

На правах рукописи



КАНЕВА АНАСТАСИЯ МИХАЙЛОВНА

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИНТЕГРАЛЬНЫХ
ИНДЕКСОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ЧЕЛОВЕКА**

03.03.01– физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Сыктывкар – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Бойко Евгений Рафаилович

Официальные оппоненты: **Денисенко Александр Дорوفеевич,**
доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»,
заведующий отделом биохимии

Бичкаева Фатима Артемовна,
доктор биологических наук
Институт физиологии природных адаптаций Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П.Лаверова
Российской академии наук, заведующая лабораторией
биологической и неорганической химии

Меньшиков Игорь Викторович,
доктор биологических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Удмуртский государственный университет», заведующий кафедрой
иммунологии и клеточной биологии

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск)

Защита диссертации состоится “ 12 ” сентября 2017 г. в 13.30 часов на заседании диссертационного совета Д 004.017.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук по адресу: 167982, Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, д. 50, nivarlam@physiol.komisc.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук по адресу: Сыктывкар, ул. Первомайская, 50 и на сайте <http://www.physiol.komisc.ru>.

Автореферат разослан “ ___ ” _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  Варламова Н.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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; Noel, 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; Millan 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 обуславливает 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 (apo) 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 apoB/apoA-I. Высокое прогностическое значение соотношения apoB/apoA-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 apoA-I и apoB 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 apoB/apoA-I у здоровых мужчин при нормолипидемии и определить взаимосвязи этого соотношения с другими показателями липидного обмена.
- 3) Сравнить информативность значений соотношений ХС-ЛПНП/apoB и ХС-ЛПНП/apoB 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 apoE между отдельными классами липопротеинов у здоровых мужчин.

Научная новизна исследования. Впервые у здоровых мужчин с нормолипидемией определены диапазоны варьирования значений соотношений apoB/apoA-I, ХС-ЛПНП/apoB ЛПНП и атерогенного индекса (ATH index). Установлено, что неблагоприятные значения соотношений apoB/apoA-I (выше 0,9) и ХС-ЛПНП/apoB ЛПНП (ниже 1,2) чаще выявляются на фоне низкого содержания apoE. Выявлена зависимость количественного распределения apoE между отдельными классами липопротеинов от общей концентрации апобелка в плазме крови. Показана предпочтительность использования значений соотношения ХС-ЛПНП/apoB ЛПНП вместо ХС-ЛПНП/apoB 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 (АТН 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 аполипотеинового 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.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Первая глава диссертации является обзором литературы по рассматриваемой проблеме и состоит из шести разделов, в которых представлены основные сведения о структуре и функциях липидов, липопротеинов и аполипопротеинов. Подробно изложены особенности количественного распределения апоЕ между разными классами липопротеинов. Рассмотрен метаболизм липопротеинов. Освещены вопросы о причинах и патогенезе заболеваний, обусловленных нарушениями липидного обмена. Описаны основные индексы липидного обмена, их информативность, прогностическое и клиническое значение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на жителях Республики Коми (г. Сыктывкар – 62°с.ш. и г. Ухта – 63,5°с.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:

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

Участники исследования, кроме пациентов с сенсоневральной тугоухостью, на момент обследования не имели острых заболеваний и хронической соматической патологии. Отбор и обследование пациентов с сенсоневральной тугоухостью 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 долей вероятности развивалось на фоне сосудистой патологии. Пациенты с сенсоневральной тугоухостью и лица из группы сравнения проходили углубленное сурдологическое обследование.

Методы исследования. Забор крови у обследованных лиц производили утром натощак 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 -20°С до выполнения анализа. В плазме крови определяли содержание общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПВП, апоА-I, апоВ и апоЕ. Оценку уровней общего холестерина и триглицеридов проводили ферментативным методом. Концентрацию ХС-ЛПВП определяли путем измерения холестерина в супернатанте, полученном после осаждения апоВ-

содержащих липопротеинов фосфовольфрамовой кислотой в присутствии ионов магния. Содержание апоА-I, апоВ и апоЕ измеряли иммунотурбидиметрическим методом. Определение анализируемых показателей производили на сканирующем спектрофотометре Powerwave 200 (США) с использованием коммерческих наборов (Chronolab Systems, Spain).

Содержание ХС-ЛПНП определяли расчетным путем по формуле Фридвальда (1972). Значения холестерина, не связанного с ЛПВП, (ХС-неЛПВП) рассчитывали как разницу между уровнями общего холестерина и ХС-ЛПВП. Коэффициент атерогенности вычисляли как отношение ХС-неЛПВП к ХС-ЛПВП. Также рассчитывали соотношение апоВ/апоА-I, атерогенный индекс плазмы (AIP), соотношение ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП и атерогенный индекс (АТН index).

Атерогенный индекс плазмы (AIP) вычисляли как логарифм отношения триглицеридов и ХС-ЛПВП ($\log[\text{TГ}/\text{ХС-ЛПВП}]$) (Dobiasova, Frohlich, 2001).

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. Nattori et al. (1998) в модификации A.T. Sniderman et al. (2014):

$\text{апоВ ЛПНП} = 0,86 * (\text{общий апоВ} - 0,09 * \text{ОХ (мг/дл)} + 0,09 * \text{ХС-ЛПВП (мг/дл)} - 0,08 * \text{ТГ (мг/дл)}) - 6,6$; где ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды.

Атерогенный индекс (АТН index) определяли по следующей формуле (Hostmark et al., 1990):

$\text{АТН index} = ((\text{общий холестерин} - \text{ХС-ЛПВП}) * \text{апоВ}) / (\text{ХС-ЛПВП} * \text{апоА-I})$

Статистическая обработка полученных результатов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «STATISTICA 8». Количественные данные исследования представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Качественные данные представлены в виде частот (%). Значимость различий между изучаемыми выборками по анализируемым показателям оценивали с помощью критериев Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса с последующим межгрупповым сравнением величин методом Данна. Качественные данные сравнивали по критерию χ^2 . 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика липидного профиля плазмы обследованных мужчин. 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 (Таблица 1).

