



Субфракционный спектр апоВ-содержащих липопротеинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом при терапии статинами

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

Абстракт

Цель. Выяснить, имеются ли особенности субфракционного распределения апоВ-содержащих липопротеинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом при приеме статинов.

Материалы и методы. В исследование включены 242 пациента (177 мужчин, средний возраст $61 \pm 9,0$ лет и 65 женщин, средний возраст $65 \pm 9,3$ года) с коронарным атеросклерозом, верифицированным коронароангиографией. Среди пациентов были те, кто в течение 6 месяцев до начала исследования не принимал статины, и те, кто принимал эти препараты. Субфракционный спектр ЛНП был определен методом неградиентного электрофореза в полиакриламидном геле с использованием липопринт-системы (Lipoprint LDL System, Quantimetrix, США).

Результаты. В группах пациентов с коронарным атеросклерозом, которые не принимали статины, мужчины по сравнению с женщинами при одном и том же уровне ХС ЛНП ($3,3 \pm 1,0$ против $3,6 \pm 1,9$ ммоль/л) имели более низкую концентрацию ХС ЛВП и апоАI, более низкие доли ЛПП В и ЛПП А и более высокое относительное содержание ЛНП 2, не было обнаружено различий в доле ЛНП 3 и среднем размере ЛНП-частиц. Более выраженные гендерные различия в липид-белковых параметрах и субфракционном распределении были выявлены у пациентов, принимающих статины: мужчины по сравнению с женщинами имели достоверно ниже уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП, апоАI, апоВ, более высокие доли ЛОНП ($22,2 \pm 4,4$ против $20,1 \pm 3,8\%$), ЛНП 2 ($8,8 \pm 3,9$ против $6,5 \pm 3,2\%$), мелких плотных ЛНП 3 ($1,8 \pm 1,9$ против $1,3 \pm 1,9\%$) и более низкие доли ЛПП В ($7,4 \pm 1,5$ против $8,5 \pm 1,7\%$), ЛПП А ($7,8 \pm 2,1$ против $9,3 \pm 3,0\%$), а также различия в концентрации ХС в субфракциях ЛНП, и это было ассоциировано с более низким средним размером ЛНП-частиц ($269 \pm 3,7$ против $271 \pm 3,9$ Å; $p < 0,01$).

Заключение. У больных с коронарным атеросклерозом обнаружены гендерные различия в субфракционном распределении апоВ-содержащих липопротеинов и концентрации ХС в этих субфракциях. Мужчины, в отличие от женщин, несмотря на терапию статинами имели более атерогенный субфракционный спектр ЛНП с преобладанием крупных частиц ЛОНП, ЛНП 2 и более мелких плотных ЛНП 3.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, апоВ-содержащие липопротеины, субфракционное распределение, статины, гендерные различия.

Subfractional profile of apo B-containing lipoproteins in men and women with coronary atherosclerosis treated by statins

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

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To reveal whether statin therapy affects subfractional distribution of apo B-containing lipoproteins in men and women with documented coronary atherosclerosis.

Materials and methods. The total number of 242 patients (men $n = 177$; 61 ± 9.0 yrs, and women $n = 65$; 65.0 ± 9.3 yrs,) who had coronary atherosclerosis verified by angiography were included into the study. Total cohort was split into groups: patients who didn't take statins (ST-) at least 6 months before admission and those who took statins (ST+). LDL subfractional distribution was analyzed using Lipoprint System (Quantimetrix, USA).

Results. ST-men when compared with ST-women in spite on the same LDL C level (3.3 ± 1.0 vs 3.6 ± 1.9 mmol/l), had lower level of HDL C, apo AI, decreased portion of IDL B, IDL A and increased portion of LDL 2, while no differences in LDL 3 and particles size were detected. More pronounced gender differences in lipid-protein parameters and subfractional distribution were found in ST+ patients: men as compared to women had significantly lower level of LDL C, HDL C, apo AI, apo B, increased portion of VLDL (22.2 ± 4.4 vs $20.1 \pm 3.8\%$), LDL 2 (8.8 ± 3.9 vs $6.5 \pm 3.2\%$), small dense LDL 3 (1.8 ± 1.9 vs $1.3 \pm 1.9\%$) and decreased portion of IDL B (7.4 ± 1.5 vs $8.5 \pm 1.7\%$), and IDL A (7.8 ± 2.1 vs $9.3 \pm 3.0\%$). Gender differences in cholesterol concentration in LDL subfractions were found as well. These differences were associated with lower mean LDL particles size (269 ± 3.7 vs 271 ± 3.9 Å; $p < 0.01$).

