

Оценка комплекса генетически зависимых показателей аполипопротеинов А-I, В, С-III, Е и липопротеина (а) у пациентов с гипертриглицеридемией

Т. А. Рожкова, П. П. Малышев, В. Н. Титов, В. А. Амелюшкина, Е. Б. Яровая, Т. В. Чепетова, В. В. Кухарчук
ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Абстракт

Цель работы. Оценить значение определения показателей генетически зависимых аполипопротеинов (апо) А-I, В, С-III, Е и липопротеина (а) [Lp(a)] в сыворотке пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ), направленных на амбулаторную консультацию, для уточнения механизмов возникновения первичной ГТГ с целью её ранней диагностики и выбора тактики лечения.

Материал и методы. Обследована группа из 96 пациентов (48 мужчин и 48 женщин) с уровнем триглицеридов (ТГ) сыворотки более 2,3 ммоль/л в возрасте от 17 до 70 лет. Были проведены: исследование липидного профиля, электрофорез липопротеинов, анализ апо А-I, В, С-III, Е и Lp(a). Лабораторные анализы выполнены на биохимическом автоматическом анализаторе "Architect C8000" фирмы Abbott. Апо Е и апо С-III определяли методом ракетного иммуно-электрофореза в тонкослойной агарозе наборами реагентов производства фирмы "Sebia" (Франция).

Результаты. Выявлена статистически значимая корреляция между уровнями ТГ и апо Е, ТГ и С-III, а также между уровнями апо Е и апо С-III у лиц с ГТГ, что указывает на нарушение апо Е/В-100-рецепторного поглощения клетками ЛПОНП, которое служит одной из причин развития ГТГ. Уровень апо В был значимо выше у лиц с ГЛП IIb типа по сравнению с группой лиц с ГЛП III, IV и V типов. По содержанию апо А-I и Lp(a) у лиц с умеренной и высокой ГТГ статистически значимых различий не выявлено. Во всей группе обследованных пациентов повышенное содержание апо Е отмечалось у 68,8%, а апо С-III - у 76%.

Заключение. Определение генетически зависимых показателей апо С-III и апо Е является дополнительным диагностическим критерием для выявления лиц с первичной ГТГ.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, аполипопротеин С-III, аполипопротеин Е, липопротеин (а).

Assessment of genetically complex dependence on the apolipoprotein A-I, B, and C-III, E and lipoprotein (a) in patients with hypertriglyceridemia

T. A. Rozhkova, P. P. Malyshev, V. N. Titov, V. A. Amelyushkina, E. B. Yarovaya, T. V. Chepetova, V. V. Kukharchuk
Russian Cardiology Research Complex

Abstract

Objective. The objective of the work was to evaluate importance of some genetic-related parameters determination such as serum apolipoproteins (apo) A-I, B, C-III, E, and Lp(a) in patients with hypertriglyceridemia (HTG) who were consulted by a lipidologist.

Patients and methods. The study group consisted of 96 patients (48 men and 48 women) from 17 to 70 years old, with serum triglycerides (TG) exceeding 2,3 mmol/l. Fasting plasma TG, cholesterol, apo A-I, B, C-III, E, and Lp(a) were measured. Lipid electrophoresis was also performed.

Results. We found the significant correlations of serum TG levels with apo E and C-III, and apo E with apo C-III in patients with HTG that points out the receptor defect of VLDL uptake by some cells that is one of some causes developing HTG. Apo B level was higher in patients with type IIb hyperlipidemia in comparison to types III, IV and V. As to apo A-I and Lp(a) levels, we have found no difference between patients with moderate and severe HTG. The elevated levels of serum apo E and C-III were determined in 68,8% and 76% patients, accordingly.

Conclusion. The evaluation of genetic-related parameters of serum apo C-III and apo E is an additional diagnostic tool for the identification of primary HTG patients.

Key words: Hypertriglyceridemia, apolipoprotein C-III, apolipoprotein E, lipoprotein (a).