Таблица 1 - Показатели антропометрии и липидного обмена 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 <2,7 >4,5	106 (41,1) 134 (51,9) 18 (7,0)

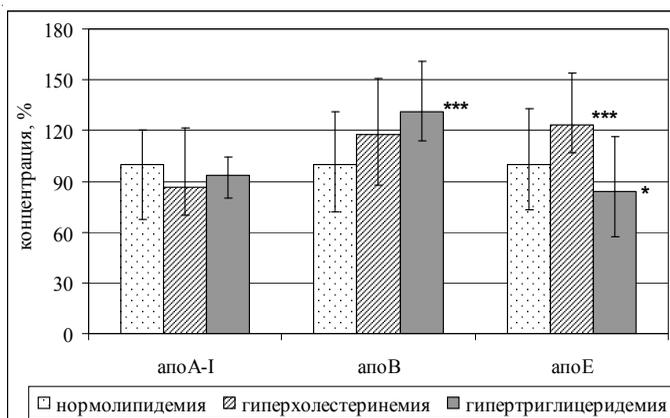
Уровни апоА-I и апоВ у обследованных лиц изменялись от 50,0 до 300,0 мг/дл и от 30,0 до 218,0 мг/дл соответственно. Показатели содержания апоА-I и апоВ, выходящие за пределы референсных значений, отмечали у 31,0% и 19,0% мужчин соответственно. Средняя концентрация апоЕ в плазме крови составила 2,65 мг/дл, 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 у 7% обследованных лиц.

По показателям содержания общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛПВП обследуемые лица были разделены на несколько групп. Нормолипидемию диагностировали у 157 (60%) обследованных мужчин. Гипертриглицеридемию (триглицериды более 1,7 ммоль/л) и

гиперхолестеринемии (общий холестерин более 5,2 ммоль/л) наблюдали у 40 (16%) и 39 (15%) мужчин соответственно. Гипоальфахолестеринемии (ХС-ЛПВП менее 1,0 ммоль/л) и смешанную гиперлипидемию (одновременное изменение 2 или 3-х показателей относительно пороговых уровней) у обследованных лиц отмечали редко (не выше 5% случаев).

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). В группе лиц с гипертриглицеридемией 13 человек (32,5%) имели погранично 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). В целом, можно сказать, что гиперлипидемии у обследованных мужчин были не столь выраженными и, вероятнее всего, не носили клинического характера. Считается, что в большинстве случаев повышение содержания липидов обусловлено факторами, связанными с образом жизни и характером питания (Чепетова, Мешков, 2006).

При гиперхолестеринемии у обследованных лиц содержание транспортных апобелков – апоА-I и апоВ значительно не изменялось, тогда как уровень метаболически активного апоЕ увеличивался (Рисунок 1).



Примечание: Данные представлены в формате Медианы, 25% и 75% процентилей. Различия по сравнению с нормолипидемией значимы при * – $p < 0,05$; *** – при $p < 0,001$.

Рисунок 1- Изменение содержания аполипипропротеинов (в %) при гиперлипидемиях относительно нормолипидемии.

На рисунке 1 представлены уровни аполипопротеинов (в %) при гиперлипидемиях, рассчитанные относительно их содержания при нормолипидемии, которое было условно принято за 100%. 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.

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.

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. Тем не менее, 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 2). Атерогенный индекс плазмы (AIP) был повышен у 11 человек. При этом значения расчетных показателей содержания ХС-ЛПНП и ХС-нелПВП почти у всех обследованных лиц с нормолипидемией находились в пределах референсного диапазона. Средние уровни 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 лиц. 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% мужчин.

Значения соотношения апоВ/апоА-I у обследованных мужчин с нормолипидемией варьировали от 0,19 до 2,60 (Рисунок 2). 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. Считается, что соотношение апоВ/апоА-I отражает баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами и является маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Talmud et al., 2002; Yusuf et al., 2004; 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).

Таблица 2 - 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)
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 <2,7 >4,5	64 (40,8) 83 (52,9) 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)

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.

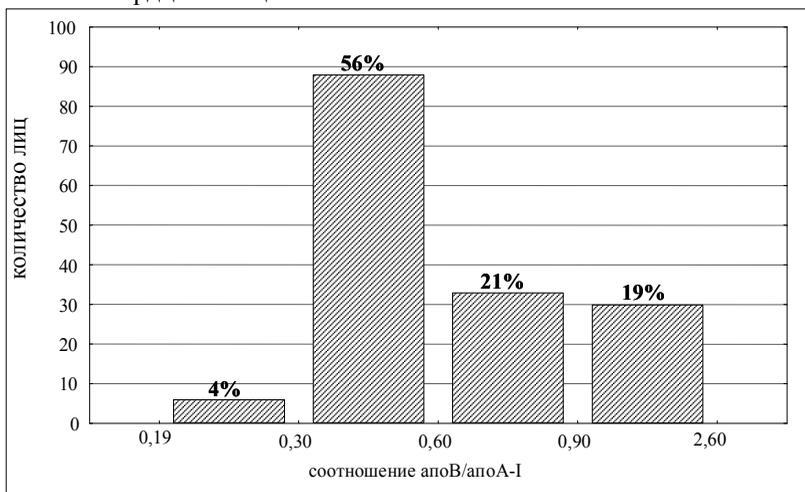


Рисунок 2 - Распределение значений соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-А-I среди обследуемых мужчин с нормолипидемией (n=157).

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 (АТН index) находились в диапазоне 0,27-5,39 (Таблица 2). Сравнить полученные результаты с данными литературы не представляется возможным, поскольку не обнаружено данных о диапазонах варьирования значений индексов липидного обмена у здоровых людей при нормолипидемии. Индексы липидного обмена как маркеры атерогенности липидного профиля крови широко используются, в основном, в клинических исследованиях. Таким образом, отклонение индексов липидного обмена от референсных значений отмечаются у здоровых лиц даже при нормолипидемии.

