



Характеристика подфракций липопротеидов у больных с различным риском развития сердечно-сосудистых осложнений

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0006

© Е.А. Уткина, Н.В. Артемьева, М.В. Ежов, О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва

Для цитирования: Уткина Елена Анатольевна – ORCID 0000-0001-6742-5976; Артемьева Надежда Валерьевна – ORCID 0000-0001-7996-0415; Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000-0002-1518-6552; Афанасьева Ольга Ильинична – ORCID 0000-0001-8909-8662; Покровский Сергей Николаевич – ORCID 0000-0001-5944-6427. Характеристика подфракций липопротеидов у больных с различным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;1(46):57–63. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0006

Абстракт

Цель. Изучить подфракции липопротеидов у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материалы и методы. В исследование включили 91 пациента (66 мужчин, средний возраст 57 ± 10 лет; 25 женщин, средний возраст 61 ± 11 лет) с одним или несколькими факторами риска атеросклероза, с ССЗ и без них. Все пациенты получали гиполипидемическую терапию статинами. Липидные параметры определяли ферментативным методом, количественное определение подфракций липопротеидов проводили с помощью системы Lipoprint® Quantimetrix (США).

Результаты. Все пациенты были разделены на три группы: умеренного риска (1-я группа, $n = 13$), высокого риска (2-я группа, $n = 12$) и очень высокого риска ССЗ (3-я группа, $n = 66$). Не было выявлено статистически значимых различий между группами по уровню липидов и подфракций липопротеидов, за исключением мелких плотных ЛНП (мпЛНП) в группах 1 и 3 (медиана [25%; 75%]: 0,0 [0,0; 2,0] мг/дл и 2,0 [0,0; 3,0] мг/дл соответственно, $p < 0,05$). Сердечно-сосудистый риск был положительно связан с возрастом ($r = 0,325$; $p < 0,01$), уровнями подфракций липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП-С, $r = 0,225$; $p = 0,032$) и мпЛНП ($r = 0,216$; $p < 0,039$). Обратная связь была продемонстрирована с небольшими подфракциями ЛПП (ЛПП-А, $r = -0,210$; $p = 0,046$). Согласно многофакторному анализу, значимой была только связь мпЛНП с высоким сердечно-сосудистым риском ($p = 0,022$).

Заключение. У пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском выявлен повышенный уровень частиц мпЛНП.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, подфракции липопротеидов.

Lipoprotein subfractions in patients with various cardiovascular risk

E.A. Utkina, N.V. Artemieva, M.V. Ezhov, O.I. Afanasyeva, S.N. Pokrovsky

National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze lipoproteins subfractions in subjects with various cardiovascular risk and cardiovascular disease (CVD).

Materials and methods. We included 91 patients (66 men, mean age 57 ± 10 years; 25 women, mean age 61 ± 11 years) with one or more atherosclerosis risk factors, with and without CVD. All patients were on hypolipidemic therapy with statins. Lipid parameters were determined by the enzymatic method, the quantitative determination of lipoprotein subfractions was carried out using the Lipoprint® Quantimetrix system (USA).

Results. All patients were divided into three groups: moderate risk (group 1, $n = 13$), high risk (group 2, $n = 12$), and very high risk with CVD (group 3, $n = 66$). There were no statistically significant differences between the groups in lipids and lipoproteins subfractions, excepting small dense low-density lipoprotein (sdLDL) particles in the group 1 and 3 (median [25%; 75%]: 0.0 [0.0; 2.0] mg/dL and 2.0 [0.0; 3.0] mg/dL, respectively, $p < 0.05$). We found that cardiovascular risk was positively associated with age ($r = 0.325$; $p < 0.01$), the levels of subfractions of intermediate-density lipoproteins (IDL-C, $r = 0.225$; $p = 0.032$) and sdLDL ($r = 0.216$; $p < 0.039$). An inverse relationship was demonstrated with small subfractions of IDL (IDL-A, $r = -0.210$; $p = 0.046$). According to multivariate analysis only association of sdLDL with higher cardiovascular risk remained ($p = 0.022$).

