией повышение уровня общего холестерина сопровождалось высоким содержанием ХС-ЛПВП и не носило атерогенного характера.

Количество лиц с неблагоприятными значениями соотношения апоВ/апоА-I при гиперлипидемиях увеличивалось примерно в два раза по сравнению с нормолипидемией. При гипертриглицеридемии значимо повышалось количество лиц (до 54,8%) с низкими значениями соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП. Это свидетельствует о том, что более чем у половины обследуемых мужчин этой группы в крови преобладали маленькие, плотные частицы ЛПНП.

В группе с гипертриглицеридемией по сравнению с нормолипидемией закономерно увеличивалось число мужчин (до 85,7%) с высокими значениями атерогенного индекса плазмы (AIP), тогда как у подавляющего количества лиц с гиперхолестеринемией значения данного индекса не превышали референсный диапазон.

Значения атерогенного индекса (ATH index) выше референсного порога отмечались у 11 (28,2%) мужчин с гиперхолестеринемией. Анализ индивидуальных данных показал, что все лица с высокими значениями атерогенного индекса (ATH index) имели неблагоприятные показатели соотношения апоВ/апоА-I, при этом у половины (n=6) из них также отмечали и повышенный коэффициент атерогенности. Между тем, у 28 человек с гиперхолестеринемией показатели атерогенного индекса (ATH index) находились в пределах референсных значений, несмотря на то, что 3 человека имели повышенные значения соотношения апоВ/апоА-I (от 0,93 до 1,20), а у 6 лиц

отмечались высокие коэффициенты атерогенности (от 3,12 до 4,65). Атерогенный индекс (ATH index) является комплексным показателем, отражающим баланс как между липопротеинами, так и между транспортными аполипопротеинами. Поэтому в ряде случаев неблагоприятные значения одних показателей в этом индексе могут компенсироваться оптимальным содержанием других.

Повышенные значения атерогенного индекса (ATH index) при гипертриглицеридемии также отмечали у лиц с неблагоприятными показателями соотношения апоB/апоA-I. Между тем, у 8 человек с апоB/апоA-I>0,9 значения атерогенного индекса (ATH index) находились в пределах референсного интервала. В этом случае нарушение баланса между транспортными аполипопротеинами компенсировалось оптимальными значениями содержания общего холестерина и коэффициента атерогенности.

В целом, у обследованных здоровых людей с гиперлипидемиями отклонение индексов липидного обмена от референсных значений было не столь выражено, возможно, это связано с тем, что у большинства лиц повышение уровней общего холестерина и триглицеридов носило пограничный характер, и не было связано с патологическими изменениями липидного метаболизма. Тем не менее, можно отметить, что развитие гиперхолестеринемии связано, в первую очередь, с изменением таких индексов, как коэффициент атерогенности, соотношение апоB/апоA-I, атерогенный индекс (ATH index), которые отражают нарушение баланса между атерогенными и антиатерогенными фракциями липидов. Тогда как, при гипертриглицеридемии наблюдается преимущественно отклонение индексов, являющихся маркерами размера частиц липопротеинов, иными словами, отражающими качественный состав липопротеинов, к ним относятся атерогенный индекс плазмы (AIP) и соотношение ХС-ЛПНП/апоB ЛПНП.

## 3.7 Содержание аполипопротеина-Е в липопротеинах высокой плотности у мужчин

Наряду с общим уровнем апоЕ в плазме крови обследованных лиц, изучалось содержание апобелка непосредственно во фракции ЛПВП. Показатели липидного обмена обследованных мужчин, а также возраст и ИМТ представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Основные показатели антропометрии и липидного обмена у обследованных мужчин (n=36)

| Показатель | Медиана (25%; 75%) | Минимум-максимум |
|---|---|---|
| Возраст, лет | 31,0 (29,0; 36,0) | 25-45 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 24,7 (21,8; 25,4) | 20,8-30,3 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,63 (4,00; 5,01) | 2,95-5,24 |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,72 (0,64; 0,81) | 0,41-1,38 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,61 (1,41; 1,77) | 1,15-1,94 |
| Коэффициент атерогенности | 1,89 (1,41;2,20) | 0,84-3,50 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 2,71 (2,20; 3,09) | 1,05-3,67 |
| ХС-неЛПВП, ммоль/л | 3,03 (2,50; 3,43) | 1,35-4,04 |
| апоЕ, мг/дл | 2,42 (2,14; 3,34) | 1,38-4,38 |
| апоЕ в ЛПВП, мг/дл | 1,62 (1,45; 1,76) | 1,03-1,96 |
| % апоЕ в ЛПВП | 63,0 (51,2; 73,2) | 32,4-98,1 |

Содержание общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛПВП варьировало в пределах нормальных значений. Средний уровень апоЕ в плазме крови обследованных лиц составил 2,42 (2,14; 3,34) мг/дл. При этом значения апоЕ варьировали в пределах от 1,38 до 4,38 мг/дл. Содержание апоЕ во фракции ЛПВП составило 1,62 (1,45; 1,76) мг/дл, варьируя сравнительно в узких пределах от 1,03 до 1,96 мг/дл. Разница в диапазонах варьирования общего уровня апоЕ в

плазме крови и содержания апоЕ в ЛПВП приводила к большой вариабельности среди обследованных лиц по проценту апобелка, связанного с ЛПВП (% апоЕ в ЛПВП). В среднем 63,0% (51,2%; 73,2%) апоЕ от общего количества апобелка в крови приходилось на фракцию ЛПВП. Между тем, анализ индивидуальных данных показал высокую вариабельность данного показателя, значения процентного содержания апоЕ в ЛПВП у обследованных лиц находились в диапазоне от 32,4 до 98,1%.

Корреляционный анализ выявил наличие значимой взаимосвязи значений процентного содержания апоЕ в ЛПВП с показателями уровней ХС-ЛПВП и апоЕ (Рисунок 14).

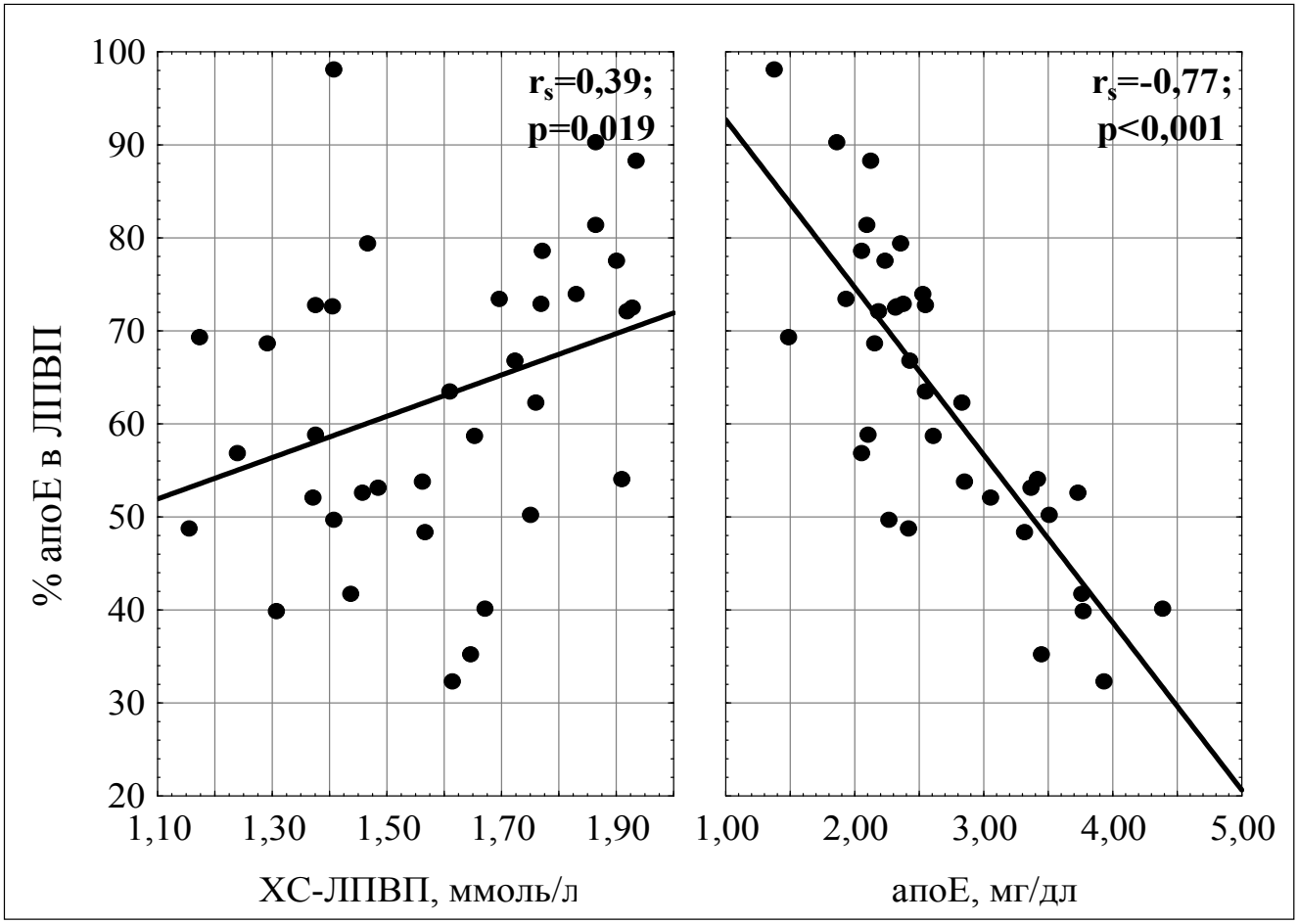



Рисунок 14 – Корреляционная зависимость значений процентного содержания аполипопротеина-Е в составе липопротеинов высокой плотности от показателей содержания холестерина липопротеинов высокой плотности и общего уровня апобелка в плазме крови обследованных мужчин (n=36).

С другими показателями липидного обмена значения процентного содержания апоЕ в ЛПВП не коррелировали. Наличие значимой положительной корреляции ($r_s$=0,39; p=0,019) между показателями процентного содержания апоЕ в ЛПВП и уровня ХС-ЛПВП является вполне ожидаемым и объяснимым в отличие от обратной зависимости ($r_s$=-0,77; p<0,001) процентного содержания апобелка в составе ЛПВП от общего уровня апоЕ в плазме крови.

В связи с этим чтобы оценить влияние общей концентрации апоЕ в плазме крови на распределение апобелка между липопротеинами, обследуемые лица были поделены на 3 группы (тертили). Каждый тертиль содержал 12 человек. Первый тертиль включал обследованных лиц с общей концентрацией апоЕ ниже 2,26 мг/дл, второй тертиль – с общей концентрацией апоЕ от 2,26 до 2,83 мг/дл, третей тертиль – с общей концентрацией апоЕ выше 2,83 мг/дл (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение абсолютного (мг/дл) и относительного (%) содержания аполипопротеина-Е в липопротеинах высокой плотности в зависимости от общей концентрации апобелка в плазме крови

| Показатель | Общая концентрация апоЕ в плазме крови | | | *p*-значение[1] |
|---|---|---|---|---|
| | 1-й тертиль (n=12) | 2-й тертиль (n=12) | 3-й тертиль (n=12) | |
| апоЕ, мг/дл<br>min-max | 2,07 (1,89; 2,14)<br>1,38-2,23 | 2,42 (2,34; 2,55)<br>2,26-2,83 | 3,47 (3,34; 3,77)<br>2,85-4,38 | **<0,001** |
| апоЕ в ЛПВП, мг/дл<br>min-max | 1,53 (1,29; 1,69)<br>1,03-1,87 | 1,68 (1,58; 1,81)<br>1,12-1,87 | 1,60 (1,52; 1,77)<br>1,21-1,96 | 0,265 |
| % апоЕ в ЛПВП<br>min-max | 75,5 (69,0; 84,9)<br>56,9-98,1 | 69,7 (60,6; 72,9)<br>48,8-79,5 | 49,3 (40,0; 52,9)<br>32,4-54,1 | **<0,001** |

Примечание: Данные представлены в виде Медианы, 25% и 75% процентилей, минимума и максимума. [1] – значимость различий рассчитана критерием Крускала-Уоллиса.

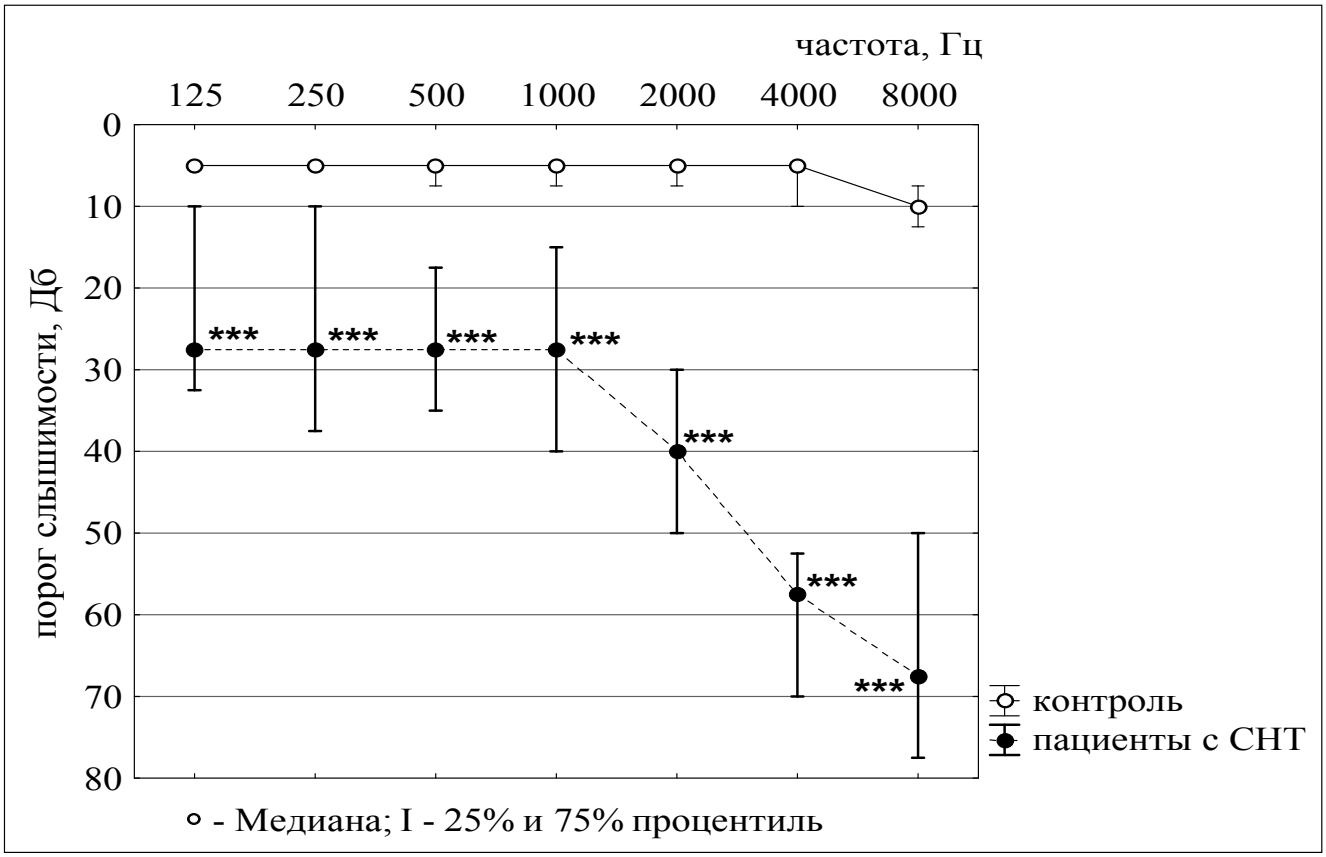
Как видно из таблицы 14, показатели абсолютного содержания апоЕ в составе ЛПВП отличались стабильностью и значимо не различались между тертилями. Это свидетельствует о том, что абсолютное содержание апоЕ в ЛПВП не зависит от общей концентрации апобелка в плазме крови.

Между тем, процентное содержание апоЕ в составе ЛПВП значимо различалось между тертилями, что указывает на влияние общей концентрации апобелка в плазме крови на данный показатель. Наибольший процент апоЕ, связанного с ЛПВП, отмечали при низкой концентрации апобелка в плазме крови (1-й тертиль). У лиц данного тертиля количество апоЕ в составе ЛПВП от общего уровня апобелка в плазме крови в среднем составляло 76%, варьируя от 57 до 98%. Иными словами можно сказать, что при низком уровне апоЕ в плазме крови значительное количество апобелка сосредоточено в ЛПВП. По мере увеличения общего уровня апоЕ в плазме крови, относительное количество апобелка, связанного с ЛПВП, неуклонно сокращалось. Так, у обследованных лиц, входящих в 3-й тертиль, доля апоЕ, связанного с ЛПВП, составляла менее 55% (от 32 до 54%) от общего количества апобелка в плазме крови. Таким образом, повышение общего содержания апоЕ в плазме крови сопровождалось более равномерным распределением апобелка между отдельными классами липопротеинов.

## 3.8 Сравнительный анализ состояния липидного обмена у здоровых лиц и пациентов с сенсоневральной тугоухостью

Проведен сравнительный анализ порогов слуховой чувствительности у пациентов с сенсоневральной тугоухостью и лиц из группы сравнения. Результаты тональной пороговой аудиометрии, представленные на рисунке 15, показывают, что кривая воздушной проводимости у лиц контрольной группы

проходила около пороговой линии в пределах 5-10 дБ, что свидетельствует об отсутствии у них нарушений слуха.




Примечание: СНТ – сенсоневральная тугоухость. *** – различия по сравнению с контролем значимы при p<0,001.

Рисунок 15 – Показатели аудиограммы у здоровых лиц из группы сравнения и пациентов с сенсоневральной тугоухостью.

Тогда как, у пациентов с сенсоневральной тугоухостью на всех частотах отмечается значимое снижение порогов звуковосприятия. Особенно сильное понижение слуховой функции у них наблюдалось в высокочастотном диапазоне (4000-8000 Гц).

При сравнении показателей липидного обмена у пациентов с сенсоневральной тугоухостью и лиц контрольной группы не обнаружено значимых различий в содержании общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛПВП (Таблица 15).

Таблица 15 – Показатели липидного профиля крови пациентов с сенсоневральной тугоухостью и лиц контрольной группы

| Показатель | Контрольная группа n=24 | Пациенты с СНТ n=27 | *p*-значение[1] |
|---|---|---|---|
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,09 (3,61; 4,63) | 4,26 (3,84; 5,00) | 0,168 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,02 (0,79; 1,20) | 1,23 (0,81; 1,76) | 0,234 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,39 (1,12; 1,80) | 1,36 (0,93;1,51) | 0,129 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 1,92 (1,34; 2,91) | 2,55 (1,87; 3,18) | 0,199 |
| ХС-неЛПВП, ммоль/л | 2,65 (1,78; 3,34) | 3,28 (2,41; 3,68) | 0,105 |
| Коэффициент атерогенности | 1,61 (1,05; 2,91) | 2,59 (1,44; 3,33) | 0,097 |
| индекс Castelli 2 | 1,29 (0,70; 2,38) | 2,24 (1,08; 2,91) | 0,109 |
| апоА-I, мг/дл | 164,0 (104,0; 193,0) | 120,0 (83,0; 143,0) | **0,031** |
| апоВ, мг/дл | 89,0 (70,0; 100,0) | 110,0 (80,0; 162,0) | **0,048** |
| апоВ/апоА-I | 0,49 (0,42; 0,82) | 1,00 (0,63; 1,57) | **0,009** |
| апоЕ, мг/дл | 2,65 (1,87; 2,99) | 2,43 (1,65; 3,46) | 0,930 |
| ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП | 1,61 (1,08; 2,22) | 1,22 (0,80; 2,35) | 0,533 |
| AIP | -0,17 (-0,24; -0,06) | 0,01 (-0,12; 0,14) | **0,007** |
| ATH index | 1,31 (0,64; 1,63) | 2,63 (1,42; 3,46) | **<0,001** |

Примечание: Данные представлены в виде Медианы, 25% и 75% процентилей. [1] – значимость различий рассчитана критерием Манна-Уитни. СНТ – сенсоневральная тугоухость.

Количество лиц с отклонениями этих показателей от референсных значений в исследуемых группах также не различалось (Таблица 16). Не выявлено различий между пациентами с сенсоневральной тугоухостью и лицами контрольной группы и по расчетным показателям – ХС-ЛПНП, ХС-неЛПВП, коэффициент атерогенности и индекс Castelli 2.

Таблица 16 – Сравнительная оценка количества лиц с показателями липидного обмена не соответствующими референсным значениям в контрольной группе и группе пациентов с сенсоневральной тугоухостью

| Показатель | Референсные значения | Количество лиц с отклонениями от референсных значений | | *p*-значение[1] |
|---|---|---|---|---|
| | | контрольная группа (n=24) | пациенты с СНТ (n=27) | |
| Общий холестерин, ммоль/л | <5,2 | 0 | 4 (14,8) | 0,149 |
| Триглицериды, ммоль/л | <1,7 | 2 (8,3) | 7 (25,9) | 0,202 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | <1,0 | 1 (4,2) | 7 (25,9) | 0,081 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | <3,4 | 3 (12,5) | 3 (11,1) | 0,778 |
| ХС-неЛПВП, ммоль/л | <4,0 | 2 (8,3) | 3 (11,1) | 0,890 |
| Коэффициент атерогенности | <3,0 | 5 (20,8) | 8 (29,6) | 0,691 |
| индекс Castelli 2 | <2,5 | 5 (20,8) | 8 (29,6) | 0,691 |
| апоА-I, мг/дл | >120 | 7 (29,2) | 13 (48,1) | 0,272 |
| апоВ, мг/дл | <120 | 2 (8,3) | 11 (40,7) | **0,020** |
| апоВ/апоА-I | <0,9 | 4 (16,7) | 15 (55,6) | **0,010** |
| апоЕ, мг/дл | >2,7 | 13 (54,2) | 13 (48,1) | 0,882 |
| ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП | >1,2 | 8 (33,3) | 13 (48,1) | 0,431 |
| AIP | <0,11 | 1 (4,2) | 7 (25,9) | 0,081 |
| ATH index | <2,6 | 0 | 14 (51,9) | **<0,001** |

Примечание: Данные представлены в формате n (%). [1] – значимость различий рассчитана критерием $\chi^2$. СНТ – сенсоневральная тугоухость.

Между тем, у пациентов с сенсоневральной тугоухостью по сравнению с лицами контрольной группы значимо изменялось содержание транспортных аполипопротеинов (Таблица 15). И, хотя средний уровень апоА-I у них снижался на 26,8% (p=0,031), а среднее содержание апоВ увеличилось всего лишь на 23,6% (p=0,048), наиболее ярко эти изменения реализовались в увеличении значений

соотношения апоВ/апоА-I. Средние показатели соотношения апоВ/апоА-I у пациентов с сенсоневральной тугоухостью превышали референсные значения и были 2 раза выше, чем у лиц из контрольной группы. Содержание апоЕ между сравниваемыми группами значимо не различалось.