Гипертриглицеридемия (ГТГ) является одной из основных форм нарушений липидного обмена и независимым фактором риска атеросклероза, особенно инфаркта миокарда (ИМ) и периферического атеросклероза [1-3]. Выявление роли первичного (генетически обусловленного) или вторичного (симптоматического) генеза при нарушениях липидного обмена [4-6] имеет важное значение для формирования алгоритма коррекции этого нарушения. Роль генетики в метаболизме липидного обмена реализуется посредством влияния на функциональную активность ряда аполиппротеинов (апо), которые входят в состав липопротеиновых частиц. Установлены молекулярно-генетические характеристики различных апопротеинов при разных фенотипах гиперлипидемий (ГЛП), в том числе и при ГТГ [4, 6, 7]. Помимо генетической опосредованности повышенного уровня триглицеридов (ТГ), клинически наблюдаются и симптоматические ГТГ (метаболический синдром, декомпенсированный сахарный диабет – СД и другие заболевания), многократно увеличивающие риск развития атеросклеротических поражений [8-11]. В США распространённость ГТГ, определяемой как уровень ТГ > 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл), составляет приблизительно 30% [12]. Из пяти фенотипов ГЛП (по классификации ВОЗ) только подтип IIa сопровождается нормальным содержанием ТГ в плазме. Вариабельность уровня ТГ как у отдельно взятого пациента, так и среди всех лиц с ГТГ может быть от умеренной до очень высокой (≥ 100 раз от верхней границы нормы), что создает определённые трудности диагностики фенотипа и коррекции ГТГ. Следует учитывать, что ГТГ – это результат видимой части айсберга нарушенного липидного транспорта, в том числе структурной составляющей ТГ – жирных кислот (ЖК), а также концентрации апопротеинов, как при первичном, так и вторичном генезе [13]. Роль генетических факторов представлена в виде наследственного предрасположения к ГТГ вследствие генетических модификаций, влияющих на активность апопротеинов, регуляторов обмена липидов, при различной экспрессии и пенетрантности этих генов. Формирование ГТГ также находится под влиянием средовых факторов, в том числе питания, в отношении субстратов, источников первичных составляющих – ЖК, в формировании количественного объема липопротеидных частиц. Это могут быть генетико-средовые варианты нарушения обмена липидов или метаболические нарушения при симптоматических ГЛП при ряде декомпенсированных заболеваний [4, 5, 14]. Для выявления роли генетики и среды в формировании ГТГ теоретически могут быть применены генетические методы оценки по маркерам предрасположенности, может быть использовано определение концентрации апопротеинов, учитывая генетический полиморфизм, и важная роль принадлежит выявлению клинических причин симптоматических ГТГ. При

ГТГ проведение электрофореза липопротеинов помогает фенотипированию ГЛП и диагностике симптоматических фенотипов [15, 16].

В клинической практике часто возникает необходимость проведения дополнительной диагностической оценки для уточнения первичных или вторичных ГТГ на основе современных доступных лабораторных методик. Такой дополнительной характеристикой может быть определение содержания апо E и апо C-III плазмы, являющихся кофакторами и активаторами метаболизма липидов. Определение концентрации апо E увеличивает достоверность установления генетически обусловленной ГЛП III типа, особенно в случаях умеренно выраженной ГТГ, в дополнение к результатам электрофореза липопротеинов, что может быть полезно в диагностике ГТГ [4, 16]. Определение апо E имеет определённую диагностическую ценность при гиперхолестеринемии (ГХС), т.е. при фенотипах IIa и IIb, а апо A-I – при низком или высоком содержании липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Липопротеин (a) [Лп(a)] имеет существенную генетическую зависимость у лиц с любыми фенотипами ГЛП как дополнительный независимый фактор риска атеросклероза. Целью нашей работы была оценка роли определения показателей генетически зависимых апобелков A-I, B, C-III и E, а также Лп(a) в сыворотке пациентов с ГТГ, направленных на амбулаторную консультацию, для уточнения механизмов возникновения первичной ГТГ с целью её ранней диагностики и выбора тактики лечения.

Материал и методы.