Conclusion. Patients with high and very high cardiovascular risk have increased levels of sdLDL particles.

Keywords. atherosclerosis, cardiovascular risk, lipoprotein subfractions.

Введение

Согласно современным представлениям в основе патогенеза атеросклероза лежит нарушение липидного обмена (дислипидемия), в частности гиперхолестеринемия. Ведущую роль в развитии дислипидемии и осложнений атеросклероза играют различные формы нарушения липидного обмена. Липопротеиды — это класс частиц, гетерогенность которых определяется составом, размерами и плотностью флотации. В настоящее время благодаря современным методам разделения показано, что частицы всех основных классов липопротеидов неоднородны, при этом их подфракции обладают различными свойствами [1]. Наиболее атерогенными считаются мелкие плотные липопротеиды низкой плотности (мплНП); связь между мплНП и риском развития атеросклероза и его осложнений была показана во многих исследованиях, результаты которых освещаются в нескольких обзорах [2, 3].

Благодаря современным достижениям в области медикаментозного лечения все больше пациентов выживают после первого сердечно-сосудистого события (ССС), но все еще имеют высокий риск рецидивов. До половины СССР, таких как инсульт, инфаркт миокарда и смерть от сердечно-сосудистых причин, происходит у пациентов с невысокими значениями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), получающих оптимальную

гиполипидемическую терапию, что свидетельствует о значительном остаточном (резидуальном) риске их развития [4]. Резидуальный риск определяется как вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), несмотря на достижение целевых показателей ХС ЛНП, артериального давления и гликемии [5]. Несмотря на растущие возможности вторичной профилактики у больных с диагностированными ССЗ, уровни резидуального риска остаются довольно высокими и составляют 35,6 и 26,7 на 1000 человеко-лет для мужчин и женщин соответственно [5]. Эти обстоятельства свидетельствуют, что для группы пациентов очень высокого риска необходимы дополнительные меры по диагностике скрытых факторов риска, а также по разработке новых методов лечения.

Одно из предположений о том, почему у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты и достигших целевого уровня ХС ЛНП сохраняется резидуальный риск, заключается в том, что у них остаются повышенными уровни триглицерид-богатых липопротеидов (пул липопротеидов, включающий хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП)) [6]. Результаты проспективных эпидемиологических и генетических исследований показывают, что хиломикроны и их ремнанты, а также ЛОНП играют важную роль в патогенезе атеросклероза [7]. Примечательно, что различные подфракции

липопротеидов внутри одного подкласса могут вносить разный вклад в атерогенез: так, была показана обратная связь ЛПП-А (наиболее мелких ЛПП) с такими маркерами атеросклероза как глюкоза, индекс инсулинорезистентности, гликированный гемоглобин, креатинин, цистатин С и витамин Д, в то время как подфракции ЛПП-В и ЛПП-С (крупные) продемонстрировали положительную связь с этими показателями [8].

Низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) по-прежнему остается предиктором основных ССС [9], однако исследования, посвященные увеличению концентрации ХС ЛВП с помощью ниацина (AIM-HIGH, HPS2-THRIVE) и ингибиторов белка переносчика эфиров холестерина (ILLUMINATE, dal-OUTCOMES), не дали ожидаемых результатов. Статины повышают уровень ХС ЛВП на 5-15%, фибраты – на 10-15%, а ниацин – на 16-25% [10]. Полученные к настоящему времени данные о гетерогенности частиц ЛВП позволяют говорить не только о разном их составе, но и различии в их механизмах действия, спектре биологической, протективной активности [11].

Понимание роли и механизмов атерогенного действия различных подфракций липопротеидов может внести дополнительный вклад в более точную оценку сердечно-сосудистого риска, в том числе резидуального. Исследование взаимосвязи подфракций липопротеидов у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском может дать дополнительные данные об их влиянии на развитие атеросклероза и его осложнений.