Также у пациентов с нарушением слуха по сравнению с лицами контрольной группы отмечали значимое увеличение (p=0,007) значений атерогенного индекса плазмы (AIP), но количество лиц с повышенными показателями этого индекса в группах не различалось (Таблица 16). По значениям соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП между исследуемыми группами не было выявлено различий. Наиболее существенное различие между сравниваемыми группами наблюдали по показателям атерогенного индекса (ATH index) (Таблица 15). Среднее значение атерогенного индекса (ATH index) у пациентов с сенсоневральной тугоухостью было в 2 раза выше (2,63 (1,42; 3,46)), чем у лиц контрольной группы (1,31 (0,64; 1,63)). Кроме того, показатели атерогенного индекса (ATH index) выше референсных значений отмечались более чем у половины пациентов с нарушениями слуха, тогда как у лиц контрольной группы высоких показателей этого индекса не было выявлено.

С помощью бинарной логистической регрессии оценивали риск развития сенсоневральной тугоухости при повышении значений соотношения апоВ/апоА-I, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index) (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты бинарного логистического регрессионного анализа оценки влияния высоких значений соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index) на риск развития сенсоневральной тугоухости

| Показатель | Отношение шансов | 95% ДИ | *p*-значение |
|---|---|---|---|
| апоВ/апоА-I | 0,91 | 0,17-4,91 | 0,908 |
| AIP | 1,53 | 0,02-151,8 | 0,851 |
| ATH index | 4,25 | 1,32-13,7 | **0,013** |

Как видно из таблицы 17, показатели соотношения апоB/апоA-I и атерогенного индекса плазмы (AIP) не являются предикторами развития сенсоневральной тугоухости. Тогда как, при высоких значениях атерогенного индекса (ATH index) более чем в 4 раза увеличивается риск развития сенсоневральной тугоухости.

Таким образом, для оценки состояния липидного обмена у пациентов с сенсоневральной тугоухостью необходимо рассчитывать интегральные индексы, в первую очередь, такие как соотношение апоB/апоA-I, атерогенный индекс плазмы (AIP) и атерогенный индекс (ATH index), которые как показало исследование являются более информативными и могут указывать на скрытые нарушения в метаболизме липидов. При этом наибольшей прогностической значимостью в отношении риска развития сенсоневральной тугоухости обладает комплексный показатель – атерогенный индекс (ATH index).

# ГЛАВА 4. Обсуждение результатов

## 4.1 Особенности атерогенных нарушений липидного профиля крови при гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии

Существует достаточно большое количество гипотез, объясняющих причину возникновения и прогрессирования атеросклеротического процесса (Лутай, 2004). Но, тем не менее, на протяжении многих десятилетий в физиологии доминирует «холестериновая» модель атеросклероза, согласно которой основной причиной атерогенеза является высокий уровень холестерина в крови (Аничков, 1913; Мясников, 1960; Keys, 1980). И это породило отрицательное мнение о холестерине в целом. В настоящее время ситуация меняется. Холестерин считается одним из важных и жизненно необходимых компонентов нашего организма (Кухарчук, 2005; van der Velde, 2010). И даже к повышенным уровням холестерина отношение сейчас не столь однозначное. Так, исследования, проведенные на группах пожилых людей, не выявили связи между гиперхолестеринемией и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (Krumholz et al., 1994; Schatz et al., 2001; Ravnskov et al., 2016). И даже наоборот, было показано, что люди с высоким содержанием холестерина в крови живут дольше и умирают от инфаркта миокарда в два раза реже, чем люди такого же возраста с низкими концентрациями холестерина (Anderson et al., 1987; Forette et al., 1989; Weverling-Rijnsburger et al., 1997). Кроме того, установлено, что высокие уровни холестерина в крови у пожилых людей усиливают иммунитет, снижают вероятность заболеть раком, предупреждают преждевременное старение и развитие депрессии, снижают риск возникновения болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера (Weverling-Rijnsburger et al., 1997; Aijänseppä et al., 2002; Mielke et al., 2005; de Lau et al., 2006; Lepara et al., 2009; Huang et al., 2011). У молодых людей связь между уровнем холестерина в крови и риском развития сердечно-

сосудистых заболеваний прослеживается более четко (Stamler et al., 2000). Между тем, известно, что атеросклероз сосудов может возникать у людей с низким содержанием общего холестерина в крови, и, напротив, не развиваться у людей с высокими показателями уровня общего холестерина (Genest et al., 1992; Карпов, Дудко, 1998; Ma et al., 2014).

В нашем исследовании 15% практически здоровых мужчин в возрасте от 20 до 59 лет имели гиперхолестеринемию. При этом у большинства обследованных лиц (87,2%) наблюдали легкую степень гиперхолестеринемии. Считается, что в развитии атеросклеротических бляшек в сосудах имеет значение не столько повышение общего количества холестерина в крови, сколько динамическое равновесие между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами, которое отражает сбалансированность процессов притока и оттока холестерина в сосудистой стенке. Если отношение ЛПНП к ЛПВП сохраняется в пределах 3:1, то атеросклероз не возникает даже при абсолютно высоких цифрах содержания общего холестерина в плазме крови (Камышников, 2004; Климов, 2007). Наиболее популярными индексами, отражающими баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами, являются коэффициент атерогенности, индекс Castelli 2 и соотношение апоB/апоA-I (Климов, 1977; Castelli et al., 1983; Walldius, 2012).

Анализ индивидуальных данных показал, что высокие значения коэффициента атерогенности и индекса Castelli 2, указывающие на нарушение баланса между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами, имели 12 (30,8%) и 15 (38,5%) лиц с гиперхолестеринемией. Следует отметить, что согласованность между этими двумя индексами достаточно высокая, только у пяти человек, имеющих пограничные значения того или иного индекса, были отмечены расхождения в оценке атерогенного риска. Другим индексом, позволяющим оценивать сбалансированность в сосудистом русле процессов притока и оттока холестерина, является соотношение апоB/апоA-I. Неблагоприятные значения этого соотношения наблюдали у 14 (35,9%) мужчин с гиперхолестеринемией. При этом согласованность между значениями

соотношения апоВ/апоА-I и традиционными индексами атерогенности была невысокой. У 6 (15,4%) мужчин с повышенными значениями соотношения апоВ/апоА-I показатели коэффициента атерогенности и индекса Castelli 2 находились в пределах нормального диапазона и, наоборот, у 8 (20,5%) человек, имеющих высокие значения индексов атерогенности, показатели соотношения апоВ/апоА-I не превышали 0,9. Невысокая согласованность между индексами указывает на то, что оценку атерогенности липидного профиля не следует проводить только по одному какому-либо параметру, а, по возможности, следует использовать несколько индексов, отражающих разные составляющие липидного обмена. Низкую согласованность между показателями атерогенности, в частности между коэффициентом атерогенности и атерогенным индексом плазмы (AIP), отмечали и другие исследователи (Климова и др., 2014).

Известно, что атеросклеротические процессы могут начаться и медленно прогрессировать и при относительно небольшом повышении содержания общего холестерина, но при наличии дополнительных факторов риска, к которым, в первую очередь, относятся высокие уровни триглицеридов, низкое содержание ХС-ЛПВП и избыток маленьких, плотных частиц ЛПНП (Grundy, 1995). Поэтому при гиперхолестеринемии крайне важно наряду с количественным анализом проводить оценку качественного состава липопротеинов. Установлено, что маленькие, плотные частицы ЛПНП обладают повышенной атерогенностью (Bjornheded et al., 1996; Chapman et al., 1998).

Анализ полученных результатов показал, что индексы, указывающие на наличие маленьких, плотных частиц ЛПНП, у подавляющего большинства обследованных лиц с гиперхолестеринемией находились в пределах референсных значений. Неблагоприятные значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП и атерогенного индекса плазмы (AIP) были отмечены только у 3 (7,7%) и 2 (5,1%) человек.

Таким образом, можно сказать, что только у половины обследуемых мужчин с гиперхолестеринемией повышение содержания общего холестерина сопровождалось увеличением атерогенности липидного профиля, которое

проявлялось в нарушении баланса между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами.

Роль гипертриглицеридемии, как фактора риска атеросклероза, остается предметом обсуждения. Ряд исследователей рассматривают гипертриглицеридемию как вторичный, не имеющий самостоятельного значения фактор, зависящий от метаболических нарушений в организме, и считают, что его определение не способствует уточнению или изменению риска развития сердечно-сосудистой патологии (Onat et al., 2001; Schillaci et al., 2002). В то же время, результаты эпидемиологических исследований убедительно показывают наличие умеренно выраженной, однако достоверной и независимой, связи повышения уровня триглицеридов с риском развития ишемической болезни сердца как у мужчин, так и у женщин (Hulley et al., 1980; Austin, 1998; Assmann et al., 1998). Поэтому большинство исследователей в настоящее время относят гипертриглицеридемию к серьезным нарушениям липидного обмена и рассматривают ее в качестве независимого и важного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (Сусеков, Кухарчук, 1997; Ginsberg, 2002; Yuan et al., 2007).

В нашем исследовании в группе с гипертриглицеридемией преобладали лица (67,5%) с высокими уровнями триглицеридов, у остальных обследованных мужчин (32,5%) отмечали погранично высокое содержание триглицеридов. При этом следует отметить, что, даже у лиц с высокими уровнями триглицеридов, максимальные значения этого показателя не превышали 3,78 ммоль/л, тогда как верхним порогом вышеупомянутой градации является значение равное 5,56 ммоль/л. Все это свидетельствует о том, что гипертриглицеридемия у обследованных мужчин была не столь выраженной и, вероятнее всего, не носила клинического характера. Считается, что в большинстве случаев такое «пограничное» повышение уровня триглицеридов обусловлено факторами, связанными с образом жизни и характером питания, избыточным весом, гиподинамией, курением и злоупотреблением алкоголем (Чепетова, Мешков, 2006).

Гипертриглицеридемия у обследованных мужчин сопровождалась повышением содержания апоВ, что свидетельствует об увеличении общего количества атерогенных липопротеинов. Однако отсутствие при этом значимых изменений уровней общего холестерина и ХС-ЛПНП является показателем уменьшения размеров частиц липопротеинов. На изменение качественного состава липопротеинового профиля крови указывает также существенное увеличение числа лиц с неблагоприятными значениями таких индексов, как соотношение ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП и атерогенный индекс плазмы (AIP). Отклонение этих индексов от референсных значений свидетельствует об увеличении в крови количества маленьких частиц ЛПВП и маленьких, плотных частиц ЛПНП.

Образование маленьких частиц липопротеинов напрямую связано с уровнем триглицеридов и ЛПОНП в плазме крови (Packard, Saito, 2004; Berneis, Rizzo, 2004; Mikhailidis et al., 2011; Taylan, Tuncel, 2016). Обогащенные триглицеридами ЛПОНП более длительное время находятся в крови, и это создает условия для переноса триглицеридов из них на ЛПНП и ЛПВП с обратным транспортом эфиров холестерина на ЛПОНП при участии белка, переносящего эфиры холестерина. Обедненные эфирами холестерина и обогащенные триглицеридами ЛПНП становятся хорошим субстратом для печеночной триглицеридлипазы, вследствие чего они превращаются в более маленькие и более плотные частицы ЛПНП (Kwiterovich et al., 2002; Gazi et al., 2007; Mikhailidis et al., 2011). В то же время, ЛПВП, перегруженные триглицеридами, под действием печеночной триглицеридлипазы превращаются в мелкие частицы, которые быстро удаляются (Коваленко и др., 2010). Такие качественные преобразования липопротеинового профиля считаются потенциально атерогенными. Маленькие частицы ЛПВП менее эффективны в обратном транспорте холестерина, обладают недостаточной антиоксидантной и противовоспалительной активностью (Syvänne et al., 1995; Hutchins, Heinecke, 2015; Hussein et al., 2016) Атерогенность маленьких, плотных частиц ЛПНП обусловлена тем, что они обладают низким сродством к апоВ,Е-рецепторам и повышенной чувствительностью к окислительной модификации,

также, благодаря своим размерам, они свободно проникают через эндотелиальный барьер и накапливаются в субэндотелиальном пространстве (Galeano et al., 1998; Tribble et al., 2001; Yoshino et al., 2002; Berneis, Krauss, 2002; Packard, 2003).

Таким образом, атерогенные сдвиги при гипертриглицеридемии у обследованных мужчин были обусловлены, в основном, качественными изменениями липопротеинового профиля крови.

Оценка атерогенности липидного профиля имеет важное значение при выборе лечения и для мониторинга эффективности проводимой липидснижающей терапии. В настоящее время большую популярность приобретают фармакологические гиполипидемические препараты (Карпов, Дудко, 1998). Наиболее распространенными препаратами для снижения содержания холестерина в крови являются статины. Статины подавляют синтез холестерина, ингибируя активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы – ключевого фермента, участвующего в образование мевалоната, который и является предшественником холестерина. Между тем, мевалонат является источником не только холестерина, но и многих других веществ, выполняющих важные биологические функции, и их отсутствие может быть источником многих проблем (Stancu, Sima, 2001; May, Glode, 2016). Известно о большом числе побочных эффектов статинов, к которым относятся мышечные боли и повреждения мышц, ослабление памяти и слабоумие, нарушение работы печени и почек, полинейропатии, расстройства желудочно-кишечного тракта, риск развития диабета и катаракты (Wagstaff et al., 2003; Waness et al., 2008; Sampson et al., 2011; Culver et al., 2012; Leuschen et al., 2013; Pal et al., 2015; Strom et al., 2015; González et al., 2016). В связи с этим ряд клиницистов высказывают сомнения в целесообразности использования статинов для снижения содержания холестерина в крови и уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому коррекцию нарушений липидного обмена следует начинать с немедикаментозных мер, обращая особое внимание на диету, рациональную физическую активность и коррекцию других факторов риска (артериальная гипертензия, гипергликемия, ожирение).

Фибраты, используемые для лечения гипертриглицеридемии, также обладают рядом побочных эффектов, но в целом они встречаются не так часто (Кухарчук, 2005). Тем не менее, применение этих препаратов должно быть грамотным и осторожным. К тому же, данные о влиянии фибратов на отдаленный прогноз риска смертности от сердечно-сосудистых заболевания являются весьма противоречивыми (Джанашия и др., 2000; Ritter, Nabulsi, 2001; Tomlinson et al., 2001; Wu et al., 2009; Loomba, Arora, 2010).

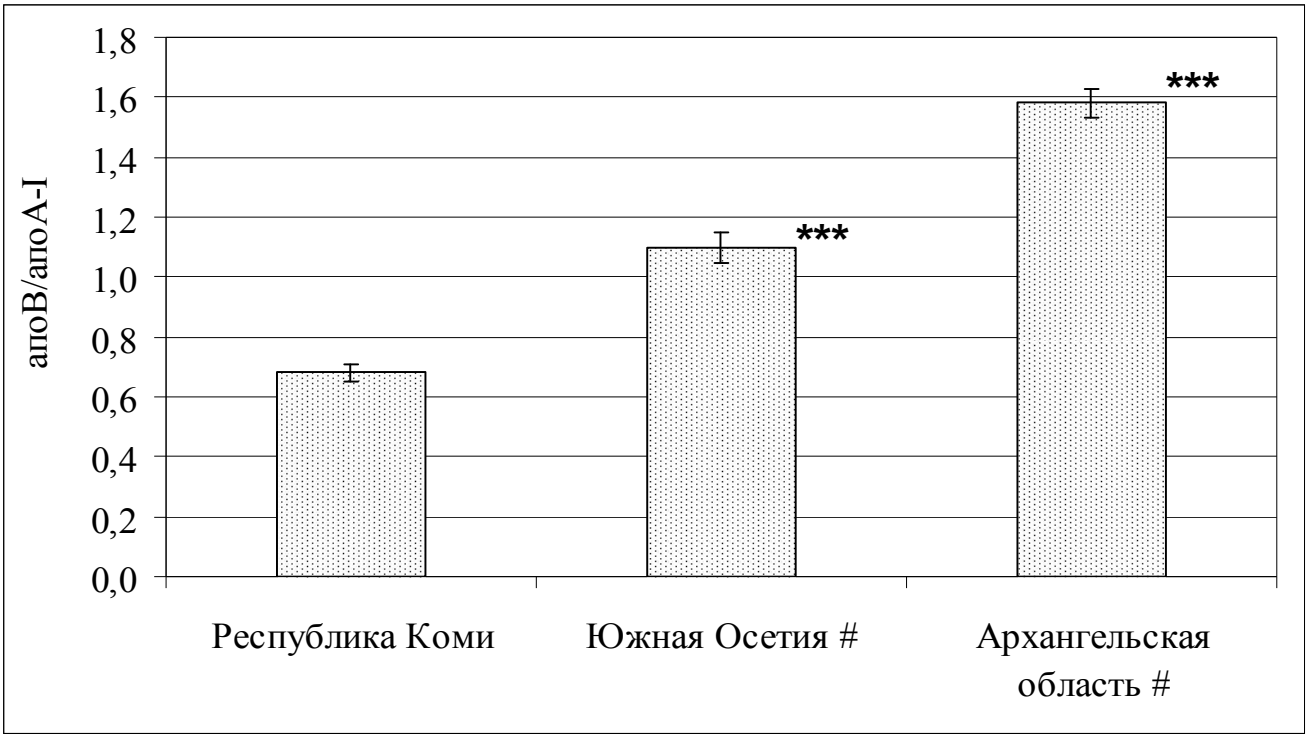
Таким образом, гиперлипидемия является одной из наиболее важных причин развития атеросклероза, поэтому ее своевременная диагностика и правильное лечение могут замедлить процесс развития атеросклероза и уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим необходимость выявления среди здорового населения лиц с повышенными значениями содержания общего холестерина и триглицеридов очевидна. Тем не менее, следует отметить, что гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия еще не являются показателями риска развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний, высокие уровни общего холестерина и триглицеридов являются всего лишь индикаторами для более углубленной оценки состояния липидного обмена. Поэтому современная биохимическая диагностика нарушений липидного обмена должна основываться на комплексном подходе в оценке атерогенности липидного профиля, с использованием расчетных индексов и коэффициентов. Как показали исследования, ряд расчетных индексов обладают хорошей информативностью и способны характеризовать степень выраженности изменений атерогенной направленности. Согласно данным литературы, практически у каждого четвертого больного с документированным атеросклерозом отсутствует гиперлипидемия (Карпов, Дудко, 1998). В этих ситуациях определение расчетных показателей может улучшить выявление скрытых нарушений липидного обмена даже при нормальном уровне липидов в крови. Использование расчетных индексов в клинической практике может также способствовать более адекватному выбору соответствующих диетических мероприятий и гиполипидемической терапии.

## 4.2 Соотношение аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI как потенциальный маркер атерогенности липидного профиля

Показатели соотношения апоВ/апоА-I у обследованных мужчин с нормолипидемией находились в пределах от 0,19 до 2,60. Среднее значение соотношения апоВ/апоА-I составило 0,52. Сравнить полученные результаты с данными литературы не представляется возможным, поскольку исследований с подобным дизайном не найдено. В последние три десятилетия транспортные аполипопротеины и соотношение апоВ/апоА-I изучаются довольно интенсивно, но, в основном, с клинических позиций. Можно сказать, что изучение соотношения апоВ/апоА-I проводится в двух главных направлениях. Одно из них представлено крупными международными проспективными исследованиями, включающими до нескольких тысяч человек (Walldius et al., 2001; Yusuf et al., 2004; Dunder et al., 2004; van der Steeg et al., 2007; McQueen et al., 2008; O'Donnell et al., 2010), другое – клиническими исследованиями, изучающими изменения соотношения апоВ/апоА-I при различных патологиях (Тузова, Маньковский, 2005; Chmielewski et al., 2009; Ying et al., 2012; Ding et al., 2014; Tettey et al., 2014; Каштанова и др., 2016). В том случае, если в клинических исследованиях имеется контрольная группа для сравнения, то она, как правило, формируется из лиц, не имеющих той или иной патологии, при этом в качестве критерия отбора не делается акцент на содержание основных липидов (Sabino et al., 2008; Jiang et al., 2013). Таким образом, нами не обнаружено данных о диапазоне варьирования значений соотношения апоВ/апоА-I у здоровых людей при нормолипидемии.

Существуют сведения о наличие этнических и региональных особенностей содержания транспортных аполипопротеинов и соотношения апоВ/апоА-I (Smith et al., 2006; Solhpour et al., 2009; Enkhmaa et al., 2010). Среди отечественных исследований можно отметить только две работы, в которых проводилась сравнительная оценка содержания апоВ и апоА-I у разных групп населения. Одна из них посвящена описанию особенностей липидного профиля крови у жителей

Архангельска и Ненецкого автономного округа (Petrenya et al., 2012). Однако следует отметить, что количество обследуемых мужчин в этих населенных пунктах было небольшим (не более 25 человек), при этом данные исследования представлены в виде геометрической средней и 95% ДИ, и это создает трудности для сопоставления с нашими результатами. В другой работе сравнивалось содержание апоВ и апоА-I у лиц, проживающих на территориях двух разных климатогеографических регионов (Архангельская область и Республика Южная Осетия) (Бичкаева и др., 2013). У жителей обоих регионов отмечались довольно высокие значения соотношения апоВ/апоА-I (Рисунок 16).




Примечание: # – Использованы данные работы Ф.А. Бичкаевой и др. (2013). Данные представлены в виде средней и стандартной ошибки средней. Значимость различий рассчитана критерием Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия по сравнению с мужчинами Республики Коми значимы при *** – $p<0,001$.

Рисунок 16 – Сравнительная оценка значений соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI у мужчин Республики Коми (n=157), жителей Республики Южная Осетия (115 женщин и 43 мужчин) и Архангельской области (156 женщин и 71 мужчин).

Средние значения соотношения апоВ/апоА-I у жителей Республики Южная Осетия и Архангельской области были в 1,6 и 2,3 раза выше по сравнению с показателями, полученными в нашем исследовании. Возможно, это связано с тем, что исследование населения Республики Южная Осетия и Архангельской области не ограничивались изучением лиц только с нормолипидемией, о чем свидетельствуют средние концентрации общего холестерина у обследуемых жителей этих регионов (4,89±0,09 ммоль/л и 5,62±0,07 ммоль/л соответственно). Также следует отметить, что изучение содержания аполипопротеинов в этом исследовании проводилось на смешанных группах людей, включающих как мужчин, так и женщин. Таким образом, в виду отсутствия данных, невозможно сравнить и определить региональные особенности варьирования значений соотношения апоВ/апоА-I у жителей Севера при нормолипидемии.

Считается, что соотношение апоВ/апоА-I отражает баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами и является лучшим маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Elovson et al., 1988; Walldius et al., 2001; Talmud et al., 2002; Yusuf et al., 2004; Thompson, Danesh, 2006; Schmidt et al., 2006; Sniderman, Kiss, 2007; Walldius, 2012). Крупные проспективные исследования показали, что для мужчин значения соотношения апоВ/апоА-I выше 0,9 являются неблагоприятными и указывают на высокий риск возникновения сердечно-сосудистой патологии (Walldius, Jungner, 2004; Carnevale Schianca et al., 2011; Walldius, 2012).