Низкое содержание апоЕ как фактор риска повышения соотношения apoB/apoA-I у здоровых мужчин с нормолипидемией. Детальное сравнение показателей липидного профиля у лиц с apoB/apoA-I < 0,9 и apoB/apoA-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 3).

Уровни общего холестерина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-нелПВП и значения коэффициента атерогенности между группами значимо не различались. Тем не менее, лица с высокими значениями соотношения apoB/apoA-I имели более атерогенный липидный профиль.

Таблица 3 - Показатели липидного обмена у лиц с нормальными и повышенными значениями соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-АI (Медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	apoB/apoA-I<0,9 (n=127)	apoB/apoA-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
apoA-I, мг/дл	152,6 (115,0; 188,0)	102,6 (73,0; 122,4)	<0,001
apoB, мг/дл	71,0 (53,0; 89,0)	147,9 (98,9; 190,0)	<0,001
apoB/apoA-I	0,48 (0,38; 0,62)	1,36 (1,07; 1,61)	<0,001
apoE, мг/дл	2,81 (2,00; 3,55)	2,19 (1,23; 2,96)	0,011
ХС-ЛПНП/apoB ЛПНП	2,08 (1,41; 3,22)	0,88 (0,65; 1,10)	<0,001
АIP	-0,10 (-0,23; -0,01)	-0,05 (-0,15; 0,04)	0,032
ATN index	0,94 (0,64; 1,34)	2,62 (1,92; 3,06)	<0,001

Примечание: ¹ – значимость различий рассчитана критерием Манна-Уитни

Пониженное содержание apoA-I в крови мужчин с неблагоприятными значениями соотношения apoB/apoA-I на фоне неизменной концентрации ХС-ЛПВП может свидетельствовать о снижении функциональных свойств ЛПВП. Антиатерогенные свойства ЛПВП, которые обычно связывают с обеспечением обратного оттока холестерина из клеток, напрямую зависят от apoA-I (Ansell et al., 2005; Walldius, 2012). ApoA-I является главным активатором лецитинхолестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) – фермента, 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 apoA-I на фоне неизменных уровней ХС-ЛПВП, наблюдаемое у лиц с apoB/apoA-I>0,9, отражает снижение количества молекул апобелка в частицах ЛПВП, что, в свою очередь, может сказываться на их антиатерогенных свойствах.

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. Расчет соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП является самым быстрым и простым способом оценки размера частиц ЛПНП (Hattori et al., 1998; Wagner 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 ЛПНП может привести к существенной недооценке общего количества этих липопротеинов (Srinivasan, Berenson, 1995; Sniderman, Kiss, 2007). При этом маленькие, плотные частицы являются наиболее атерогенной фракцией ЛПНП. Для них характерно длительная циркуляция в кровотоке, легкая окисляемость, связывание с протеогликанами артериальной стенки, хорошая способность к проникновению через эндотелиальный барьер (Chapman et al., 1998; Yoshino et al., 2002; Berneis, Krauss, 2002; Packard, 2003; Mikhailidis et al., 2011).

Также у лиц с повышенными значениями соотношения апоВ/апоА-I отмечали 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.

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. Как известно, апоЕ относится к многофункциональным регуляторным белкам. При этом основная его роль заключается в метаболизме и транспорте липидов в плазме

крови. Данная функция реализуется благодаря обеспечению рецепторного поглощения липопротеиновых частиц, особенно триглицерид-богатых липопротеинов (Siest et al., 1995; Mahley et al., 2009).

Корреляционный анализ выявил наличие значимой взаимосвязи между уровнями апоЕ и апоВ ($r_s = -0,28$; $p < 0,001$), которая может свидетельствовать о роли апоЕ в регуляции количества апоВ-содержащих липопротеинов. Отрицательный характер корреляции указывает на то, 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. Влияние апоЕ на значения соотношения апоВ/апоА-I наглядно продемонстрировано и с помощью бинарного логистического регрессионного анализа, который показал, что отношение шансов выявления неблагоприятных значений соотношения апоВ/апоА-I при повышении уровня апоЕ составляет 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 значения соотношения апоВ/апоА-I отмечаются чаще у лиц с низкими уровнями апоЕ (1-я и 2-я квартили) (Рисунок 3).

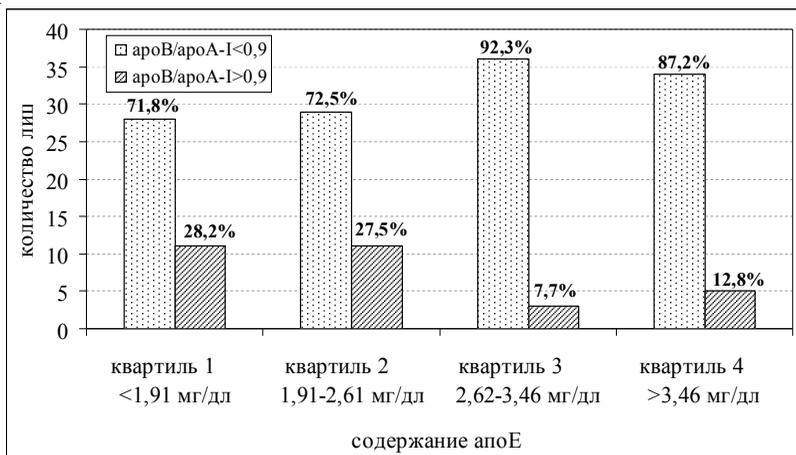


Рисунок 3 - Распределение лиц с нормальными и повышенными значениями соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-АI в квартилях содержания аполипопротеина-Е.

Количество мужчин с апоВ/апоА-I > 0,9 значительно 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, высокие значения соотношения apoB/apoA-I, отражающие нарушение баланса между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами, могут наблюдаться у здоровых лиц с нормолипидемией. Несмотря на нормолипидемию, у мужчин с повышенными значениями соотношения apoB/apoA-I отмечается более атерогенный липидный профиль, чем у лиц с оптимальными показателями этого соотношения. Предиктором повышения соотношения apoB/apoA-I до неблагоприятных значений у здоровых людей с нормолипидемией является низкое содержание apoE.