Conclusion. Gender differences were found in subfractional distribution of apo B-containing lipoproteins as well as in cholesterol concentration in LDL subfractions. In spite statin therapy subfractional apo B-containing lipoproteins profile in men with coronary atherosclerosis appeared to be more atherogenic than in women with predominance of VLDL, LDL2 and small dense LDL3.

Keywords: coronary atherosclerosis, apolipoprotein B-containing lipoproteins, subfractional distribution, statins, gender differences.

Введение

Повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) является одним из основных факторов риска развития коронарной болезни сердца (КБС), которая остается одной из главных причин смерти как у мужчин, так и у женщин [1, 2].

Известно, что с развитием и прогрессированием атеросклероза, кроме традиционной дислипидемии, ассоциированы и другие нарушения в системе липопротеинов, включая сдвиги в субфракционном распределении липопротеинов плазмы крови. Липопротеины низких плотностей (апоВ-содержащие липопротеины) представляют собой гетерогенный класс липопротеинов, различающихся по плотности, размеру, электрическому заряду, химическому составу и функциональной активности [3, 4]. В зависимости от используемых методов выделяют подфракции липопротеинов: липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), крупные ЛНП и плотные, мелкие частицы ЛНП. Было показано, что нарушения в системе транспорта липидов сопряжены с отклонениями в субфракционном профиле липопротеинов низких плотностей – увеличением числа частиц крупных ЛОНП, ЛПП и мелких плотных ЛНП [5–7], а также с уменьшением размера частиц ЛНП [8, 9]. Независимо от уровня ХС ЛНП повышенная концентрация ХС мелких плотных

ЛНП, увеличение числа частиц ЛНП и сниженный их размер являются дополнительными факторами риска, или маркерами, КБС [10].

Наиболее распространенным классом липид-снижающих препаратов, применяемых для снижения уровня ХС, являются статины – ингибиторы ключевого фермента эндогенного биосинтеза ХС (ГМГ-КоА-редуктазы). Терапия статинами приводит к снижению в крови уровня ХС ЛНП и, соответственно, снижению риска развития КБС. Вместе с тем весьма часто даже у пациентов, достигших на фоне терапии статинами целевых значений ХС ЛНП (ниже 1,8 ммоль/л, или 70 мг/дл), имеют место коронарные события [11–13].

Сниженный уровень ХС ЛНП при терапии статинами может быть обусловлен снижением уровня ХС в субфракциях ЛНП. Данные исследований субфракционного спектра ЛНП при терапии статинами неоднозначны. Одни исследователи показывают, что статины вызывают снижение концентрации ХС во всех фракциях ЛНП, но их влияние на размер частиц ЛНП часто отсутствует или слабое, другие – только в крупных и промежуточных частицах ЛНП, третьи – выявляют сдвиг мелких плотных частиц в сторону менее плотных менее атерогенных частиц, четвертые – показывают различный эффект разных препаратов статинов, а также при определенных типах дислипидемий, некоторые вовсе не выявляют эффекта статинов в снижении мелких плотных частиц ЛНП [14–21].



Эффективность статинов и в первичной, и во вторичной профилактике показана во многих исследованиях. Вместе с тем отмечаются гендерные различия; так, одни исследователи указывают, что статины более эффективны у мужчин, другие – у женщин. Исследователи пытаются выявить причины разного эффекта статинов у мужчин и женщин и объясняют гендерные различия гормональным статусом (действительно, КБС страдают в основном женщины в менопаузе [2]), меньшей приверженностью женщин к лечению этими препаратами, дозами и плохой организацией липидного контроля [22–25]. Показано, что высокий уровень эндогенных эстрогенов ассоциирован с увеличением ЛНП-рецепторов и сниженной активностью ГМГ-КоА-редуктазы. Когда у женщин в постменопаузе уровень эстрогенов снижен, эффект статинов проявляется в меньшей степени [23]. Кроме того, в реализации программ по коррекции стиля жизни (диетические мероприятия, физическая нагрузка), а также при медикаментозной терапии, в том числе и статинами, мужчины демонстрируют более высокую эффективность, что, как полагают, сопряжено и с более выраженными изменениями в субфракционном спектре липопротеинов. Описаны различия в ассоциации половых гормонов с липопротеиновым профилем у мужчин и женщин. Более низкий уровень эндогенного эстрадиола (E2) и более низкий уровень гормон-связывающего глобулина (steroid-hormone binding globulin, SHBG), а также более высокий свободный андрогеновый индекс (free androgen index, FAI) у женщин в менопаузе были ассоциированы с более атерогенным профилем ЛНП-частиц (большее количество мелких частиц, меньший размер частиц) [26–28].