В нашем исследовании показатели соотношения апоВ/апоА-I выше порогового значения отмечались у 19,1% обследованных здоровых мужчин с нормолипидемией (Kaneva et al., 2014). Упоминание о неблагоприятных значениях этого соотношения при нормолипидемии у здоровых лиц в литературе не обнаружено. Некоторые авторы отмечали повышение значений соотношения апоВ/апоА-I выше 0,9 при нормолипидемии, но только у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Haidari et al. 2001; Snehalatha et al., 2002; Kim et al., 2005). В этих исследованиях было показано, что соотношение апоВ/апоА-I являлось единственным показателем липидного обмена, позволяющим

дифференцировать нормолипидемических пациентов с ишемической болезнью сердца от лиц без этой патологии.

Сравнение показателей липидного обмена в группах с апоВ/апоА-I<0,9 и апоВ/апоА-I>0,9 показало, что для лиц с неблагоприятными значениями соотношения характерен более атерогенный липидный профиль крови (Kaneva et al., 2015). Это, в первую очередь, проявляется в снижении функциональных свойств ЛПВП и увеличении количества маленьких, плотных частиц ЛПНП. Антиатерогенные свойства ЛПВП, которые обычно связывают с обеспечением обратного оттока холестерина из клеток, напрямую зависят от апоА-I (Ansell et al., 2005; Walldius, 2012). АпоА-I является главным активатором фермента ЛХАТ, который катализирует реакцию образования эфиров холестерина в поверхностном слое ЛПВП (Fielding et al., 1972; Mahley et al., 1984). После образования эфиры холестерина, будучи неполярными веществами, перемещаются во внутреннюю липидную фазу, освобождая место для новых молекул свободного холестерина (Климов, Никульчева, 1999; Камышников, 2004). Тем самым, активность ЛХАТ определяет холестеринакцепторную способность ЛПВП. Более низкое содержание апоА-I на фоне неизмененных уровней ХС-ЛПВП, наблюдаемое у лиц с апоВ/апоА-I>0,9, отражает снижение количества молекул апобелка в частицах ЛПВП, что, в свою очередь, может сказываться на их антиатерогенных свойствах.

На увеличение количества маленьких, плотных частиц ЛПНП у обследованных лиц с повышенными значениями соотношения апоВ/апоА-I указывает уменьшение более чем в 2 раза индекса ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП. Расчет соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП является самым быстрым и простым способом оценки размера частиц ЛПНП (Hattori et al., 1998; Wägner et al., 2002; Yoshida et al., 2004; Tani et al., 2011). Анализ качественного состава фракции ЛПНП имеет большое значение при прогнозировании сердечно-сосудистого риска. Так, определение содержания ХС-ЛПНП при преобладании в крови маленьких, плотных частиц может привести к существенной недооценке общего

количества этих липопротеинов (Srinivasan, Berenson, 1995; Sniderman et al., 1997; Sniderman, Kiss, 2007).

Также у лиц с неблагоприятными значениями соотношения апоВ/апоА-I отмечались более высокие показатели атерогенного индекса плазмы (AIP). Считается, что атерогенный индекс плазмы (AIP) теоретически отражает скорость этерификации холестерина в ЛПВП и размер ЛПНП. Высокие значения атерогенного индекса плазмы (AIP) указывают на увеличение количества маленьких ЛПВП и маленьких, плотных частиц ЛПНП (Dobiasova, Frohlich, 2001). В целом можно сказать, что соотношение ХС-ЛПВП/апоВ ЛПНП и атерогенный индекс плазмы (AIP) отражают качественный состав липопротеинов, тогда как соотношение апоВ/апоА-I показывает их количество. Таким образом, повышение соотношения апоВ/апоА-I у лиц с нормолипидемией сопровождается увеличением атерогенности липидного профиля вследствие изменения количества, размера и состава липопротеинов.

Кроме того, являясь своего рода маркером баланса между апоВ- и апоА-I-содержащими липопротеинами, высокие значения соотношения апоВ/апоА-I указывают на увеличение доли апоВ-содержащих липопротеинов в общем пуле липопротеинов. Поскольку у обследованных лиц рост значений соотношения апоВ/апоА-I сопровождался повышением содержания триглицеридов без изменения уровня общего холестерина, то это свидетельствует об увеличении количества триглицерид-богатых липопротеинов. Вероятнее всего, количество триглицерид-богатых липопротеинов увеличивалось за счет замедления их элиминации из кровеносного русла вследствие более низкого содержания апоЕ у лиц с повышенными значениями соотношения апоВ/апоА-I (Канева и др, 2014). Как известно, апоЕ является метаболически активным апобелком. АпоЕ входит в состав большинства липопротеинов плазмы крови человека, включая хиломикроны, ЛПОНП, ЛППП и богатые холестерином подклассы ЛПВП. АпоЕ относится к многофункциональным регуляторным белкам. При этом основная его роль заключается в метаболизме и транспорте липидов в плазме крови и внутри клетки. Данная функция реализуется, в первую очередь, благодаря обеспечению

рецепторного поглощения липопротеиновых частиц, особенно триглицерид-богатых липопротеинов. Помимо этого, апоЕ влияет на синтез некоторых липопротеинов и превращение ЛПОНП в ЛПНП, регулирует активность ряда ферментов, вовлеченных в метаболизм липопротеинов. Отклонение содержания апоЕ от оптимальных значений, как правило, сопровождается дислипидемиями. Недостаточное количество апоЕ приводит к замедлению элиминации триглицерид-богатых липопротеинов и их ремнантов из крови (Siest et al., 1995; Mahley et al., 2009; Бойко, Канева, 2009). Нами ранее было показано, что низкое содержание апоЕ в плазме крови является фактором риска развития гипертриглицеридемии у жителей Севера (Канева и др., 2010; 2011). Высокие концентрации апоЕ стимулируют синтез ЛПОНП в печени и замедляют липолиз триглицеридов, опосредованный липопротеинлипазой (Huang et al., 1998; Mahley et al., 2009).

Результаты корреляционного анализа, показывающие наличие значимой корреляции между апоЕ и апоВ ($r_s$=-0.28; p<0,001), подтверждают участие апоЕ в регуляции количества апоВ-содержащих липопротеинов. Отрицательный характер корреляции свидетельствует о том, что низкое содержание апоЕ является фактором риска повышения уровня апоВ-содержащих липопротеинов и, в итоге, может приводить к дисбалансу между апоВ- и апоА-I-содержащими липопротеинами.

Наиболее наглядно влияние апоЕ на значения соотношения апоВ/апоА-I продемонстрировано с помощью бинарного логистического регрессионного анализа и при стратификации лиц по содержанию апобелка. Было показано, что при низком уровне апоЕ возрастает вероятность повышения показателей соотношения апоВ/апоА-I до неблагоприятных значений.

Таким образом, высокие значения соотношения апоВ/апоА-I, отражающие нарушение баланса между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами, могут наблюдаться у здоровых лиц с нормолипидемией. Несмотря на нормолипидемию, у мужчин с неблагоприятными значениями соотношения апоВ/апоА-I отмечается более атерогенный липидный профиль, чем у лиц с

оптимальными показателями этого соотношения. Предиктором повышения соотношения апоВ/апоА-I до неблагоприятных значений у здоровых людей с нормолипидемией является низкое содержание апоЕ.

## 4.3 Использование соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В, содержащемуся в липопротеинах низкой плотности, в общей оценке атерогенности липидного профиля

ЛПНП являются основными переносчиками холестерина в организме (Mahley et al., 1984; Packard, 2003). Повышенный уровень ЛПНП в крови связывают с развитием атеросклероза и патогенетически связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (Anderson et al., 1987; Morita, 2016). В настоящее время в клинической практике уровень различных классов липопротеинов оценивается по содержанию входящего в их состав холестерина. Между тем, этот общепринятый способ оценки уровня липопротеинов в крови не всегда адекватно отражает число липопротеинов. Это связано, с одной стороны, с тем, что количество холестерина в составе липопротеинов может сильно варьировать вследствие активного обмена липидных компонентов между липопротеиновыми частицами (Srinivasan, Berenson, 1995; Barter et al., 2006). С другой стороны, большая гетерогенность липопротеинов по размеру и составу также может приводить к неверной оценке количества липопротеинов (Sniderman, Kiss, 2007). В случае с ЛПНП, к тому же, содержание холестерина в них определяется, как правило, расчетным путем.

Поскольку каждая частица ЛПНП содержит только одну молекулу апоВ, считается, что уровень апоВ более точно отражает общее количество этих липопротеинов, чем концентрация ХС-ЛПНП. При этом вычисление соотношения ХС-ЛПНП к апоВ позволяет теоретически судить о размере частиц ЛПНП

(Elovson et al., 1988; Walldius, Jungner, 2004; Millán et al., 2009; Musunuru, 2010; Sniderman et al., 2014).

Результаты собственных исследований показали, что у обследованных лиц с нормолипидемией значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ варьировали в диапазоне от 0,19 до 2,48. Как известно, фракция ЛПНП является гетерогенной и состоит из различающихся по размеру и плотности частиц (St-Pierre et al., 2001; Rizzo, Berneis, 2006; Vekic et al., 2009). Диаметр частиц ЛПНП находится в диапазоне от 22 до 28 нм (Rajman et al., 1994). ЛПНП, размер которых составляет менее 25,5 нм, относятся к маленьким и плотным частицам, и считается, что они обладают повышенной атерогенностью (Chapman et al., 1998; Björnheden et al., 1996). Установлено, что показателем преобладания в крови маленьких, плотных частиц ЛПНП являются значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ менее 1,2 (Hirano et al., 2005). Согласно полученным нами результатам, более половины (63%) обследованных мужчин с нормолипидемией имели значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ меньше 1,2. По данным литературы, в среднем у 30-35% здоровых взрослых мужчин отмечается наличие в крови маленьких, плотных частиц ЛПНП (Austin et al., 1988; Campos et al., 1992; Rizzo, Berneis, 2006; Gazi et al., 2007). Такое высокое количество лиц, потенциально имеющих маленькие, плотные частицы ЛПНП (ХС-ЛПНП/апоВ<1,2) среди обследованных мужчин, может свидетельствовать о том, что вычисляемые значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ оказываются несколько заниженными. Использование соотношения ХС-ЛПНП/апоВ в качестве маркера размера частиц ЛПНП основано на том, что около 90% от общего содержания апоВ содержится именно во фракции ЛПНП (Durrington et al., 1978; Barter et al., 2006). Однако помимо ЛПНП, апоВ также входит в состав триглицерид-богатых липопротеинов, таких как ЛПОНП и ЛППП (Srinivasan, Berenson, 1995; Walldius, Jungner, 2004) В связи с этим для расчета соотношения ХС-ЛПНП/апоВ более корректным является использование не общего содержания апобелка, а количества апоВ, приходящегося на ЛПНП. Вычисление апоВ, входящего в состав ЛПНП, нами было произведено по формуле Y. Hattori et al. (1998) в модификации A.T. Sniderman et al. (2014).

Использование значений содержания апоВ в составе ЛПНП вместо показателей общего содержания апобелка в крови при расчете искомого соотношения позволило получить более реалистичные данные, которые согласуются с данными литературы.

Значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП менее 1,2, указывающие на преобладание в крови маленьких, плотных частиц ЛПНП, отмечались у 27% обследованных мужчин. Некоторые исследователи считают, что наличие маленьких, плотных частиц ЛПНП в крови является наследуемым признаком (Austin et al., 1988; Berneis, Krauss, 2002; Rizzo, Berneis, 2006; Musunuru, 2010), тогда как другие полагают, что размер частиц ЛПНП в большей степени зависит от внешних факторов (активность липолитических ферментов, физические нагрузки, пищевые привычки, прием оральных контрацептивов, ожирение, инсулинорезистентность) (Williams et al., 1986; Lamon-Fava et al. 1989; Campos et al. 1991; Bioletto et al., 2000; Berneis, Rizzo, 2004; Magkos et al., 2008; Mikhailidis et al., 2011). В целом, наличие в крови маленьких, плотных частиц ЛПНП является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Stampfer et al., 1991; Lamarche et al., 1997; Arai et al., 2013).

Корреляционный анализ выявил наличие значимой взаимосвязи ($r_s$=-0,21; p=0,008) между показателями соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП и атерогенного индекса плазмы (AIP) у обследованных мужчин. Атерогенный индекс плазмы (AIP) также считается маркером маленьких, плотных частиц ЛПНП (Dobiasova, Frohlich, 2001). Высокая точность атерогенного индекса плазмы (AIP) и его аналога – соотношения триглицериды/ХС-ЛПВП в оценке размера частиц ЛПНП была показана во многих исследованиях (Hanak et al., 2004; Maruyama et al., 2003; Bhalodkar et al., 2006; Soška et al., 2012). Наличие корреляции между значениями соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП и атерогенного индекса плазмы (AIP) у обследованных нами мужчин является подтверждением возможности использования соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП в качестве маркера размера частиц ЛПНП.

Результаты корреляционного анализа и бинарного логистического регрессионного анализа показали, что значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП у обследованных мужчин зависели от уровней триглицеридов и апоЕ. Наиболее низкие значения этого соотношения отмечали при повышенном содержании триглицеридов на фоне низких концентраций апоЕ. Это указывает на то, что наличие маленьких, плотных частиц ЛПНП в крови обследованных людей могло быть обусловлено нарушениями катаболизма и метаболических превращений липопротеинов (Kaneva et al., 2017).

Как известно, ЛПНП образуется из ЛПОНП в кровеносном русле. В свою очередь, ЛПОНП синтезируются в печени, затем, попадая в кровоток, они подвергаются липолизу при участии липопротеинлипазы и превращаются в ЛППП, так называемые ремнанты ЛПОНП. В дальнейшем для ремнантов ЛПОНП существует два возможных пути: рецептор-опосредованный эндоцитоз и превращение в ЛПНП (Havel, 1984; Berneis, Krauss, 2002; Havel, 2010; Huang et al., 2015). Рецептор-опосредованное поглощение ремнантов ЛПОНП осуществляется с помощью апоЕ (Mahley, 1984; Siest et al., 1995; Mahley, Rall, 2000). Таким образом, скорее всего, у обследованных лиц с низкими уровнями апоЕ происходило снижение элиминации ремнант ЛПОНП посредством эндоцитоза, что приводило к пролонгированию нахождения тригрицерид-богатых липопротеинов в крови. В свою очередь, длительная циркуляция тригрицерид-богатых липопротеинов в крови способствует интенсификации процесса превращения ремнант ЛПОНП в ЛПНП (McNamara et al., 1992; Packard, 2003; Rizzo et al., 2006).

Повышение вероятности появления в крови маленьких, плотных частиц ЛПНП при низком содержании апоЕ продемонстрировано на рисунке 17. Значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП ниже 1,2 отмечались в 2 раза чаще у лиц с показателями апоЕ ниже нормы, чем у лиц с содержанием апобелка в пределах нормы ($\chi^2$=8,11; p=0,004) (Рисунок 17).

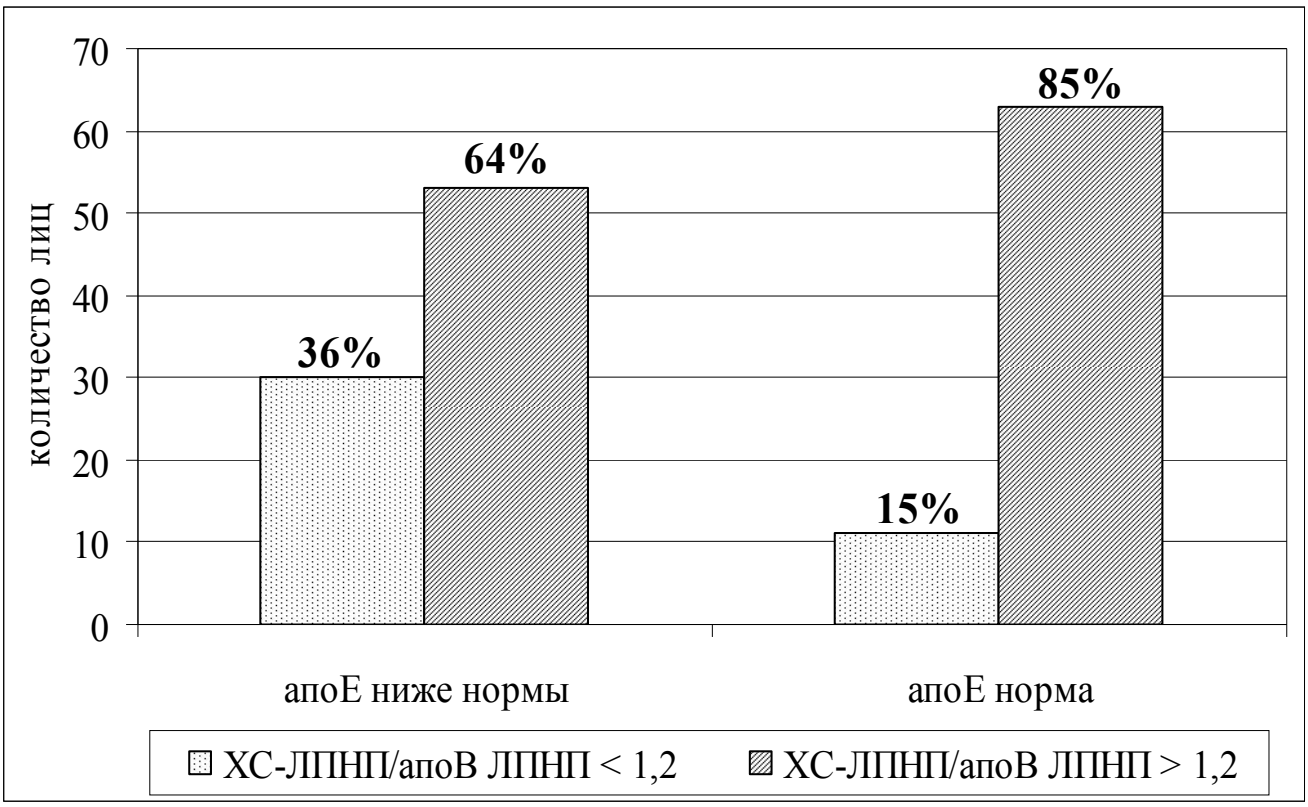



Рисунок 17 – Влияние содержания аполипопротеина-Е на значения соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В, содержащемуся в липопротеинах низкой плотности у мужчин с нормолипидемией (n=157).

Сведений о непосредственном влиянии апоЕ на размер частиц ЛПНП в литературе не обнаружено. Тогда как результаты о наличии взаимосвязи между показателями содержания триглицеридов и значениями соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП, отражающими размер частиц ЛПНП, согласуются с данными литературы (McNamara et al., 1992; Rasouli et al.,2006; Tani et al., 2011). Многочисленные исследования установили, что содержание триглицеридов на 36-60% предопределяет размер частиц ЛПНП (McNamara et al., 1987; Stampfer et al., 1996; Rainwater, 2000; Decary et al., 2010). При этом показано, что гипертриглицеридемия является одним из метаболических условий, способствующих образованию маленьких, плотных частиц ЛПНП. При гипертриглицеридемии усиливается обмен триглицеридов из тригрицерид-богатых липопротеинов на эфиры холестерина ЛПНП. Это приводит к появлению

ЛПНП, обогащенных триглицеридами, которые являются хорошим субстратом для печеночной триглицеридлипазы. Под действием фермента происходит обеднение липидами ядра этих липопротеинов, что ведет к образованию маленьких, плотных частиц ЛПНП (Julius et al 2007; Mikhailidis et al., 2011). Таким образом, можно сказать, что в нашем случае влияние апоЕ на значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП, скорее всего, реализовывалось через регуляцию уровня триглицеридов.

Это подтверждают и данные о том, что взаимосвязь значений соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП с показателями содержания триглицеридов зависела от уровня апоЕ. При низком содержании апоЕ между вышеупомянутыми показателями отмечали значимую отрицательную корреляцию ($r_s$=-0,34; p=0,002), тогда как по мере увеличения уровня апобелка эта корреляция утрачивалась ($r_s$=-0,10; p=0,377). Полученные результаты указывают на то, что при низких уровнях апоЕ процесс образования ЛПНП из тригрицерид-богатых липопротеинов более выражен, и наблюдается отчетливая зависимость размера частиц ЛПНП от содержания триглицеридов. Отсутствие взаимосвязи показателей содержания триглицеридов со значениями соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП при увеличении концентрации апоЕ, судя по всему, было обусловлено снижением интенсивности превращения ремнант ЛПОНП в ЛПНП вследствие более активной элиминации их из кровотока посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза. Таким образом, можно сказать, что содержание апоЕ предопределяет размер частиц ЛПНП. В связи с этим особую группу риска развития атерогенной дислипидемии с преобладанием маленьких, плотных частиц ЛПНП представляют жители Севера, для которых, как нами было показано, характерно смещение уровня апоЕ в сторону более низких значений (Бойко и др., 2010; Канева и др., 2011; Kaneva et al., 2013 (a)).

## 4.4 Распределение аполипопротеина-Е между липопротеинами разной плотности у здоровых мужчин

Функциональные свойства липопротеинов в значительной степени зависят от аполипопротеинов, входящих в их состав. Содержание структурных аполипопротеинов (апоА и апоВ) в липопротеиновых частицах является относительно стабильным, тогда как распределение метаболически активных апобелков (апоС, апоЕ и др.) между фракциями липопротеинов может довольно сильно меняться (Castro, Fielding, 1984; Le et al., 2000). Полагают, что изменение состава аполипопротеинов в липопротеиновых фракциях играет ключевую роль в инициировании многих физиологически важных метаболических процессов (Blum et al., 1982; Gibson et al., 1983).

У здорового человека при нормолипидемии большая часть апоЕ находится в составе ЛПВП (Blum et al., 1980; Phillips et al., 1983; Fredenrich et al., 1997). По данным литературы, содержание апоЕ во фракции ЛПВП от общей концентрации апобелка в крови может составлять от 39% (при общей концентрации апоЕ в крови 6,67±1,92 мг/дл) (Avogaro et al., 1983) до 64 % (при общей концентрации апоЕ в крови 4,65±0,27 мг/дл) (Gibson et al., 1987). Упоминание о более высоком процентном содержании апоЕ в составе ЛПВП (выше 64% от общего количества апобелка в крови) в литературе не найдено. Между тем, в нашем исследовании показано, что у обследованных мужчин при низком содержании апоЕ в плазме крови доля апобелка во фракции ЛПВП может составлять до 98% (Kaneva et al., 2013(b)). Иными словами, при низком уровне апоЕ в крови практически все количество апобелка находится в составе ЛПВП.