Обследована группа лиц с ГТГ из 96 человек (из них 48 женщин), направленных на амбулаторную консультацию в ФГБУ РКНПК Минздрава РФ в период 2007-2008 гг. Критерием включения в исследование был повышенный уровень ТГ (более 2,3 ммоль/л) сыворотки при направлении на консультацию. Возраст обследованных составил от 17 до 70 лет, по частоте распределения возраста отмечено выраженное смещение в сторону старшей возрастной группы с медианой 50 лет (нижняя и верхняя квартили – 41 и 61 гг., соответственно). Заметим, что обращение молодых лиц с 17-летнего возраста определяет также актуальность проблемы. У всех пациентов было проведено клиническое, биохимическое и генеалогическое (данные семейного анамнеза) обследование.

Лабораторные методы. Биохимический анализ сыворотки крови включал определение содержания глюкозы, общего белка, креатинина, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-ГТ), С-реактивного белка (СРБ), мочевой кислоты. Содержание глюкозы определяли гексокиназным методом, мочевой

кислоты – ферментативным методом, билирубина и креатинина – унифицированным колориметрическим методом, активность ферментов АСТ, АЛТ, ЩФ, КФК и гамма-ГТ определяли с использованием наборов реагентов производства фирмы Abbott (США) на биохимическом автоматическом анализаторе Architect C8000 фирмы Abbott. Проводилось определение параметров липидного профиля (общего холестерина – ХС, ТГ, ХС ЛПВП), электрофорез липопротеинов, анализ апопротеинов А-I, В, С-III, Е и Лп(а). Концентрации общего ХС и ТГ измеряли фотометрическим ферментативным методом, ХС ЛПВП – прямым фотометрическим методом; электрофорез липопротеинов проводили методом ракетного иммуно-электрофореза. Концентрацию СРБ, апо А-I, в и апо(а) определяли иммунотурбидиметрическим методом, содержание общих апо Е и С-III – методом ракетного иммуно-электрофореза в тонкослойной агарозе с использованием наборов реагентов производства фирмы Sebia (Франция). Нормы апо С-III и Е представлены фирмой-изготовителем наборов реагентов: апо Е – до 7,6 мг/дл, апо С-III – до 4,5 мг/дл.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 6.0 и SPSS 14.0. Установлено, что распределение исследуемых показателей в данной работе существенно отклонялось от нормального распределения, в связи с чем для сравнительного анализа групп использовали медианы, квартили и U-критерий Манна-Уитни. Для изучения взаимосвязи переменных применяли корреляционный анализ Спирмена (R). Проверяемые гипотезы для каждого из критериев отклонялись при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты.

С частотой 30-65 % у пациентов отмечались случаи следующих хронических заболеваний/ состояний: калькулёзный и некалькулёзный холецистит, холецистэктомия, мочекаменная болезнь, пиелонефрит, заболевания щитовидной железы (компенсированный аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз с гормональной заместительной терапией), компенсированный СД 1-го или 2-го типа, панкреатит. У 90 % пациентов выявлены сердечно-сосудистые заболевания, среди которых были: ИБС (44,8 %), перенесённый ИМ (13,5 %), различные нарушения ритма сердца (18,7 %), гипертоническая болезнь (87,9 %), периферический атеросклероз (21,9 %). Отягощённый семейный анамнез ранних атеросклеротических сосудистых заболеваний (ИБС, ИМ, инсульта) среди родственников 1-й степени родства отмечался у 51 % пациентов. Ксантомы различных видов, как симптом длительного течения ГЛП или выраженного тяжелого нарушения липидного обмена, были выявлены у 36,5 % больных. Опрос пациентов о питании (дневник питания с оценкой количества потребляемых белков,

жиров, углеводов, ХС) выявил смещение набора продуктов в сторону значительного увеличения холестерина- и углеводсодержащих продуктов от рекомендованного количества для лиц с ГЛП. Эти особенности питания могут быть причиной нарушений обмена липидов и формирования различных типов ГЛП [16-18].

Электрофорез липопротеинов сыворотки был проведен у 85 исследуемых пациентов, определены следующие фенотипы ГЛП: IIa (15 пациентов с транзиторной ГТГ, не подтверждённой при повторном анализе крови), IIb – 35, III – 11, IV – 18 и V – 6 человек).