Ранее нами были выявлены гендерные различия в липид-белковом профиле и субфракционном распределении липопротеинов низких плотностей как у лиц без поражения коронарных артерий, так и у больных с коронарным атеросклерозом. Было показано, что мужчины по сравнению с женщинами, независимо от наличия коронарного атеросклероза, характеризовались более выраженным сочетанием традиционных факторов риска с атерогенными сдвигами в системе липопротеинов плазмы крови, причем не только в липидно-белковом профиле, но и в субфракционном распределении апоВ-содержащих липопротеинов с накоплением более мелких потенциально атерогенных частиц. Однако оставалось неясным, могут ли эти различия быть обусловлены приемом статинов, эффект которых, как показано, проявляется в разной степени у мужчин и женщин [29].

В связи с этим целью настоящей работы было выяснить, имеются ли особенности субфракционного распределения апоВ-содержащих липопротеинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом при приеме статинов.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n=242$) с верифицированным коронарным атеросклерозом: 177 мужчин (средний возраст $61 \pm 9,0$ лет) и 65 женщин (средний возраст $65 \pm 9,3$ года).

Критерии включения: последовательное включение всех пациентов в возрасте 30–80 лет, поступивших на обследование и лечение в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, которым по показаниям была выполнена коронароангиография (КАГ). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГНИЦПМ. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии исключения: перенесенное менее 6 месяцев 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.

Всем пациентам была выполнена диагностическая коронарография, которую проводили по методике Judkins с использованием, как правило, трансфеморального доступа в условиях рентгенооперационной 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) [30]. GS > 0 означает наличие атеросклероза коронарных артерий любой степени выраженности.

Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак после 12–14 часов голодания. В сыворотке крови определяли концентрацию общего ХС, ТГ и ХС ЛВП (после осаждения липопротеинов низких плотностей фосфорновольфраматом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы Human (Германия) на автоанализаторе Konelab 20 (Финляндия). Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Концентрацию основных белков ЛНП и ЛВП – апоВ и апоАI – 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%-ным полиакриламидным гелем, сканирование гелей и компьютерную обработку данных [31].

Метод позволяет выделить из сыворотки крови без предварительной обработки до 10 подфракций липопротеинов низких плотностей в зависимости от их размера и электрического заряда, а именно: ЛОНП, ЛПП (С, В, А), ЛНП 1 и ЛНП 2 и ЛНП 3–7.

Результаты представлены как площадь под кривой каждой подфракции липопротеинов от площади всех липопротеинов в % (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 (М) ± стандартное отклонение (SD). Для сравнения параметров между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Среди обследованных были выявлены больные, которые в течение 6 месяцев до начала исследования не принимали статины, и те, кто находился на терапии статинами более 6 месяцев. В соответствии с этим пациенты были разделены на группы: мужчины, не принимавшие статины, – группа 1 ($n = 80$) и принимавшие статины – группа 2 ($n = 97$); женщины, не принимавшие статины, – группа 3 ($n = 29$) и принимавшие статины – группа 4 ($n = 36$). Пациенты принимали разные препараты статинов в разных дозах: в основном аторвастатин (мужчины – 79%, женщины – 75%; 10, 20–40 мг в день), симвастатин (мужчины – 12%, женщины – 17%; 20–40 мг/день), розувастатин (мужчины – 7%, женщины – 8%; 10, 20–40 мг/день) и правастатин (мужчины – 1%, женщины – 0%; 20 мг/день).

Как видно из таблицы, мужчины, находившиеся на терапии статинами (группа 2, статины+), по сравнению с теми, кто не принимал статины (группа 1, статины-), имели более низкий уровень ХС, ХС ЛНП и тенденцию к более низкой концентрации апоВ. Для субфракционного спектра в группе 2 выявлены более высокая доля ЛОНП и более низкое относительное содержание ЛНП 1. Сдвигов в относительном распределении ЛПП (С, В, А), ЛНП 2 и мелких плотных ЛНП 3 не обнаружено, тогда как концентрации ХС ЛПП и ХС ЛНП 1 в группе 2 оказались ниже. Мужчины обеих групп не различались по среднему размеру частиц ЛНП.

