

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.15372/ATER20180301

АТЕРОГЕННАЯ НОРМОЛИПИДЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ:
ОСОБЕННОСТИ СУБФРАКЦИОННОГО СПЕКТРА
АПО-В-СОДЕРЖАЩИХ ЛИПОПРОТЕИНОВ

И.Н. Озерова, В.А. Метельская, Н.Е. Гаврилова

*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Минздрава России
101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3*

Лipoproteины низких плотностей (апо-В-содержащие лipoproteины) гетерогенны и обладают разной атерогенностью. **Цель исследования:** провести анализ субфракционного распределения апо-В-содержащих лipoproteинов у пациентов с коронарным атеросклерозом при нормолипидемии. **Материал и методы:** В исследование включены мужчины 30–80 лет с коронарным атеросклерозом, диагностированным коронароангиографией. Субфракционный спектр апо-В-содержащих лipoproteинов сыворотки крови определяли с помощью Липопринт-системы (Quantimetrix Lipoprint System, США). **Результаты.** Среди включенных в исследование больных выделены пациенты с нормолипидемией (уровень ХС $\leq 5,0$ ммоль/л и ТГ $\leq 1,7$ ммоль/л) и ХС ЛПНП равен или ниже 2,5 ммоль/л. Пациенты были разделены на две группы по относительному содержанию мелких плотных частиц ЛПНП (ЛПНП 3–4): группа 1 ($n = 16$) – мелкие плотные частицы ЛПНП отсутствовали в субфракционном спектре лipoproteинов, группа 2 ($n = 22$) – эти субфракции присутствовали в спектре. Пациенты обеих групп не различались по уровням общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и апо-А1, а концентрация апо-В и величина отношения апо-В/апо-А1 оказались выше во 2-й группе. У пациентов группы 2 обнаружены более низкие доли лipoproteинов промежуточной плотности – ЛППП В и ЛППП А и более высокие доли ЛПНП 2. При этом концентрация ХС в субфракции ЛПНП 2 оказалась выше, а концентрация ХС в ЛППП В и ЛППП А ниже. Такой спектр лipoproteинов со сдвигом в сторону мелких плотных частиц ЛПНП был ассоциирован с меньшим средним размером ЛПНП частиц ($270,7 \pm 1,3 \text{ \AA}$) по сравнению с теми, у кого мелкие плотные ЛПНП отсутствовали ($273,8 \pm 0,8 \text{ \AA}$). **Заключение.** У пациентов с коронарным атеросклерозом несмотря на нормолипидемию обнаружено два типа субфракционного распределения апо-В-содержащих лipoproteинов. Наличие мелких плотных ЛПНП наряду со сниженным размером частиц ЛПНП свидетельствует, по-видимому, о более высоком атерогенном потенциале.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, нормолипидемия, субфракционный спектр, ЛПНП Липопринт-система.

Одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, считают гиперхолестеринемию, обусловленную в основном повышенным уровнем холестерина (ХС) лipoproteинов низкой плотности (ЛПНП) [1, 2]. Вместе с тем коронарная болезнь сердца (КБС) становится все более распространенной среди лиц с нормальным или даже сниженным значением этого показате-

ля, что во многом объясняется возросшей приверженностью к здоровому образу жизни и широким применением медикаментозной терапии [3]. Согласно данным литературы, около половины сердечно-сосудистых событий происходит среди пациентов с умеренным или низким уровнем общего ХС и ХС ЛПНП, а остаточный риск их развития сохраняется почти у 70 % пациентов даже при терапии статинами [4]. Очевидно, по-

Озерова Ирина Николаевна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, e-mail: iozerova@gnicpm.ru

Метельская Виктория Алексеевна – д-р биол. наук, проф., рук. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Гаврилова Наталья Евгеньевна – д-р мед. наук, главный врач, старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, e-mail: ngavrilova@gnicpm.ru

вышенный кардиоваскулярный риск, обусловленный нарушениями в системе липопротеинов, не всегда связан только с высоким уровнем ХС ЛПНП; при нормохолестеринемии обнаруживаются отклонения в других метаболических путях и процессах, которые вовлечены в формирование проатерогенного липидного профиля [5].