Проведен сравнительный статистический анализ данных в зависимости от фенотипа ГЛП: в 1-ю группу включили фенотипы ГЛП IIa и IIb (умеренная ГТГ), в другую – типы III, IV и V (высокая ГТГ). При использовании критерия Пирсона не выявлено достоверного различия в сравниваемых группах по таким клинико-физиологическим показателям как индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, частота заболеваний щитовидной железы, СД, ИБС, ИМ.

Сравнение медиан и квартилей исследованных показателей представлено в таблице, из которой видно, что не было достоверных различий между двумя группами по возрасту, уровням общего ХС, апо А-I, Лп(а), мочевины, глюкозы и СРБ. Уровень общего ХС был одинаково высоким в верхней квартили распределения. Значение верхней квартили Лп(а) было недостоверно выше в группе фенотипов IIa и IIb, без высоких значений. Уровень ТГ во 2-й группе (согласно критериям формирования группы) был значительно выше, чем в 1-й (медианы – 9,6 и 3,5 ммоль/л, соответственно). Достоверно меньшие концентрации ХС ЛПВП (медианы – 0,98 и 1,3 ммоль/л, соответственно) отмечались во 2-й группе, хотя по уровню апо А-I, основного апопротеина ЛПВП, достоверных отличий выявлено не было. Уровень апо в в 1-й группе был достоверно выше, чем во 2-й (медианы – 143 и 113 мг/дл, соответственно), что указывало на увеличение концентрации в плазме апо В-содержащих частиц у этих пациентов, что характерно для лиц с ГХС. Повышенное содержание апо Е, часто обусловленное генетически и обычно характерное для пациентов с ГЛП фенотипа III, в нашей работе среди всех пациентов с ГТГ выявлено у 68,8 %. Уровень апо С-III выше нормальных значений также наблюдался довольно часто – у 76 % обследованных. При межгрупповом сравнении уровень апо Е был значимо выше в группе 2 (типы ГЛП III, IV и V) как по величине медианы (10,2 и 6,4 мг/дл, соответственно), так и по значению верхних квартилей (24 и 8,2 мг/дл, соответственно). Уровень апо С-III также был достоверно выше во 2-й группе по сравнению с 1-й, как по медианам (7,2 и 5,1 мг/дл, соответственно), так и по верхним квартилям.

Далее был проведен корреляционный анализ уровней ТГ, апо С-III и апо Е у лиц с ГТГ. Анализ

параметров методом рангового коэффициента корреляции Спирмена установил статистическую достоверность для каждой из этих связей: apo E и TG ($r=0,61$, $p=0,000$, $n=75$), apo C-III и TG ($r=0,76$, $p=0,000$, $n=83$), apo C-III и apo E ($r=0,74$, $p=0,000$, $n=75$). Таким образом, определение высокой достоверной корреляционной связи между уровнем TG, внешним проявлением нарушенного метаболизма ЛП, и генетически контролируруемыми апобелками E и C-III, участвующими в метаболизме ЛП, богатых TG, показывает прямую тесную взаимосвязь этих параметров.

Сравнительный анализ других биохимических показателей между 2-мя группами, разделенными по фенотипам ГЛП, не выявил статистически достоверных различий по уровням билирубина, креатинина, ферментов АСТ, АЛТ, ЩФ, КФК и гамма-ГТ; эти параметры не имели клинически значимых отклонений.

Обсуждение.