У женщин, принимающих статины (группа 4), по сравнению с теми, кто не принимал эти препараты (группа 3), различий в липид-белковых показателях выявлено не было. Также не обнаружено различий ни в процентном распределении отдельных субфракций липопротеинов низких плотностей, ни в уровне ХС, входящего в состав этих субфракций (табл. 1).

В группах пациентов без терапии статинами у мужчин по сравнению с женщинами (группы 1

и 3) обнаружен более низкий уровень ХС ЛВП и апоА1. Доли ЛОНП и ЛНП 2 оказались более высокими, а доли ЛПП В, ЛПП А – более низкими, чем у пациентов, принимающих статины, относительное содержание ЛНП 3 практически не различалось, тогда как концентрация ХС ЛПП В у мужчин оказалась ниже, а ХС ЛНП 2 выше, чем у женщин.

При сравнении групп пациентов, принимающих статины (группы 2 и 4), у мужчин были выявлены более выраженные различия как в липид-белковом спектре в виде более низкого уровня ХС, ХС ЛВП, апоА1, апоВ, так и в субфракционном распределении ЛНП. Действительно, при одинаковом уровне ХС ЛНП обнаружены более высокие доли атерогенных ЛОНП, ЛНП 2, мелких плотных частиц ЛНП 3 и более низкие доли ЛПП В, ЛПП А, а также более низкие концентрации ХС ЛПП и ЛНП 1 и более высокие – ХС ЛНП 2 и ХС ЛНП 3. Это было ассоциировано с более низким средним размером частиц ЛНП. Обращает на себя внимание тот факт, что доза принимаемых статинов у мужчин оказалась в среднем выше, чем у женщин ($30,8 \pm 15,2$ и $24,6 \pm 12,5$ мг/день; $p = 0,03$).

Таким образом, у пациентов с коронарным атеросклерозом ($GS > 0$) на фоне терапии статинами у мужчин выявлены сдвиги в субфракционном распределении и концентрации ХС частиц ЛНП, в отличие от женщин, у которых прием статинов не был ассоциирован с изменениями липидного профиля и субфракционного спектра липопротеинов. Более того, как в группах без терапии статинами, так и на фоне терапии статинами обнаружены гендерные различия в субфракционном распределении и концентрации ХС, входящего в состав частиц ЛНП, более выраженные в группах пациентов, принимающих статины.

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено с целью выявления гендерных различий в субфракционном распределении апоВ-содержащих липопротеинов при коронарном атеросклерозе в отсутствие и при терапии статинами. Используя липопринт-систему (Lipoprint LDL System, Quantimetrix, США), которая позволяет проводить субфракционное разделение липопротеинов низких плотностей методом электрофореза в полиакриламидном геле, определили относительное содержание частиц апоВ-содержащих липопротеинов и средний размер ЛНП-частиц.

В нашем исследовании пациенты принимали в качестве липидснижающих препаратов статины, в основном аторвастатин. По данным литературы влияние аторвастатина на субфракционный спектр ЛНП неоднозначно, поскольку рассматривается либо относительное распределение частиц ЛНП, либо концентрация ХС в субфракциях ЛНП при разных дозах препарата, длительности приема и типах дислипидемий [14–21]. Показано, что аторвастатин снижает уровень ХС ЛНП и изменяет относительное

Таблица 1. Уровни липидов и аполипопротеинов, субфракционный спектр липопротеинов у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от приема статинов $M \pm SD$