Соотношение ХС-ЛПНП/apoB как маркер размера частиц липопротеинов низкой плотности. Изначально у здоровых мужчин с нормолипидемией рассчитывали соотношение ХС-ЛПНП/apoB. На рисунке 4 представлено распределение значений соотношения ХС-ЛПНП/apoB у обследованных лиц.

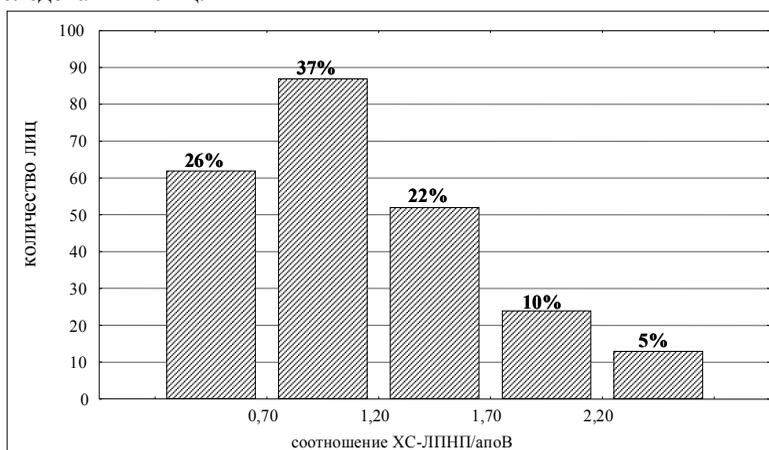


Рисунок 4 - Распределение значений соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-B у мужчин с нормолипидемией (n=157).

Как известно, фракция ЛПНП является гетерогенной и состоит из различающихся по размеру и плотности частиц (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 (Chapman et al., 1998; Vjgrnheden et al., 1996). Показателем преобладания в крови маленьких, плотных частиц ЛПНП являются значения соотношения ХС-ЛПНП/apoB менее 1,2 (Hirano et al., 2005). Согласно полученным нами результатам более половины (63%) обследованных мужчин с нормолипидемией имели значения соотношения ХС-ЛПНП/apoB меньше 1,2. Для практически здоровых мужчин с нормолипидемией выявленное количество лиц с превалированием

маленьких, плотных частиц ЛПНП оказалось слишком высоким. Согласно данным литературы, наличие маленьких, плотных частиц ЛПНП отмечается у 30-35% взрослых мужчин. (Austin et al., 1988; Gazi et al., 2007).

Скорее всего, значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ отражают заниженные размеры частиц ЛПНП. 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 липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) (Srinivasan, Berenson, 1995; Walldius, Jungner, 2004).

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) 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 5).

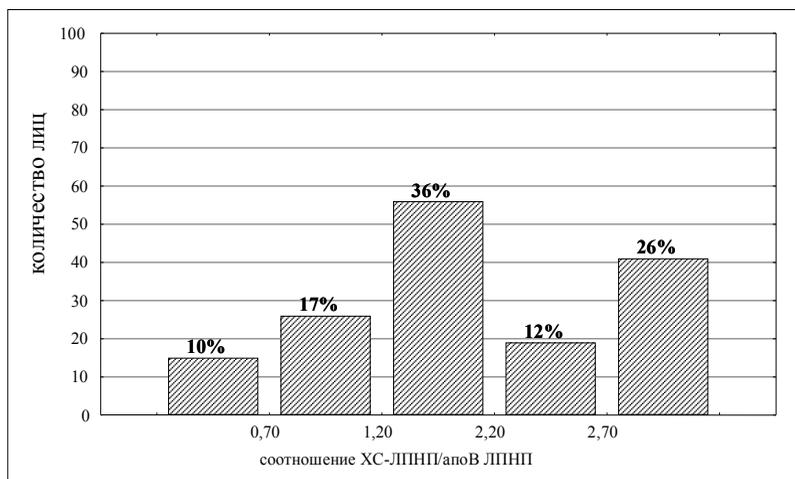


Рисунок 5 - Распределение значений соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В, содержащемуся в липопротеинах низкой плотности, у мужчин с нормолипидемией (n=157).

Некоторые исследователи считают, что наличие маленьких, плотных частиц ЛПНП в крови является наследуемым признаком (Austin et al., 1988; 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) (Lamon-Fava et al. 1989; Campos et al. 1991; Bioletto et al., 2000; Magkos et al., 2008). В целом, высокое содержание 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).

Значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП 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 (АИР) ($r_s=-0,21$; $p=0,008$). С помощью бинарного логистического регрессионного анализа была проведена оценка влияния вышеупомянутых показателей 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 (АИР). Результаты бинарного логистического регрессионного анализа показали, что высокие уровни апоЕ (отношение шансов 0,50; 95% ДИ 0,34-0,74; $p<0,001$) оказывают благоприятное влияние в отношении снижения размера частиц ЛПНП, а повышенное содержание триглицеридов (отношение шансов 1,04; 95% ДИ 1,01-1,07; $p=0,005$) является фактором риска для появления маленьких, плотных частиц ЛПНП. Тогда как значения атерогенного индекса плазмы (АИР) (отношение шансов 0,02; 95% ДИ 0,0001-5,35; $p=0,172$) не являются предикторами риска преобладания маленьких, плотных частиц ЛПНП в крови обследованных лиц. Можно предположить, что у обследованных лиц с низкими уровнями апоЕ происходило снижение элиминации ремнант ЛПОНП посредством эндоцитоза, что приводило к пролонгированию нахождения триглицерид-богатых липопротеинов в крови. В свою очередь, длительная циркуляция триглицерид-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 6. 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 апоЕ в пределах нормы ($\chi^2=8,11$; $p=0,004$).

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; 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 триглицерид-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, в нашем случае влияние апоЕ на значения соотношения ХС-ЛПНП/апоВ ЛПНП, скорее всего, реализовывалось через регуляцию уровня триглицеридов.