Липопротеины низких плотностей (апо-В-содержащие липопротеины) состоят из нескольких популяций частиц, различающихся по размеру, плотности, электрическому заряду, химическому составу и атерогенности [6]. Разделение фракций ЛПНП и их количественное определение методом электрофореза в полиакриламидном геле, используя Липопринт-систему (Quantimetrix Lipoprint System, США), позволило выделить неатерогенный и атерогенный липопротеиновые профили [7]. Неатерогенный липопротеиновый профиль (тип А) характеризуется основным пиком больших по размеру частиц ЛПНП, а атерогенный (тип В) — преобладанием крупных липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и присутствием даже в низких концентрациях мелких плотных субфракций ЛПНП [8].

Накоплены убедительные данные о том, что нарушения в системе транспорта липидов в значительной мере определяются проатерогенными изменениями субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей, а именно: увеличением числа частиц крупных ЛПОНП и ЛППП, мелких плотных ЛПНП, что сопряжено с уменьшением среднего размера частиц ЛПНП [9–11]. При одном и том же уровне ХС ЛПНП содержание мелких плотных частиц ЛПНП у разных людей может варьировать, соответственно, они могут различаться по уровню сердечно-сосудистого риска [12].

Мелкие плотные частицы ЛПНП более атерогенны, что связано с их сниженным сродством к ЛПНП-рецепторам печени и внепеченочных тканей; это приводит к пролонгированному присутствию их в крови, повышенной подверженности к химической модификации, в частности, к окислению. Атерогенные субфракции липопротеинов даже в очень низких концентрациях могут повреждать целостность сосудистой стенки и приводить к эндотелиальной дисфункции с формированием атеросклеротического поражения. Наличие мелких плотных частиц ЛПНП сопряжено с повышенным риском развития КБС [8, 9, 13–15].

При разных формах дислипидемии обнаружены и охарактеризованы различные фенотипы субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов: неатерогенная нормолипидемия, ате-

рогенная нормолипидемия, неатерогенная гиперлипидемия и атерогенная гиперлипидемия [16]. Можно предположить, что атерогенный потенциал крови связан с гетерогенностью субфракционного спектра апо В-содержащих липопротеинов, несмотря на нормальный или даже сниженный уровень ХС ЛПНП у части больных с коронарным атеросклерозом, а показатели субфракционного спектра могут служить маркерами соответствующих нарушений.

Цель исследования — провести анализ субфракционного распределения апо В-содержащих липопротеинов у пациентов с коронарным атеросклерозом при нормолипидемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты, поступившие на обследование и лечение в ФГБУ «ГНИЦПМ» в 2012–2015 гг. ($n = 177$). По показаниям им выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ), которую проводили по методике Judkins с использованием, как правило, трансфеморального доступа в условиях рентгеноперационной с помощью ангиографической установки «Philips Integrity Allura» и компьютерной программы установки «General Electric Innova 4100».

Все пациенты в течение шести месяцев до начала исследования принимали разные препараты статинов: аторвастатин (10–40 мг в день), симвастатин (20–40 мг/день) или розувастатин (10–40 мг/день).

Критериями исключения явились: перенесенное менее шести месяцев назад острое клиническое осложнение атеросклероза, любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III стадии и более (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет II типа в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина $> 7,5$ %), фракция выброса левого желудочка < 40 %, онкологические заболевания; заболевания системы крови, в том числе тромбоцитопатии и коагулопатии, заболевания иммунной системы, беременность и период лактации.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (№ 07/05-12). У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Кровь забирали из локтевой вены утром натощак после 12–14 часов голодания. В сыворотке крови определяли концентрацию общего ХС, триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высо-