Целью данной работы явилось изучение взаимосвязи подфракционного состава липопротеидов у пациентов с различным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы

В исследование был включен 91 пациент (средний возраст 58 ± 10 лет), обследованный в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, среди них 66 мужчин (средний возраст 57 ± 10 лет) и 25 женщин (средний возраст 61 ± 11 лет). Критерии включения: один и более фактор риска развития ССЗ или диагностированное ССЗ. Критерии исключения: вторичные дислипидемии, обусловленные дисфункцией печени, почек или щитовидной железы; семейная гиперхолестеринемия; уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 4,5$ ммоль/л; уровень липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл; неконтролируемая артериальная гипертензия; острый коронарный синдром в последние 3 месяца.

У всех пациентов, включенных в исследование, проводился сбор анамнеза с оценкой наличия факторов риска атеросклероза (артериальная гипертензия, курение, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, гиперлипидемия), сопутствующих заболеваний. Физикальное обследование включало осмотр,

аускультацию, антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии обследуемого) с определением индекса массы тела, определение уровня артериального давления. При наличии показаний проводили коронарную ангиографию (КАГ). Определение категории сердечно-сосудистого риска проводили в соответствии с рекомендациями Европейских обществ кардиологов и изучения атеросклероза 2016 и 2019 года [12, 13].

Все пациенты принимали аторвастатин, доза которого подбиралась индивидуально в соответствии с рекомендациями ESC/EAS [12, 13] в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП и уровня сердечно-сосудистого риска.

Определение показателей липидного спектра (ОХС, ТГ и ХС ЛВП) в сыворотке крови осуществляли ферментативным методом. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2$ (ммоль/л).

Количественное содержание подфракций липопротеидов определяли с помощью системы Lipoprint® Quantimetrix (США); данные выражались как концентрация ХС (мг/дл) в различных подфракциях липопротеидов [14].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета MedCalc версии 15,8. Данные приводились как среднее значение (М) $\pm$ стандартное отклонение (SD); для величин с распределением, отличным от нормального, данные приводились как медиана (интерквартильный интервал 25–75%). Анализ взаимосвязи различных параметров оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента; частотных данных – точный критерий Фишера. Величины, имеющие распределение, отличное от нормального, анализировали с помощью непараметрического критерия с поправкой Манна-Уитни.

Результаты исследования

Все пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы по уровню риска в три группы: умеренного риска по шкале SCORE ($n = 13$), высокого риска по SCORE ($n = 12$) и очень высокого риска (с диагностированными ССЗ, $n = 66$). Пациенты различались по полу, возрасту и наличию артериальной гипертензии. В исследуемых группах не наблюдалось статистически значимых различий в показателях липидного спектра и подфракций липопротеидов, за исключением подфракций мЛНП (табл. 1).

В общей группе пациентов, согласно однофакторному корреляционному анализу, высокий и очень высокий риск положительно ассоциировался с возрастом ($r = 0,325$; $p < 0,01$), уровнем подфракций ЛПП-С ($r = 0,225$; $p = 0,032$) и уровнем мЛНП ($r = 0,216$; $p < 0,039$). Обратную взаимосвязь демонстрировали подфракции ЛПП-А ($r = -0,210$; $p =$