При ГТГ особое значение имеет определение фенотипа ГЛП, проведение дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами ГЛП, и установление возможных генетических причин при всей многоликости и разнообразии нарушений липидного обмена. Решение этих задач служит основой правильно подобранной терапии. Определение генетической предрасположенности с помощью медико-генетического, клинического и биохимического консультирования является первой ступенью для уточнения генетического диагноза ГЛП с целью первичной профилактики у таких пациентов. в настоящее время особое внимание уделяется определению роли генетических факторов в функции липопротеинов в межклеточной среде и в плазме крови, которые часто реализуются благодаря мутациям, которые нарушают первичную структуру апобелков [4, 13]. Различные нарушения переноса ЖК липидов в составе липопротеинов, содержащих apo B-100, наблюдают при семейной комбинированной ГЛП фенотипа IIb, при которой имеется умеренная ГТГ. Если в сыворотке повышено содержание TG при невысоком уровне ХС, увеличено содержание apo E и apo C-III и повышена активность постгепариновой липопротеинлипазы, а при электрофорезе липопротеинов имеется повышенное содержание пре- β - липопротеинов, то это определяет аномалию ЛПОНП, которая включает и нарушение apoE/B-100-рецепторного захвата, и приводит к активному поглощению липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в первую очередь инсулин-зависимыми клетками, которыми являются скелетные миоциты, адипоциты и перипортальные гепатоциты [19]. При повышенном уровне apo C-III концентрация TG в сыворотке также увеличивается пропорционально. При увеличении в сыворотке содержания apo C-III увеличивается также концентрация apo E, главным образом, в со-

ставе липопротеинов, содержащих apo B-100. При обследовании пациентов в настоящее время проводят измерение содержания в плазме apo E и apo A-I, которые формируют ЛПОНП+ЛП низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП [19-21].

В последнее время все больше внимания уделяется генетическому полиморфизму ГЛП и так называемым «генным сетям липидного метаболизма» [22, 23], рассматривается многоликость и полигенность ГЛП. ГТГ при наследственных ГЛП разных типов (IIb, III, IV и V) может иметь различные виды наследования (аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное и полигенное) и может экспрессироваться в виде семейной комбинированной ГЛП, семейной ГТГ и семейной дисбеталипопротеидемии (по классификации ВОЗ, 1975 г., МКБ). Уровень TG контролируется многочисленными генетическими локусами, расположенными почти во всех аутосомах: хромосома 2 (локусы 16, 131, 163, 201), хромосома 3 (локусы 130 и 194), хромосома 5 (локусы 79, 103, 125), хромосома 6 (локус 138), хромосома 7 (локусы 48, 155, 161, 174), хромосома 8 (локус 176), хромосома 9 (локус 104), хромосома 11 (локус 135), хромосома 13 (локус 36 и 111), хромосома 15 (локусы 20, 29, 61), хромосома 16 (локусы 64 и 100), хромосома 17 (локус 126), хромосома 19 (локус 11 и 78), хромосома 20 (локусы 29, 39, 49, 98, и 101), хромосома 21 (локусы 48 и 54) и хромосома 22 (локус 21) [23].

Среди различных типов ГЛП особое место занимает ГТГ при ГЛП III типа, которая связана с генотипом $\epsilon 2/\epsilon 2$ и фенотипом apo E2/E2, частота которых в популяции не превышает 1%. Имеются также «молчащие» формы афизиологичных генотипов apo E, которые встречаются намного чаще, однако они не проявляются до тех пор, пока не будут скомпрометированы избыточным количеством субстрата (пищи). Концентрация apo E является генетически зависимой от аллелей $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$. Высокое содержание apo E отмечается в ЛПВП-частицах у пациентов с семейной недостаточностью лецитинхолестерин-ацилтрансферазы [19]. Повышение концентрации apo C-III в сыворотке может быть также отражением влияния субстрата, т.е. следствием повышения содержания в пище с 18:2 линолевой и С 18:3 линоленовой ненасыщенных ЖК и увеличения формирования в гепатоцитах одноименных TG и линолевых и линоленовых ЛПОНП, которые в плазме крови и межклеточной среде всегда превращаются в ЛПНП, которые поглощаются клетками посредством рецепторов. Для диагностики наследственных фенотипов ГЛП с ГТГ необходимо проводить электрофорез липопротеинов и определение содержания apo E и apo C-III [23-25]. Тем не менее, определение этих апобелков разумно определять только в тех лабораториях, которые занимаются диагностикой нарушений метаболизма ЖК, липидов и липопротеинов, дифференциальной диагностикой первичных и вторичных типов ГЛП.