кой плотности (ЛПВП) (после осаждения липопротеинов низких плотностей фосфоровольфрамом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы «Human» (Германия) на автоанализаторе «Konelab 20i» (Финляндия). Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Концентрацию основных белков ЛПНП и ЛПВП – апо В и апо АI – определяли с помощью диагностических наборов «DiaSys» на автоанализаторе «Sapphire-400» (Япония). Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Sapphire-400» (Япония) с помощью ферментных наборов фирмы Diasys. Концентрацию инсулина измеряли иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированном иммунохимическом анализаторе «ARCHITECT i2000sr» (США). Инсулинорезистентность оценивали методом расчета индекса НОМА-IR (Homeostatic Model Assessment) по данным измерения концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак: [Концентрация глюкозы в крови натощак, ммоль/л] × [Концентрация инсулина в крови натощак, мкЕд/мл]/22,5. Уровень высокочувствительного С реактивного белка (вЧСРБ) определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием карбоксилированных полистироловых частиц на биохимическом анализаторе «Sapphire-400» (Япония).

Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов сыворотки крови определяли с помощью нативного электрофореза в готовых стеклянных трубочках с 3%-м полиакриламидным гелем, используя «Липопринт-ЛПНП-систему» (Quantimetrix Lipoprint LDL System, США) согласно инструкции производителя. Метод позволяет разделить подфракции липопротеинов в зависимости от их размера и электрического заряда: ЛПОНП, ЛППП (субфракции С, В, А), ЛПНП (ЛПНП 1 и ЛПНП 2) и мелкие плотные ЛПНП (ЛПНП 3–5) [7]. Результаты представлены как площадь под кривой каждой подфракции липопротеинов от общей площади в процентах (процентное содержание – доля) и концентрации ХС в каждой субфракции.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 7.0. Полученные результаты представлены как среднее арифметическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD) либо как медиана (Me) и границы межквартильного распределения. Для сравнения параметров между группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди включенных в исследование больных КБС – мужчин 30–80 лет (средний возраст $61 \pm 9,0$ лет) – выделены пациенты ($n = 38$) с нормолипидемией (уровень ХС $\leq 5,0$ ммоль/л, ТГ $\leq 1,7$ ммоль/л и ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л). Обращало на себя внимание, что у части больных в субфракционном липопротеиновом спектре практически отсутствовали мелкие плотные частицы ЛПНП, тогда как у других они обнаруживались, при этом их относительное содержание в сыворотке крови колебалось от 0,2 до 2,6 %. В связи с этим больные были разделены на две группы в зависимости от относительного содержания мелких плотных частиц ЛПНП в субфракционном спектре липопротеинов: группа 1 ($n = 16$) – таковые отсутствовали, группа 2 ($n = 22$) – таковые присутствовали.

Согласно полученным результатам, пациенты обеих групп не различались по возрасту, индексу массы тела, окружности талии, показателям систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений. Более того, пациенты обеих групп имели одинаковые показатели углеводного обмена (концентрация глюкозы, инсулина, индекс НОМА-IR), а также концентрации вЧСРБ, которые были в пределах нормальных значений (табл. 1).

Не выявлено различий между группами и по уровню общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП (и апо-АI). Вместе с тем концентрация основного белкового компонента липопротеинов низких плотностей апо-В и величина отношения апо-В/апо-АI оказались выше у больных, в спектре которых присутствуют мелкие плотные ЛПНП (группа 2).

У больных 2-й группы обнаружены более низкие доли ЛППП В и ЛППП А и более высокие доли ЛПНП 2 (табл. 2), чем у пациентов 1-й группы, эти различия ассоциировались с более низкой концентрацией ХС, входящего в состав ЛППП В и более высокой концентрацией ХС в составе ЛНП 2, а также меньшим средним размером частиц ЛПНП. Иными словами, у лиц 2-й группы (см. табл. 2), несмотря на нормальный липидный профиль, субфракционный спектр апо-В-содержащих липопротеинов характеризуется накоплением мелких плотных высокоатерогенных частиц ЛПНП. На рисунке в качестве примера представлены липидограммы пациентов с нормолипидемией и одинаковой степенью коронарного атеросклероза (86 и 88 баллов по шкале Gensini).