Таблица 1. Характеристика пациентов

	Группа умеренного риска (SCORE-1), n=13	Группа высокого риска (SCORE-2), n=12	Группа очень высокого риска, n=66
Возраст, годы	49 ± 9 ^{б,в}	64 ± 8 ^а	59 ± 10 ^а
Кол-во мужчин, n (%)	5(38) ^а	6(50) ^б	55(83) ^{а,б}
Артериальная гипертензия, n (%)	13(100) ^{б,в}	11(92) ^{а,б}	52(79) ^{а,б}
ОХС, ммоль/л	4,2 ± 0,9	4,5 ± 1,4	4,2 ± 1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,3
ХС не ЛВП, ммоль/л	3,1 ± 0,9	3,4 ± 1,4	3,0 ± 1,1
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	1,5 ± 0,8	1,7 ± 0,9
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 ± 0,8	2,8 ± 0,6	2,3 ± 1,0
ЛОНП, мг/дл	33,0 [25,5; 37,5]	35,5 [18,5; 40,8]	28,5 [25,0; 31,4]
ЛПП-С, мг/дл	10,0 [8,5; 11,5] ^а	12,0 [8,0; 13,8]	15,0 [13,0; 17,0] ^а
ЛПП-В, мг/дл	13,0 [10,0; 17,4]	12,0 [11,0; 17,5]	11,5 [10,0; 13,0]
ЛПП-А, мг/дл	19,0 [10,5; 25,4] ^а	16,5 [12,0; 22,1]	12,0 [11,0; 13,0] ^а
ЛНП 1, мг/дл	31,0 [21,7; 38,0] ^а	36,5 [18,7; 48,1]	24,0 [22,0; 26,0] ^а
ЛНП 2, мг/дл	10,0 [6,6; 13,0]	14,5 [14,7; 24,9]	11,0 [9,0; 13,4]
млЛНП, мг/дл	0,0в [0,0; 2,0]	1,5 [0,0; 3,8]	2,0 [1,0; 3,0]
Средний размер частиц ЛНП, нм	273,0 [273,1; 274,0] ^а	272,0 [269,1; 274,0]	271,0 [270,0; 272,0] ^а
Крупные ЛВП (1–3), мг/дл	11,0 [6,0; 14,3]	12,5 [5,2; 23,1]	9,0 [7,0; 11,0]
Средние ЛВП (4–7), мг/дл	20,0 [15,5; 26,9]	24,5 [19,3; 28,5] ^а	16,0 [14,0; 19,0] ^б
Мелкие ЛВП (7–10), мг/дл	6,0 [5,5; 9,5]	9,0 [6,0; 13,0]	8,0 [7,0; 8,8]

Примечания: данные представлены как $M \pm SD$, или как медиана [25–75 %], $p < 0,05$: а – по сравнению с группой 1, б – по сравнению с группой 2, в – по сравнению с группой 3.

ОХС – общий холестерин, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС не-ЛВП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП – липопротеиды промежуточной плотности, млЛНП – мелкие плотные ЛНП; ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

0,046). При проведении многофакторного анализа связи подфракций липопротеидов с уровнем сердечно-сосудистого риска с включением в модель пола, возраста и курения значимость исчезала для ЛПП-А и ЛПП-С, но сохранялась для млЛНП ($p = 0,022$).