Такое преимущественное накопление апоЕ в ЛПВП приводило к тому, что, даже при низком уровне апобелка в крови, содержание апоЕ в данных липопротеинах оставалось достаточно стабильным. У обследованных мужчин содержание апоЕ во фракции ЛПВП варьировало сравнительно в узком диапазоне от 1,03 мг/дл (при общей концентрации апоЕ в крови 1,49 мг/дл) до 1,96 мг/дл

(при общей концентрации апоЕ в крови 3,72 мг/дл). Это может свидетельствовать о том, что при низком содержании апоЕ в крови более приоритетным является сохранение относительно постоянного уровня апобелка в составе ЛПВП, за счет уменьшения его количества в других классах липопротеинов. Важность сохранения постоянной концентрации апоЕ в ЛПВП подтверждается и тем фактом, что снижение общего уровня апоЕ в крови у пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов происходит в результате снижения его количества во фракциях ЛПОНП и ЛППП, тогда как содержание апобелка в составе ЛПВП практически не меняется (Творогова и др., 1998; Титов и др., 2006).

Снижение процентного содержания апоЕ в составе ЛПВП наблюдается при некоторых сердечно-сосудистых патологиях (атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт) (Bittolo Bon et al., 1984; Giroud et al., 1994; Siest et al., 1995). Считается, что триглицерид-богатые липопротеины, содержащие избыточные количества апоЕ, связаны с атеросклеротическими изменениями сосудов, вследствие того, что они активно поглощаются макрофагами, которые затем превращаются в пенистые клетки (Kameda et al., 1984; Bates et al., 1987). Таким образом, накопление апоЕ-богатых апоВ-содержащих липопротеинов и снижение общего уровня апоЕ является аддитивным процессом, который потенциально может инициировать и способствовать развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (Wilson et al., 1993; Barbagallo et al., 2006).

Перераспределение апоЕ между разными классами липопротеинов отмечается и при ряде физиологических процессов, например, при развитии алиментарной липемии. В этом случае значительные количества апоЕ перемещаются с ЛПВП на триглицерид-богатые липопротеины, при этом общая концентрация апобелка в крови не меняется (Blum et al., 1980; Annuzzi et al., 1989; Siest et al., 1995). С одной стороны, такой перенос апобелка способствует более эффективной элиминации триглицерид-богатых липопротеинов из кровеносного русла (Mahley, 1988). С другой стороны, содержание апоЕ в ЛПВП влияет на активность печеночной триглицеридлипазы. Высокое содержание апоЕ в составе ЛПВП оказывает ингибирующее влияние на высвобождение печеночной

триглицеридлипазы от гепарансульфатных протеогликанов на поверхности гепатоцитов, тем самым снижая ее активность. Повышенная активность печеночной триглицеридлипазы после приема пищи является фактором риска повышения атерогенности липидного профиля крови за счет избыточного образования ЛПНП из ЛППП (Young et al., 2009). В дальнейшем, в процессе катаболизма триглицерид-богатых липопротеинов, апоЕ обратно переносится на ЛПВП (Gibson, Brown, 1988). Такое взаимное перемещение апобелка между липопротеинами происходит в течение 4-8 часов после приема пищи (Blum et al., 1982).

Ряд авторов предлагают рассматривать апоЕ в составе ЛПВП как резервуар для быстрого переноса апобелка на другие липопротеины при возникновении метаболических сдвигов в организме человека (Blum et al., 1980; Falko et al., 1980).

Таким образом, общее содержание апоЕ в крови влияет на распределение апобелка между фракциями липопротеинов. При уменьшении общего уровня апоЕ в крови наблюдается преимущественная локализация апобелка в составе ЛПВП за счет его переноса с других липопротеинов. Это обеспечивает сохранение относительно постоянной концентрации апобелка в ЛПВП вне зависимости от общего содержания апоЕ в крови. Поддержание определенного уровня апоЕ в ЛПВП, вероятно, имеет адаптивную природу и обеспечивает сохранение оптимальных функциональных свойств данных липопротеинов.

## 4.5 Индексы липидного обмена как маркеры риска развития сенсоневральной тугоухости

Сравнительный анализ показателей липидного обмена у здоровых лиц и пациентов с сенсоневральной тугоухостью показал, что нарушение слуховой функции сопряжено с повышением атерогенности липидного профиля. И это, в

целом, согласуется с данными литературы (Suckfüll, 2001; Friedland et al., 2009; Cadoni et al., 2010; Oreskovic et al., 2011; Ciccone et al., 2012; Lee et al.,2015). Однако в вышеупомянутых исследованиях оценка липидного профиля у лиц с нарушениями слуха производилась на основе общепризнанных показателей, таких как общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды, коэффициент атерогенности. Между тем, в нашем исследовании значения этих показателей липидного обмена у пациентов с сенсоневральной тугоухостью не отличались от таковых контрольной группы. На увеличение атерогенности липидного профиля у обследованных пациентов с сенсоневральной тугоухостью указывало изменение уровней апоА-I и апоВ и повышение значений соотношения апоВ/апоА-I, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index). К настоящему моменту изменение аполипопротеинового профиля при сенсоневральной тугоухости практически не изучено. Имеется лишь единичное сообщение о повышении содержания апоВ при внезапной сенсоневральной тугоухости (Weng et al., 2013). Соответственно, роль соотношения апоВ/апоА-I, а также атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index) как возможных маркеров сенсоневральной тугоухости также не исследована. Тем не менее, мы полагаем, что наблюдаемое увеличение значений соотношения апоВ/апоА-I, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index) у пациентов с сенсоневральной тугоухостью по сравнению с контрольной группой, происходящее без существенных изменений основных показателей липидного обмена, можно рассматривать как ранний признак атерогенных изменений липидного профиля.

Чувствительность органов слуха к уровням липидов в крови связана с особенностями кровообращения внутреннего уха. Улитка является метаболически активным органом, сильно зависящим от стабильного снабжения кислородом и питательными веществами из кровеносного русла (Frederiksen et al., 2014). При этом кровоснабжение улитки с функциональной позиции считается весьма неблагоприятным для обеспечения жизнедеятельности рецепторных структур. Улитка снабжается кровью за счёт единственной лабиринтной артерии, не

обладающей способностью к образованию коллатералей и анастомозов (Marcucci et al., 2005; Lu et al., 2008; Lee et al.,2015). Кроме того, лабиринтная артерия относится к терминальным сосудам, поэтому кровоток в улитке зависит от общего артериального давления и состояния мозгового кровообращения (Евдокимова и др., 2015). При этих условиях повышается вероятность возникновения в артерии как функциональных поражений, так и склеротических изменений. Установлено, что даже незначительное ухудшение кровоснабжения улитки может приводить к ишемическим повреждениям этого органа. В экспериментах на морских свинках было показано, что гистологические изменения структур улитки (сосудистой полоски и кортиева органа) отмечаются уже через три месяца содержания животных на высокожировой диете (Saito et al., 1986).

Негативное влияние гиперлипидемии на микроциркуляцию заключается в том, что она влияет на реологические свойства крови, состав липидов клеточных мембран и белково-липидные взаимодействия в мембранных структурах. Кроме того, в плазме, богатой липопротеинами, происходит обволакивание мембран эритроцитов, что препятствует выходу кислорода и изменяет их деформируемость, облегчая тем самым агрегацию и образование микротромбов в сосудах, и усугубляет каскад метаболических нарушений в тканях. Установлено, что кровоток в микрососудах отдельных органов при гиперлипидемии может замедляться на 20-40% (Герасимова и др., 1980; Яновский и др., 1987; Карпов, Дудко, 1998).

У большинства обследованных нами пациентов с сенсоневральной тугоухостью гиперлипидемию не отмечали. В то же время более высокие значения соотношения апоB/апоA-I, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index) у пациентов с сенсоневральной тугоухостью свидетельствуют о нарушении баланса между атерогенными и антиатерогенными фракциями липидов и изменении размера липопротеинов. Сохранение динамического равновесия между липопротеинами, осуществляющими прямой и обратный транспорт холестерина, является важным условием для

предотвращения развития атеросклеротического процесса. В случае относительного преобладания ЛПНП над ЛПВП в плазме крови в сосудах начинают откладываться ЛПНП, что ведет к локальному их окислению и накоплению модифицированных ЛПНП, а также моноцитов, макрофагов и лимфоцитов (Камышников, 2004; Климов, 2007). Немаловажную роль в развитии атерогенеза играет и качественный состав фракций липопротеинов. По данным проспективных исследований, у людей, у которых в крови преобладают мелкие, плотные частицы ЛПНП, риск возникновения ишемической болезни сердца более чем в 3 раза выше, независимо от уровня ХС-ЛПНП (Lamarche et al., 1997). Таким образом, полученные нами результаты о более высоких значениях интегральных индексов липидного обмена у пациентов с сенсоневральной тугоухостью по сравнению с контрольной группой демонстрируют возможность влияния атерогенности липидного профиля на риск развития данной патологии. Кроме того, полученные результаты могут объяснить наличие противоречивых данных о влиянии липидов на развитие сенсоневральной тугоухости. В тех исследованиях, в которых не было обнаружено взаимосвязи между гиперлипидемией и нарушением слуха, о состоянии липидного обмена судили по общепринятым показателям, без детальной оценки атерогенности липидного профиля. В то время как полученные нами результаты указывают на высокую чувствительность сосудов внутреннего уха даже к незначительным изменениям липидного профиля крови. И это согласуется с мнением о том, что атеросклероз в сосудах внутреннего уха предшествует атеросклеротическому поражению других сосудов (Friedland et al., 2009).

Результаты бинарного логистического регрессионного анализа показали, что, из трех расчетных показателей, только высокие значения атерогенного индекса (ATH index) значимо связаны с повышенным риском развития сенсоневральной тугоухости. Атерогенный индекс (ATH index) является комплексным показателем липидного обмена, для расчета которого используются значения как липидов, так и аполипопротеинов. Поэтому можно сказать, что он является информативным показателем, позволяющим проводить целостную

оценку липидного профиля крови на разных уровнях. Иными словами, вычисление атерогенного индекса (ATH index) позволяет провести интегральную оценку липидного спектра плазмы крови. И это представляет особое диагностическое значение при прогнозировании предрасположенности к сенсоневральной тугоухости, поскольку установлено, что вероятность развития этого заболевания увеличивается с ростом числа имеющихся у пациентов сердечно-сосудистых факторов риска (Aimoni et al. 2010). Кроме того, определение атерогенного индекса (ATH index) у больных с сенсоневральной тугоухостью позволит подобрать соответствующую тактику лечения данной патологии. Как показывают клинические исследования, сенсоневральная тугоухость, обусловленная гиперлипидемией, является обратимой при своевременном и адекватном лечении (Kojima et al., 2011; Cai et al., 2009).

Таким образом, наибольшей прогностической значимостью в отношении риска развития сенсоневральной тугоухости обладает комплексный показатель – атерогенный индекс (ATH index). Значения атерогенного индекса (ATH index) позволяют выявлять нарушения липидного обмена на его начальных стадиях – когда общепринятые показатели еще находятся в норме. Вычисление значений атерогенного индекса (ATH index) может иметь диагностическое значение и использоваться для оценки риска развития сенсоневральной тугоухости и выбора адекватного лечения.

***

Результаты настоящего исследования показали, что отклонение индексов липидного обмена от референсных значений могут наблюдаться у здоровых лиц с нормолипидемией. Низкое содержание апоЕ является фактором риска повышения атерогенности липидного профиля крови, которое проявляется в нарушении баланса между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами и изменении качественного состава ЛПНП. Такие качественные и количественные изменения липидного профиля крови, вероятно, происходят вследствие замедления

рецептор-опосредованной элиминации триглицерид-богатых липопротеинов из кровеносного русла. Выявленная закономерность сохранения относительно постоянного уровня апоЕ во фракции ЛПВП при снижении общей концентрации апобелка в плазме крови, за счет уменьшения его количества в других классах липопротеинов, может также сказываться на времени нахождения триглицерид-богатых липопротеинов в сосудистом русле. Интегральные индексы липидного обмена, такие как соотношение апоВ/апоА-I, атерогенный индекс плазмы (AIP) и атерогенный индекс (ATH index), показали высокую прогностическую значимость в отношении риска развития сенсоневральной тугоухости.

# ВЫВОДЫ

1. Метаболическим условием повышения атерогенности липидного профиля при нормолипидемии является пониженное содержание аполипопротеина-Е в плазме крови, приводящее к замедлению элиминации и накоплению в крови триглицерид-богатых липопротеинов. Ослабление регулирующего эффекта аполипопротеина-Е на метаболизм триглицерид-богатых липопротеинов при низком его содержании в плазме крови потенцируется механизмами перераспределения апобелка между липопротеинами.
2. Индексы липидного обмена, отражающие состояние отдельных звеньев метаболизма липопротеинов, обладают высокой чувствительностью и способны выявлять изменения атерогенной направленности в липидном профиле крови даже при нормолипидемии.
3. Значения соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI у здоровых мужчин с нормолипидемией варьируют в пределах от 0,19 до 2,60. Повышение значений данного соотношения выше референсного порога, равного 0,9, у здоровых мужчин с нормолипидемией сопровождается увеличением атерогенности липидного профиля, которое проявляется в повышении показателей содержания триглицеридов и атерогенного индекса плазмы (AIP) и снижении значений соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП).
4. Количественные и качественные изменения липидного профиля крови, наблюдаемые у мужчин с повышенными значениями соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI, происходят на фоне низкого содержания аполипопротеина-Е.
5. Соотношение холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В (ХС-ЛПНП/апоВ) отражает заниженные размеры частиц липопротеинов низкой плотности. Значения соотношения холестерина

липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В (ХС-ЛПНП/апоВ) ниже 1,2, указывающие на увеличение числа маленьких плотных частиц липопротеинов низкой плотности, отмечаются у 63% здоровых мужчин с нормолипидемией. Использование в формуле значений содержания аполипопротеина-В, входящего непосредственно в состав липопротеинов низкой плотности, вместо показателей общего уровня апобелка позволяет получить более корректные результаты. При расчете соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП) процент лиц со значениями ниже 1,2 уменьшается до 27%.

6. Аполипопротеин-Е, регулируя время нахождения в крови триглицерид-богатых липопротеинов, предопределяет размер частиц липопротеинов низкой плотности.
7. Диапазон варьирования значений атерогенного индекса (ATH index) у здоровых мужчин с нормолипидемией составляет от 0,27 до 5,39. При этом у мужчин с оптимальным содержанием транспортных аполипопротеинов значения атерогенного индекса (ATH index) не превышают величину 2,6, которую можно рассматривать как верхний порог референсного диапазона. При значениях атерогенного индекса (ATH index) выше 2,6 отмечается дисбаланс либо между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами, либо между транспортными аполипопротеинами, что приводит к повышению атерогенности липидного профиля крови.
8. Повышение уровней общего холестерина и триглицеридов выше референсных значений у здоровых мужчин в ряде случаев не приводит к увеличению атерогенности липидного профиля крови. В других случаях, развитие гиперхолестеринемии сопровождается, в первую очередь, изменением таких индексов как коэффициент атерогенности, соотношение аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI, атерогенный индекс (ATH index), которые отражают нарушение баланса между атерогенными и антиатерогенными фракциями липидов. При развитии гипертриглицеридемии наблюдается преимущественно

отклонение индексов, являющихся маркерами размера частиц липопротеинов, иными словами, отражающими качественный состав липопротеинов, к ним относятся атерогенный индекс плазмы (AIP) и соотношение холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП).

9. Идиопатическая хроническая сенсоневральная тугоухость у обследуемых пациентов, развивающаяся на фоне нарушения микроциркуляции внутреннего уха, ассоциирована с дислипидемией. Повышение атерогенности липидного профиля у пациентов с сенсоневральной тугоухостью, связанное с увеличением значений соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-AI, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index), происходит без существенных изменений основных показателей липидного обмена. Наибольшей прогностической значимостью в отношении риска развития сенсоневральной тугоухости обладает комплексный показатель – атерогенный индекс (ATH index).
10. Количественное распределение аполипопротеина-Е между разными классами липопротеинов у здоровых мужчин зависит от общей концентрации этого апобелка в плазме крови. При низком содержании аполипопротеина-Е в плазме крови основная часть апобелка сосредоточена в липопротеинах высокой плотности. Повышение уровня аполипопротеина-Е в крови сопровождается более равномерным распределением апобелка между отдельными классами липопротеинов.
11. Абсолютное содержание аполипопротеина-Е в составе липопротеинов высокой плотности отличается стабильностью и не зависит от общей концентрации апобелка в плазме крови. Поддержание определенного уровня аполипопротеина-Е в липопротеинах высокой плотности имеет адаптивную природу и обеспечивает сохранение оптимальных функциональных свойств данных липопротеинов.

## Практические рекомендации

1. Для раннего выявления начальных этапов нарушений липидного обмена рекомендуется проводить в лечебно-профилактических учреждениях более углубленную и развернутую оценку липидного состава крови с определением показателей аполипопротеинового профиля и расчетом интегральных биохимических индексов.
2. У пациентов с идиопатической формой хронической сенсоневральной тугоухости для оценки атерогенности липидного профиля крови рекомендуется рассчитывать интегральные индексы, которые являются более информативными и могут указывать на скрытые нарушения в метаболизме липидов.

## Список сокращений

апо – аполипопротеин

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ЛХАТ – лецитинхолестерин-ацилтрансфераза

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛППП – липопротеины промежуточной плотности

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС-неЛПВП – холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности

## Список литературы


1. Агаджанян, Н.А. Адаптации человека в условиях Севера / Н.А. Агаджанян // Физиология человека. – 1980. – № 3. –С. 273–274.
2. Агбалян, Е.В. Ведущие предикторы развития и дальнейшего прогрессирования ишемической болезни сердца среди мигрантов Арктики / Е.В. Агбалян, О.А. Клименко, М.А. Буяк, Е.В. Шинкарук // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 9. – С. 8-10.
3. Аничков, Н.Н. О патологических процессах, связанных с отложением в органах двоякопреломляющих жиров / Н.Н. Аничков // Труды Общества Русских Врачей в С.-Петербурге – СПб.: 1913. – С. 90-99.
4. Аронов, Д.М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации IV пересмотр / Д.М. Аронов, Н.М. Ахмеджанов, Т.В. Балахонова, С.А. Бойцов, М.Г. Бубнова, С.В. Виллевальде, Э.Г. Волкова, Н.Б. Горнякова, Н.А. Грацианский, О.М. Драпкина, М.Ю. Зубарева, Ж.Д. Кобалава, Г.А. Коновалов, В.О. Константинов, В.В. Кухарчук, А.И. Мартынов, С.Ю. Марцевич, Ю.Г. Матчин, Ю.П. Никитин, Н.В. Перова, С.Н. Покровский, Г.И. Симонова, В.Е. Синицин, А.В. Сусеков, В.Н. Титов, И.Е. Чазова, С.В. Шалаев, С.А. Шальнова, М. Ю. Щербакова. – М.: 2009. – 80 с.
5. Березов, Т.Т. Биологическая химия: учебное пособие / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин; под ред. акад. АМН СССР С.С. Дебова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 528 с.
6. Бичкаева, Ф.А. Содержание в сыворотке крови аполипопротеинов А, В и параметры обмена липидов у жителей приполярных регионов севера и южных регионов Кавказа / Ф.А. Бичкаева, Т.И. Кокоев, Ц.Г. Джиоева, З.А. Джабиева, Н.И. Волкова, Т.В. Третьякова, О.С. Власова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 1. – С. 25-27.

7. Бичкаева, Ф.А. Эндокринная регуляцтя метаболических процессов у человека на Севере / Ф.А. Бичкаева. – Екатеринбург: Изд. УрО РАН, 2008. – 303 с.
8. Бойко, Е.Р. Аполипопротеин Е и его значение в клинической физиологии / Е.Р. Бойко, А.М. Канева // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 40. № 1. – С. 3-15.
9. Бойко, Е.Р. Физиологические особенности метаболических и адаптивных реакций у человека в условиях Севера: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.01.00 / Бойко Евгений Рафаилович. – М., 1994. – 33 с.
10. Бойко, Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург: Изд. УрО РАН, 2005. – 190 с.
11. Бойко, Е.Р. Функциональное значение аполипопротеина Е в липидном обмене у жителей европейского Севера / Е.Р. Бойко, А.М. Канева, Н.Н. Потолицына // Физиология человека. – 2010. – Т. 36. № 2. – С. 138-144.
12. Бочков, В.Н. Клиническая биохимия: учебное пособие / В.Н. Бочков, А.Б. Добровольский, Н.Е. Кушлинский, В.А. Логинов, Е.П. Панченко, Е.И. Ратнер, М.Г. Творогова, В.Н. Титов, В.А. Ткачук; под общ. ред. В.А. Ткачука. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 506 с.
13. Ганда, О. Дислипопротеидемии / О. Ганда; под общ. ред. Н. Лавин // Эндокринология. – М.: Практика, 1999. – с. 447-461.
14. Герасимова, Е.Н. Изменение свойств модельных мембран при взаимодействии с атерогенными и “антиатерогенными” классами липопротеидов с различными физико-химическими характеристиками / Е.Н. Герасимова, Н.В. Перова, В.И. Пасечник, Э.К. Рууге, В.А. Твердислов // Кардиология. – 1980. – Т 20. № 8. – С. 12-15.
15. Джанашия, П.Х. Дислипопротеидемии: клиника, диагностика, лечение: учебное пособие / П.Х. Джанашия, В.А. Назаренко, С.А. Николенко. – М.: РГМУ, 2000. – 48 с.
16. Евдокимова, А.Г. Артериальная гипертензия и нейросенсорная тугоухость: актуальность проблемы и особенности лечения (фокус на олмесартан) / А.Г.

Евдокимова, С.А. Юнко, М.В. Гунчиков // Медицинский совет. – 2015. – № 2. – С. 58-62.

17. Казначеев, В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. – Новосибирск: Наука, 1980. – 189 с.
18. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике: справочник / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
19. Канева, А.М. Аполипопротеин Е и содержание триглицеридов при разном функциональном состоянии печени / А.М. Канева, Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 7. – С. 31-33.
20. Канева, А.М. Атерогенный индекс (ATH index) – комплексный показатель липидного обмена / А.М. Канева // Новая наука: от идеи к результату. – 2016. – № 10-2. – С. 27-29.
21. Канева, А.М. Низкое содержание аполипопротеина-Е как фактор риска повышения соотношения аполипопротеин-В/аполипопротеин-AI у здоровых мужчин с нормолипидемией / А.М. Канева, Н.Н. Потолицына, А.Ю. Людинина, Н.Ж. Алисултанова, Е.Р. Бойко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. № 12. – С. 32-36.
22. Канева, А.М. Роль аполипопротеина-Е в развитии гипертриглицеридемии у жителей европейского Севера России / А.М. Канева, Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко // Известия Коми НЦ. – 2011. – Т. 8. № 4. – С. 56-59.
23. Канева, А.М. Содержание аполипопротеина-Е у жителей европейского Севера / А.М. Канева, Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко // Экология человека. – 2011. – № 2. – С. 43-46.
24. Карпов, Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. – Томск: STT, 1998. – 672 с.
25. Каштанова, Е.В. Исследование комплекса биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом / Е.В. Каштанова, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская, Е.М. Стахнёва, А.В. Кургузов, И.С. Мурашов, О.В. Каменская,

Ю.И. Рагино // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 130. № 2. – С. 60-64.

26. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
27. Климов, А.Н. Превентивная кардиология / А.Н. Климов. – М.: Медицина, 1977. – 271 с.
28. Климов, А.Н. Холестерин в патогенезе атеросклероза: роль «плохого» и «хорошего» холестерина / А.Н. Климов // Медицинский академический журнал. – 2007. – Т. 7. № 1. – С. 4-11.
29. Климова, Т.М. Содержание холестерина и риск атеросклероза у сельского коренного населения Республики Саха (Якутия) / Т.М. Климова, В.И. Федорова, М.Е. Балтахинова, В.Г. Кривошапкин // Экология человека. – 2014. – № 4. – С. 22-27.
30. Коваленко, В.Н. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Украинский кардиологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 7-35.
31. Коневалова, Н.Ю. Вторичные дислипопротеинемии / Н.Ю. Коневалова, С.В. Буянова, И.Н. Гребенников, С.А. Гурин, С.П. Козловская, В.А. Куликов, Л.Г. Орлова, С.С. Осочук, Е.Ю. Телепнева, Г.Н. Фомченко, И.А. Ядройцева, Н.Н. Янковская, В.В. Яцкевич. – Витебск: ВГМУ, 2009. – 304 с.
32. Крюков, Н.Н. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы) / Н.Н. Крюков, Е.Н. Николаевский, В.П. Поляков. – Самара: ООО «ИПК Содружество», 2010. – 651 с.
33. Кузин, А.И. Диагностика и лечение дислипидемии у больных метаболическим синдромом: учебное пособие / А.И. Кузин, А.А. Васильев, М.А. Чередникова, О.В. Камерер. – Челябинск: 2003. – 48 с.
34. Кухарчук, В.В. Атеросклероз. Нарушения липидного обмена / В.В. Кухарчук; под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова // Рациональная

фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2005. – с. 278-292.

35. Лазнам, С.С. Проблемы традиционного подхода к прогнозированию риска ишемической болезни сердца / С.С. Лазнам, Н.О. Катамадзе, Л.Л. Берштейн, Ю.Н. Гришкин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 41. № 1. – С. 45-49.
36. Латфуллин, И.А. Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики) / И.А. Латфуллин. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. – 144 с.
37. Лутай, М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лутай // Украинский кардиологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 22-34.
38. Марри, Р. Биохимия человека: в 2 т. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, – 2009. – Т. 1. – 381 с.
39. Мясников, А.Л. Атеросклероз: Происхождение, клинические формы и лечение / А.Л. Мясников. – М.: Медгиз, 1960. – 444 с.
40. Нестеров, Ю.И. Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика / Ю.И. Нестеров. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. – 254 с.
41. Никитин, Ю.П. Печень и липидный обмен / Ю.П. Никитин, С.А. Курилович, Г.С. Давидик. – Новосибирск: Наука, 1985. – 191 с.
42. Пальчун, В.Т. Роль изменений реологических свойств крови и гемостаза в развитии острой нейросенсорной тугоухости / В.Т. Пальчун, Н.Л. Кунельская, С.А. Богданец, Е.Б. Петухов // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 5. – С. 7-10.
43. Панин, Л.Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз / Л.Е. Панин // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2. – С. 15-22.
44. Панин, Л.Е. Энергетические аспекты адаптации / Л.Е. Панин. – Л.: Медицина, 1978. – 192 с.
45. Плющ, М.Г. Эффективность лабораторных тестов для диагностики нарушений липидного обмена / М.Г. Плющ, Н.Н. Самсонова // Бюллетень

НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2012. – Т. 13. № S6. – С. 222.

46. Пупкова, В.И. Гиперлипопротеинемия / В.И. Пупкова. – Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2006. – 32 с.
47. Сусеков, А.В. Гипертриглицеридемия как фактор риска развития атеросклероза / А.В. Сусеков, В.В. Кухарчук // Терапевтический архив. – 1997. – Т. 69. № 9. – С. 83-88.
48. Тахауов, Р.М. Доклиническая диагностика сердечно-сосудистых заболеваний у работников радиационно-опасных производств / Р.М. Тахауов, Ю.В. Семёнова, А.Б. Карпов, И.И. Кубат, Е.Ю. Кретова, Т.М. Литвиненко, И.А. Баранова, Е.Ю. Живова, С.В. Попов // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 10. – С. 1-7.
49. Творогова, М.Г. Аполипопротеины – свойства, методы определения, клиническая значимость / М.Г. Творогова // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 29-37.
50. Творогова, М.Г. Вариабельность гиполипидемического действия симвастатина и флювастатина у больных с первичной гиперлипопротеидемией / М.Г. Творогова, А.В. Сусеков, О.А. Семенова, В.В. Кухарчук, В.Н Титов // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70. № 12. – С. 8-13.
51. Творогова, М.Г. Референсные значения (уровни нормы) / М.Г. Творогова // Лабораторная медицина. – 2009. – № 10. – С. 39-42.
52. Титов, В.Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В.Н. Титов, Д.М. Лисицын. – М.: Триада, 2006. – 672 с.
53. Титов, В.Н. Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлипопротеидемий (биологические основы) / В.Н. Титов. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 328 с.
54. Титов, В.Н. Липопротеины очень низкой и низкой плотности: функция, транспорт жирных кислот и диагностическое значение / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 11. – С. 25-32.

55. Титов, В.Н. Роль аполипопротеина Е в переносе, поглощении клетками жирных кислот и развитии гиперлипопротеинемии / В.Н. Титов, В.А. Амелюшкина, Т.А. Рожкова, М.Ю. Котловский, А.В. Якименко, Е.В. Курдояк, Ю.В. Котловский, Н.В. Аксютина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – Т. 95. № 1. – С. 125-130.

56. Титов, В.Н. Содержание индивидуальных жирных кислот и липидов в липопротеидах плазмы крови у больных с гиперлипидемией при приеме статинов / В.Н. Титов, А.А. Арапбаева, А.А. Пиркова, А.А. Коротаева, В.А. Амелюшкина, В.Г. Наумов, В.В. Кухарчук // Кардиологический вестник. – 2006. – № 2. – С. 32-38.

57. Титов, В.Н. Физиологические основы траспорта в крови жирных кислот / В.Н. Титов // Лаборатория. – 1998. – № 9. – С. 3-10.

58. Тузова, О.В. Влияние симвастатина на уровни аполипопротеинов и лептина в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа / О.В. Тузова, Б.Н. Маньковский // Сердце и сосуды. – 2005. – Т. 10. № 2. – С. 62-67.

59. Чепетова, Т.В. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика / Т.В. Чепетова, А.Н. Мешков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5. № 5. – С. 94-100.

60. Яновский, Г.В. Математический анализ взаимосвязей между показателями липидного обмена и параметрами кислород-транспортной системы у больных ишемической болезнью сердца / Г.В. Яновский, В.П. Чмир, В.А. Свищев // Кардиология. – 1987. – Т 27. №10. – С. 77-80.

61. Ahmed, S.M. Management of dyslipidemia in adults / S.M. Ahmed, M.E. Clasen, J.E. Donnelly // Am. Fam. Physician. – 1998. – V. 57. N 9. – P. 2192-2204.

62. Aijänseppä, S. Serum cholesterol and depressive symptoms in elderly Finnish men / S. Aijänseppä, P. Kivinen, E.L. Helkala, S.L. Kivelä, J. Tuomilehto, A. Nissinen // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2002. – V. 17. N 7. – P. 629-634.

63. Aimoni, C. Diabetes, cardiovascular risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study / C. Aimoni, C. Bianchini, M.

Borin, A. Ciorba, R. Fellin, A. Martini, G. Scanelli, S. Volpato // Audiol. Neurotol. – 2010. – V. 15. N 2. – P. 111-115.

64. Alaupovic, P. Apolipoproteins and lipoproteins / P. Alaupovic // Atherosclerosis. – 1971. –V. 13. N 2. – P. 141-146.

65. Alexandersen, P. Impact of combined hormone replacement therapy on serum lipid metabolism: new aspects / P. Alexandersen, J. Haarbo, C. Christiansen // Gynecol. Endocrinol. – 1997. – V. 11. N 4. – P. 281-288.

66. Ali, K. Apolipoprotein E suppresses the type I inflammatory response in vivo / K. Ali, M. Middleton, E. Pure, D.J. Rader // Circ. Res. – 2005. – V. 97. N 9. – P. 922-927.

67. Anbari, S. The role of dyslipidemia in sensorineural hearing loss in children / S. Anbari, D. Isazadeh, A. Safavi, M. Alaie, F. Azizi // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2010. – V. 74. N 1. – P. 32-36.

68. Anchisi, L. Cholesterol homeostasis: a key to prevent or slow down neurodegeneration / L. Anchisi, S. Dessì, A. Pani, A. Mandas // Front. Physiol. – 2013. – V. 3. – Article Number: 486.

69. Anderson, K.M. Cholesterol and mortality. 30-year follow-up from the Framingham study / K.M. Anderson, W.P. Castelli, D. Levy // JAMA. – 1987. – V. 257. N 16. – P. 2176-2180.

70. Annuzzi, G. Concentrations of apolipoproteins B, C-I, C-II, C-III, E and lipids in serum and serum lipoproteins of normal subjects during alimentary lipaemia / G. Annuzzi, L. Holmquist, L.A. Carlson // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1989. – V. 49. N 1. – P. 73-81.

71. Ansell, B.J. High-density lipoprotein function recent advances / B.J. Ansell, K.E. Watson, A.M. Fogelman, M. Navab, G.C. Fonarow // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – V. 46. N 10. – P. 1792-1798.

72. Ansell, B.J. The paradox of dysfunctional high-density lipoprotein / B.J. Ansell, G.C. Fonarow, A.M. Fogelman // Curr. Opin. Lipidol. – 2007. – V. 18. N 4. – P. 427-434.

73. Arai, H. Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study / H. Arai, Y. Kokubo, M. Watanabe, T. Sawamura, Y. Ito, A. Minagawa, T. Okamura, Y. Miyamato // J. Atheroscler. Thromb. – 2013. – V. 20. N 2. – P. 195-203.

74. Assmann, G. Apolipoprotein disorders / G. Assmann, H.J. Menzel // Ric. Clin. Lab. – 1982. – V. 12. N 1. – P. 63-81.

75. Assmann, G. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease / G. Assmann, H. Schulte, H. Funke, A. von Eckardstein // Eur. Heart J. – 1998. – V. 19 (Suppl M). – P. M8-14.

76. Auger, A. Low and high density lipoprotein metabolism in primary cultures of hepatic cells from normal and apolipoprotein E knockout mice / A. Auger, To-Q. Truong, D. Rhainds, J. Lapointe, F. Letarte, L. Brissette // Eur. J. Biochem. – 2001. – V. 268. N 8. – P. 2322-2330.

77. Austin, M.A. Inheritance of low-density lipoprotein subclass patterns: results of complex segregation analysis / M.A. Austin, M.C. King, K.M. Vranizan, B. Newman, R.M. Krauss // Am. J. Hum. Genet. – 1988. – V. 43. N 6. – P. 838-846.

78. Austin, M.A. Plasma triglyceride as a risk factor for cardiovascular disease / M.A. Austin // Can. J. Cardiol. – 1998. – V. 14 (Suppl B). – P. 14B-17B.

79. Avogaro, P. Distribution and concentration of apolipoprotein E in high and low density lipoproteins / P. Avogaro, G. Bittolo Bon, G. Gazzolato, E. Pontoglio, G.M. Kostner // Ric. Clin. Lab. – 1983. – V. 13. N 4. – P. 431-436.

80. Axelsson, A. Is there a relationship between hypercholesterolaemia and noise-induced hearing loss? / A. Axelsson, F. Lindgren // Acta Otolaryngol. – 1985. – V. 100. N 5-6. – P. 379–386.

81. Bahadoran, Z. Fast food consumption in Iranian adults; dietary intake and cardiovascular risk factors: Tehran Lipid and Glucose Study / Z. Bahadoran, P. Mirmiran, M. Golzarand, F. Hosseini-Esfahani, F. Azizi // Arch. Iran Med. – 2012. – V. 15. N 6. – P. 346-351.

82. Ballesteros, F. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: classic cardiovascular and new genetic risk factors / F. Ballesteros, D. Tassies, J.C.

Reverter, I. Alobid, M. Bernal-Sprekelsen // Audiol. Neurootol. – 2012. – V. 17. N 6. – P. 400-408.

83. Barbagallo, C. Accumulation of apoE-enriched triglyceride-rich lipoproteins in patients with coronary artery disease / C.M. Barbagallo, M. Rizzo, D. Noto, A. Frasheri, V. Pernice, A. Rubino, D. Pieri, V. Pinto, A.B. Cefalù, C. Giordano, A. Notarbartolo, M.R. Averna // Metabolism. – 2006. – V. 55. N 5. – P. 662-668.

84. Barter, P.J. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel / P.J. Barter, C.M. Ballantyne, R. Carmena, M. Castro Cabezas, M.J. Chapman, P. Couture, J. de Graaf, P.N. Durrington, O. Faergeman, J. Frohlich, C.D. Furberg, C. Gagne, S.M. Haffner, S.E. Humphries, I. Jungner, R.M. Krauss, P. Kwiterovich, S. Marcovina, C.J. Packard, T.A. Pearson, K.S. Reddy, R. Rosenson, N. Sarrafzadegan, A.D. Sniderman, A.F. Stalenhoef, E. Stein, P.J. Talmud, A.M. Tonkin, G. Walldius, K.M. Williams // J. Intern. Med. – 2006. – V. 259. N 3. – P. 247-258.

85. Bates, S.R. Apoprotein E mediates the interaction of β-VLDL with macrophages / S.R. Bates, B.A. Coughlin, T. Mazzone, J. Borensztajn, G.S. Getz // J. Lipid Res. – 1987. – V. 28. N 7. – P. 787-797.

86. Beisiegel, U. Lipoprotein metabolism / U. Beisiegel // Eur. Heart J. – 1998. – V. 19 (Suppl A). – P. A20-23.

87. Berg, J.E. A comparison of cardiovascular risk as measured by compound blood lipid indices and two indices including lifestyle factors in occupational health service / J.E. Berg // Occup. Med. (Lond). – 1996. – V. 46. N 4. – P. 299-303.

88. Berg, J.E. Cardiovascular risk determination: discrepancy between total cholesterol evaluation and two compound laboratory indices in Norway / J.E. Berg, A.T. Høstmark // J. Epidemiol. Community Health. – 1994. – V. 48. N 4. – P. 338-343.

89. Berneis, K. LDL size: does it matter? / K. Berneis, M. Rizzo // Swiss. Med. Wkly. – 2004. – V. 134. N 49-50. – P. 720-724.

90. Berneis, K.K. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity / K.K. Berneis, R.M. Krauss // J. Lipid Res. – 2002. – V. 43. N 9. – P. 1363–1379.

91. Bhalodkar, N.C. Accuracy of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol for predicting low-density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B, and particle concentrations among Asian Indians / N.C. Bhalodkar, S. Blum, E.A. Enas // Am. J. Cardiol. – 2006. – V. 97. N 7. – P. 1007-1009.

92. Bioletto, S. Acute hyperinsulinemia and very-low-density and low-density lipoprotein subfractions in obese subjects / S. Bioletto, A. Golay, R. Munger, B. Kalix, R.W. James // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – V. 71. N 2. – P. 443-449.

93. Bittner, V. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / V. Bittner, B.D. Johnson, I. Zineh, W.J. Rogers, D. Vido, O.C. Marroquin, C.N. Bairey-Merz, G. Sopko // Am. Heart J. – 2009. – V. 157. N 3. – P. 548-555.

94. Bittolo Bon, G. Total plasma apo E and high density lipoprotein apo E in survivors of myocardial infarction / G. Bittolo Bon, G. Cazzolato, M. Saccardi, G.M. Kostner, P. Avogaro // Atherosclerosis. – 1984. – V. 53. N 1. – P. 69-75.

95. Bjornheded, T. Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determinded in an in vitro perfusion system / T. Bjornheded, A. Babyi, G. Bodjers, O. Wiklund // Atherosclerosis. – 1996. – V. 123. N 1-2. – P. 43-56.

96. Bleasel, J.M. Lipid dysfunction and pathogenesis of multiple system atrophy / J.M. Bleasel, J.H. Wong, G.M. Halliday, W.S. Kim // Acta Neuropathol. Commun. – 2014. – V. 2. – Article Number: 15.

97. Blum, C.B. Dynamics of apolipoprotein E metabolism in humans / C.B. Blum // J. Lipid Res. – 1982. – V. 23. N 9. – P. 1308-1316.

98. Blum, C.B. Elevated levels of apolipoprotein E in the high density lipoproteins of human cord blood plasma // C.B. Blum, P.A. Davis, T.M. Forte // J. Lipid Res. – 1985. – V. 26. N 6. – P. 755-760.

99. Blum, C.B. Radioimmunoassay studies of human apolipoprotein E / C.B. Blum, L. Aron, R. Sciacca // J. Clin. Invest. – 1980. – V. 66. N 6. – P. 1240-1250.

100. Boström, K. Pulse-chase studies of the synthesis and intracellular transport of apolipoprotein B-100 in Hep G2 cells. / K. Boström, M. Wettesten, J. Borén, G. Bondjers, O. Wiklund, S.O. Olofsson // J. Biol. Chem. – 1986. – V. 261. N 29. – P. 13800-13806.

101. Breckenridge, W.C. Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II / W.C. Breckenridge, J.A. Little, G. Steiner, A. Chow, M. Poapst // N. Engl. J. Med. – 1978. – V. 298. N 23. – P. 1265-1273.

102. Breslow, J.L. Apolipoprotein genetic variation and human disease / J.L. Breslow // Physiol. Rev. – 1988. – V. 68. N 1. – P. 85-132.

103. Brouillette, C.G. Structural models of human apolipoprotein A-I: a critical analysis and review / C.G. Brouillette, G.M. Anantharamaiah, J.A. Engler, D.W. Borhani // Biochim. Biophys. Acta. – 2001. – V. 1531. N 1-2. – P. 4-46.

104. Brunzell, J.D. Apoproteins B and A-I and coronary artery disease in humans / J.D. Brunzell, A.D. Sniderman, J.J. Albers, P.O. Kwiterovich // Arteriosclerosis. – 1984. – V. 4. N 2. – P. 79-83.

105. Cadoni, G. Coenzyme Q 10 and cardiovascular risk factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss patients / G. Cadoni, S. Scipione, S. Agostino, G. Addolorato, F. Cianfrone, L. Leggio, G. Paludetti, S. Lippa // Otol. Neurotol. – 2007. – V. 28. N 7. – P. 878–883.

106. Cadoni, G. Serum fatty acids and cardiovascular risk factors in sudden sensorineural hearing loss: a case-control study / G. Cadoni, A. Scorpecci, F. Cianfrone, S. Giannantonio, G. Paludetti, S.Lippa // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2010. – V. 119. N 2. – P. 82-88.

107. Cai, Q. Effects of simvastatin on plasma lipoproteins and hearing loss in apolipoprotein E gene-deficient mice / Q. Cai, X. Du, B. Zhou, C. Cai, M.H. Kermany, C. Zhang, T. Yoo // ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. – 2009. – V. 71. N 5. – P. 244-250.

108. Campos, H. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study // H. Campos, E. Blijlevens, J.R. McNamara, J.M. Ordovas,

B.M. Posner, P.W. Wilson, W.P. Castelli, E.J. Schaefer // Arterioscler. Thromb. – 1992. – V. 12. N 12. – P. 1410-1419.

109. Campos, H. Relations of body habitus, fitness level, and cardiovascular risk factors including lipoproteins and apolipoproteins in a rural and urban Costa Rican population / H. Campos, S.M. Bailey, L.S. Gussak, X. Siles, J.M. Ordovas, E.J. Schaefer // Arterioscler. Thromb. – 1991. – V. 11. N 4. – P. 1077-1088.

110. Carnevale Schianca, G.P. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk / G.P. Carnevale Schianca, R. Pedrazzoli, S. Onolfo, E. Colli, E. Cornetti, L. Bergamasco, G.P. Fra, E. Bartoli // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2011. – V. 21. N 6. – P. 406-411.

111. Castelli, W.P. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study / W.P. Castelli, R.J. Garrison, P.W. Wilson, R.D. Abbott, S. Kalousdian, W.B. Kannel // JAMA. – 1986. – V. 256. N 20. – P. 2835-2838.

112. Castelli, W.P. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease / W.P. Castelli, R.D. Abbott, P.M. McNamara // Circulation. – 1983. – V. 67. N 4. – P. 730-734.

113. Castro, G.R. Evidence for the distribution of apolipoprotein E between lipoprotein classes in human normocholesterolemic plasma and for the origin of unassociated apolipoprotein E (Lp-E) / G.R. Castro, C.J. Fielding // J. Lipid Res. – 1984. – V. 24. N 1. – P. 58-67.

114. Chang, I.J. The relationship between serum lipids and sudden sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis / I.J. Chang, C.J. Kang, C.Y. Yueh, K.H. Fang, R.M. Yeh, Y.T. Tsai // PLoS One. – 2015. – V 10. N 4. – Article Number: e0121025.

115. Chapman, M.J. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches / M.J. Chapman, M. Guérin, E.Bruckert // Eur. Heart J. – 1998. – V. 19 (Suppl A). – P. A24-30.

116. Charpentier, D. Low- and high-density lipoprotein metabolism in HepG2 cells expressing various levels of apolipoprotein E / D. Charpentier, C. Tremblay, E.

Rassart, D. Rhainds, A. Auger, R.W. Milne, L. Brissette // Biochemistry. – 2000. – V. 39. N 51. – P. 16084-16091.

117. Chau, J.K. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss / J.K. Chau, J.R. Lin, S. Atashband, R.A. Irvine, B.D. Westerberg // Laryngoscope. – 2010. – V. 120. N 5. – P. 1011–1021.

118. Chen, C. Correlations between the pathogenesis and prognosis of sudden sensorineural hearing loss and blood lipid / C. Chen, M. Wang, Z. Fan, D. Zhang, Y. Lyu, H. Wang, H. Wang // Zhonghua Er. Bi. Yan. Hou. Tou. Jing. Wai. Ke. Za. Zhi. – 2015. – V. 50. N 10. – P. 793-798.

119. Chmielewski, M. Temporal discrepancies in the association between the apoB/apoA-I ratio and mortality in incident dialysis patients / M. Chmielewski, J.J. Carrero, A.R. Qureshi, J. Axelsson, O. Heimbürger, L. Berglund, P. Bárány, B. Rutkowski, B. Lindholm, P. Stenvinkel // J. Intern. Med. – 2009. – V. 265. N 6. – P. 708-716.

120. Choi, C.U. Statins do not decrease small, dense low-density lipoprotein / C.U. Choi, H.S. Seo, E.M. Lee, S.Y. Shin, U.J. Choi, J.O. Na, H.E. Lim, J.W. Kim, E.J. Kim, S.W. Rha, C.G. Park, D.J. Oh // Tex. Heart Inst. J. – 2010. – V. 37. N 4. – P. 421-428.