Таблица 1

Антропометрические и биохимические показатели больных коронарной болезнью сердца при нормолипидемии ($M \pm SD$)

| Показатель | Группа 1 (n = 16) | Группа 2 (n = 22) | p_{1-2} |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| Антропометрические данные | | | |
| Возраст, лет | 65,9 ± 12,2 | 62,4 ± 7,7 | 0,1137 |
| ИМТ, кг/м ² | 27,3 ± 4,2 | 29,4 ± 5,2 | 0,2364 |
| ОТ, см | 101 ± 7,9 | 101 ± 10,8 | 0,6713 |
| САД, мм рт. ст. | 131 ± 12,2 | 123 ± 12,9 | 0,1647 |
| ДАД, мм рт. ст. | 80 ± 6,3 | 78 ± 8,1 | 0,4509 |
| ЧСС, уд/мин | 64 ± 8,1 | 66 ± 7,7 | 0,5347 |
| Показатели сыворотки крови | | | |
| ХС, ммоль/л | 3,5 ± 0,4 | 3,7 ± 0,4 | 0,1692 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 2,0 ± 0,3 | 2,1 ± 0,3 | 0,3751 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 0,9 ± 0,2 | 1,0 ± 0,3 | 0,8592 |
| ТГ, ммоль/л | 1,1 ± 0,3 | 1,2 ± 0,3 | 0,5643 |
| Апо-А1, мг/дл | 144 ± 15,5 | 152 ± 24,6 | 0,3342 |
| Апо-В, мг/дл | 61 ± 11,9 | 76 ± 14,6 | 0,0010 |
| Апо-В/апо-А1 | 0,42 ± 0,08 | 0,50 ± 0,09 | 0,0092 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,4 ± 0,8 | 5,4 ± 0,5 | 0,7117 |
| Инсулин, мкМЕ/мл* | 6,4 (4,7–12,2) | 9,6 (7,4–18,6) | 0,1882 |
| НОМА-IR* | 1,6 (1,0–3,4) | 2,4 (1,8–5,0) | 0,2254 |
| вСРБ, мг/л* | 2,8 (1,3–4,8) | 1,9 (1,0–3,5) | 0,5666 |

Примечание. p – достоверность различий между группами согласно критерию Манна – Уитни; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно; ЧСС – частота сердечных сокращений; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

* Данные представлены как Ме (25 %, 75 %).

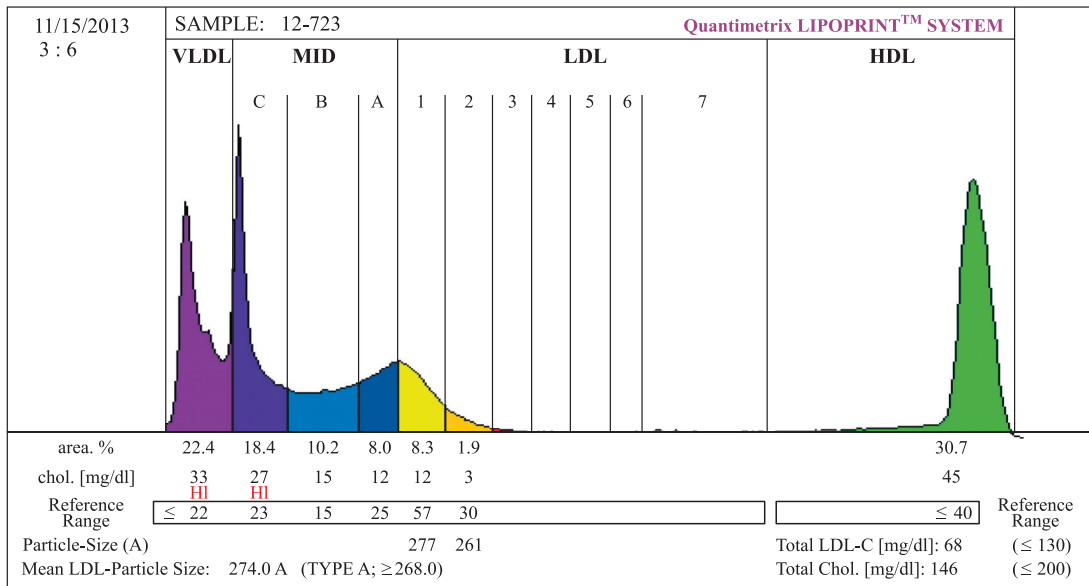
Таблица 2

Субфракционный спектр апо-В-содержащих липопротеинов больных коронарной болезнью сердца при нормолипидемии в зависимости от относительного содержания мелких плотных частиц ЛПНП ($M \pm SD$)