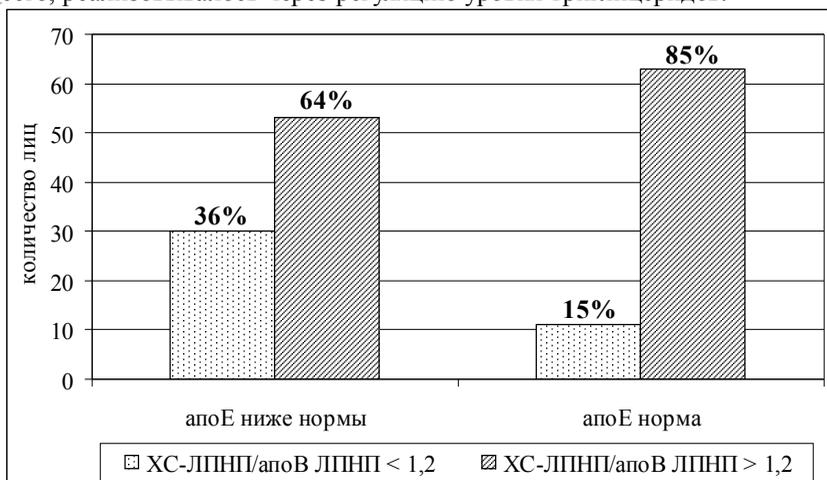


Рисунок 6 - Влияние содержания аполиipoproteина-Е на значения соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к аполиipoproteину-В, содержащемуся в липопротеинах низкой плотности, у мужчин с нормолипидемией (n=157).

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 апоЕ эта корреляция утрачивалась ($r_s = -0,10$; $p = 0,377$). Эти результаты указывают на то, что при низких уровнях апоЕ процесс образования ЛПНП из триглицерид-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, 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.

Диапазон варьирования значений атерогенного индекса (АТН index) у мужчин при нормолипидемии. Атерогенный индекс (АТН index) является комплексным показателем, отражающим баланс между атерогенными и антиатерогенными липидами. Этот индекс был предложен норвежскими учеными в 1990 году (Hostmark et al., 1990). В своих исследованиях они показали высокую дискриминирующую способность атерогенного индекса (АТН index) в отношении пациентов с наличием и отсутствием стенозов (Berg et al., 1994; Berg, 1996). В нашей стране атерогенный индекс (АТН index) практически не используется.

Значения атерогенного индекса (АТН index) у обследованных мужчин с нормолипидемией варьировали от 0,27 до 5,39 (Рисунок 7). При этом у подавляющего количества лиц (86%) значения атерогенного индекса (АТН index) не превышали величины 2,32.

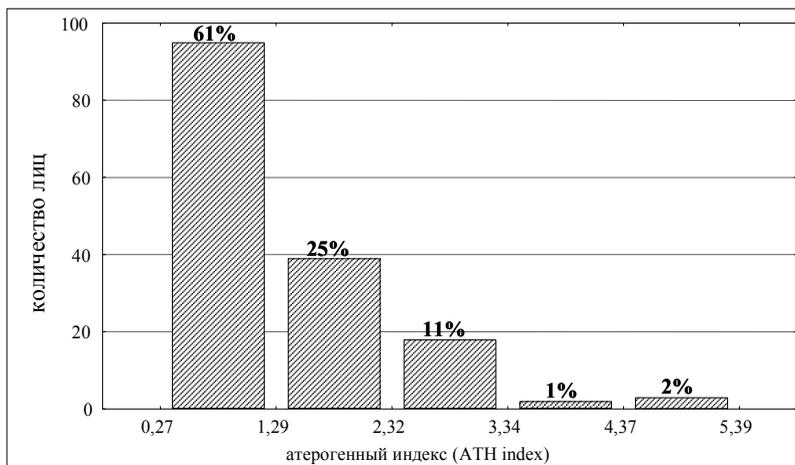


Рисунок 7 - Распределение значений атерогенного индекса (АТН index) у мужчин с нормолипидемией (n=157).

Поскольку в настоящее время для атерогенного индекса (АТН 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

24

лиц, у которых не только липиды, но и содержание апоА-I и апоВ варьировало в пределах нормальных значений. В результате было отобрано 89 человек, у которых значения всех показателей, используемых для расчета атерогенного индекса (АТН index), находились в пределах норматива. У этих лиц значения атерогенного индекса (АТН index) варьировали от 0,27 до 2,56 (Рисунок 8).

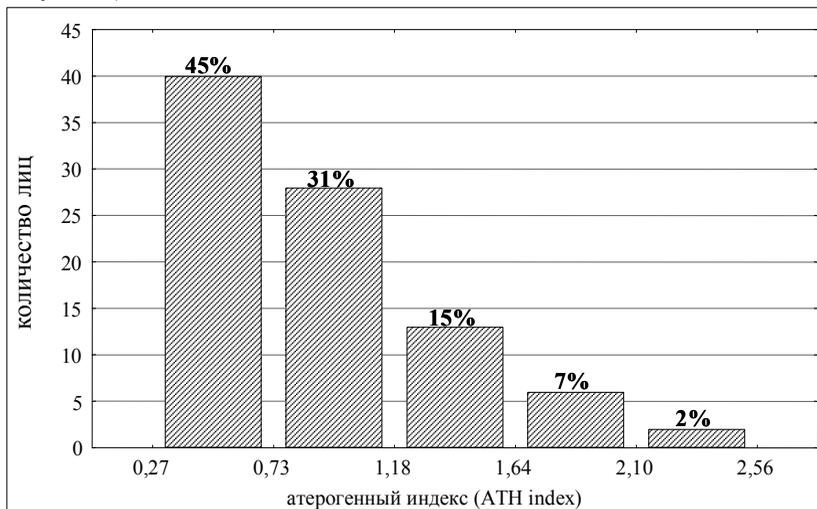


Рисунок 8 - Распределение значений атерогенного индекса (АТН index) у мужчин с нормолипидемией и оптимальными показателями содержания аполипопротеина-АI и аполипопротеина-В (n=89).