Содержание генетически зависимых апо Е и апо С-III в сыворотке достоверно ниже у пациентов с IIb-типом ГЛП (семейная комбинированная ГЛП) по сравнению с фенотипами III, IV и V, что подтверждает возможности диагностики фенотипа ГТГ и первичного или вторичного ее генеза. Надо учитывать, что для полигенных ГЛП, несмотря на их генетическую предрасположенность, характерна их манифестация при увеличении давления средовых факторов, в том числе при избыточной нагрузке питанием или при несбалансированном питании [16-18]. Кроме того, при увеличении распространенности легких хронических форм различных сопутствующих заболеваний среди населения увеличивается количество генетико-средовых вариантов, определяющих симптоматические умеренные ГЛП. Поэтому всё сложнее бывает разделить первичные и вторичные нарушения липидного обмена при хронических и стертых формах сопутствующих заболеваний, что, в свою очередь, необходимо для последующего правильного назначения лечения. ГЛП вторичного генеза, так называемые фенокопии, являются симптомом нарушенного переноса к клеткам ЖК в форме полярных и неполярных ли-

пидов в составе разных классов липопротеинов при разных соматических заболеваниях: СД, нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности, гипотиреозе, гиперкортицизме [23-25]. в клинике для уточнения диагноза первичных или вторичных ГТГ часто возникает необходимость использовать дополнительные диагностические методы на основе современных методик клинической биохимии, к числу которых можно отнести определение содержания апо белков Е, С-III, в и А-I в сыворотке крови [26-28].

Выводы.

Выявление высоких уровней апо С-III и апо Е у лиц с ГТГ является дополнительным диагностическим критерием первичных генетически зависимых ГЛП типов III, IV и V в отличие от фенотипов IIa и IIb, что является обоснованной ступенью алгоритма генетической диагностики ГТГ в клинической практике.

Таблица 1. Сравнение биохимических показателей у пациентов с умеренной (группа 1) и высокой (группа 2) гипертриглицеридемией.

Группы Параметры	1-я группа (n = 50)		2-я группа (n = 35)		p
	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	
Возраст (годы)	52	39-61	55	47-63	Н.д.
ТГ (ммоль/л)	3,5	2-6,4	9,6	4-14,2	0,000*
Общий ХС (ммоль/л)	7,3	6,2-9,2	6,8	4,9-9,8	Н.д.
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,3	1-1,6	0,98	0,8-1,2	0,000*
Апо А-I (мг/дл)	150	134-183	145	131-158	Н.д.
Апо в (мг/дл)	143	125-167	113	99-137	0,005*
Лп(а) (мг/дл)	12	3,9-30,7	8	3,3-13,9	Н.д.
Апо Е (мг/дл)	6,4	5-8,2	10,2	5,8-24	0,0098*
Апо С-III (мг/дл)	5,1	4-6,1	7,2	5,4-10,4	0,000*
Мочевая кислота (мкмоль/л)	341	255,5-412	402	301-634	0,09
Глюкоза (ммоль/л)	5,6	5-6	5,6	5,1-9,1	Н.д.
СРБ (мг/дл)	0,27	0,12-0,47	0,27	0,22-1,13	Н.д.

Примечание. 1-я группа: ГЛП IIa + IIb, 2-я группа: ГЛП III + IV + V.

* – уровень значимости $p < 0,05$ для критерия Манна-Уитни. Н.д. – не достоверно. Для каждой из непрерывных величин приведены медианы и квартили распределения [нижняя (25%) и верхняя (75%)].

Сокращения: апо – аполипопротеин, Лп(а) – липопротеин (а), ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин

Список литературы.

