

Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при приеме статинов у пациентов с коронарным атеросклерозом

Ирина Николаевна Озерова*, Виктория Алексеевна Метельская,
Наталья Евгеньевна Гаврилова

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Изучить, имеются ли различия в субфракционном распределении апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы. В исследование включено 133 пациента 33-85 лет с коронарным атеросклерозом, подтвержденным методом коронароангиографии: 97 мужчин (средний возраст $61 \pm 9,0$ лет) и 36 женщин в постменопаузе (средний возраст $65 \pm 9,3$ лет). Пациенты в течение 6 мес до начала исследования принимали разные препараты статинов: аторвастатин (10-40 мг/д), симвастатин (20-40 мг/д), розувастатин (10-40 мг/д) и правастатин (20 мг/д). Субфракционный спектр липопротеинов сыворотки крови определяли, используя систему электрофореза в 3% полиакриламидном геле.

Результаты. При достижении целевого уровня ХС ЛПНП ($< 2,5$ ммоль/л) у мужчин по сравнению с теми, у кого уровень ХС ЛПНП оставался выше, выявлены более низкие липид-белковые показатели, а также более низкие доли частиц апо В-содержащих липопротеинов: ЛПНП 2 ($7,3 \pm 3,4$ и $9,9 \pm 3,9\%$, $p < 0,01$); мелких ЛПНП 3 ($1,3 \pm 1,2$ и $2,2 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$) и ЛПНП 4 ($0,2 \pm 0,2$ и $0,3 \pm 0,5\%$, $p < 0,05$); сниженной оказалась и концентрация ХС в этих липопротеинах. Эти отличия были ассоциированы с большим средним размером частиц ЛПНП ($270,8 \pm 3,0$ и $268,8 \pm 3,9$ Å, $p < 0,01$). В совокупности эти данные свидетельствуют о менее атерогенном профиле ЛПНП у мужчин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП. У женщин, несмотря на достижение целевых значений уровня ХС ЛПНП, сохранялись повышенная концентрация апо В и апо В/АI без значимых изменений в относительном содержании мелких плотных частиц и содержания ХС в них, а также в среднем размере ЛПНП частиц.

Заключение. При терапии статинами пациентов с коронарным атеросклерозом положительные сдвиги в субфракционном спектре апо В-содержащих липопротеинов, концентрации ХС в субфракциях ЛПНП, сопряженные с увеличением среднего размера частиц, были обнаружены только у мужчин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, статины, субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов, электрофорез в полиакриламидном геле.

Для цитирования: Озерова И.Н., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е. Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при приеме статинов у пациентов с коронарным атеросклерозом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):794-799. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-794-799

Subfraction Distribution of apo B-Containing Lipoproteins Depending on the Achievement of the Target Level of Low Density Lipoproteins under Statins Therapy in Patients with Coronary Atherosclerosis

Irina N. Ozerova*, Victoria A. Metelskaya, Natalia E. Gavrilova

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To reveal whether there are differences in subfractional distribution of apo B-containing lipoproteins in men and women with coronary atherosclerosis treated with statins depending on low density lipoprotein (LDL) cholesterol level.

Material and methods. Patients aged 33-85 years with angiography documented coronary atherosclerosis were included into the study ($n=133$): 97 men (mean age 61 ± 9.0 years) and 36 postmenopausal women (mean age 65 ± 9.3 years). Patients were on statin therapy at least 6 months before admission: atorvastatin (10-40 mg/day), simvastatin (20-40 mg/day), rosuvastatin (10-40 mg/day) and pravastatin (20 mg/day). Subfractional apo B-containing lipoproteins distribution was analyzed by electrophoresis in a 3% polyacrylamide gel.

Results. Men achieving target LDL cholesterol level (< 2.5 mmol/l) as compared with those with higher LDL cholesterol level alongside with decreased proatherogenic lipids and apolipoproteins, had less atherogenic LDL subfractional profile: lower portion of LDL 2 (7.3 ± 3.4 и $9.9 \pm 3.9\%$, $p < 0.01$), small dense LDL 3 (1.3 ± 1.2 и $2.2 \pm 2.2\%$, $p < 0.05$), LDL 4 (0.2 ± 0.2 и $0.3 \pm 0.5\%$, $p < 0.05$), and concentration of cholesterol in this subfractions. These differences were associated with elevated mean size of LDL particles (270.8 ± 3.0 vs 268.8 ± 3.9 Å, $p < 0.01$). On the other hand, women, despite achieving target LDL cholesterol level, had elevated apo B level and apo B/AI ratio without any differences in subfractional profile of low density lipoproteins.