Таким образом, для обследованных мужчин с оптимальными значениями содержания липидов и аполипопротеинов верхним порогом референсного диапазона для атерогенного индекса (АТН index) является величина 2,60.

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

$$\text{АТН index} = ((\text{общий холестерин} - \text{ХС-ЛПВП}) * \text{апоВ}) / (\text{ХС-ЛПВП} * \text{апоА-I})$$

$$\text{АТН index} = ((5,2 \text{ ммоль/л} - 1,0 \text{ ммоль/л}) * 120 \text{ мг/дл}) / (1,0 \text{ ммоль/л} * 120 \text{ мг/дл}) = 4,2$$

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 только 12 человек имели значения атерогенного индекса (ATH index) в диапазоне от 2,6 до 4,2. При этом анализ индивидуальных данных показал, что у одного человека значение соотношения apoB/apoA-I составило 0,81, тогда как у остальных отмечали неблагоприятные значения (выше 0,9) 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.

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.

Частота встречаемости отклонений индексов липидного обмена от референсных значений в группах лиц с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Для оценки влияния повышенных уровней общего холестерина и триглицеридов на атерогенность липидного профиля крови проведен сравнительный анализ индексов, ассоциированных с увеличением риска атеросклероза. При гиперхолестеринемии закономерно более чем у половины лиц (у 56,4% и 51,3%) выявляли высокие уровни ХС-ЛПНП и ХС-неЛПВП (Таблица 4). При этом значения коэффициента атерогенности выше пороговых величин отмечали у 30,8% обследованных лиц. Иными словами, более чем у половины мужчин с гиперхолестеринемией повышение уровня общего холестерина не носило атерогенного характера. При гипертриглицеридемии отклонение показателей содержания ХС-ЛПНП и ХС-неЛПВП от референсных значений не наблюдали. Частота встречаемости лиц с высокими значениями коэффициента атерогенности при гипертриглицеридемии составила 9,5% и не отличалась от таковой при нормолипидемии.

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

Таблица 4 - 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)
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: Значимость различий рассчитана критерием χ^2 .

* – различия по сравнению с нормолипидемией значимы при $p < 0,05$;
 *** – при $p < 0,001$; ### – различия по сравнению с гиперхолестеринемией значимы при $p < 0,001$.

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%) и 8 (19,0%) мужчин с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией соответственно. В целом, у обследованных здоровых мужчин 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 у лиц с гиперхолестеринемией преимущественно отмечали повышение индексов, отражающих баланс между атерогенными и антиатерогенными фракциями липидов, тогда как у лиц с гипертриглицеридемией более часто выявляли отклонение от нормы индексов, характеризующих качественный состав липопротеинов.

Содержание аполипопротеина-Е в липопротеинах высокой плотности у мужчин. Наряду с общим уровнем апоЕ в плазме крови обследованных лиц, изучалось содержание апоЕ непосредственно во фракции ЛПВП. Считается, что изменение состава «динамических» апоЕ (апоС, апоЕ и др.) в липопротеинах играет ключевую роль в инициировании многих физиологически важных метаболических процессов (Blum et al., 1982; Gibson et al., 1983).

Содержание общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛПВП у обследованных мужчин варьировало в пределах нормальных значений (Таблица 5). Средний уровень апоЕ в плазме крови составил 2,42 (2,14; 3,34) мг/дл, варьируя в пределах от 1,38 до 4,38 мг/дл. При этом значения содержания апоЕ во фракции ЛПВП находились в сравнительно более узком диапазоне 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 апоЕ, связанного с ЛПВП (% апоЕ в ЛПВП). В среднем 63,0% (51,2%; 73,2%) апоЕ от общего количества апоЕ 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%.

Таблица 5 - 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

Согласно данным литературы, в составе ЛПВП у здорового человека при нормолипидемии находится около 60% апоЕ (Blum et al., 1980; Phillips et al., 1983; Fredenrich et al., 1997). В нашем исследовании показано, что у обследованных мужчин при низком содержании апоЕ в плазме крови доля апоЕ во фракции ЛПВП может составлять до 98%. Это может свидетельствовать о том, что при снижении содержания апоЕ в крови более приоритетным является сохранение относительно постоянного уровня апоЕ 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 уменьшения его количества во фракциях ЛПОНП и ЛППП, тогда как содержание апоЕ в составе ЛПВП практически не меняется (Творогова и др., 1998; Титов и др., 2006).

Корреляционный анализ выявил наличие значимой взаимосвязи значений процентного содержания апоЕ в ЛПВП с показателями уровней ХС-ЛПВП ($r_s=0,39$; $p=0,019$) и апоЕ ($r_s=-0,77$; $p<0,001$). С другими показателями липидного обмена значения процентного содержания апоЕ в ЛПВП не коррелировали. Наличие значимой положительной корреляции между показателями процентного содержания апоЕ в ЛПВП и уровня ХС-ЛПВП является вполне ожидаемым и объяснимым в отличие от обратной зависимости процентного содержания апоЕ 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 апоЕ между липопротеинами, обследуемые лица были поделены на 3 группы (тертили) (Таблица 6).

Таблица 6 - Сравнение абсолютного (мг/дл) и относительного (%) содержания апоЕ в липопротеинах высокой плотности в зависимости от общей концентрации апоЕ в плазме крови (Медиана, 25-й и 75-й процентиля)

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

Примечание: ¹ – значимость различий рассчитана критерием Крускала-Уоллиса.

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 апоЕ в плазме крови. Между тем, процентное содержание апоЕ в составе ЛПВП значимо различалось между тертилями, что указывает на влияние общей концентрации апоЕ в плазме крови на данный показатель. Наибольший процент апоЕ, связанного с ЛПВП, отмечали при низкой концентрации апоЕ в плазме крови (1-й тертиль). У лиц данного тертиля количество апоЕ в составе ЛПВП от общего уровня апоЕ в плазме крови в среднем составляло 76%, варьируя от 57 до 98%. По мере увеличения общего уровня апоЕ в плазме крови, относительное количество апоЕ, 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 апоЕ в плазме

крови. Таким образом, повышение общего содержания апоЕ в плазме крови сопровождалось более равномерным распределением апоЕ между отдельными классами липопротеинов.