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | p_{1-2} |
|------------------------------------|-------------|-------------|-----------|
| Доля субфракций липопротеинов, % | | | |
| ЛПОНП | 19,5 ± 2,9 | 20,4 ± 2,9 | 0,4598 |
| ЛППП С | 12,5 ± 3,8 | 11,3 ± 3,7 | 0,4509 |
| ЛППП В | 8,5 ± 1,0 | 7,0 ± 1,2 | 0,0003 |
| ЛППП А | 9,6 ± 2,5 | 7,9 ± 1,7 | 0,0358 |
| ЛПНП 1 | 16,6 ± 3,7 | 16,6 ± 2,5 | 0,8708 |
| ЛПНП 2 | 4,3 ± 1,6 | 7,0 ± 2,0 | 0,0000 |
| ЛПНП 3 | 0 | 1,3 ± 0,5 | 0,0000 |
| ЛПНП 4 | 0 | 0,2 ± 0,2 | 0,0310 |
| ХС субфракций липопротеинов, мг/дл | | | |
| ЛПОНП | 26,2 ± 5,6 | 29,0 ± 5,1 | 0,1242 |
| ЛППП С | 17,0 ± 6,3 | 15,9 ± 4,6 | 0,7675 |
| ЛППП В | 11,4 ± 1,9 | 9,9 ± 1,1 | 0,0115 |
| ЛППП А | 12,8 ± 3,7 | 11,6 ± 3,3 | 0,3220 |
| ЛПНП 1 | 22,6 ± 6,5 | 24,6 ± 6,7 | 0,3672 |
| ЛПНП 2 | 5,8 ± 2,3 | 10,9 ± 4,1 | 0,0000 |
| ЛПНП 3 | 0 | 1,9 ± 1,2 | 0,0000 |
| ЛПНП 4 | 0 | 0,09 ± 0,3 | 0,0496 |
| Размер частиц ЛПНП, Å | 273,8 ± 0,9 | 270,9 ± 1,3 | 0,0000 |

Примечание. p – достоверность различий между группами согласно критерию Манна – Уитни.