Показатели	Мужчины			Женщины			P 1–3	P 2–4
	Группа 1 Статины– n = 80	Группа 2 Статины+ n = 97	P 1–2	Группа 3 Статины– n = 29	Группа 4 Статины+ n = 36	P 3–4		
Показатели сыворотки крови								
ХС, ммоль/л	5,2 ± 1,2	4,7 ± 1,1	0,005	5,4 ± 1,9	5,1 ± 1,1	0,84	0,93	0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3 ± 1,0	2,9 ± 0,9	0,01	3,6 ± 1,9	3,2 ± 1,0	0,76	0,87	0,13
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,79	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,33	0,02	0,001
ТГ, ммоль/л	2,0 ± 1,2	1,9 ± 0,9	0,74	1,7 ± 0,7	1,7 ± 1,0	0,89	0,38	0,22
АпоAI, мг/дл	149 ± 24	148 ± 26	0,41	164 ± 26	177 ± 26	0,06	0,01	0,001
АпоВ, мг/дл	94 ± 27	86 ± 25	0,06	97 ± 29	95 ± 18	0,72	0,64	0,01
АпоВ/апоAI	0,65 ± 0,23	0,60 ± 0,20	0,21	0,61 ± 0,23	0,55 ± 0,14	0,53	0,26	0,25
Субфракции липопротеинов низких плотностей, %								
ЛОНП	20,6 ± 3,7	22,2 ± 4,4	0,01	19,1 ± 3,5	20,1 ± 3,8	0,37	0,06	0,01
ЛПП С	11,5 ± 3,3	11,3 ± 3,5	0,76	12,3 ± 3,1	11,0 ± 3,8	0,08	0,27	0,41
ЛПП В	7,6 ± 1,5	7,4 ± 1,5	0,65	9,0 ± 1,4	8,5 ± 1,7	0,21	0,001	0,002
ЛПП А	8,3 ± 2,3	7,8 ± 2,1	0,12	9,8 ± 3,1	9,3 ± 3,0	0,73	0,03	0,002
ЛНП 1	17,8 ± 4,1	16,0 ± 3,8	0,002	17,0 ± 4,4	16,8 4,8	0,98	0,17	0,36
ЛНП 2	9,2 ± 4,1	8,8 ± 9,2	0,57	7,0 ± 3,3	6,5 ± 3,2	0,44	0,02	0,002
ЛНП 3	1,8 ± 2,1	1,8 ± 1,9	0,62	1,2 ± 1,3	1,3 ± 1,9	0,34	0,28	0,01
ЛНП 4	0,4 ± 0,7	0,2 ± 0,4	0,79	0,1 ± 0,2	0,3 ± 0,5	0,88	0,72	0,67
ЛНП 5	0,04 ± 0,14	0,04 ± 0,21	0,24	0,01 ± 0,05	0,02 ± 0,06	0,77	0,70	0,68
Размер частиц ЛНП А	269,7 ± 4,9	269,6 ± 3,7	038	271,2 ± 2,8	271,1 ± 3,9	0,49	0,20	0,01
ХС субфракции липопротеинов низких плотностей, мг/дл								
ЛОНП	41,1 ± 12,5	39,6 ± 12,8	0,49	38,2 ± 12,3	39,4 ± 10,7	0,48	0,16	0,90
ЛПП С	23,1 ± 8,9	20,1 ± 7,6	0,03	25,6 ± 1,3	22, ± 10,3	0,16	0,49	0,59
ЛПП В	15,1 ± 5,7	13,0 ± 4,6	0,01	18,9 ± 7,7	17,1 ± 5,6	0,40	0,01	0,001
ЛПП А	16,9 ± 6,6	13,5 ± 5,0	0,001	21,4 ± 14,9	19,1 ± 6,9	0,83	0,01	0,001
ЛНП 1	35,1 ± 11,7	28,1 ± 9,8	0,001	36,0 ± 21,5	32,8 ± 10,1	0,91	0,33	0,01
ЛНП 2	18,5 ± 9,7	16,5 ± 9,7	0,14	14 ± 9,8	12,5 ± 7,7	0,49	0,04	0,03
ЛНП 3	3,5 ± 5,0	3,7 ± 4,7	0,55	2,3 ± 2,6	2,4 ± 4,2	0,32	0,40	0,01
ЛНП 4	0,6 ± 1,9	0,3 ± 0,8	0,25	0,2 ± 0,6	0,4 ± 1,0	0,82	0,34	0,92
ЛНП 5	0,2 ± 1,1	0,1 ± 0,4	0,31	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,04	0,91	0,62	0,78

Примечание: P – достоверность различий между группами по критерию Манна – Уитни. Апо – аполипопротеины; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПП – липопротеины промежуточной плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ХС – холестерин.