1. Brewer H.B. *Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins, associated with an increased risk of cardiovascular disease.* *Am J Cardiol* 1999;83:3–12.
2. Климов НА, Никульчева НГ. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. 1995, СПб, "Питер", 89–199.
3. Кухарчук В.В. Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium medicum* 2009;11(№ 5):61-64
4. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. Лондон. MSD, 1991 г. 255 с.
5. Галлер Г, Ганефельд М, Яросс В. Нарушения липидного обмена. Диагностика. Клиника. Терапия. Пер. с нем. - М. Медицина. 1979 г. 335 с.
6. Fredrickson D.S., Lees R.S. System for phenotyping of hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965;31:321-327.
7. Berg K. Genetic risk factors for atherosclerosis disease. In: *Human genetics*, ed. F. Vogel, K. Sperling, Berlin: Springer-Verlag. 1987. P.326-335.
8. Алмазов ВА, Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. с соавт. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. С-Петербург, 1999 г., 202 с.
9. Grundy S. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83(9B):25F–29F.
10. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hypertriglyceridemia, hyper apo B, small, dense LDL). 72nd Scientific Sessions of American Heart Association. 1999: p. 4223.
11. Austin MA, Hokanson J.E., Edwards K.L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B–12B
12. Pejic R.N., Lee D.T. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006;19:310-316.
13. Титов В.Н., Амелюшкина ВА, Рожкова ТА. с соавт. Физико-химические методы диагностики гиперлипидемий с определением концентрации аполипопротеинов и белков-векторов (лекция 3). *Клиническая лабораторная диагностика* 2008;№5:21-36.
14. Титов В.Н., Амелюшкина ВА, Рожкова ТА. с соавт. Диагностическое значение электрофореза липопротеинов при соматических заболеваниях – вторичных гиперлипидемиях (лекция 2). *Клиническая лабораторная диагностика* 2008;№4: 21-36.
15. Рожкова ТА, Титов В.Н., Амелюшкина ВА. с соавт. Диагностика умеренной и высокой гипертриглицеридемии у пациентов в поликлинической практике: первичные и вторичные нарушения липидного обмена. *Терапевтический архив* 2010;№4:10-17.
16. Оганов Р.Г., Перова Н.В. Диетотерапия атерогенных дислипидемий. *Кардиология* 1990;№5:115-123.
17. Leaf A. Dietary prevention of coronary heart disease. The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:733-735.
18. Grundy S.M. Dietary therapy for different forms of hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1987;76(№3):523-528.
19. Титов В.Н. Апо-Е, С-реактивный белок и аполипопротеин (а) – белки-векторы переноса жирных кислот к клеткам рыхлой соединительной ткани на этапах синдрома воспаления и при мутациях. *Клиническая лабораторная диагностика* 2008;№ 8:3-11.
20. Brewer H.B., Santamarina-Fojo S.M., Hoeg J.M. Genetic dyslipoproteinemias. Ch. 5 /*Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Ed. by Fuster. R. Ross. 1996. P. 69-84.
21. Sundaram M, Zhong S, Bou Khalil M, et al. Expression of apolipoprotein C-III in McA-RH7777 cells enhances VLDL assembly and secretion under lipid-rich conditions. *J Lipid Res* 2010;51(1):150-161.
22. Чепетова Т.В., Мешков А.Н. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(№5):94-100.
23. Колчанов НА, Воевода МИ, Кузнецова Т.Н. с соавт. Генные сети липидного метаболизма. *Бюллетень СО РАМН* 2006;2:29–42.
24. Hunt S.C., Hasstedt S.J., Kuida H., et al. Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids and body mass index in Utah pedigrees and twins. *Am J Epidemiol* 1989;129:625-638
25. Титов В.Н., Амелюшкина ВА, Рожкова ТА. с соавт. Диагностика и дифференцированная, этиологически обоснованная диетотерапия при семейных формах гиперлипидемии (лекция 1). *Клиническая лабораторная диагностика* 2008;№1:23-34.
26. Zbeng C, Khoo C, Furtado J, et al. Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype. *Circulation* 2010;121:1722–1734.
27. Morita S, Sakurai A, Nakano M, et al. Presense of apolipoprotein C-III attenuates apolipoprotein E-mediated cellular uptake of cholesterol-containing lipid particles by HepG2 cells. *Lipids* 2011;46(4):323–332.
28. Патарая СА, Преображенский Д.В. Клиническое значение повышенных уровней аполипопротеина в при ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;6(7):51-54.