Conclusion. In patients with coronary atherosclerosis treated with statins, antiatherogenic shifts in apo B-containing lipoproteins, decrease of cholesterol concentration subfractions coupled by elevation of mean LDL particle size were found only in men who reached target LDL cholesterol level.

Keywords: coronary atherosclerosis, statins, subfractional profile of apo B-containing lipoproteins, electrophoresis in polyacrylamide gel.

For citation: Ozerova I.N., Metelskaya V.A., Gavrilova N.E. Subfraction Distribution of apo B-Containing Lipoproteins Depending on the Achievement of the Target Level of Low Density Lipoproteins under Statins Therapy in Patients with Coronary Atherosclerosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):794-799. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-794-799

Received / Поступила: 12.07.2017

Accepted / Принята в печать: 29.08.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
iozerova@gnicpm.ru

Одной из главных задач профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, является снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повышенный уровень которого в крови сопряжен с высоким риском развития этих заболеваний и их осложнений.

В настоящее время наиболее часто используемыми липид-снижающими препаратами являются статины. Однако, несмотря на мощную доказательную базу эффективности статинотерапии, достичь целевого уровня ХС ЛПНП удастся не всегда [1-2]. Показано, что среди лиц, достигших целевых значений ХС ЛПНП, часто развиваются коронарные события [3-4].

Известно, что с развитием и прогрессированием атеросклероза, кроме традиционной дислипидемии, ассоциированы и другие нарушения в системе липопротеинов, включая проатерогенные сдвиги в субфракционном спектре апо В-содержащих липопротеинов плазмы крови. Эти липопротеины представляют собой гетерогенный класс частиц, различающихся по плотности, размеру, электрическому заряду, химическому составу и функциональной активности [5-6]. Согласно имеющимся данным нарушения в системе транспорта липидов сопряжены с отклонениями в субфракционном профиле липопротеинов плазмы крови – увеличением числа крупных частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП), снижением крупных физиологически активных липопротеинов (ЛПНП 1) и накоплением мелких плотных ЛПНП, что сопряжено с уменьшением среднего размера частиц ЛПНП [7-8]. Независимо от уровня ХС ЛПНП повышенная концентрация ХС мелких плотных ЛПНП, увеличение числа этих частиц и сниженный их размер обуславливает повышенную атерогенность липопротеинового спектра [9]. Мелкие плотные частицы ЛПНП более атерогенны из-за их сниженного сродства к ЛПНП-рецепторам тканей и печени, пролонгированного присутствия в кровотоке, повышенной способности к окислению и высокой способности (в силу малого размера) проникать в субэндотелиальное пространство и захватываться макрофагами.

Обнаружены особенности статинотерапии, в частности, выявлены гендерные различия во влиянии статинов на уровень ХС ЛПНП. По данным одних исследователей статины более эффективны у мужчин, по данным других – у женщин [10-12]. Разный эффект статинов у мужчин и женщин объясняют гормональным статусом, меньшей приверженностью женщин к лечению этими препаратами, разными дозами [13-14].

Неоднозначны и данные исследований субфракционного спектра ЛПНП при терапии статинами. Одни

авторы показывают, что статины вызывают снижение концентрации ХС во всех субфракциях ЛПНП, но их влияние на размер частиц ЛПНП часто отсутствует или выражено слабо, другие обнаруживают изменения только в крупных и промежуточных частицах ЛПНП; имеются данные, демонстрирующие сдвиг профиля мелких плотных частиц в сторону менее плотных и, соответственно, менее атерогенных частиц, и работы, в которых показаны различия липид-снижающего эффекта в зависимости от конкретного статина, а также от типа дислипидемии; в некоторых исследованиях эффект статинов на концентрации мелких плотных частиц ЛПНП не обнаруживают вовсе [15-20].