субфракционное распределение ЛНП, снижая доли и концентрации всех субфракций или только крупных или только мелких ЛНП, но реальный эффект на размер частиц невелик или отсутствует вовсе [14]. Аторвастатин оказывает влияние на субфракционное распределение ЛНП в целом, хотя может повышать долю мелких ЛНП и снижать доли крупных и промежуточных ЛНП при изолированной гиперхолестеринемии, но не оказывает влияния при комбинированной и атерогенной дислипидемиях [14]. Возможно, это связано с тем, что статины повышают активность ЛНП-рецепторов, а крупные и промежуточные ЛНП являются лучшими лигандами для них,

чем мелкие плотные ЛНП [21]. Полученные нами данные вполне согласуются с данными литературы, поскольку у мужчин при терапии статинами наряду с более низкими показателями липид-белкового профиля были выявлены более низкие концентрации ХС в субфракциях ЛНП, и это не было ассоциировано с изменением среднего размера ЛНП-частиц.

У женщин, принимающих статины, показатели субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей не отличались от таковых у женщин без липидснижающих препаратов. Возможно, это связано с более низкими дозами статинов по сравнению с мужчинами ($24,6 \pm 12$ и $30,8 \pm 15,2$ мг/день,

$p=0,03$), которые недостаточны для проявления эффекта, что согласуется с данными других исследователей [22–25].

Различия, обнаруженные при сравнении мужчин и женщин, принимающих и не принимающих статины, оказались более выраженными в группах пациентов, находящихся на терапии этими препаратами. Мужчины, несмотря на более высокие дозы статина, имели практически одинаковый с женщинами уровень ХС ЛНП ($2,9 \pm 0,9$ и $3,2 \pm 1,0$ ммоль/л; $p=0,13$), однако доли ЛПП у них оказались ниже, а доли атерогенных ЛОНП, ЛНП 2 и ЛНП 3 были более высокими, чем у женщин, и при этом средний размер частиц ЛНП у мужчин меньше. Иными словами, более высокие дозы статинов у мужчин не приводили к нормализации спектра апоВ-содержащих липопротеинов плазмы крови со сдвигом в сторону более крупных частиц. Интересно, что эти различия не были связаны с выраженностью поражения коронарных артерий: различий по величине GS между мужчинами и женщинами не обнаружено (40 и 45 баллов соответственно; $p=0,46$). Полученные данные находят подтверждение в результатах, описанных в литературе, согласно которым мелкие плотные частицы ЛНП связаны с развитием КБС и не зависят от уровня ХС ЛНП [5–7, 10].

В настоящем исследовании имеется ряд ограничений, которые следует принимать во внимание. Исследование проведено на когорте пациентов, которая включала как пациентов, не принимавших статины до поступления в стационар, так и тех, кто

уже находился на терапии статинами. Однако, поскольку информация об исходном уровне показателей субфракционного спектра апоВ-содержащих липопротеинов отсутствовала, мы не могли обсуждать влияние статинов и выраженность различий в определяемых показателях при приеме статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом. В данной работе мы не анализировали обнаруженные различия в зависимости от дозы и типа статина, а также от типа дислипидемии. Кроме того, количество пациентов в сравниваемых группах оказалось разным, некоторые группы довольно малочисленны. Возможно, поэтому при статистической обработке выявленные различия в определяемых показателях имели только тенденцию и/или были статистически незначимы.

Заключение

У больных с коронарным атеросклерозом обнаружены гендерные различия в субфракционном распределении апоВ-содержащих липопротеинов и концентрации ХС в этих субфракциях. Мужчины, в отличие от женщин, даже при терапии статинами имели более атерогенный субфракционный спектр ЛНП с преобладанием крупных частиц ЛОНП, ЛНП 2 и более мелких плотных ЛНП 3.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Third Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143–421.
2. Cifková R, Krajčoviechová A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17(7):609–18.
3. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J. Lipid Res.* 2002; 43(9):1363–79.
4. Delfenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol.* 2014; 25(3):221–6.
5. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, Kuivenhoven JA, Otvos JD, Wareham NJ, Hutten BA, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. 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; 49(5):547–53.
6. Srisawasdi P, Vanavan S, Rochanawutanon M, Pornsuriyasak P, Tantrakul V, Krutbkul K, Kotani K. Heterogeneous properties of intermediate – and low-density lipoprotein subpopulations. *Clin Biochem.* 2013; 46(15):1509–15.