121. Christodoulakos, G.E. Differential effect of hormone therapy and tibolone on lipids, lipoproteins, and the atherogenic index of plasma / G.E. Christodoulakos, I.V. Lambrinoudaki, E.V. Economou, C. Papadias, C.P. Panoulis, E.E. Kouskouni, S.A. Vlachou, G.C. Creatsas // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – V. 47. N 4. – P. 542-548.

122. Ciccone, M.M. Endothelial function and cardiovascular risk in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss / M.M. Ciccone, F. Cortese, M. Pinto, C. Di Teo, F. Fornarelli, M. Gesualdo, A. Mezzina, E. Sabatelli, P. Scicchitano, N. Quaranta // Atherosclerosis. – 2012. – V. 225. N 2. – P. 511–516.

123. Conde-Knape, K. Overexpression of apoC-I in apoE-null mice: severe hypertriglyceridemia due to inhibition of hepatic lipase / K. Conde-Knape, A.

Bensadoun, J.H. Sobel, J.S. Cohn, N.S. Shachter // J. Lipid Res. – 2002. – V. 43. N 12. – P. 2136-2145.

124. Conkbayir, C. Lipid Variables Related to the Extent and Severity of Coronary Artery Disease in Non-Diabetic Turkish Cypriots / C. Conkbayir, B. Ayça, E.B. Ökçün // Iran J. Public Health. – 2015. – V. 44. N 9. – P. 1196-1203.

125. Connor, W.E. Importance of n-3 fatty acids in health and disease / W.E. Connor // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – V. 71. N 1 (Suppl). – P. 171S-175S.

126. Contois, J.H. Reference intervals for plasma apolipoprotein A-I determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study / J.H. Contois, J.R. McNamara, C.J. Lammi-Keefe, P.W. Wilson, T. Massov, E.J. Schaefer // Clin. Chem. – 1996 (a). – V. 42. N 4. – P. 507-514.

127. Contois, J.H. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study / J.H. Contois, J.R. McNamara, C.J. Lammi-Keefe, P.W. Wilson, T. Massov, E.J. Schaefer // Clin. Chem. – 1996 (b). – V. 42. N 4. – P. 515-523.

128. Cromwell, W.C. High-density lipoprotein associations with coronary heart disease: Does measurement of cholesterol content give the best result? / W.C. Cromwell // J. Clin. Lipidol. – 2007. – V. 1. N 1. – P. 57-64.

129. Culver, A.L. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative / A.L. Culver, I.S. Ockene, R. Balasubramanian, B.C. Olendzki, D.M. Sepavich, J. Wactawski-Wende, J.E. Manson, Y. Qiao, S. Liu, P.A. Merriam, C. Rahilly-Tierny, F. Thomas, J.S. Berger, J.K. Ockene, J.D. Curb, Y. Ma // Arch. Intern. Med. – 2012. – V. 172. N 2. – P. 144-152.

130. Curtiss, L.K. Apolipoprotein E and atherosclerosis / L.K. Curtiss, W.A. Boisvert // Curr. Opin. Lipidol. – 2000. – V. 11. N 3. – P. 243-251.

131. de Lau, L.M. Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease / L.M. de Lau, P.J. Koudstaal, A. Hofman, M.M. Breteler // Am. J. Epidemiol. – 2006. – V. 164. N 10. – P. 998-1002.

132. Décary, S. Assessment of the validity of the frequently used lipid indices for predicting LDL peak particle diameter in a large cohort of 1955 normal and dyslipidemic subjects / S. Décary, G. Dumont, B. Lamarche, J.C. Hogue, A.J. Tremblay, J. Bergeron, P. Couture // Clin. Biochem. – 2010. – V. 43. N 4-5. – P. 401-406.

133. Ding, D. Serum lipids, apolipoproteins, and mortality among coronary artery disease patients / D. Ding, X. Li, J. Qiu, R. Li, Y. Zhang, D. Su, Z. Li, M. Wang, X. Lv, D. Wang, Y. Yang, M. Xia, D. Li, G. Hu, W. Ling // Biomed. Res. Int. – 2014. – V. 2014. – Article Number: 709756.

134. Dobiásová, M. AIP – atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice / M. Dobiásová // Vnitr. Lek. – 2006. – V. 52. N 1. – P. 64-71.

135. Dobiásová, M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications / M. Dobiásová // Clin. Chem. – 2004. – V. 50. N 7. – P. 1113-1115.

136. Dobiásová, M. Atherogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction / M. Dobiásová, K. Raslová, H. Rauchová, B. Vohnout, K. Ptácková, J. Frohlich // Physiol. Res. – 2001. – V. 50. N 1. – P. 1-8.

137. Dobiásová, M. Relations between particle size of HDL and LDL lipoproteins and cholesterol esterification rate / M. Dobiásová, Z. Urbanová, M. Samánek // Physiol. Res. – 2005. – V. 54. N 2. – P. 159-165.

138. Dobiasova, M. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)) / M. Dobiasova, J. Frohlich // Clin. Biochem. – 2001. – V. 34. N 7. – P. 583-588.

139. Dominiczak, M.H. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications / M.H. Dominiczak, M.J. Caslake // Ann. Clin. Biochem. – 2011. – V. 48. N 6. – P. 498-515.

140. Dunder, K. Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipo-protein AI ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) / K. Dunder, L. Lind, B. Zethelius, L. Berglund, H. Lithell // Am. Heart J. – 2004. – V. 148. N 4. – P. 596-601.

141. Durrington, P.N. Serum and lipoprotein apolipoprotein B levels in normal subjects and patients with hyperlipoproteinaemia / P.N. Durrington, C.H. Bolton, M. Hartog // Clin. Chim. Acta. – 1978. – V. 82. N 1-2. – P. 151-160.

142. Durrington, P.N. The effect of a low-cholesterol, high-polyunsaturate diet on serum lipid levels, apolipoprotein B levels and triglyceride fatty acid composition / P.N. Durrington, C.H. Bolton, M. Hartog, R. Angelinetta, P. Emmett, S.Furniss // Atherosclerosis. – 1977. – V. 27. N 4. – P. 465-475.

143. Eisenberg, Sh. High density lipoprotein metabolism / Sh. Eisenberg // J. Lipid Res. – 1984. – V. 25. N 10. – P. 1017-1058.

144. Elovson, J. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B / J. Elovson, J.E. Chatterton, G.T. Bell, V.N. Schumaker, M.A. Reuben, D.L. Puppione, J.R. Reeve Jr, N.L. Young // J. Lipid Res. – 1988. – V. 29. N 11. – P. 1461-1473.

145. Enkhmaa, B. Usefulness of apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio to predict coronary artery disease independent of the metabolic syndrome in African Americans / B. Enkhmaa, E. Anuurad, Z. Zhang, T.A. Pearson, L. Berglund // Am. J. Cardiol. – 2010. – V. 106. N 9. – P. 1264-1269.

146. Ezeukwu, A.O. Anthropometric measures of adiposity as correlates of atherogenic index of plasma in non-obese sedentary Nigerian males / A.O. Ezeukwu, E.O. Agwubike // Libyan J. Med. – 2014. – V. 9. – Article number: 23798.

147. Falko, J.M. Effects of diet on apoprotein E levels and on the apoprotein E subspecies in human plasma lipoproteins / J.M. Falko, G. Schonfeld, J.L. Witztum, J.B. Kolar, S.W. Weidman, R. Steelman // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1980. – V. 50. N 3. – P. 521-528.

148. Farkas, M.H. The recycling of apolipoprotein E in primary cultures of mouse hepatocytes. Evidence for a physiologic connection to high density lipoprotein metabolism / M.H. Farkas, L.L. Swift, A.H. Hasty, M.F. Linton, S. Fazio // J. Biol. Chem. – 2003. – V. 278. N 11. – P. 9412-9417.

149. Fidge, N. Turnover of apoproteins A-I and A-II of high density lipoprotein and the relationship to other lipoproteins in normal and hyperlipidemic individuals / N. Fidge, P. Nestel, T. Ishikawa, M. Reardon, T. Billington // Metabolism. – 1980. – V. 29. N 7. P. 643-653.

150. Fielding, C.J. A protein cofactor of lecithin:cholesterol acyltransferase / C.J. Fielding, V.G. Shore, P.E. Fielding // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1972. – V. 46. N 4. – P. 1493-1498.

151. Fisher, E.A. Independent effects of dietary saturated fat and cholesterol on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoprotein E / E.A. Fisher, C.B. Blum, V.I. Zannis, J.L. Breslow // J. Lipid Res. – 1983. – V. 24. N 8. – P. 1039-1048.

152. Forette, B. Cholesterol as risk factor for mortality in elderly women / B. Forette, D. Tortrat, Y. Wolmark // Lancet. – 1989. – V. 1. N 8643. – P. 868-870.

153. Fragoso, Y.D. Uptake of apolipoprotein E-rich and apolipoprotein E-poor subfractions of high-density lipoprotein by liver membranes and HepG2 cells / Y.D. Fragoso, E.R. Skinner // Biochem. J. – 1995. – V. 311. N 2. – P. 611-615.

154. Fredenrich, A. Plasma lipoprotein distribution of apoC-III in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects: comparison of the apoC-III to apoE ratio in different lipoprotein fractions / A. Fredenrich, L.M. Giroux, M. Tremblay, L. Krimbou, J. Davignon, J.S. Cohn // J. Lipid Res. – 1997. – V. 38. N 7. – P. 1421-1432.

155. Frederiksen, T.W. Atherogenic risk factors and hearing thresholds / T.W. Frederiksen, C.H. Ramlau-Hansen, Z.A. Stokholm, M. Brødsgaard Grynderup, A.M. Hansen, S.P. Lund, J. Medom Vestergaard, J. Kristiansen, J.P Bonde, H.A. Kolstad // Audiol. Neurootol. – 2014. – V. 19. N 5. – P. 310-318.

156. Friedewald, W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T.

Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – V. 18. N 6. – P. 499-502.

157. Friedland, D.R. Audiometric pattern as a predictor of cardiovascular status: development of a model for assessment of risk / D.R. Friedland, C. Cederberg, S. Tarima // Laryngoscope. – 2009. – V. 119. N 3. – P. 473-486.

158. Frontini, M.G. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipoprotein measures in detecting subclinical atherosclerosis in young adults (The Bogalusa Heart Study) / M.G. Frontini, S.R. Srinivasan, J.H. Xu, R. Tang, M.G. Bond, G. Berenson // Am. J. Cardiol. – 2007. – V. 100. N 1. – P. 64-68.

159. Funke, H. Uptake of apolipoprotein E-containing high density lipoproteins by hepatic parenchymal cells / H. Funke, J. Boyles, K.H. Weisgraber, E.H. Ludwig, D.Y. Hui, R.W. Mahley // Arteriosclerosis. – 1984. – V. 4. N 5. – P. 452-461.

160. Furuya, D. LDL particle size by gradient-gel electrophoresis cannot be estimated by LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratios / D. Furuya, A. Yagihashi, S. Nasu, T. Endoh, T. Nakamura, R. Kaneko, C. Kamagata, D. Kobayashi, N. Watanabe // Clin. Chem. – 2000. – V. 46. N 8. – P. 1202–1203.

161. Galeano, N.F. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity / N.F. Galeano, M. Al-Haideri, F. Keyserman, S.C. Rumsey, R.J. Deckelbaum // J. Lipid Res. – 1998. – V. 39. N 6. – P. 1263-1273.

162. Gazi, I.F. Clinical importance and therapeutic modulation of small dense low-density lipoprotein particles / I.F. Gazi, V. Tsimihodimos, A.D. Tselepis, M. Elisaf, D.P. Mikhailidis // Expert Opin. Biol. Ther. – 2007. – V. 7. N 1. – P. 53-72.

163. Gaziano, J.M. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction / J.M. Gaziano, C.H. Hennekens, C.J. O'Donnell, J.L. Breslow, J.E. Buring // Circulation. – 1997. – V. 96. N 8. – P. 2520-2525.

164. Genest, J. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease / J. Genest, J.R. McNamara, J.M. Ordovas, J.L. Jenner, S.R. Silberman, K.M. Anderson, P.W.

Wilson, D.N. Salem, E.J. Schaefer // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – V. 19. N 4. – P. 792-802.

165. Genest, J. The Yin and Yang of high-density lipoprotein cholesterol / J. Genest // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – V. 51. N 6. – P. 643-644.

166. Gibson, J.C. Apolipoprotein E-enriched lipoprotein subclasses in normolipidemic subjects // J.C. Gibson, A. Rubinstein, P.R. Bukberg, W.V. Brown // J. Lipid Res. – 1983. – V. 24. N 7. – P. 886-898.

167. Gibson, J.C. Effect of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activity on the distribution of apolipoprotein E among the plasma lipoproteins / J.C. Gibson, W.V. Brown // Atherosclerosis. – 1988. – V. 73. N 1. – P. 45-55.

168. Gibson, J.C. Plasma lipoprotein distribution of apolipoprotein E in familial hypercholesterolemia / J.C. Gibson, R.B. Goldberg, A. Rubinstein, H.N. Ginsberg, W.V. Brown, S. Baker, B.I. Joffe, H.C. Seftel // Arteriosclerosis. – 1987. – V. 7. N 4. – P. 401-407.

169. Ginsberg, H.N. New perspectives on atherogenesis. Role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism / H.N. Ginsberg // Circulation. – 2002. – V. 106. N 16. – P. 2137-2142.

170. Ginsburg, G.S. Frequency of low serum high-density lipoprotein cholesterol levels in hospitalized patients with ‘desirable’ total cholesterol levels / G.S. Ginsburg, C. Safran, R.C. Pasternak // Am. J. Cardiol. – 1991. – V. 68. N 2. – P. 187-192.

171. Giroud, M. HDL-apolipoprotein-E levels are lowered in patients with acute cerebral infarction / M. Giroud, P. Gras, M.C. Boutron, P. Gambert, R. Dumas // Cerebrovascular diseases. – 1994. – V. 4. N 2. – P. 92-95.

172. Giroud, M. Plasma lipoproteins in cortical versus lacunar infarction with or without cardiac arrhythmia, and in transient ischaemic attacks: a case control study / M. Giroud, M.C. Boutron, P. Gras, P. Gambert, C. Lallemant, C. Milan, E. Essayagh, R. Dumas // Neurol. Res. – 1992. – V. 14. N 4. – P. 315-320.

173. Goldberg, I.J. Lipoprotein ApoC-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV / I.J. Goldberg, C.A. Scheraldi, L.K. Yacoub, U. Saxena, C.L. Bisgaier // J. Biol. Chem. – 1990. – V. 265. N 8. – P. 4266-4272.

174. González, M. Can treatment with statins have a negative influence on the tolerance of mandibular advancement devices? / M. González, E. Macias-Escalada, J. Cobo, M.P. Fernández Mondragón, G. Gómez-Moreno, M. Martínez-Martínez, F. de Carlos // Sleep Breath. – 2016. – V. 20. N 4. – P. 1363-1366.

175. Goulinet, S. Plasma LDL and HDL subspecies are heterogenous in particle content of tocopherols and oxygenated and hydrocarbon carotenoids. Relevance to oxidative resistance and atherogenesis / S. Goulinet, M.J. Chapman // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – V. 17. N 4. – P. 786-796.

176. Greenow, K. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis / K. Greenow, N.J. Pearce, D.P. Ramji // J. Mol. Med. (Berl). – 2005. – V. 83. N 5. – P. 329-342.

177. Grover, S.A. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? / S.A. Grover, L. Coupal, X.P. Hu // JAMA. – 1995. – V. 274. N 10. – P. 801-806.

178. Grundy, S.M. Atherogenic dyslipidemia: lipoprotein abnormalities and implications for therapy / S.M. Grundy // Am. J. Cardiol. – 1995. – V. 75. N 6. – P. 45B-52B.

179. Grundy, S.M. Role of apolipoprotein levels in clinical practice / S.M. Grundy, G.L. Vega // Arch. Intern. Med. – 1990. – V. 150. N 8. – P. 1579-1582.

180. Gumí-Audenis, B. Structure and nanomechanics of model membranes by atomic force microscopy and spectroscopy: insights into the role of cholesterol and sphingolipids / B. Gumí-Audenis, L. Costa, F. Carlá, F. Comin, F. Sanz, M.I. Giannotti // Membranes (Basel). – 2016. – V. 6. N 4. – Article Number: 58.

181. Haidari, M. Apolipoprotein B as the best predictor of coronary artery disease in Iranian normolipidemic patients / M. Haidari, M. Moghadam, M. Chinicar, A. Ahmadieh, M. Doosti // Clin. Biochem. – 2001. – V. 34. N 2. – P. 149-155.

182. Hanak, V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B / V. Hanak, J. Munoz, J. Teague, A. Stanley Jr, V. Bittner // Am. J. Cardiol. – 2004. – V. 94. N 2. – P. 219-222.

183. Harlapur, M. Lipid Metabolism / M. Harlapur, D. Shimbo; editors: M.D. Gellman, J.R. Turner // Encyclopedia of Behavioral Medicine. – New York: Springer Science + Business Media, 2013. – P. 1166-1167.

184. Hattori, Y. Development of approximate formula for LDL-chol, LDL-apo B and LDL-chol/LDL-apo B as indices of hyperapobetalipoproteinemia and small dense LDL / Y. Hattori, M. Suzuki, M. Tsushima, M. Yoshida, Y. Tokunaga, Y. Wang, D. Zhao, M. Takeuchi, Y. Hara, K.I. Ryomoto, M. Ikebuchi, H. Kishioka, T. Mannami, S. Baba, Y. Harano // Atherosclerosis. – 1998. – V. 138. N 2. – P. 289-299.

185. Havel, R.J. The formation of LDL: mechanisms and regulation / R.J. Havel // J. Lipid Res. – 1984. – V. 25. N 13. – P. 1570-1576.

186. Havel, R.J. Triglyceride-rich lipoproteins and plasma lipid transport / R.J. Havel // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2010. – V. 30. N 1. – P. 9-19.

187. Hayek, T. Increased plasma and lipoprotein lipid peroxidation in apo E-deficient mice / T. Hayek, J. Oiknine, J.C. Brook, M. Aviram // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1994. – V. 201. N 3. – P. 1567-1574.

188. Hirano, T. Apoprotein C-III deficiency markedly stimulates triglyceride secretion in vivo: comparison with apoprotein E / T. Hirano, T. Takahashi, S. Saito, H. Tajima, T. Ebara, M. Adachi // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2001. – V. 281. N 4. – P. E665-669.

189. Hirano, T. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles / T Hirano, Y Ito, G. Yoshino // J. Atheroscler. Thromb. – 2005. – V. 12. N 2. – P. 67-72.

190. Hirsch, G. Perspectives: The significance of measuring non-HDL-cholesterol / G. Hirsch, N. Vaid, R.S. Blumenthal // Prev. Cardiol. – 2002. – V. 5. N 3. – P. 156-159.

191. Hodson, L. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake // L. Hodson, C.M. Skeaff, B.A. Fielding // Prog. Lipid Res. – 2008. – V. 47. N 5. – P. 348-380.

192. Holme, I. Relationships between lipoprotein components and risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS) / I. Holme, A.H. Aastveit, N. Hammar, I. Jungner, G.Walldius // J. Intern. Med. – 2009. – V. 265. N 2. – P. 275-287.

193. Høstmark, A.T. Lipoprotein-related coronary risk factors in patients with angiographically defined coronary artery disease: relation to number of stenosed arteries / A.T. Høstmark, A. Osland, S. Simonsen, K. Levorstad // J. Intern. Med. – 1990. – V. 228. N 4. – P. 317-321.

194. Huang, L.H. The role of the lymphatic system in cholesterol transport / L.H. Huang, A. Elvington, G.J. Randolph // Front Pharmacol. – 2015. – V. 6. – Article Number: 182.

195. Huang, X. Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP / X. Huang, P. Auinger, S. Eberly, D. Oakes, M. Schwarzschild, A. Ascherio, R. Mailman, H. Chen; Parkinson Study Group DATATOP Investigators // PLoS One. – 2011. – V. 6. N 8. – Article Number: e22854.

196. Huang, Y. Overexpression and accumulation of apolipoprotein E as a cause of hypertriglyceridemia / Y. Huang, X.Q. Liu, S.C. Rall, J.M. Taylor, A. von Eckardstein, G. Assmann, R.W. Mahley // J. Biol. Chem. – 1998. – V. 273. N 41. – P. 26388–26393.

197. Hulley, S.B. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease / S.B. Hulley, R.H. Rosenman, R.D. Bawol, R.J. Brand // N. Engl. J. Med. – 1980. – V. 302. N 25. – P. 1383-1389.

198. Hussein, H. Small, dense high-density lipoprotein 3 particles exhibit defective antioxidative and anti-inflammatory function in familial hypercholesterolemia: Partial correction by low-density lipoprotein apheresis / H. Hussein, S. Saheb, M. Couturier, M. Atassi, A. Orsoni, A. Carrié, P. Therond, S. Chantepie, P.

Robillard, E. Bruckert, M.J. Chapman, A. Kontush // J. Clin. Lipidol. – 2016. – V. 10. N 1. – P. 124-133.

199. Hutchins, P.M. Cholesterol efflux capacity, macrophage reverse cholesterol transport and cardioprotective HDL / P.M. Hutchins, J.W. Heinecke // Curr. Opin. Lipidol. – 2015. – V. 26. N 5. – P. 388-393.

200. Innerarity, T.L. Structural relationship of human apolipoprotein B48 to apolipoprotein B100 / T.L. Innerarity, S.G. Young, K.S. Poksay, R.W. Mahley, R.S. Smith, R.W. Milne, Y.L. Marcel, K.H. Weisgraber // J. Clin. Invest. – 1987. – V. 80. N 6. – P. 1794-1798.

201. Iribarren, C. Relationship of lipoproteins, apolipoproteins, triglycerides and lipid ratios to plasma total cholesterol in young adults: the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults / C. Iribarren, J.D. Belcher, D.R. Jacobs Jr, M.D. Gross, P.J. Schreiner, S. Sidney // J. Cardiovasc. Risk. – 1996. – V. 3. N 4. – P. 391-396.

202. Itabe, H. Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified / H. Itabe // Biol. Pharm. Bull. – 2003. – V. 26. N 1. – P. 1-9.

203. Jiang. X.B. BMI, apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio, and insulin resistance in patients with prolactinomas: a pilot study in a Chinese cohort / X.B. Jiang, D.S. He, Z.G. Mao, X. Fan, N. Lei, B. Hu, B.B. Song, Y.H. Zhu, H.J. Wang // Tumour. Biol. – 2013. – V. 34. N 2. – P. 1171-1176.

204. Johansson, L. Increased apoB/apoA-I ratio is predictive of peripheral arterial disease in initially healthy 58-year-old men during 8.9 years of follow-up / L. Johansson, C. Schmidt // Angiology. – 2009. – V. 60. N 5. – P. 539-545.

205. Jonas, A. Synthetic substrates of lecithin: cholesterol acyltransferase / A. Jonas // J. Lipid Res. – 1986. – V. 27. N 7. – P. 689-698.