Снижение процентного содержания апоЕ в составе ЛПВП без изменения общей концентрации апоЕ в крови наблюдается при некоторых сердечно-сосудистых патологиях (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). 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 апоЕ в крови не меняется (Blum et al., 1980; Annuzzi et al., 1989; Siest et al., 1995). Поэтому некоторые авторы предлагают рассматривать апоЕ в составе ЛПВП как резервуар для быстрого переноса апоЕ 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 апоЕ между фракциями липопротеинов. При уменьшении общего уровня апоЕ в крови наблюдается преимущественная локализация апоЕ в составе ЛПВП за счет его переноса с других липопротеинов. Это обеспечивает сохранение относительно постоянной концентрации апоЕ 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.

Сравнительный анализ состояния липидного обмена у здоровых лиц и пациентов с сенсоневральной тугоухостью. При сравнении показателей липидного обмена у пациентов с сенсоневральной тугоухостью и лиц контрольной группы не обнаружено значимых различий в содержании общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП (Таблица 7).

Хотя именно изменение этих показателей чаще всего наблюдают у лиц с нарушениями слуха (Suckfull, 2001; Cadoni et al., 2010; Oreskovic et al., 2011; Ciccone et al., 2012; Lee et al., 2015). Между тем, у пациентов с сенсоневральной тугоухостью по сравнению с лицами из контрольной группы значимо изменялось содержание транспортных аполипопротеинов. И, хотя средний уровень апоА-1 у них снижался на 26,8% ($p=0,031$), а среднее

содержание apoB увеличилось всего лишь на 23,6% ($p=0,048$), наиболее ярко эти изменения реализовались в увеличении значений соотношения apoB/apoA-I. Средние показатели соотношения apoB/apoA-I у пациентов с сенсоневральной тугоухостью превышали референсные значения и были в 2 раза выше, чем у лиц из контрольной группы. К настоящему моменту изменение аполипопротеинового профиля при сенсоневральной тугоухости практически не изучено. Имеется лишь единичное сообщение о повышении содержания apoB при внезапной сенсоневральной тугоухости (Weng et al., 2013). Соответственно, роль соотношения apoB/apoA-I как возможного маркера сенсоневральной тугоухости также не исследована.

Таблица 7 - Показатели липидного профиля крови у пациентов с сенсоневральной тугоухостью и лиц контрольной группы (Медиана, 25-й и 75-й процентиля)

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
apoA-I, мг/дл	164,0 (104,0; 193,0)	120,0 (83,0; 143,0)	0,031
apoB, мг/дл	89,0 (70,0; 100,0)	110,0 (80,0; 162,0)	0,048
apoB/apoA-I	0,49 (0,42; 0,82)	1,00 (0,63; 1,57)	0,009
apoE, мг/дл	2,65 (1,87; 2,99)	2,43 (1,65; 3,46)	0,930
ХС-ЛПНП/apoB 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: ¹ – значимость различий рассчитана критерием Манна-Уитни. СНТ – сенсоневральная тугоухость.

Кроме того, у пациентов с нарушением слуха по сравнению с лицами из контрольной группы отмечали значимое увеличение ($p=0,007$) значений атерогенного индекса плазмы (AIP). Однако наиболее существенное различие между сравниваемыми группами наблюдали по показателям атерогенного индекса (ATH index). 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)). В литературе не обнаружено сведений об определении значений атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index) у пациентов с сенсоневральной тугоухостью. Между тем, мы полагаем, что наблюдаемое

увеличение значений соотношения апоВ/апоА-I, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index) у пациентов с сенсоневральной тугоухостью, 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). 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 (Герасимова и др., 1980; Карпов, Дудко, 1998).

Бинарный логистический регрессионный анализ показал, что из трех расчетных показателей, значимо изменяющихся у обследованных лиц с нарушениями слуха, только высокие значения атерогенного индекса (ATH index) значимо связаны с повышенным риском развития сенсоневральной тугоухости (Таблица 8). При высоких значениях атерогенного индекса (ATH index) более чем в 4 раза увеличивается риск развития сенсоневральной тугоухости.

Таблица 8 - Результаты бинарного логистического регрессионного анализа оценки влияния высоких значений соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-АI, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index) на риск развития сенсоневральной тугоухости

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	<i>p</i> -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

Атерогенный индекс (АТН index) – комплексный показатель 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 (АТН 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, имеющих у пациентов сердечно-сосудистых факторов риска (Aimoni et al. 2010). Кроме того, определение атерогенного индекса (АТН 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, для оценки состояния липидного обмена у пациентов с сенсоневральной тугоухостью необходимо рассчитывать интегральные индексы, в первую очередь, такие как соотношение apoB/apoA-I, атерогенный индекс плазмы (AIP) и атерогенный индекс (АТН index), которые, как показало исследование, являются более информативными и могут указывать на скрытые нарушения в метаболизме липидов. Наибольшей прогностической значимостью в отношении риска развития сенсоневральной тугоухости обладает комплексный показатель – атерогенный индекс (АТН index). Значения атерогенного индекса (АТН index) позволяют выявлять нарушения липидного обмена на его начальных стадиях – когда общепринятые показатели еще находятся в норме. Вычисление значений атерогенного индекса (АТН 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 apoE 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 apoE 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 apoB/apoA-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-АI 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/ apoB ЛПНП).
4. Количественные и качественные изменения липидного профиля крови, наблюдаемые у мужчин с повышенными значениями соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-АI, происходят на фоне низкого содержания аполипопротеина-Е.
5. Соотношение холестерина липопротеинов низкой плотности к аполипопротеину-В (ХС-ЛПНП/apoB) 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 (АТН 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 (АТН index) не превышают величину 2,6, которую можно рассматривать как верхний порог референсного диапазона. При значениях атерогенного индекса (АТН 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-А1, атерогенный индекс (АТН 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 (А1Р) 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-А1, атерогенного индекса плазмы (АІР) и атерогенного индекса (АТН index), происходит без существенных изменений основных показателей липидного обмена. Наибольшей прогностической значимостью в отношении риска развития сенсоневральной тугоухости обладает комплексный показатель – атерогенный индекс (АТН 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Статьи в рецензируемых журналах,
соответствующих перечню ВАК РФ**

1. 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.