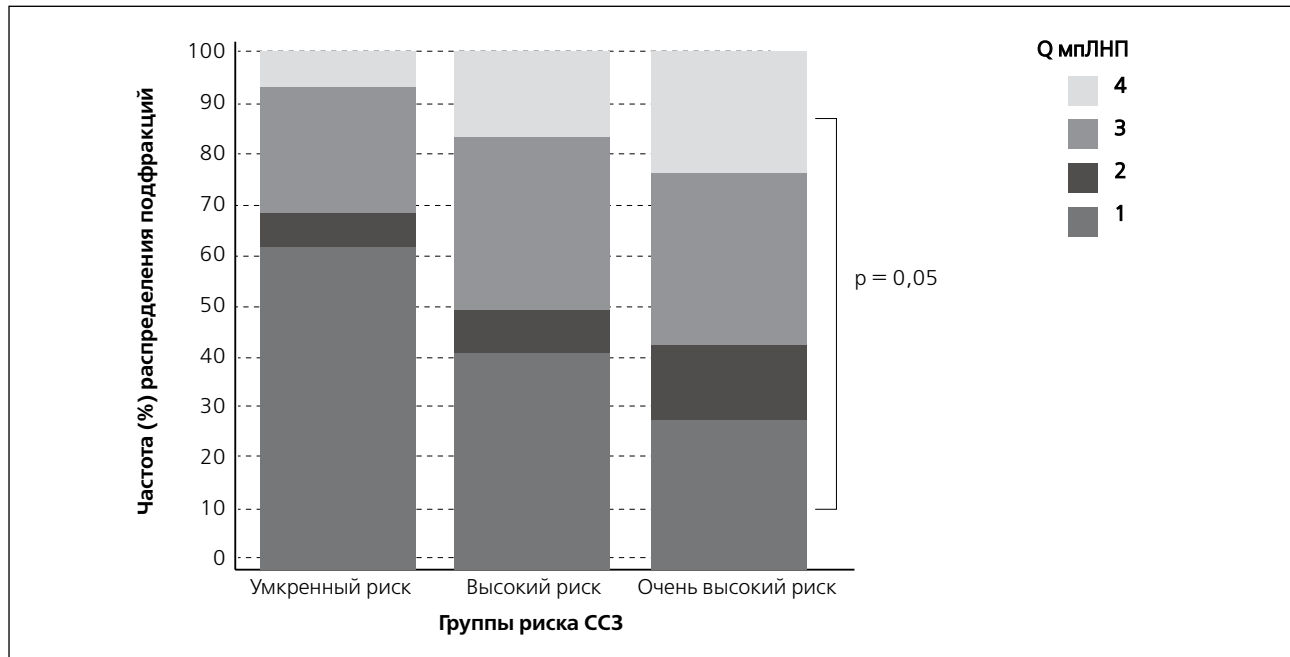
С наличием ишемической болезни сердца выявлена обратная связь для подфракций промежуточных ЛВП(4-7) ($r = -0,273$; $p < 0,01$), крупных подфракций ЛНП-1 ($r = -0,278$; $p < 0,01$), для размера частиц ЛНП ($r = -0,237$; $p = 0,023$) и положительная связь с млЛНП ($r = 0,217$; $p = 0,038$).

При сопоставлении данных поквартильного распределения подфракций млЛНП у пациентов с разным сердечно-сосудистым риском было показано, что повышению степени риска соответствует увеличение содержания в плазме крови млЛНП. Так, у более чем 60% пациентов из группы умеренного риска преобладал уровень млЛНП из первой

квартили (0,0–1,0 мг/дл), в то время как у пациентов очень высокого риска концентрация млЛНП соответствовала третьему (2,0–5,0 мг/дл) и верхнему ($\geq 5,0$ мг/дл) квартилям. При расчете критерия хи-квадрат (χ^2) для линейного тренда было выявлено достоверное отличие между первым и четвертым квартилями концентрации млЛНП во всех группах (рис. 1).

Обсуждение

Взаимосвязь подфракций липопротеидов (в основном подфракций ЛНП) с сердечно-сосудистым риском была достаточно хорошо изучена ранее в основном у пациентов с диагностированными ССЗ, профиль подфракций и их роль в атерогенезе у пациентов умеренного риска ССЗ изучены в меньшей степени. В рекомендациях Европейского общества кардиологов указывается

Рисунок 1. Распределение содержания мЛНП в плазме крови пациентов с различной степенью риска

Примечания: Q мЛНП – квантили концентраций мЛНП, где Q1 – (0,0-1,0) мг/дл; Q2 – (1-2) мг/дл; Q3 – (2-5) мг/дл; Q4 ≥ 5 мг/дл. Достоверность между квантилями рассчитана с помощью хи-квадрат (χ^2) для линейного тренда.

на целесообразность рассматривать при первичной профилактике ССЗ наряду с традиционными факторами риска (возраст, пол, гипертония, курение, уровень ХС ЛНП) такие факторы, как апоВ, ТГ, ЛВП, Лп(а), ХС неЛВП, а также метаболический синдром, СД, хроническая болезнь почек, вес, диета, уровень физической активности, социально-экономические факторы [15]. Таким образом, в системах оценки риска не учитывается возможный вклад подфракций липопротеидов в развитие ССЗ на субклинических стадиях. В то же время нужно отметить, что возрастает интерес к поиску дополнительных маркеров для стратификации риска, поскольку сохраняется немалая доля пациентов, у которых при отсутствии традиционных факторов риска развиваются ССЗ или сохраняется резидуальный риск даже на фоне эффективной гиполипидемической терапии.