206. Jong, M.C. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3 / M.C. Jong, M.H. Hofker, L.M. Havekes // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – V. 19. N 3. – P. 472-484.

207. Julius, U. Factors influencing the formation of small dense low-density lipoprotein particles in dependence on the presence of the metabolic syndrome

and on the degree of glucose intolerance / U. Julius, M. Dittrich, J. Pietzsch // Int. J. Clin. Pract. – 2007. – V. 61. N 11. – P. 1798-1804.

208. Jungner, I. Does low-density lipoprotein size add to atherogenic particle number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? / I. Jungner, A.D. Sniderman, C. Furberg, A.H. Aastveit, I. Holme, G. Walldius // Am. J. Cardiol. – 2006. – V. 97. N 7. – P. 943-946.

209. Kameda, K. Increased frequency of lipoprotein disorders similar to type I11 hyperlipoproteinemia in survivors of myocardial infarction in Japan / K. Kameda, Y. Matsuzawa, M. Kubo, K. Ishikawa, I. Maejima, T. Yamamura, A. Yamamoto, S. Tarui // Atherosclerosis. – 1984. – V. 51. N 2-3. – P. 241-249.

210. Kaneva, A.M. Concentration of apolipoprotein-E in high density lipoproteins of human blood plasma / A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna, E.R. Bojko // Arch. Biol. Sci. – 2013 (b). – V. 65. N 3. – P. 939-944.

211. Kaneva, A.M. Plasma levels of apolipoprotein-E in residents of the European North of Russia / A.M. Kaneva, E.R. Bojko, N.N. Potolitsyna, J.O. Odland // Lipids Health Dis. – 2013 (a). – V. 12. – Article Number: 43.

212. Kaneva, A.M. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity / A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna, E.R. Bojko, J.O. Odland // Disease Markers. – 2015. – V. 2015. – Article Number: 591454.

213. Kaneva, A.M. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in healthy men with normolipidemia: limits of variation and relationship with other lipid parameters / A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna, E.R. Bojko // Clin Chem Lab Med. – 2014. – V. 52. N 12. – P. e291-293.

214. Kaneva, A.M. Usefulness of the LDL-C/apoB ratio in the overall evaluation of atherogenicity of lipid profile / A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna, E.R. Bojko // Arch. Physiol. Biochem. – 2017. – V. 123. № 1. – P. 16-22.

215. Kannel, W.B. Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary heart disease. The Framingham Study / W.B. Kannel, W.P. Castelli, T. Gordon, P.M. McNamara // Ann. Intern. Med. – 1971. – V. 74. N 1. – P. 1-12.

216. Kelly, M.E. Apolipoprotein E inhibition of proliferation of mitogen-activated T lymphocytes: production of interleukin 2 with reduced biological activity / M.E. Kelly, M.A. Clay, M.J. Mistry, H.M. Hsieh-Li, J.A. Harmony // Cell Immunol. – 1994. – V. 159. N 2. – P. 124–139.

217. Keys, A. Seven countries: multivariate analysis of death and coronary heart disease / A. Keys. – Cambridge: Harvard University Press, 1980. – 16 p.

218. Kim, H.K. Association between plasma lipids, and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population / H.K. Kim, S.A. Chang, E.K. Choi, Y.J. Kim, H.S. Kim, D.W. Sohn, B.H. Oh, M.M. Lee, Y.B. Park, Y.S. Choi // Int. J. Cardiol. – 2005. – V. 101. N 3. – P. 435-440.

219. Kinosian, B. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios / B. Kinosian, H. Glick, G. Garland // Ann. Intern. Med. – 1994. – V. 121. N 9. – P. 641-647.

220. Kojima, Y. Hearing improvement after therapy for hyperlipidemia in patients with chronic-phase sudden deafness / Y. Kojima, S. Ito, N. Furuya // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2001. – V. 110. N 2. – P. 105–108.

221. Kontush, A. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis / A. Kontush, M.J. Chapman // Pharmacol. Rev. – 2006. – V. 58. N 3. – P. 342-374.

222. Kontush, A. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress / A. Kontush, S. Chantepie, M.J. Chapman // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – V. 23. N 10. – P. 1881-1888.

223. Koo, C. Obligatory role of cholesterol and apolipoprotein E in the formation of large cholesterol-enriched and receptor-active high density lipoproteins / C. Koo, T.L. Innerarity, R.W. Mahley // J. Biol. Chem. – 1985. – V. 260. N 22. – P. 11934-11943.

224. Krimbou, L. Characterization of human plasma apolipoprotein E-containing lipoproteins in the high density lipoprotein size range: focus on pre-beta1-LpE, pre-beta2-LpE, and alpha-LpE / L. Krimbou, M. Tremblay, J. Davignon, J.S. Cohn // J. Lipid Res. – 1997. – V. 38. N 1. – P. 35-48.

225. Krumholz, H.M. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years / H.M. Krumholz, T.E. Seeman, S.S. Merrill, C.F. Mendes de Leon, V. Vaccarino, D.I. Silverman, R. Tsukahara, A.M. Ostfeld, L.F. Berkman // JAMA. – 1994. – V. 272. N 17. – P. 1335-1340.

226. Kucera, M. Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subpopulations and comparison between indicators of plasma atherogenicity: a pilot study / M. Kucera, S. Oravec, E. Hirnerova, N. Huckova, Z. Celecova, L. Gaspar, M. Banach // Angiology. – 2014. – V.65. N 9. – P. 794-799.

227. Kwiterovich, P.O. Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity / P.O. Kwiterovich Jr. // Am. J. Cardiol. – 2002. – V. 90. N 8A. – P. 30-47.

228. Lamarche, B. Small dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study / B. Lamarche, A. Tchernof, S. Moorjani, B. Cantin, G.R. Dagenais, P.J. Lupien, J.P. Despres // Circulation. – 1997. – V. 95. N 1. – P. 69-75.

229. Lamon-Fava, S. Effect of exercise and menstrual cycle status on plasma lipids, low density lipoprotein particle size, and apolipoproteins / S. Lamon-Fava, E.C. Fisher, M.E. Nelson, W.J. Evans, J.S. Millar, J.M. Ordovas, E.J. Schaefer // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1989. – V. 68. N 1. – P. 17-21.

230. Le, N.A. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: effect of triglyceride reductions with atorvastatin / N.A. Le, W. Innis-Whitehouse, X. Li, R. Bakker-Arkema, D. Black, W.V. Brown // Metabolism. – 2000. – V. 49. N 2. – P. 167-177.

231. Lee, J.S. Lipid profiles and obesity as potential risk factors of sudden sensorineural hearing loss / J.S. Lee, D.H. Kim, H.J. Lee, H.J. Kim, J.W. Koo, H.G. Choi, B. Park, S.K. Hong // PLoS One. – 2015. – V. 10. N 4. – Article Number: e0122496.

232. Lenzi, S. Lipoprotein (a) as an athero_thrombotic risk factor / S. Lenzi, A. Scanu, R. De Caterina // G. Ital. Cardiol. – 1996. – V. 26. N 10. – P. 1203-1225.

233. Lepara, O. Decreased serum lipids in patients with probable Alzheimer's disease / O. Lepara, A. Valjevac, A. Alajbegović, A. Zaćiragić, E. Nakas-Ićindić // Bosn. J. Basic Med. Sci. – 2009. – V. 9. N 3. – P. 215-220.

234. Leuschen, J. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis / J. Leuschen, E.M. Mortensen, C.R. Frei, E.A. Mansi, V. Panday, I. Mansi // JAMA Ophthalmol. – 2013. – V. 131. N 11. – P. 1427-1434.

235. Li, C. Non-high-density lipoprotein cholesterol concentration is associated with the metabolic syndrome among US youth aged 12-19 years / C. Li, E.S. Ford, P.E. McBride, P.O. Kwiterovich, B.W. McCrindle, S.S. Gidding // J. Pediatr. – 2011. – V. 158. N 2. – P. 201-207.

236. Lim, S.Y. Nutritional factors affecting mental health / S.Y. Lim, E.J. Kim, A. Kim, H.J. Lee, H.J. Choi, S.J.Yang // Clin. Nutr. Res. – 2016. – V. 5. N 3. – P. 143-152.

237. Lind, L. The apolipoprotein B/AI ratio and the metabolic syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-aged men / L. Lind, B. Vessby, J. Sundström // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – V. 26. N 2. – P. 406-410.

238. Loomba, R.S. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates--a pooled meta-analysis / R.S. Loomba, R. Arora // Am. J. Ther. – 2010. – V. 17. N 6. – P. 182-188.

239. Lowry, L.D. Hyperlipoproteinemia: cause of sensorineural hearing loss? / L.D. Lowry // Trans. Pa. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. – 1975. – V. 28. N 1. – P. 56-59.

240. Lu, Y.Y. A clinical study of microcirculatory disturbance in Chinese patients with sudden deafness / Y.Y. Lu, Z. Jin, B.S. Tong, J.M. Yang, Y.H. Liu, M. Duan // Acta Otolaryngol. – 2008. – V. 128. N 11. – P. 1168-1172.

241. Luc, G. Apolipoproteins C-III and E in apoB- and non-apoB-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial infarction: the

ECTIM study / G. Luc, C. Fievet, D. Arveiler, A.E. Evans, J.M. Bard, F. Cambien, J.C. Fruchart, P. Ducimetiere // J. Lipid Res. – 1996. – V. 37. N 3. – P. 508-517.

242. Lusis, A.J. Genetic factors affecting blood lipoproteins: the candidate gene approach / A.J. Lusis // J. Lipid Res. – 1988. – V. 29. N 4. – P. 397-429.

243. Ma, H. Mean platelet volume in relation to carotid atherosclerosis in normotensive, euglycemic, and normolipidemic Chinese middle-aged and elderly adults / H. Ma, H. Lin, Y. Hu, X. Li, W. He, X. Jin, J. Gao, N. Zhao, X. Gao // Angiology. – 2014. – V. 65. N 6. – P. 512-518.

244. Mabile, L. Secreted apolipoprotein E reduces macrophage-mediated LDL oxidation in an isoform-dependent way / L. Mabile, C. Lefebvre, J. Lavigne, L. Boulet, J. Davignon, S. Lussier-Cacan, L. Bernier // J. Cellular Biochemistry. – 2003. – V. 90. N 4. – P. 766-776.

245. Magkos, F. Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclass profile in normoglycemic and normolipidemic men and women / F. Magkos, B.S. Mohammed, B. Mittendorfer // Int. J. Obes. (Lond). – 2008. – V. 32. N 11. – P. 1655-1664.

246. Mahley, R.W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology // Science. – 1988. – V. 240. N 4852. – P. 622-630.

247. Mahley, R.W. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein / R.W. Mahley, S.C. Rall // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2000. – N 1. – P. 507-537.

248. Mahley, R.W. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS / R.W. Mahley, K.H. Weisgraber, Y. Huang // J. Lipid Res. – 2009. – V. 50 (Suppl). – P. S183-188.

249. Mahley, R.W. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function / R.W. Mahley, T.L. Innerarite, S.C. Rall, K.H. Weisgraber // J. Lipid Res. – 1984. – V. 25. – P. 1277-1294.

250. Mahley, R.W. Putting cholesterol in its place: apoE and reverse cholesterol transport / R.W. Mahley, Y. Huang, K.H.Weisgraber // J. Clin. Invest. – 2006. – V. 116. N 5. – P. 1226-1229.

251. Maiolino, G. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts / G. Maiolino, G. Rossitto, P. Caielli, V. Bisogni, G.P. Rossi, L.A. Calò // Mediators Inflamm. – 2013. – V. 2013. – Article Number: 714653.

252. Marcovina, S. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels / S. Marcovina, C.J. Packard // J. Intern. Med. – 2006. – V. 259. N 5. – P. 437-446.

253. Marcucci, R. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss / R. Marcucci, A. Alessandrello Liotta, A.P. Cellai, A. Rogolino, P. Berloco, E. Leprini, P. Pagnini, R. Abbate, D. Prisco // J. Thromb. Haemost. – 2005. – V. 3. N 5. – P. 929-934.

254. Maruyama, C. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia / C. Maruyama, K. Imamura, T. Teramoto // J. Atheroscler. Thromb. – 2003. –V. 10. N 3. – P. 186-191.

255. May, M.B. Novel uses for lipid-lowering agents / M.B. May, A.Glode // J. Adv. Pract. Oncol. – 2016. – V. 7. N 2. – P. 181-187.

256. McNamara, J.R. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration / J.R. McNamara, J.L. Jenner, Z. Li, P.W. Wilson, E.J. Schaefer // Arterioscler. Thromb. – 1992. – V. 12. N 11. – P. 1284-1290.

257. McNamara, J.R. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study / J.R. McNamara, H. Campos, J.M. Ordovas, J. Peterson, P.W. Wilson, E.J. Schaefer // Arteriosclerosis. – 1987. – V. 7. N 5. – P. 483-490.

258. McQueen, M.J. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEARTstudy): a case–control study / M.J. McQueen, S. Hawken, X. Wang, S. Ounpuu, A. Sniderman, J. Probstfield, K. Steyn, J.E. Sanderson, M. Hasani, E. Volkova, K. Kazmi, S.

Yusuf; INTERHEART study investigators // Lancet. – 2008. – V. 372. N 9634. – P. 224-233.

259. Meisinger, C. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study / C. Meisinger, H. Loewel, W. Mraz, W. Koenig // Eur. Heart J. – 2005. – V. 26. N 3. – P. 271-278.

260. Mielke, M.M. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia / M.M. Mielke, P.P. Zandi, M. Sjögren, D. Gustafson, S. Ostling, B. Steen, I. Skoog // Neurology. – 2005. – V. 64. N 10. – P. 1689-1695.

261. Mikhailidis, D.P. "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDLsubclasses / D.P. Mikhailidis, M. Elisaf, M. Rizzo, K. Berneis, B. Griffin, A. Zambon, V. Athyros, J. de Graaf, W. März, K.G. Parhofer, G.B. Rini, G.A. Spinas, G.H. Tomkin, A.D. Tselepis, A.S. Wierzbicki, K. Winkler, M. Florentin, E. Liberopoulos // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2011. – V. 9. N 5. – P. 531-532.

262. Millán, J. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention / J. Millán, X. Pintó, A. Muñoz, M. Zúñiga, J. Rubiés-Prat, L.F. Pallardo, L. Masana, A. Mangas, A. Hernández-Mijares, P. González-Santos, J.F. Ascaso, J. Pedro-Botet // Vasc. Health Risk Manag. – 2009. – V. 5. – P. 757-765.

263. Miller, M. Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease / M. Miller, H.N. Ginsberg, E.J. Schaefer // Am. J. Cardiol. – 2008. – V. 101. N 7. – P. 1003-1008.

264. Mohammed, A.A. Lipid profile among patients with sudden sensorineural hearing loss / A.A. Mohammed // Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2014. – V. 66. N 4. – P. 425-428.

265. Molnár, E. Cholesterol and sphingomyelin drive ligand-independent T-cell antigen receptor nanoclustering / E. Molnár, M. Swamy, M. Holzer, K. Beck-García, R. Worch, C. Thiele, G. Guigas, K. Boye, I.F. Luescher, P. Schwille, R.

Schubert, W.W. Schamel // J. Biol. Chem. – 2012. – V. 287. N 51. – P. 42664-42674.

266. Morita, S.Y. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis / S.Y. Morita // Biol. Pharm. Bull. – 2016. – V. 39. N 1. – P. 1-24.
267. Mosnier, I. Cardiovascular and thromboembolic risk factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study / I. Mosnier, A. Stepanian, G. Baron, C. Bodenez, A. Robier, B. Meyer, B. Fraysse, P. Bertholon, F. Defay, N. Ameziane, E. Ferrary, O. Sterkers, D. de Prost // Audiol. Neurootol. – 2011. – V. 16. N 1. – P. 55-66.
268. Musunuru, K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention / K. Musunuru // Lipids. – 2010. – V. 45. N 10. – P. 907-914.
269. Naito, H.K. The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography / H.K. Naito // Ann. N Y Acad. Sci. – 1985. – V. 454. – P. 230-238.
270. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report // Circulation. – 2002. – V. 106. N 25. – P. 3143-3421.
271. Niroumand, S. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease / S. Niroumand, M. Khajedaluee, M. Khadem-Rezaiyan, M. Abrishami, M. Juya, G. Khodaee, M. Dadgarmoghaddam // Med. J. Islam. Repub. Iran. – 2015. – V. 29. – Article Number: 240
272. Noël, B. Premature atherosclerosis in patients with xanthelasma / B. Noël // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2007. – V. 21. N 9. – P. 1244-1248.
273. Odeh, O.I. Sensorineural Hearing Loss and Dyslipidemia: Is There Any Relationship? / O.I. Odeh, M.A. Kuti, A.J. Fasunla, O.G. Nwaorgu // West Afr. J. Med. – 2015. – V. 34. N 1. – P. 27-31.

274. O'Donnell, M.J. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M.J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu, H. Zhang, S.L. Chin, P. Rao-Melacini, S. Rangarajan, S. Islam, P. Pais, M.J. McQueen, C. Mondo, A. Damasceno, P. Lopez-Jaramillo, G.J. Hankey, A.L. Dans, K. Yusoff, T. Truelsen, H.C. Diener, R.L. Sacco, D. Ryglewicz, A. Czlonkowska, C. Weimar, X. Wang, S. Yusuf; INTERSTROKE investigators // Lancet. – 2010. – V. 376. N 9735. – P. 112-123.

275. Okosun, I.S. Association of waist circumference with ApoB to ApoAI ratio in black and white Americans / I.S. Okosun, T.E. Prewitt, Y. Liao, R.S. Cooper // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1999. – V. 23. N 5. – P. 498-504.

276. Onat, A. “Atherogenic index of plasma” (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes and vascular events / A. Onat, G. Can, H. Kaya, G. Hergenc // J. Clin. Lipidol. – 2010. – V. 4. N 2. – P. 89-98.

277. Onat, A. Which fasting triglyceride levels best reflect coronary risk? Evidence from the Turkish Adult Risk Factor Study / A. Onat, V. Sansoy, B. Yildirim // Clin. Cardiol. – 2001. – V. 24. N 1. – P. 9-14.

278. Onitiri, A.C. Comparative serum apolipoprotein studies in ischaemic heart disease and control subjects / A.C. Onitiri, E. Jover // Clin. Chim. Acta. – 1980. – V. 108. N 1. – P. 25-30.

279. Oreskovic, Z. Influence of lipoproteins and fibrinogen on pathogenesis of sudden sensorineural hearing loss / Z. Oreskovic, D. Shejbal, G. Bicanic, B. Kekic // J. Laryngol. Otol. – 2011. – V. 125. N 3. – P. 258-261.

280. Packard, C.J. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk / C.J. Packard, Y. Saito // J. Atheroscler. Thromb. – 2004. – V. 11. N 1. – P. 6-14.

281. Packard, C.J. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein / C.J. Packard // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – V. 31. N 5. – P. 1066-1069.

282. Pal, S. Atorvastatin induced hepatic oxidative stress and apoptotic damage via MAPKs, mitochondria, calpain and caspase12 dependent pathways / S. Pal, M.

Ghosh, S. Ghosh, S. Bhattacharyya, P.C. Sil // Food Chem. Toxicol. – 2015. – V. 83. – P. 36-47.

283. Peng, D.Q. Apolipoprotein A-I tryptophan substitution leads to resistance to myeloperoxidase-mediated loss of function / D.Q. Peng, G. Brubaker, Z. Wu, L. Zheng, B. Willard, M. Kinter, S.L. Hazen, J.D. Smith // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. –2008. – V. 28. N 11. – P. 2063-2070.

284. Petrenya, N. Serum apolipoproteins in relation to intakes of fish in population of Arkhangelsk County / N. Petrenya, M. Brustad, M. Cooper, L. Dobrodeeva, F. Bichkaeva, G. Lutfalieva, J.O. Odland // Nutr. Metab. (Lond). – 2012. – V. 9. N 1. – Article Number: 51.

285. Pham, T. The receptor binding domain of apolipoprotein E is responsible for its antioxidant activity / T. Pham, A. Kodyawala, D.Y. Hui // Biochemistry. – 2005. – V. 44. N 20. – P. 7577-7582.

286. Phillips, N.R. Sex-related differences in the concentrations of apolipoprotein E in human blood plasma and plasma lipoproteins / N.R. Phillips, R.J. Havel, J.P. Kane // J. Lipid Res. – 1983. – V. 24. N 11. – P. 1525-1531.

287. Quaranta, N. High total cholesterol in peripheral blood correlates with poorer hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss / N. Quaranta, V. Squeo, M. Sangineto, G. Graziano, C. Sabbà // PLoS One. – 2015. – V. 10. N 7. – Articke Number: e0133300.

288. Rahmani, M. Coronary artery disease is associated with the ratio of apolipoprotein A-I/B and serum concentration of apolipoprotein B, but not with paraoxonase enzyme activity in Iranian subjects / M. Rahmani, F. Raiszadeh, S. Allahverdian, S. Kiaii, M. Navab, F. Azizi // Atherosclerosis. – 2002. – V. 162. N 2. – P. 381-389.

289. Rainwater, D.L. Lipoprotein correlates of LDL particle size / D.L. Rainwater // Atherosclerosis. – 2000. – V. 148. N 1. – P. 151-158.

290. Rajman, I. Particle size: the key to the atherogenic lipoprotein? / I. Rajman, S. Maxwell, R. Cramb, M.Kendall // QJM. – 1994. – V. 87. N 12. – P. 709-720.

291. Rall, S.C. Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence / S.C. Rall, K.H. Weisgraber, R.W. Mahley // J. Biol. Chem. – 1982. – V. 257. N 8. – P. 4171-4178.

292. Rall, S.C. The role of apolipoprotein E genetic variants in lipoprotein disorders / S.C. Rall, R.W. Mahley // J. Int. Med. – 1992. – V. 231. N 6. – P. 653-659.

293. Rasouli, M. The ratio of apoB/apoAI, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease / M. Rasouli, A.M. Kiasari, V. Mokhberi // Clin. Chem. Lab. Med. – 2006. – V. 44. N 8. – P. 1015-1021.

294. Ravnskov, U. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review / U. Ravnskov, D.M. Diamond, R. Hama, T. Hamazaki, B. Hammarskjöld, N. Hynes, M. Kendrick, P.H. Langsjoen, A. Malhotra, L. Mascitelli, K.S. McCully, Y. Ogushi, H. Okuyama, P.J. Rosch, T. Schersten, S. Sultan, R. Sundberg // BMJ Open. – 2016. – V. 6. N 6. – Article Number: e010401.

295. Reitz, C. Dyslipidemia and the risk of Alzheimer's disease / C. Reitz // Curr. Atheroscler. Rep. – 2013. – V. 15. N 3. – Article Number: 307.

296. Ritter, J.L. Fenofibrate-Induced elevation in serum creatinine / J.L. Ritter, S. Nabulsi // Pharmacotherapy. – 2001. – V. 21. N 9. – P. 1145-1149.