2. Бойко, С.Г. Роль полиморфизма «апопротеина Е» в развитии неврожденной сенсоневральной тугоухости / С.Г. Бойко, А.И. Козлов, **А.М. Канева**, Е.Д. Санина, Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко, Ю.К. Янов // Российская оториноларингология. – 2009. – Т. 39. № 2. – С. 9-13.
3. 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.
4. **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.
5. Бойко, С.Г. Аудиологические особенности и биологические маркеры риска развития сенсоневральной тугоухости у работников производств с высоким уровнем шума на рабочем месте / С.Г. Бойко, **А.М. Канева**, Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко, Ю.К. Янов // Российская оториноларингология. – 2010. – Т. 49. № 6. – С. 9-14.
6. **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.
7. **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.
8. Бойко, С.Г. Дислипидемия, аудиологические особенности и биологические маркеры процессов свободнорадикального окисления у пациентов с острой сенсоневральной тугоухостью / С.Г. Бойко, **А.М. Канева**, Н.Н. Потолицына, Н.А. Вахнина, В.Д. Шадрина, О.И. Паршукова, А.А. Панюков, О.В. Рябинина, Е.Р. Бойко, Ю.К. Янов // Российская оториноларингология. – 2011. – Т. 50. № 1. – С. 12-17.
9. **Канева, А.М.** Низкое содержание аполипопротеина-Е как фактор риска повышения соотношения аполипопротеин-В/аполипопротеин-АІ у здоровых мужчин с нормолипидемией / А.М. Канева, Н.Н. Потолицына, А.Ю. Людина, Н.Ж. Алисултанова, Е.Р. Бойко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. № 12. – С. 32-36.
10. **Канева, А.М.** Индексы липидного обмена как маркеры риска развития сенсоневральной тугоухости / А.М. Канева, С.Г. Бойко, Н.Н. Потолицына, О.Е. Кудрявых, А.М. Кудрявых, Е.Р. Бойко, Ю.К. Янов // Российская оториноларингология. – 2017. – Т. 87. № 2. – С. 48-54.
11. **Канева, А.М.** Индексы липидного обмена: информативность и клиническое значение при оценке атерогенности липидного профиля крови / А.М. Канева, Е.Р. Бойко // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17. № 1. – С. 41-50.

Статьи в иностранных журналах, индексирующихся в Web of Science

12. **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. – V. 12. – Article Number: 43. (IF 2,31).
13. **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. – V. 65. N 3. – P. 939-944. (IF 0,61).
14. **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. (IF 2,71).
15. **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. (IF 2,14).
16. **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. (IF 1,54).

Другие публикации в научных изданиях

17. **Канева, А.М.** Роль аполипопротеина-Е в развитии гипертриглицеридемии у жителей европейского Севера / А.М. Канева, Е.Р. Бойко, Н.Н. Потолицына // Тезисы докладов VIII Молодежной научной конференции Института физиологии Коми НЦ УрО РАН: «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике». – Сыктывкар: ИФ Коми НЦ УрО РАН, 2009. – С. 77-80.
18. **Канева, А.М.** Полиморфизм гена аполипопротеина-Е и показатели сывороточных липидов у жителей европейского Севера / А.М. Канева // Материалы IX Всероссийской молодежной научной конференции Института физиологии Коми НЦ УрО РАН: «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике». – Сыктывкар: ИФ Коми НЦ УрО РАН, 2010. – С. 60-63.
19. **Канева, А.М.** Особенности липидного профиля крови у лиц, подвергающихся воздействию производственного шума / А.М. Канева // Материалы X Всероссийской молодежной научной конференции Института физиологии Коми НЦ УрО РАН: «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике». – Сыктывкар: ИФ Коми НЦ УрО РАН, 2011. – С. 95-98.

20. Канева, А.М. Содержание аполипопротеина-Е в липопротеинах высокой плотности плазмы крови человека / А.М. Канева // Материалы XI Всероссийской молодежной научной конференции Института физиологии Коми НЦ УрО РАН: «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике». – Сыктывкар: ИФ Коми НЦ УрО РАН, 2012. – С. 94-97.

21. Канева, А.М. Содержание аполипопротеина-Е в липопротеинах разной плотности у жителей европейского Севера / А.М. Канева, Н.Н. Поголицына, Е.Р. Бойко; отв. ред. Е.Р. Бойко // Адаптация человека к экологическим и социальным условиям Севера. – Сыктывкар: УрО РАН, 2012. – С. 133-138.

22. Канева, А.М. Физиологическая и клиническая значимость биохимических индексов в оценке состояния липидного обмена / А.М. Канева; под ред. Д. А. Димитриева, Е. В. Саперовой // Материалы Всероссийской научной конференции с заочным участием, посвященной 85-летию факультета естественнонаучного образования Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. – Чебоксары: Чуваш. гос. пед. ун-т, 2016. – С. 115-118.

23. Канева, А.М. Атерогенный индекс (АТН index) – комплексный показатель липидного обмена / А.М. Канева // Новая наука: от идеи к результату. – 2016. – N 10-2. – С. 27-29.

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

Подписано в печать 08.06.2017
Компьютерный набор. Гарнитура Times New Roman. Формат 60x90^{1/16}.
Бум. IQ allground. Отпечатано на ризографе. Усл. печ. л. 2.0.
Тираж 100. Заказ 141.

Информационно-издательский отдел
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения
Российской академии наук
Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, 167982,
г. Сыктывкар, ул.Первомайская, д.50