Ранее нами были обнаружены гендерные различия в субфракционном распределении ЛПНП у лиц с коронарным атеросклерозом [21]. Мужчины по сравнению с женщинами характеризовались более выраженным сочетанием традиционных факторов риска (липид-белковые показатели) со сдвигами в субфракционном распределении апо В-содержащих липопротеинов, которые выражались в виде накопления потенциально более атерогенных мелких плотных частиц. Было высказано предположение, что эти различия могут быть обусловлены приемом статинов, эффект которых, как показано, проявляется в разной степени у мужчин и женщин.

Целью настоящей работы было выяснить, имеются ли различия в субфракционном распределении апо В-содержащих липопротеинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом при терапии статинами в зависимости от достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, поступившие на обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦПМ» Минздрава России. Всем пациентам по показаниям была 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». Поражение коронарных артерий оценивали в баллах по шкале Gensini Score (GS) [22].

Критерии исключения: перенесенное менее 6 мес назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии [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 было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак после 12-14 час голодания. В сыворотке крови определяли концентрацию общего ХС, триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП; после осаждения липопротеинов низких плотностей фосфорновольфраматом 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).

Субфракционный спектр липопротеинов сыворотки крови определяли с помощью «Липопринт системы» (Quantimetrix Lipoprint System, США), которая включает электрофорез в готовых трубочках с 3% полиакриламидным гелем, сканирование гелей и компьютерную обработку данных. Метод позволяет выделить из сыворотки без предварительной обработки до 7 подфракций липопротеинов в зависимости от их размера и электрического заряда: ЛПОНП, ЛПП (С, В, А), ЛПНП1, ЛПНП2 и мелкие плотные ЛПНП3-ЛПНП7. Результаты представлены как площадь под кривой каждой подфракции липопротеинов от общей площади в % (процентное содержание –

доля) и концентрации ХС в каждой субфракции [23].

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0. Полученные результаты представлены как среднее арифметическое значение (М)±стандартное отклонение (SD). Для сравнения параметров между группами был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 133 пациента с верифицированным коронарным атеросклерозом ($GS > 0$): мужчины ($n=97$) были в возрасте 33-80 лет (средний возраст $61 \pm 9,0$ лет), и женщины ($n=36$) в постменопаузе в возрасте 47-85 лет (средний возраст $65 \pm 9,3$ лет).

Пациенты в течение 6 мес до начала исследования принимали разные препараты статинов: аторвастатин (10-40 мг/д), симвастатин (20-40 мг/д), розувастатин (10-40 мг/д) и правастатин (20 мг/д).

В зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП пациенты были разделены на группы: достигшие целевого уровня ХС ЛПНП, принятого в качестве целевого для лиц умеренного и высокого риска ($< 2,5$ ммоль/л) и те, у которых уровень ХС ЛПНП оставался выше этого значения, несмотря на прием статинов [24].

Среди мужчин, принимавших статины, целевого уровня ХС ЛПНП достиг 41 человек (42,3%), которые составили 1-ю группу, а лица, не достигшие значений ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л (57,7%, $n=56$), составили группу 2 (табл. 1). Мужчины 1-й группы имели более низкий, чем мужчины 2-й группы, уровень ХС и ТГ, аполипопротеина (апо) В и более низкое значение отношения апо В/апо АI. При этом у них были выявлены и более низкие доли ЛПНП 2 и мелких ЛПНП 3 и

Table 1. Lipid-protein indices in patients with coronary atherosclerosis when taking statins depending on the achieved level of low density cholesterol

Таблица 1. Липид-белковые показатели у больных с коронарным атеросклерозом при приеме статинов в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП

Показатели	Мужчины		Женщины	
	Группа 1 (ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л)	Группа 2 (ХС ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л)	Группа 3 (ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л)	Группа 4 (ХС ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л)
ХС, ммоль/л	$3,7 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,9^{***}$	$3,8 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,9^{+++}$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,0 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,8^{***}$	$2,0 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,9^{+++}$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,91 \pm 0,21$	$0,97 \pm 0,25$	$1,16 \pm 0,20^{**}$	$1,14 \pm 0,27^{++}$
ТГ, ммоль/л	$1,6 \pm 0,7$	$2,1 \pm 1,0^*$	$1,5 \pm 0,4$	$1,8 \pm 1,1$
Апо АI, мг/дл	$150 \pm 24,3$	$147 \pm 27,7$	$166 \pm 22,3$	$181 \pm 26,6^{+++}$
Апо В, мг/дл	$74 \pm 18,0$	$95 \pm 25,9^{***}$	$102 \pm 12,9^{***}$	$93 \pm 19,5$
Апо В/апо АI	$0,51 \pm 0,12$	$0,66 \pm 0,21^{***}$	$0,63 \pm 0,14^*$	$0,53 \pm 0,14^{++}$