297. Rizzo, M. Should we measure routinely the LDL peak particle size? / M. Rizzo, K. Berneis // Int. J. Cardiol. – 2006. – V. 107. N 2. – P. 166-170.

298. Rizzo, M. There is more to predicting vascular disease than just established risk factors // M. Rizzo, D.P. Mikhailidis // Curr. Pharm. Des. – 2011. – V. 17. N 33. – P. 3608-3610.

299. Rosen, S. Hearing loss and coronary heart disease / S. Rosen, P. Olin // Arch. Otolaryngol. – 1965. – V. 82. – P. 236-243.

300. Rubinstein, A. Effect of heparin-induced lipolysis on the distribution of apolipoprotein e among lipoprotein subclasses. Studies with patients deficient in hepatic triglyceride lipase and lipoprotein lipase / A. Rubinstein, J.C. Gibson, J.R. Paterniti Jr, G. Kakis, A. Little, H.N. Ginsberg, W.V. Brown // J. Clin. Invest. – 1985. – V. 75. N 2. – P. 710-721.

301. Sabino, A.P. ApoB/ApoA-I ratio in young patients with ischemic cerebral stroke or peripheral arterial disease / A.P. Sabino, M. De Oliveira Sousa, L. Moreira Lima, D. Dias Ribeiro, L.M. Sant'Ana Dusse, M. Das Graças Carvalho, A.P. Fernandes // Transl. Res. – 2008. – V. 152. N 3. – P. 113-118.

302. Saeedi, R. Lipid lowering efficacy and safety of Ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients / R. Saeedi, K. Johns, J. Frohlich, M.T. Bennett, G. Bondy // Lipids Health Dis. – 2015. – V. 14. – Article Number: 57.

303. Saito, E. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese obese boys with metabolic syndrome / E. Saito, T. Okada, Y. Abe, M. Kazama, R. Yonezawa, Y. Kuromori, F. Iwata, M. Hara // J. Atheroscler. Thromb. – 2016. – V. 23. N 1. – P. 105-111.

304. Saito, T. An experimental study of auditory dysfunction associated with hyperlipoproteinemia / T. Saito, K. Sato, H. Saito // Arch. Otorhinolaryngol. – 1986. – V. 243. N 4. – P. 242-245.

305. Sakurabayashi, I. Reference intervals for serum apolipoproteins A-I, A-II, B, C-II, C-III, and E in healthy Japanese determined with a commercial immunoturbidimetric assay and effects of sex, age, smoking, drinking, and Lp(a) level / I. Sakurabayashi, Y. Saito, T. Kita, Y. Matsuzawa, Y. Goto // Clin. Chim. Acta. – 2001. – V. 312. N 1-2. – P. 87-95.

306. Sampson, U.K. Are statins diabetogenic? / U.K. Sampson, M.F. Linton, S. Fazio // Curr. Opin. Cardiol. – 2011. – V. 26. N 4. – P. 342–347.

307. Satar, B. Ultrastructural effects of hypercholesterolemia on the cochlea / B. Satar, Y. Ozkaptan, H.S. Sürücü, H. Oztürk // Otol. Neurotol. – 2001. – V. 22. N 6. – P. 786-789.

308. Schatz, I.J. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study / I.J. Schatz, K. Masaki, K. Yano, R. Chen, B.L. Rodriguez, J.D. Curb // Lancet. – 2001. – V. 358. N 9279. – P. 351-355.

309. Schillaci, G. Serum triglyceride concentration and coronary heart disease / G. Schillaci, M. Pirro, E. Mannarini // Circulation. – 2002. – V. 105. N 8. – P. 54-55.

310. Schmidt, C. apoB/apoA-I ratio is related to femoral artery plaques and is predictive for future cardiovascular events in healthy men / C. Schmidt, B. Fagerberg, J. Wikstrand, J.Hulthe // Atherosclerosis. – 2006. – V. 189. N 1. – P. 178-185.

311. Shukla, A. Prevention of atherosclerosis progression using atorvastatin innormolipidemic coronary artery disease patients--a controlled randomized trial / A. Shukla, M.K. Sharma, A. Jain, P.K. Goel // Indian Heart J. – 2005. – V. 57. N 6. – P. 675-680.

312. Sierra-Johnson, J. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects / J. Sierra-Johnson, A. Romero-Corral, V.K. Somers, F. Lopez-Jimenez, G. Walldius, A. Hamsten, M.L. Hellénius, R.M. Fisher // Eur. Heart J. – 2007. – V. 28. N 21. – P. 2637-2643.

313. Siest, G. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine / G. Siest, T. Pillot, A. Regis-Bailly, B. Leininger-Muller, J. Steinmetz, M.M. Galteau, S. Visvikis // Clin. Chem. – 1995. – V. 41. N 8. – P. 1068-1086.

314. Silva, R.A. Structure of.apolipoprotein A-I in spherical high density lipoproteins of different sizes / R.A. Silva, R. Huang, J. Morris, J. Fang, E.O. Gracheva, G. Ren, A. Kontush, W.G. Jerome, K.A. Rye, W.S. Davidson // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – V. 105. N 34. – P. 12176-12181.

315. Smith, J. Body composition and the apoB/apoA-I ratio in migrant Asian Indians and white Caucasians in Canada / J. Smith, K. Cianflone, M. Al-Amri, A. Sniderman // Clin. Sci. (Lond). – 2006. – V. 111. N 3. – P. 201-207.

316. Snehalatha, C. Is increased apolipoprotein B-A major factor enhancing the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes? / C. Snehalatha, A. Ramachandran, S. Sivasankari, K. Satyavani, V. Viswanathan, J. Misra, M.R. Girinath, I. Sathyamurthy // J. Assoc. Physicians India. – 2002. – V. 50. – P. 1036-1038.

317. Sniderman, A.D. Calculation of LDL apoB / A.D. Sniderman, A.J. Tremblay, J. De Graaf, P.Couture // Atherosclerosis. – 2014. – V. 234. N 2. – P. 373-376.

318. Sniderman, A.D. Errors that result from using the TC/HDL-C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein related risk of vascular disease / A.D. Sniderman, I. Jungner, I. Holme, A. Aastveit, G. Walldius // J. Intern. Med. – 2006. – V. 259. N 5. – P. 455-461.

319. Sniderman, A.D. Putting low-density lipoproteins at center stage in atherogenesis / A.D. Sniderman, T. Pedersen, J. Kjekshus // Am. J. Cardiol. – 1997. – V. 79. N 1. – P. 64-67.

320. Sniderman, A.D. The strengths and limitations of the apoB/apoA-I ratio to predict the risk of vascular disease: a Hegelian analysis / A.D. Sniderman, R.S. Kiss // Curr. Atheroscler. Rep. – 2007. – V. 9. N 4. – P. 261-265.

321. Solhpour, A. Levels of lipids and apolipoproteins in three cultures / A. Solhpour, S. Parkhideh, N. Sarrafzadegan, S. Asgary, K. Williams, I. Jungner, A. Aastveit, G. Walldius, A. Sniderman // Atherosclerosis. – 2009. – V. 207. N 1. – P. 200-207.

322. Soska, V. The atherogenic index of plasma is increased by hormonal contraception / V. Soska, J. Fiala, K. Nebeska, J. Jarkovsky, D. Hruba // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2011. – V. 71. N 2. – P. 94-100.

323. Soška, V. The logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is related to the history of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia / V. Soška, J. Jarkovský, B. Ravčuková, L. Tichý, L. Fajkusová, T. Freiberger // Clin. Biochem. – 2012. – V. 45. N 1-2. – P. 96-100.

324. Spencer, J.T. Hyperlipoproteinemia in the etiology of inner ear disease / J.T. Spencer // Laryngoscope. – 1973. –V. 83. N 5. – P. 639-678.

325. Srinivasan, S.R. Serum apolipoproteins A-I and B as markers of coronary artery disease risk in early life: the Bogalusa Heart Study / S.R. Srinivasan, G.S. Berenson // Clin. Chem. – 1995. – V. 41. N 1. – P. 159-164.

326. Stachler, R.J. Clinical practice guideline: sudden hearing loss / R.J. Stachler, S.S. Chandrasekhar, S.M. Archer, R.M. Rosenfeld, S.R. Schwartz, D.M. Barrs, S.R. Brown, T.D. Fife, P. Ford, T.G. Ganiats, D.B. Hollingsworth, C.A. Lewandowski, J.J. Montano, J.E. Saunders, D.L. Tucci, M. Valente, B.E. Warren,

K.L. Yaremchuk, P.J. Robertson; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2012. – V. 146. – P. 1–35.

327. Stamler, J. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity / J. Stamler, M.L. Daviglus, D.B. Garside, A.R. Dyer, P. Greenland, J.D. Neaton // JAMA. – 2000. – V. 284. N 3. – P. 311-318.

328. Stampfer, M.J. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction / M.J. Stampfer, F.M. Sacks, S. Salvini, W.C. Willett, C.H. Hennekens // N. Engl. J. Med. – 1991. – V. 325. N 6. – P. 373-381.

329. Stampfer, M.J. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction / M.J. Stampfer, R.M. Krauss, J. Ma, P.J. Blanche, L.G. Holl, F.M. Sacks, C.H. Hennekens // JAMA. – 1996. – V. 276. N 11. – P. 882-888.

330. Stancu, C. Statins: mechanism of action and effects / C. Stancu, A.Sima // J. Cell Mol. Med. – 2001. – V. 5. N 4. – P. 378-387.

331. Starck, M. Apolipoproteins E and C-III in apo B- and non-apo B-containing lipoproteins in middle-aged women from the Stanislas cohort: effect of oral contraceptive use and common apolipoprotein E polymorphism / M. Starck, F. Schiele, B. Herbeth, M. Vincent-Viry, B. Beaud, G. Siest, S. Visvikis // Atherosclerosis. – 2001. – V. 155. N 2. – P. 509-516.

332. Steinberg, D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update / D. Steinberg // J. Lipid Res. – 2009. – V. 50 (Suppl). – P. S376-381.

333. Steinmetz, A. Human apolipoprotein A-IV binds to apolipoprotein A-I/A-II receptor sites and promotes cholesterol efflux from adipose cells / A. Steinmetz, R. Barbaras, N. Ghalim, V. Clavey, J.C. Fruchart, G. Ailhaud // J. Biol. Chem. – 1990. – V. 265. N 14. – P. 7859-7863.

334. Stew, B.T. Sudden sensorineural hearing loss / B.T. Stew, S.J. Fishpool, H. Williams // Br. J. Hosp. Med. (Lond). – 2012. – V. 73. N 2. – P. 86–89.

335. St-Pierre, A.C. Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease / A.C. St-

Pierre, I.L. Ruel, B. Cantin, G.R. Dagenais, P.M. Bernard, J.P. Després, B. Lamarche // Circulation. – 2001. – V. 104. N 19. – P. 2295-2299.

336. Strom, B.L. Statin therapy and risk of acute memory impairment / B.L. Strom, R. Schinnar, J. Karlawish, S. Hennessy, V. Teal, WB. Bilker // JAMA Intern. Med. – 2015. – V. 175. N 8. – P. 1399-1405.

337. Suckfüll, M. Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation apheresis: a new therapeutic concept in the treatment of sudden hearing loss / M. Suckfüll // Ther. Apher. – 2001. – V. 5. N 5. – P. 377–383.

338. Superko, H.R. Beyond LDL cholesterol reduction / H.R. Superko // Circulation. – 1996. – V. 94. N 10. – P. 2351-2354.

339. Syvänne, M. High density lipoprotein subfractions in non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease / M. Syvänne, M. Ahola, S. Lahdenperä, J. Kahri, T. Kuusi, K.S. Virtanen, M.R.Taskinen // J. Lipid Res. – 1995. – V. 36. N 3. – P. 573-582.

340. Talmud, P.J. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men / P.J. Talmud, E. Hawe, G.J. Miller, S.E. Humphries // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – V. 22. N 11. – P. 1918-1923.

341. Tan, M.H. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes / M.H. Tan, D. Johns, N.B. Glazer // Clin. Chem. – 2004. – V. 50. N 7. – P. 1184-1188.

342. Tani, S. Low-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein B ratio may be a useful index that differs in statin-treated patients with and without coronary artery disease: a case control study / S. Tani, Y. Saito, T. Anazawa, H. Kawamata, S. Furuya, H. Takahashi, K. Iida, M. Matsumoto, T. Washio, N. Kumabe, K. Nagao, A. Hirayama // Int. Heart J. – 2011. – V. 52. N 6. – P. 343-347.

343. Tani, S. Relation of change in apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio to coronary plaque regression after Pravastatin treatment in patients with coronary artery disease / S. Tani, K. Nagao, T. Anazawa, H. Kawamata, S. Furuya, H.

Takahashi, K. Iida, M. Matsumoto, T. Washio, N. Kumabe, A..Hirayama // Am. J. Cardiol. – 2010. – V. 105. N 2. – P. 144-148.

344. Taylan, E. Distribution of LDL subgroups in patients with hyperlipidemia / E. Taylan, E.P. Tuncel // Turk. J. Med. Sci. – 2016. – V. 46. N 2. – P. 374-380.

345. Tettey, P. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS / P. Tettey, S. Simpson Jr., B. Taylor, L. Blizzard, A.L. Ponsonby, T. Dwyer, K. Kostner, I. van der Mei // Mult. Scler. – 2014. – V. 20. N 13. – P. 1737-1744.

346. Thompson, A. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies / A Thompson, J. Danesh // J. Intern. Med. – 2006. – V. 259. N 5. – P. 481-492.

347. Tomlinson, B. How well tolerated are lipid-lowering drugs? / B. Tomlinson, P. Chan, W. Lan // Drugs Aging. – 2001. – V. 18. N 9. – P. 665-683.

348. Tribble, D.L. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins / D.L. Tribble, M. Rizzo, A. Chait, D.M. Lewis, P.J. Blanche, R.M. Krauss // Am. J. Med. – 2001. – V. 110. N 2. – P. 103-110.

349. Tsompanidi, E.M. HDL biogenesis and functions: role of HDL quality and quantity in atherosclerosis / E.M. Tsompanidi, M.S. Brinkmeier, E.H. Fotiadou, S.M. Giakoumi, K.E. Kypreos // Atherosclerosis. – 2010. – V. 208. N 1. – P. 3-9.

350. Ullrich, D. A prospective study of hyperlipidemia as a pathogenic factor in sudden hearing loss / D. Ullrich, G. Aurbach, C. Drobik // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 1992. – V. 249. N 5. – P. 273-276.

351. van der Steeg, W.A. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk / W.A. van der Steeg, S.M. Boekholdt, E.A. Stein, K. El-Harchaoui, E.S. Stroes, M.S. Sandhu, N.J. Wareham, J.W. Jukema, R. Luben, A.H. Zwinderman, J.J. Kastelein, K.T. Khaw // Ann. Intern. Med. – 2007. – V. 146. N 9. – P. 640-648.

352. van der Velde, A.E. Reverse cholesterol transport: from classical view to new insights // A.E. van der Velde // World J. Gastroenterol. – 2010. – V. 16. N 47. – P. 5908-5915.

353. van der Vusse, G.J. Albumin as fatty acid transporter / G.J. van der Vusse // Drug Metab. Pharmacokinet. – 2009. – V. 24. N4. – P. 300-307.

354. van Lennep, J.E. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events / J.E. van Lennep, H.T. Westerveld, H.W. van Lennep, A.H. Zwinderman, D.W. Erkelens, E.E. van der Wall // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – V. 20. N 11. – P. 2408-2413.

355. Vekic, J. Small, dense LDL cholesterol and apolipoprotein B: relationship with serum lipids and LDL size / J. Vekic, A. Zeljkovic, Z. Jelic-Ivanovic, V. Spasojevic-Kalimanovska, N. Bogavac-Stanojevic, L. Memon, S. Spasic // Atherosclerosis. – 2009. – V. 207. N 2. – P. 496-501.

356. Vogel, T. Apolipoprotein E: a potent inhibitor of endothelial and tumor cell proliferation / T. Vogel, N.H. Guo, R. Guy, N. Drezlich, H.C. Krutzsch, D.A. Blake, A. Panet, D.D. Roberts // J. Cell Biochem. – 1994. – V. 54. N 3. – P. 299-308.

357. Vrablík, M. Biomarkers of cardiometabolic risk in obese/overweight children: effect of lifestyle intervention / M. Vrablík, M. Dobiášová, L. Zlatohlávek, Z. Urbanová, R. Češka // Physiol. Res. – 2014. – V. 63. N 6. – P. 743-752.

358. Wägner, A.M. LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes / A.M. Wägner, O. Jorba, M. Rigla, E. Alonso, J. Ordóñez-Llanos, A. Pérez // Acta Diabetol. – 2002. – V. 39. N 4. – P. 215-220.

359. Wagstaff, L.R. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature / L.R. Wagstaff, M.W. Mitton, B.M. Arvik, P.M. Doraiswamy // Pharmacotherapy. – 2003. – V. 23. N 7. – P. 871-880.

360. Walldius, G. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy / G. Walldius, I. Jungner // J. Intern. Med. – 2004. – V. 255. N 2. – P. 188-205.

361. Walldius, G. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study / G. Walldius, I. Jungner, I. Holme, A.H. Aastveit, W. Kolar, E. Steiner // Lancet. – 2001. – V. 358. N 9298. – P. 2026-2033.

362. Walldius, G. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy / G. Walldius, I. Jungner // Eur. Heart J. – 2005. – V. 26. N 3. – P. 210-212.

363. Walldius, G. The apoB/apoA-I ratio is a strong predictor of cardiovascular risk / G. Walldius; editors S. Frank, G Kostner // Lipoproteins in Health and Diseases. – Rijeka: InTech, 2012. – P. 95-148.

364. Walldius, G. The apoB/apoA-I ratio is better than cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. / G. Walldius, I. Jungner, A. Aasteveit, I. Holme, C.D. Furberg, A.D. Sniderman // Clin. Chem. Lab. Med. – 2004. – V. 42. N 12. – P. 1355-1363.

365. Walldius, G. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence / G. Walldius, I. Jungner // J. Intern. Med. – 2006. – V. 259. N 5. – P. 493-519.

366. Waness, A. Simvastatin-induced rhabdomyolysis and acute renal injury / A. Waness, S. Bahlas, S. Al Shohaib // Blood Purif. – 2008. – V. 26. N 4. – P. 394-398.

367. Weinberg, R.B. Apolipoprotein A-IV polymorphisms and diet–gene interactions / R.B. Weinberg // Curr. Opin. Lipidol. – 2002. – V. 13. N 2. – P. 125-134.

368. Wen, J.H. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in apparently healthy individuals / J.H. Wen, Y.Y. Zhong, Z.G. Wen, C.Q. Kuang, J.R. Liao, L.H. Chen, P.S. Wang, Y.X. Wu, C.J. Ouyang, Z.J. Chen // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – V. 8. N 3. – P. 4342-4348.

369. Weng, T. A clinical study of serum lipid disturbance in Chinese patients with sudden deafness / T. Weng, E.E. Devine, H. Xu, Z. Yan, P. Dong // Lipids Health Dis. – 2013. – V. 12. – Article Number: 95.

370. Weverling-Rijnsburger, A.W. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old / A.W. Weverling-Rijnsburger, G.J. Blauw, A.M. Lagaay, D.L. Knook, A.E. Meinders, R.G. Westendorp // Lancet. – 1997. – V. 350. N 9085. – P. 1119-1123.

371. Williams, P.T. Relationship of dietary fat, protein, cholesterol, and fiber intake to atherogenic lipoproteins in men / P.T. Williams, R.M. Krauss, S. Kindel-Joyce, D.M. Dreon, K.M. Vranizan, P.D. Wood // Am. J. Clin. Nutr. – 1986. – V. 44. N 6. – P. 788-797.

372. Wilson, H.M. Alterations in the concentration of an apolipoprotein E-containing subfraction of plasma high density lipoprotein in coronary heart disease / H.M. Wilson, J.C. Patel, D. Russell, E.R. Skinner // Clin. Chim. Acta. – 1993. – V. 220. N 2. – P. 175-187.

373. Windler, E. Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver / E. Windler, R.J. Havel // J. Lipid Res. – 1985. – V. 26. N 5. –P. 556-565.

374. Wu, J. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report / J. Wu, Y. Song, H. Li, J. Chen // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2009. – V. 65. N 12. – P. 1169-1174.

375. Yavuz, E. Simultaneous measurement of electrocochleography and cochlear blood flow during cochlear hypoxia in rabbits / E. Yavuz, K. Morawski, F.F. Telischi, O. Ozdamar, R.E. Delgado, F. Manns, J.M. Parel // J. Neurosci. Methods. – 2005. – V. 147. N 1. – P. 55-64.

376. Ying, X. Association of the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and low-density lipoprotein cholesterol with insulin resistance in a Chinese population with abdominal obesity / X. Ying, Y. Qian, Y. Jiang, Z. Jiang, Z. Song, C. Zhao // Acta Diabetol. – 2012. – V. 49. N 6. – P. 465-472.

377. Yoshida, A. Usefulness of serum total cholesterol/triglyceride ratio for predicting the presence of small, dense LDL / A. Yoshida, M. Kouwaki, Y. Matsutani, Y. Fukuchi, M. Naito // J. Atheroscler. Thromb. – 2004. – V. 11. N 4. – P. 215-219.

378. Yoshino, G. Treatment of small dense LDL / G. Yoshino, T. Hirano, T. Kazumi // J. Atheroscler. Thromb. – 2002. – V. 9. N 6. – P. 266-275.

379. Young, E.K. HDL-ApoE content regulates the displacement of hepatic lipase from cell surface proteoglycans / E.K. Young, C. Chatterjee, D.L. Sparks // Am. J. Pathol. – 2009. – V. 175. N 1. – P. 448-457.

380. Young, S.G. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis / S.G. Young, R. Zechner // Genes Dev. – 2013. – V. 27. N 5. –P. 459-484.

381. Yuan, G. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment / G. Yuan, K.Z. Al-Shali, R.A. Hegele // CMAJ. – 2007. – V. 176. N 8. – P. 1113-1120.

382. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu, T. Dans, A. Avezum, F. Lanas, M. McQueen, A. Budaj, P. Pais, J. Varigos, L. Lisheng // Lancet. – 2004. – V. 364. N 9438. – P. 937-952.

383. Zhang, J. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain / J. Zhang, Q. Liu // Protein Cell. – 2015. – V. 6. N 4. – P. 254-264.

384. Zheng, L. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease / L. Zheng, B. Nukuna, M.L. Brennan, M. Sun, M. Goormastic, M. Settle, D. Schmitt, X. Fu, L. Thomson, P.L. Fox, H. Ischiropoulos, J.D. Smith, M. Kinter, S.L. Hazen // J. Clin. Invest. – 2004. – V. 114. N 4. – P. 529-541.

385. Zhu, X.W. Meta-analysis of Atherogenic Index of Plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus / X.W. Zhu, F.Y. Deng, S.F. Lei // Prim. Care Diabetes. – 2015. – V. 9. N 1. – P. 60-67.