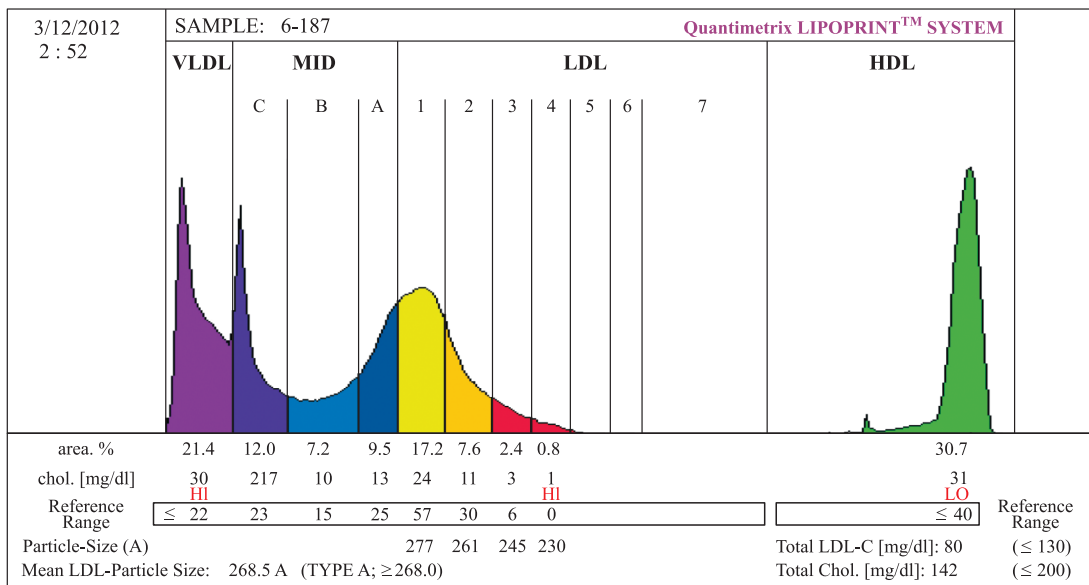
A



*Reference ranges derived from 125 serum samples that met the NCEP A TPIII guidelines for desirable lipid status

**LDL-C is comprised of the sum of cholesterol in Mid bands C through A as well as all the subfractions

B



*Reference ranges derived from 125 serum samples that met the NCEP A TPIII guidelines for desirable lipid status

**LDL-C is comprised of the sum of cholesterol in Mid bands C through A as well as all the subfractions

Липидограммы пациентов с нормолипидемией.

a – неатерогенная нормолипидемия: ХС = 3,8 ммоль/л; ХС ЛПНП = 2,4 ммоль/л; ХС ЛПВП = 1,06 ммоль/л; ТГ = 0,84 ммоль/л; мелкие плотные ЛПНП в субфракционном спектре апо-В-содержащих липопротеинов низких плотностей отсутствуют; *b* – атерогенная нормолипидемия: ХС = 3,7 ммоль/л; ХС ЛПНП = 2,3 ммоль/л; ХС ЛПВП = 1,0 ммоль/л; ТГ = 1,5 ммоль/л; мелкие плотные ЛПНП присутствуют

ОБСУЖДЕНИЕ

ССЗ, в основе которых лежит атеросклероз, развиваются и среди пациентов с умеренным или даже сниженным уровнем ХС ЛПНП [1–3]. Поскольку ЛПНП представляют собой гетерогенную

популяцию частиц, обладающих разным атерогенным потенциалом, представлялось целесообразным выяснить, имеется ли специфика субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов у больных КБС при нормальном уровне липидов плазмы крови.

Оказалось, что у 21,5 % включенных в исследование пациентов липидный профиль был нормальным. Согласно полученным в настоящей работе данным, пациенты, у которых в липопротеиновом спектре обнаружены мелкие плотные частицы ЛПНП несмотря на одинаковые уровни липидных параметров, имели более высокие концентрации апо-В и отношение апо-В/апо-АI по сравнению с больными, у которых мелкие плотные ЛПНП в спектре отсутствовали. Поскольку известно, что в одной частице ЛПНП содержится только одна молекула апо-В, по уровню апо-В можно косвенно оценить концентрацию ЛПНП частиц [17, 18]. В таком случае при одном и том же уровне ХС ЛПНП более высокое содержание этого белка в плазме крови свидетельствует о большей концентрации частиц ЛПНП, а также о том, что на одну частицу приходится меньше ХС, т.е. частицы ЛПНП у таких больных характеризуются меньшим размером. Действительно, при расчете рангового коэффициента корреляции Спирмана нами была обнаружена положительная связь между апо-В и концентрацией ХС в субфракциях ЛПОНП ($r = 0,524$; $p < 0,0008$), ЛПНП 2 ($r = 0,572$; $p < 0,0002$), ЛПНП 3 ($r = 0,451$; $p < 0,005$) и отрицательная связь со средним размером ЛПНП частиц ($r = -0,549$; $p < 0,0004$), что свидетельствует о большем числе атерогенных частиц, включая и мелкие плотные частицы ЛПНП у больных группы 2. Наряду с этим обнаружена отрицательная корреляционная связь между ЛПНП 3 и ЛПНП В ($r = -0,402$; $p = 0,0124$) и размером ЛПНП частиц ($r = -0,907$; $p = 0,0001$) и положительная связь между ЛПНП 3 и ЛПНП 2 ($r = 0,628$; $p = 0,0001$), что свидетельствует о сдвиге липопротеинового спектра в сторону мелких плотных частиц.