Данные представлены в виде М±SD
 $^*p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ по сравнению с группой 1; $^+p < 0,05$, $^{++}p < 0,01$, $^{+++}p < 0,001$ по сравнению с группой 2; $^+p < 0,05$, $^{++}p < 0,01$, $^{+++}p < 0,001$ по сравнению с группой 3
 Апо – аполипопротеины, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин

Table 2. Subfraction spectrum of apo B-containing lipoproteins in patients with coronary atherosclerosis when taking statins depending on the achieved level of low density cholesterol

Таблица 2. Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов у больных с коронарным атеросклерозом при приеме статинов в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП

Показатели	Мужчины		Женщины	
	Группа 1 (ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л)	Группа 2 (ХС ЛПНП ≥2,5 ммоль/л)	Группа 3 (ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л)	Группа 4 (ХС ЛПНП ≥2,5 ммоль/л)
Доля субфракций липопротеинов, %				
ЛПОНП	22,0±4,5	22,4±4,3	22,1±3,9	19,5±4,0 ^{††}
ЛПП С	11,6±3,6	11,1±3,4	12,2±3,2	10,7±3,9
ЛПП В	7,4±1,2	7,4±1,8	7,6±1,6	8,8±1,6 ^{††}
ЛПП А	7,9±2,4	7,7±1,8	7,5±1,7	9,9±3,1 ^{†††}
ЛПНП 1	15,6±3,4	16,3±4,1	17,6±5,4	16,6±4,6
ЛПНП 2	7,3±3,4	9,9±3,9 ^{**}	8,1±3,8	6,0±2,9 ^{†††}
ЛПНП 3	1,3±1,2	2,2±2,2 [*]	1,4±2,2	1,2±1,8 ^{††}
ЛПНП 4	0,2±0,2	0,3±0,5	0,2±0,4	0,3±0,6
ХС субфракций липопротеинов, ммоль/л				
ЛПОНП	0,81±0,22	1,17±0,31 ^{***}	1,09±0,35 [*]	1,00±0,25 [†]
ЛПП С	0,42±0,12	0,59±0,21 ^{***}	0,59±0,26 [*]	0,57±0,28
ЛПП В	0,27±0,04	0,39±0,13 ^{***}	0,38±0,14 [*]	0,46±0,14
ЛПП А	0,29±0,10	0,39±0,13 ^{***}	0,37±0,16	0,53±0,18 ^{†††}
ЛПНП 1	0,58±0,18	0,83±0,25 ^{***}	0,79±0,19 ^{**}	0,86±0,28
ЛПНП 2	0,29±0,16	0,53±0,26 ^{***}	0,41±0,26	0,30±0,18 ^{†††}
ЛПНП 3	0,05±0,06	0,13±0,15 ^{**}	0,07±0,015	0,06±0,1 ^{††}
ЛПНП 4	0,004±0,012	0,012±0,025 [*]	0,01±0,027	0,01±0,026
Размер частиц, Å	270,8±3,0	268,8±3,9 ^{**}	270,7±3,4	271,2±4,1 ^{††}
Данные представлены в виде М±SD				
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с группой 1; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой 2; ‡p<0,05, ‡‡p<0,01, ‡‡‡p<0,001 по сравнению с группой 3				
ХС – холестерин, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПП – липопротеины				

ЛПНП 4 (табл. 2). Кроме того, более низкой оказалась и концентрация ХС в каждой субфракции липопротеинов. Обнаруженные отличия были сопряжены с большим средним размером ЛПНП частиц, т.е. с менее атерогенным профилем ЛПНП.