Традиционно при назначении гиполипидемической терапии клиницисты ориентируются на уровни ХС ЛНП и ТГ. Однако недавно было показано, что более точным параметром оценки риска развития ИБС является не ХС ЛНП, а уровень суммарного холестерина апоВ-содержащих липопротеидов – ЛНП, ЛПП, ЛОНП и липопротеида(а), то есть ХС не-ЛВП. В недавно проведенном исследовании с использованием данных 199 415 человек из 19 стран, включенных в многонациональный консорциум сердечно-сосудистых рисков, было установлено, что уровень ХС не-ЛВП способен прогнозировать долгосрочные риски развития ССЗ лучше, чем ХС ЛНП. Также было продемонстрировано, что снижение концентрации ХС не-ЛВП было связано со снижением риска ССЗ, и оно было тем

больше, чем раньше добивались снижения [16]. В связи с этим закономерен интерес исследователей к подфракциям липопротеидов.

В нашем исследовании мы не обнаружили различий в уровне ОХС, ХС не-ЛВП между группами пациентов различного риска, что может объясняться тем, что все пациенты принимали гиполипидемическую терапию. Также не наблюдалось различия в содержании ТГ и ЛОНП, однако содержание наиболее крупных подфракций ЛПП (ЛПП-С) было достоверно выше в группе очень высокого риска (табл. 1). Ранее нами было показано, что у пациентов с уровнем липопротеида(а) < 30 мг/дл уровень ЛПП-С был независимым значимым предиктором ИБС [17]. Значимо большее количество самых мелких подфракций ЛПП (ЛПП-А) и крупных подфракций ЛНП-1 наблюдали у пациентов с умеренным риском по сравнению с пациентами очень высокого риска, что также согласуется с полученными нами данными об обратной независимой связи содержания подфракций ЛНП-1 с наличием ИБС [17].

По результатам многочисленных исследований последних десятилетий были получены рекомендации по измерению содержания подфракций мЛНП для более точной оценки риска ССЗ у пациентов с метаболическим синдромом, гипертриглицеридемией, резистентностью к инсулину, семейной гиперхолестеринемией [18]. Ранее нами было показано, что сочетание повышенной концентрации липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл с наличием мЛНП ≥ 2 мг/дл или ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л увеличивает вероятность наличия ИБС в 11 и 10 раз соответственно [19], что указывает на целесообразность анализа подфракционного спектра у пациентов с уже

имеющимися ССЗ. В настоящем исследовании показано, что значимость мЛНП для оценки сердечно-сосудистого риска возрастает, если уровень липопротеида(а) менее 30 мг/дл.

Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие различий в концентрации ХС ЛВП между тремя группами больных, мы наблюдали значимо более низкие уровни промежуточных подфракций ЛВП(4–7) у пациентов с очень высоким риском, что также согласуется с опубликованными нами ранее данными о связи этих подфракций с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза [20].

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют в пользу дополнительной оценки подфракционного состава у пациентов без ССЗ для уточнения наличия резидуального риска.

Заключение

Обнаруженные различия в подфракционном составе атерогенных липопротеидов у пациентов различных групп риска свидетельствуют о целесообразности более детального исследования липидного спектра не только у пациентов с метаболическим

нарушениями. Оценка таких подфракций апоВ-100 – содержащих липопротеидов как мЛНП, ЛПП-С, ЛНП-1 и ЛВП(4-7) может внести дополнительный вклад в оценку резидуального сердечно-сосудистого риска.