Таким образом, нами обнаружены особенности субфракционного распределения липопротеинов низких плотностей у больных с коронарным атеросклерозом при нормолипидемии, а именно: присутствие мелких плотных частиц ЛПНП и меньший средний размер всех апо-В-содержащих липопротеинов. Эти данные позволяют классифицировать такие отклонения, как атерогенную нормолипидемию, отражающую, по-видимому, повышенный атерогенный потенциал по сравнению с теми, у кого мелкие плотные ЛПНП отсутствуют [16]. В пользу такого заключения свидетельствуют и данные исследования [19], в котором у пациентов, принимающих статины, при достижении нормальных липидных уровней в спектре оставались атерогенные липопротеины (атерогенная нормолипидемия) и сохранялся высокий риск сердечно-сосудистых событий. В опытах *in vitro* на клеточной модели показано, что наличие мелких плотных частиц ЛПНП в сыво-

ротке сопряжено с накоплением холестерина макрофагами, которое не зависит от других липидных показателей [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов представляет собой новый диагностический подход с более глубоким анализом липопротеиновых параметров, чем рутинный анализ плазменных ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, и более точной оценкой атерогенности системы транспорта липидов. Представляется важным идентифицировать и обследовать таких пациентов, дать рекомендации по здоровому образу жизни, по фармакотерапии и контролировать их липидный профиль, включая субфракционный липопротеиновый спектр.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Hirayama S., Miida T.** Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease // *Clin. Chim. Acta.* 2012. Vol. 24, N 414. P. 215–224. DOI:10.1016/j.cca.2012.09.010.
2. **Mora S., Caulfield M.P., Wohlgenuth J. et al.** Atherogenic Lipoprotein Subfractions Determined by Ion Mobility and First Cardiovascular Events After Random Allocation to High-Intensity Statin or Placebo: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) Trial // *Circulation.* 2015. Vol. 132, N 23. P. 2220–2229. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016857.
3. **Lawler P.R., Akinkuolie A.O., Chu A.Y. et al.** Atherogenic Lipoprotein Determinants of Cardiovascular Disease and Residual Risk Among Individuals With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6, N 7. P. e005549. DOI: 10.1161/JAHA.117.005549.
4. **Dallmeier D., Koenig W.** Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA₂) and lipoprotein(a) (Lp(a)) // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 28, N 3. P. 281–294. DOI: 10.1016/j.beem.2014.01.003.
5. **Sniderman A.D., Williams K., Contois J.H. et al.** A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk // *Circ. Cardiovasc. Outcomes.* 2011. N 4. P. 337–345.
6. **Berneis K.K., Krauss R.M.** Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity // *J. Lipid Res.* 2002. Vol. 43, N 9. P. 1363–1379. DOI: 10.1194/jlr.R200004-JLR200September 2002.
7. **Hoefner D.M., Hodel S.D., O'Brein J.F. et al.** Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System // *Clin. Chem.* 2001. Vol. 47, N 2. P. 266–274.

8. **Carmena R., Duriez P., Fruchart J.C.** Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis // *Circulation*. 2004. Vol.109. P. III-2–III-7. DOI: org/10.1161/01.CIR.0000131511.50734.44.
9. **Diffenderfer M.R., Schaefer E.J.** The composition and metabolism of large and small LDL // *Curr. Opin. Lipidol.* 2014. Vol. 25, N 3. P. 221–226. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000067.
10. **Srisawasdi P., Vanavan S., Rochanawutanon M. et al.** Heterogeneous properties of intermediate- and low-density lipoprotein subpopulations // *Clin. Biochem.* 2013. Vol. 46, N 15. P. 1509–1515. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.021.
11. **Varbo A., Benn M., Nordestgaard B.G.** Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment // *Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 141, N 3. P. 358–367. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.008.
12. **El Harchaoui K., van der Steeg W.A., Stroes E.S. et al.** Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49, N 5. P. 547–553. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.09.043.
13. **Рагино Ю.И.** Мелкие плотные субфракции липопротеинов низкой плотности и атерогенез // *Рос. кардиол. журн.* 2004. № 4. С. 84–90.
14. **Озерова И.Н., Перова Н.В., Метельская В.А. и др.** Субфракционный спектр липопротеинов низких плотностей при разной степени стенозов коронарных артерий // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013. № 4. С. 16–20.
15. **Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др.** Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами // *Кардиол. вестн.* 2014. Т. 9, № 1. С. 68–76.
16. **Oravec S., Dukat A., Gavornik P. et al.** Atherogenic versus non-atherogenic lipoprotein profiles in healthy individuals. is there a need to change our approach to diagnosing dyslipidemia? // *Curr. Med. Chem.* 2014. Vol. 21, N 25. P. 2892–2901. DOI: 10.2174/0929867321666140303153048.
17. **Superko H.R.** Advanced lipoprotein testing and subfractionation are clinically useful // *Circulation*. 2009. Vol. 119, N 17. P. 2383–2395. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.809582.
18. **Davidson M.H.** Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated? // *Clin. Cardiol.* 2009. Vol.32, N 9. P. 482–486. DOI:10.1002/clc.20559.
20. **Kucera M., Oravec S., Hirnerova E. et al.** Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subpopulations and comparison between indicators of plasma atherogenicity: a pilot study // *Angiology*. 2014. Vol. 65, N 9. P. 794–799. DOI: 10.1177/0003319713507476.
21. **Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Вихрова Е.Б. и др.** Наличие мелких плотных липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови человека вызывает накопление холестерина моноцитоподобными клетками линии THP-1 // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018. Т. 30, № 1. С. 38–46.

ATHEROGENIC NORMOLIPIDEMIA IN MEN WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS: SOME PECULIARITIES OF SUBFRACTIONAL DISTRIBUTION OF APO B-CONTAINING LIPOPROTEINS

I.N. Ozerova, V.A. Metelskaya, N.E. Gavriloa

*National Medical Research Center for Preventive Medicine of Minzdrav of Russia
101990, Moscow, Petroverigskiy lane, 10, str., 3*

Background: Plasma apo B-containing lipoproteins of low densities represent a heterogeneous population of particles varying by physicochemical composition, functional activity, and atherogenicity. **Aim:** To study some peculiarities in low density lipoproteins subfractional distribution in men with coronary atherosclerosis at normolipidemia. **Material and methods:** Patients with angiographically documented coronary atherosclerosis were included into the study ($n = 177$; mean age 62.5 ± 9.3 yrs). Lipoprotein subfractional distribution was analyzed using Lipoprint LDL System (Quantimetrix, USA). **Results:** Out the total cohort normolipidemic patients (total C < 5,0 mmol/l, TG < 1.7 mmol/l, LDL-C < 2.5 mmol/l) with coronary atherosclerosis were selected and thereafter were split into those without small dense LDL (sdLDL) – group 1, $n = 16$, and and group 2 with presence of sdLDL ($n = 22$). Patients from group 2 had lower portion of IDLB: 7.0 ± 1.2 vs 8.5 ± 1.0 %, IDLA: 7.9 ± 1.7 vs 9.6 ± 2.5 %, and higher LDL2 portion: 7.0 ± 2.0 vs 4.3 ± 1.6 %. In group 2 C level in LDL2 was higher than in group 1 while in IDL B it appeared to be lower. Mean LDL particles size in group 2 was lower as well: 270.7 ± 1.3 и 273.8 ± 0.8 Å. **Conclusion.** In men with coronary atherosclerosis at normolipidemia two different patterns of subfractional distribution of apo B-containing lipoproteins were detected. Presence of sd LDL associated with decreased LDL size could be regarded as more atherogenic profile even at normal lipid levels.

Keywords: coronary atherosclerosis, normolipidemia, subfractional profile, Lipoprint LDL system.

*Статья поступила 13 июля 2018 г.,
принята в печать 20 сентября 2018 г.*