Женщины, которые на фоне терапии статинами достигли уровня ХС ЛПНП<2,5 ммоль/л (22,2%; n=8), составили 3-ю группу, а не достигшие целевых значений ХС ЛПНП (77,7%; n=28) – группу 4 (табл. 1). У женщин, несмотря на достигнутое на фоне статинотерапии снижение уровня ХС ЛПНП ниже целевых значений, уровень апо В и величина отношения апо В/апо АI оставались более высокими, чем в группе женщин, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП (табл. 1). В 3-й группе более высоким оказалось относительное содержание ЛПОНП, ЛППС, ЛПНП 2 и более низким – ЛППВ и ЛППА (табл. 2). Различий между группами 3 и 4 в относительном содержании более мелких частиц ЛПНП 3, ЛПНП 4 и концентрации ХС в них, равно как и среднем размере частиц ЛПНП, обнаружено не было.

При сравнении мужчин и женщин (группы 1 и 3), которые достигли целевого уровня ХС ЛПНП, и он оказался одинаковым (2,0±0,3 и 2,0±0,3 ммоль/л;

r=0,654), были обнаружены различия в липид-белковых показателях: у мужчин была ниже концентрация ХС ЛПВП, апо АI, апо В и отношение апо В/апо АI. Различий в относительном субфракционном распределении апо В-содержащих липопротеинов низких плотностей не обнаружено, хотя концентрация ХС в отдельных субфракциях (ЛПОНП и ЛПП С, ЛПП В и ЛПНП 1) у мужчин оказалась ниже, чем у женщин, за исключением фракций мелких плотных частиц. При этом средний размер частиц ЛПНП был одинаковым. У пациентов, не достигших целевых значений по ХС ЛПНП, при одном и том же уровне ХС ЛПНП (3,6±0,8 и 3,6±0,9 ммоль/л; r=0,827) (группы 2 и 4) обнаружены гендерные различия как в липид-белковом спектре, так и в субфракционном спектре ЛПНП. Так, мужчины по сравнению с женщинами имели более низкие концентрации ХС ЛПВП, апо АI, более высокое отношение апо В/апо АI, выше доли ЛПОНП, ЛПНП 2, ЛПНП 3, и ниже – ЛПП В и ЛПП А, и различались по концентрации ХС в субфракциях, что было ассоциировано с меньшим средним размером частиц ЛПНП. Следует отметить, что в среднем по группам дозы статина у мужчин и у женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, были одинаковыми

(28 ± 14 и 26 ± 10 мг/д; $p=0,714$), тогда как у мужчин, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, дозы препарата были выше, чем у женщин (34 ± 16 и 24 ± 14 мг/д; $p=0,017$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с коронарным атеросклерозом на фоне приема статинов в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП выявлены гендерные особенности: наряду с различиями в липид-белковых показателях имеются отличия и в субфракционном спектре апо В-содержащих липопротеинов как в относительном распределении, так и в концентрации ХС в этих субфракциях.

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено с целью выяснить, имеются ли различия в субфракционном спектре апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от достигнутого целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами у пациентов с коронарным атеросклерозом.

В первую очередь следует отметить, что среди мужчин целевого уровня достигли почти половина обследованных (42,3%), тогда как среди женщин – менее четверти (22,2%). Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о связи достигнутого в результате терапии статинами уровня ХС ЛПНП и субфракционного распределения липопротеинов плазмы у пациентов с коронарным атеросклерозом. Кроме того, были обнаружены гендерные различия в липид-белковых показателях и в субфракционном спектре ЛПНП в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП. Действительно, если у мужчин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, по сравнению с теми, у кого уровень ХС ЛПНП оставался выше, выявлены более низкие концентрации всех показателей липид-белкового профиля и сдвиг липопротеинового спектра в сторону менее атерогенного, то у женщин, несмотря на достижение целевых значений уровня ХС ЛПНП, сохранялся высокий атерогенный потенциал в виде повышенной концентрации апо В и отношения апо В/апо АI без значимых изменений в относительном содержании мелких плотных частиц ЛПНП и концентрации ХС, входящего в их состав. Возможно, это связано с тем, что дозы статинов при терапии у женщин с разным уровнем ХС ЛПНП оказались одинаковыми (26 ± 10 и 24 ± 14 мг/д; $p=0,469$). По данным литературы эффект статинов проявляется у женщин в меньшей степени, чем у мужчин, и для проявления эффекта женщинам, по-видимому, требуются более высокие дозы препаратов [9-11].