7. Utkina EA, Afanasyeva OI, Yezhov MV, Artemieva NV, Matchin YuG, Bayda SM, Adamova IYu, Pokrovsky SN. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Cardiovestnik* 2014; 1:68–6. Russian (Уткина ЕА, Афанасьева ОИ, Ежов МВ, Артемьева НВ, Матчин ЮГ, Байда СМ, Адамова ИЮ, Покровский СН. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник* 2014; 1:68–6).
8. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC Jr. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(2):105–13.
9. Gazi IF, Tsimibodimos V, Tselepis AD, Elisaf M, Mikhailidis DP. Clinical importance and therapeutic modulation of small dense low-density lipoprotein particles. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7(1):53–72.
10. Koba S, Yokota Y, Hirano T, Ito Y, Ban Y, Tsumoda F, Sato T, Shoji M, Suzuki H, Gesbi E, Kobayashi Y, Katagiri T. Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(5):250–60.
11. Carmena R, Duriez P, Fruchart J.-C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109 (Suppl 1):III2–7.
12. Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, Goff DC Jr, Polak JF, Lima J, Blumenthal RS, Nasir K. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(4):364–74.
13. Mora S, Caulfield MP, Woblgemuth J, Chen Z, Superko HR, Rowland CM, Glynn RJ, Ridker PM, Krauss RM. 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.
14. 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 Fall;7(4):154–60.
15. Tsimibodimos V, Karabina SA, Tambaki A, Bairaktari E, Achimastos A, Tselepis A, Elisaf M. 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.
16. Geiss HC, Otto C, Schwandt P, Parhofer KG. Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subtypes in patients with different forms of hyperlipoproteinemia and control subjects. *Metabolism*. 2001;50(8):983–8.
17. Sirtori CR, Calabresi L, Pisciotto L, Cattin L, Pauciullo P, Montagnani M, Manzato E, Bittolo Bon G, Fellin R. Effect of statins on LDL particle size in patients with familial combined hyperlipidemia: a comparison between atorvastatin and pravastatin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(1):47–55.
18. Rizzo M, Berneis K. The clinical relevance of low-density-lipoproteins size modulation by statins. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006;20(3):205–17.
19. Kucera M, Oravec S, Hirnerova E, Huckova N, Celecova Z, Gaspar L, Banach M. Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subpopulations and comparison between indicators of plasma atherogenicity: a pilot study. *Angiology*. 2014;65(9):794–9.
20. Xu RX, Guo YL, Li XL, Li S, Li JJ. 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.
21. Choi CU, Seo HS, Lee EM, Shin SY, Choi UJ, Na JO, Lim HE, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Oh DJ. Statins do not decrease small, dense low-density lipoprotein. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(4):421–8.
22. Plakogiannis R, Arif SA. Women Versus Men: Is There Equal Benefit and Safety from Statins? *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(2):6.
23. Chen CY, Chuang SY, Fang CC, Huang LC, Hsieh IC, Pan WH, Yeh HI, Wu CC, Yin WH, Chen JW. Gender disparities in optimal lipid control among patients with coronary artery diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21 Suppl 1:S20–8.
24. Mombelli G, Bosisio R, Calabresi L, Magni P, Pavanello C, Pazzucconi F, Sirtori CR. Gender-related lipid and/or lipoprotein responses to statins in subjects in primary and secondary prevention. *J Clin Lipidol* 2015; 9(2):226–33.
25. Victor BM, Teal V, Abedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1611–5.
26. Vaidya D, Dobs A, Gapstur SM, Golden SH, Hankinson A, Liu K, Ouyang P. The association of endogenous sex hormones with lipoprotein subfraction profile in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Metabolism* 2008;57(6):782–90.
27. El Kboundary 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.

28. Decewicz DJ, Neatrou DM, Burke A, Haberkorn MJ, Patney HL, Vernalis MN, Ellsworth DL. Effects of cardiovascular lifestyle change on lipoprotein subclass profiles defined by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Lipids Health Dis* 2009; 8:26–39.
 29. Ozerova IN, Metelskaya VA, Gavrilova NE. Gender specifics of subfractional plasma lipoproteins distribution. *Card Ther Prevent* 2016,15(4):70–74. Russian (Озерова ИН, Метельская ВА, Гаврилова НЕ. Гендерные особенности субфракционного распределения липопротеинов плазмы крови. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016,15(4):70–74).
 30. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, Yarovaya EB, Boytsov SA, Mazaev VP. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Russ J Cardiol J* 2014; 6(110):24–9. Russian (Гаврилова НЕ, Метельская ВА, Перова НВ, Яровая ЕБ, Бойцов СА, Мазеев ВП. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал 2014,6(110):24–9).
 31. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brein JF, Branum EL, Sun D, Meissner I, McConnell JP. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem* 2001,47(2):266–74.
-