Ограничения исследования

Мы не включали в исследование пациентов с уровнем липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл в связи с тем, что при исследовании с помощью системы Lipoprint® Quantimetrix возможны искажения результатов оценки содержания подфракций ЛПП и крупных ЛНП [17].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Utkina EA, Afanasieva OI, Pokrovsky SN. The heterogeneity of lipoproteins and their role in the development of cardiovascular diseases. *Russian Federation Journal of Cardiology*. 2019;24(5):74-81. Russian (Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):82-89. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81).
2. Mikkilaidis DP, Elisaf M, Rizzo M, Berneis K, Griffin B, Zambon A, et al. European Panel on Low Density Lipoprotein (LDL) Subclasses: A Statement on the Pathophysiology, Atherogenicity and Clinical Significance of LDL Subclasses. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(5):533-571. doi: 10.2174/157016111796642698.
3. Sacks FM, Campos H. Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: A reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4525-4532. doi: 10.1210/jc.2003-030636.
4. Kalbacher D, Waldeyer C, Blankenberg S, Westermann D. Beyond conventional secondary prevention in coronary artery disease-what to choose in the era of CANTOS, COMPASS, FOURIER, ODYSSEY and PEGASUS-TIMI 54? *Ann Transl Med*. 2018;6(16):323. doi: 10.21037/atm.2018.08.03.
5. Wong ND, Zhao YL, Quek RGW, Blumenthal RS, Budoff MJ, Cushman M, et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1223-1233. doi: 10.1016/j.jacl.2017.06.015.
6. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-563. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
7. Dallinga-Thie GM, Kroon J, Borin J, Chapman MJ. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnants: Targets for Therapy? *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(7):67. doi:10.1007/s11886-016-0745-6.
8. Srisawasdi P, Vanavan S, Rochanawutanon M, Pornsuriyasak P, Tantrakul V, Kruthkul K, et al. Heterogeneous properties of intermediate- and low-density lipoprotein subpopulations. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1509-1515. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.021.
9. Stabel P, Xiao CT, Hegele RA, Lewis GF. The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):595-604. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.007.
10. Mani P, Robotgi A. Niacin Therapy, HDL Cholesterol, and Cardiovascular Disease: Is the HDL Hypothesis Defunct? *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(8):43. doi: 10.1007/s11883-015-0521-x.
11. disease. *Trends Mol Med*. 2011;17(10):594-603. doi: 10.1016/j.molmed.2011.05.013.
12. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.



13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
14. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien 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):266-274.
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ebw106.
16. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. 2019;394(10215):2173-2183. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
17. Utkina EA, Afanasieva OI, Ejov MV, Artemieva NV, Adamova IY, Pokrovskii SN. The effect of increased concentration of lipoprotein (A) on identification of sub-fraction of lipoproteins using native electrophoresis technique. *Klin Lab Diag*. 2016;61(8):461-466. Russian (Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В., Артемьева Н.В., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Влияние повышенной концентрации Лп(а) на определение подфракций липопротеинов методом нативного электрофореза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(8):461-466. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-461-466).
18. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012;24(414):215-224. doi: 10.1016/j.cca.2012.09.010.
19. Afanasieva OI, Utkina EA, Artemieva NV, Ezbov MV, Adamova IY, Pokrovsky SN. Elevated Lipoprotein(a) Concentration and Presence of Subfractions of Small Dense Low Density Lipoproteins as Independent Factors of Risk of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2016;56(6):5-11. Russian. (Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Артемьева Н.В., Ежов М.В., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие мелких плотных подфракций атерогенных липопротеинов как независимые факторы риска развития ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2016;56(6):5-11. doi: 10.18565/cardio.2016.6.5-11.
20. Utkina EA, Afanasieva OI, Ezbov MV, Artemieva NV, Matchin YG, Baida SM, Adamova IY, Pokrovsky SN. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014;9(1):68-76. Russian. (Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В., Артемьева Н.В., Матчин Ю.Г., Байда С.М., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Связь различных подфракций липопротеинов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник*. 2014;9(1):68-76).