Механизм изменений субфракционного распределения ЛПНП в ответ на терапию статинами еще полностью не выяснен. Имеются данные о том, что в

образовании мелких плотных частиц ЛПНП участвует белок-переносчик эфиров холестерина, участвующий в транспорте эфиров ХС от ЛПВП к крупным ЛПОНП, которые рассматриваются как предшественники мелких плотных частиц ЛПНП. Показано, что статины снижают в плазме массу белков-переносчиков эфиров холестерина и перенос эфиров ХС от ЛПВП, что вызывает сдвиг спектра в сторону накопления более крупных ЛПНП и увеличению размера частиц [25-26]. Повышенная концентрация в крови ТГ сопряжена с продукцией мелких плотных частиц ЛПНП. В нашем исследовании у мужчин, которые не достигли при терапии статинами уровня ХС ЛПНП $<2,5$ ммоль/л, дозы статинов были, в среднем, выше, чем у лиц, достигших целевых значений ХС ЛПНП (34 ± 16 и 28 ± 14 мг/д; $p=0,017$, соответственно). При этом у мужчин, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, более высокая концентрация ТГ была ассоциирована с более высоким относительным содержанием мелких плотных частиц ЛПНП и концентрацией ХС в них.

Согласно полученным в настоящей работе результатам у женщин, находившихся на аналогичной с мужчинами лекарственной терапии, взаимосвязь терапии статинами с субфракционным спектром ЛПНП менее выражена. Возможно, различия между мужчинами и женщинами в действии статинов на субфракционный спектр ЛПНП связаны с гормональным статусом. Действительно, было показано, что половые гормоны влияют на субфракционный спектр ЛПНП [13-14]. Разный эффект статинов может быть обусловлен не только гормональным статусом, но и меньшей приверженностью женщин к лечению статинами.

В нашем исследовании пациенты принимали в качестве липидснижающих препаратов разные статины, в основном, аторвастатин (88%). По данным литературы [15-20] влияние статинов на субфракционный спектр ЛПНП неоднозначно, поскольку показано, что в зависимости от типа дислипидемий, доз препарата и длительности приема они вызывают снижение некоторых, либо всех субфракций ЛПНП и концентрацию ХС в них, и при этом размер частиц не изменяется или незначительно увеличивается. Полученные нами данные по изменению субфракционного спектра ЛПНП на фоне терапии статинами у больных коронарным атеросклерозом согласуются с данными литературы.

Вместе с тем нами впервые получены данные о связи изменений субфракционного спектра ЛПНП в зависимости от достижения целевого уровня ХС ЛПНП на статинотерапии у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Заключение

Таким образом, у больных с коронарным атеросклерозом на фоне терапии статинами обнаружены

гендерные различия в субфракционном распределении apo B-содержащих липопротеинов в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП. У мужчин, в отличие от женщин, при достижении целевого уровня ХС ЛПНП выявлены положительные сдвиги в субфракционном спектре липопротеинов низких плотностей – снижение доли мелких плотных частиц и концентрации ХС в субфракциях ЛПНП с увеличением размера частиц.

Ограничения исследования. В настоящем исследовании имеется ряд ограничений, которые следует принимать во внимание. Количество пациентов в сравниваемых группах оказалось разным, некоторые

группы были довольно малочисленны. Именно по этой причине анализ полученных данных в зависимости от дозы и типа статинов, а также от типа дислипидемий не проводился. Возможно также, что поэтому при статистической обработке выявленные различия в некоторых определяемых показателях были только на уровне тенденции.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615.
2. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
3. 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;28(3):281-94. doi: 10.1016/j.beem.2014.01.003.
4. Mora S, Caulfield MP, Wohlgemuth 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;132(23):2220-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016857.
5. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43(9):1363-79. doi: 10.1194/jlr.R200004-JLR200.
6. Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(3):221-6. doi: 10.1097/MOL.0000000000000067.
7. Srisawasdi P, Vanavan S, Rochanawutanon M, et al. Heterogeneous properties of intermediate- and low-density lipoprotein subpopulations. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1509-15. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.021.
8. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012;24(414):215-24. doi: 10.1016/j.cca.2012.09.010.
9. Carmona R, Duriez P, Fruchart J-C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(Suppl 1):II2-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000131511.50734.44.
10. Chen CY, Chuang SY, Fang CC, et al. Gender disparities in optimal lipid control among patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21 Suppl 1:S20-8. doi: 10.1177/1077115511jat.21_Sup.1-S20.
11. Mombelli G, Bosisio R, Calabresi L, et al. Gender-related lipid and/or lipoprotein responses to statins in subjects in primary and secondary prevention. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(2):226-33. doi: 10.1016/j.jacl.2014.12.003.
12. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1611-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.018.
13. Vaidya D, Dobs A, Gapstur SM, et al. The association of endogenous sex hormones with lipoprotein subfraction profile in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Metabolism*. 2008;57(6):782-90. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.019.
14. El Khoudary SR, Brooks MM, Thurston RC, Matthews KA. Lipoprotein subclasses and endogenous sex hormones in women at midlife. *J Lipid Res*. 2014; 55(7):1498-504. doi: 10.1194/jlr.P049064.

15. O'Keefe JH Jr, Captain BK, Jones PG, Harris WS. Atorvastatin reduces remnant lipoproteins and small, dense low-density lipoproteins regardless of the baseline lipid pattern. *Prev Cardiol*. 2004;7(4):154-60. DOI: 10.1111/j.1520-037X.2004.03594.x.
16. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki A, et al. Effect of atorvastatin on the concentration, relative distribution, and chemical composition of lipoprotein subfractions in patients with dyslipidemias of type IIA and IIB. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42(2):304-10.
17. Rizzo M, Rini GB, Berneis K. Effects of statins, fibrates, rosuvastatin, and ezetimibe beyond cholesterol: the modulation of LDL size and subclasses in high-risk patients. *Adv Ther*. 2007;24(3):575-82.
18. Kucera M, Oravec S, Hirnerova E, Huckova N, et al. Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subpopulations and comparison between indicators of plasma atherogenicity: a pilot study. *Angiology*. 2014;65(9):794-9. doi: 10.1177/0003319713507476.
19. Xu RX, Guo YL, Li XL, Li S, et al. Impact of short-term low-dose atorvastatin on low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfraction phenotype. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(7):475-81. doi: 10.1111/1440-1681.12243.
20. Choi CU, Seo HS, Lee EM, et al. Statins do not decrease small, dense low-density lipoprotein. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(4):421-8.
21. Ozerova I.N., Metelskaya V.A., Gavrilova N.E. Gender specifics of subfractional plasma lipoproteins distribution. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):70-4. (In Russ.) [Озерова И.Н., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е. Гендерные особенности субфракционного распределения липопротеинов плазмы крови. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(4):70-4]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-70-74.
22. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 6(110):24-9. (In Russ.) [Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский Кардиологический Журнал. 2014;6(110):24-9]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29.
23. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brein JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem*. 2001;47(2):266-74.
24. Diagnostics and correction of a lipid metabolism with the purpose of prevention and atherosclerosis treatment. Russian guidelines (5th ed.). Committee of experts. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 4(96):1-64. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Российский Кардиологический Журнал. 2012;4(96) Приложение 1:1-64].
25. Guerin M, Lassel TS, Le Goff W, et al. Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia: preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(1):189-97. doi: 10.1161/01.ATV.20.1.189.
26. Krauss R.M., Pinto C.A., Liu Y., et al. Changes in LDL particle concentrations after treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib alone or in combination with atorvastatin. *J Clin Lipidol*. 2015;9(1):93-102. doi: 10.1016/j.jacl.2014.09.013.

About the Authors:

Irina N. Ozerova – PhD (in Biology), Leading Researcher, Department of Biochemical Markers of Chronic Non-Communicable Diseases Risk, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Victoria A. Metelskaya – PhD (in Biology), Professor, Scientific Secretary, Head of Department of Biochemical Markers of Chronic Non-Communicable Diseases Risk, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Natalia E. Gavrilova – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Озерова Ирина Николаевна – к.б.н., в.н.с., отдел изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний

Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н., профессор, ученый секретарь, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний

Гаврилова Наталья Евгеньевна – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики