

Взаимосвязь инсулинорезистентности и показателей липид-транспортной системы при нормогликемии натощак

О.В. Александрович, И.Н. Озерова, Н.В. Перова, В.А. Метельская, А.М. Олферьев, Г.Н. Щукина*

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава;

*Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Insulin resistance and lipid transport system in fasting normoglycemia

O.V. Alexandrovich, I.N. Ozerova, N.V. Perova, V.A. Metelskaya, A.M. Olferyev, G.N. Shchukina*

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development;

*Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Выяснить, как связаны показатели инсулинорезистентности (ИР) и липид-транспортной системы (ЛТС) у пациентов с нормогликемией натощак.

Материал и методы. У 39 пациентов 20–70 лет с нормальной концентрацией глюкозы в крови натощак определены уровни липидов и аполипопротеинов (апо), а также показатели ИР: индекс инсулиночувствительности и индекс UP (ISI McAuley, HOMA-IR).

Результаты. Пациенты с нормогликемией натощак и низким ISI McAuley имели атерогенную дислипидотемию: более высокие уровни триглицеридов, апо В, апо В/апо АI, меньший размер частиц липопротеинов низкой плотности; изменения показателей липопротеинов высокой плотности (ЛВП)-опосредованного транспорта холестерина (ХС): более низкий уровень свободного и эстерифицированного ХС ЛВП, фосфолипидов, апо АI, меньшую загруженность частиц ЛВП ХС и более высокое концентрационное отношение апо АII/апо АI.

Заключение. У пациентов с нормальным уровнем глюкозы натощак выявление скрытых нарушений углеводного обмена, ассоциированных с изменениями ЛТС, которые могут способствовать развитию ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, позволит начать коррекцию метаболических нарушений на ранних стадиях этих заболеваний.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, дислипидотемию, липид-белковые компоненты липопротеинов высокой плотности, нормогликемия.

Aim. To investigate the link between insulin resistance (IR) and lipid transport system in patients with fasting normoglycemia.

Material and methods. In 39 patients aged 20–70 years, with fasting normoglycemia, the levels of lipids, apolipoproteins (apo), and IR parameters (insulin sensitivity index; ISI McAuley, HOMA-IR) were measured.

Results. In patients with fasting normoglycemia and low ISI McAuley, atherogenic dyslipoproteinemia was observed: increased triglycerides, apo B, apo B/apo AI levels, reduced low-density lipoprotein particle size; disturbed high-density lipoprotein (HDL)-mediated cholesterol (CH) transport: reduced levels of free and esterified HDL-CH, phospholipids, apo AI, decreased HDL-CH particle loading, increased apo AII/apo AI concentration ratio.

Conclusion. In patients with fasting normoglycemia, diagnosing latent carbohydrate metabolism disturbances, which are associated with lipid transport system abnormalities and potentially increased risk of coronary heart disease or Type 2 diabetes mellitus, provides an opportunity for early metabolic correction.

Key words: Insulin resistance, dyslipoproteinemia, HDL lipid-protein components, normoglycemia.

По современным представлениям, сниженная чувствительность тканей к инсулину — инсулинорезистентность (ИР) и дисфункция β -клеток поджелудочной железы являются главными факторами развития сахарного диабета типа 2 (СД-2): от нормальной к нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и от НТГ к СД-2 [1,2]. ИР может предшествовать развитию СД-2 в течение многих лет. В этом случае нормальный уровень глюкозы поддерживается за счет компенсаторной гиперинсулинемии, которая приводит к дальнейшему снижению чувствительности тканей к инсулину, потребность в секрети которого все более возрастает. По мере истощения секреторных возможностей β -клеток развивается гипергликемия, возникновению которой способствует относительный дефицит секреции инсулина. Существуют доказательства, подтверждающие факт деструкции β -клеток до стадии клинически явного СД, когда уровень инсулина натошак и толерантность к глюкозе нарушаются [2,3].

Хорошо известны широкая распространенность ИР и ее ассоциация с высокой смертностью, главным образом, при ишемической болезни сердца (ИБС) [3-5]. У больных СД-2 основной причиной смертности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклеротическими поражениями сосудов. Результаты проспективного исследования показали, что у лиц с нормальной или НТГ, предрасположенных к СД, имела место повышенная частота факторов риска (ФР) ССЗ, включая артериальную гипертонию (АГ), атерогенную дислипидемию (ДЛП), абдоминальное ожирение, гипергликемию, ИР и нарушенный гемостаз. Это указывает, что механизмы, ответственные за повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СД, могут быть задействованы еще до развития клинически манифестированной гипергликемии [4,6].

По данным эпидемиологических исследований, риск развития ИБС связан обратной зависимостью с содержанием частиц липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в плазме, участвующих в процессе удаления избытка холестерина (ХС) из периферических тканей и транспортировке его в печень, так называемом, обратном транспорте ХС [7,8]. Первым шагом в процессе обратного транспорта ХС является удаление свободного ХС (свХС) и фосфолипи-

дов (ФЛ) из клеточных мембран на мономолекулярный, обедненный липидами аполипопротеин (апо) АI (пре β -ЛП АI) в результате действия аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающего кассетного транспортера-АI (ABCA1) [9,10]. Отток ХС из клетки может быть также опосредован взаимодействием внеклеточных акцепторов ХС со скавэнджер-рецептором типа ВI (SR-BI). Посредством SR-BI осуществляется как поступление ХС в клетку, так и его удаление из клетки с последующей акцепцией липопротеидами или другими акцепторами, богатыми ФЛ. Этот рецептор также опосредует катаболизм липидов ЛВП: ХС, ФЛ и триглицеридов (ТГ) [9].

ХС-акцепторная и ХС-транспортная функции ЛВП зависят от количества этих частиц в плазме крови, их размера и белково-липидного состава, изменяющихся в результате действия ряда ферментов и других факторов, вовлеченных в метаболизм ЛВП [8,11]. Главными белковыми компонентами ЛВП являются апо АI и апо АII. В зависимости от присутствия этих белков в частице различают ЛВП, содержащие апо АI без апо АII (ЛП АI), и ЛВП, содержащие оба белка (ЛП АI:АII); практически весь апо АII входит в состав ЛП АI:АII [12]. Показано, что ЛП АI и ЛП АI:АII различаются по метаболическим и функциональным свойствам, а также скорости катаболизма частицы [11,13-15]. Регуляция метаболизма ЛВП достигается в результате согласованного действия липолитических и липид-переносящих ферментов, активность которых изменяется при ИР и СД-2: липопротеидлипазы, печеночной и эндотелиальной липаз, белков-переносчиков эстерифицированного ХС (БПЭХС) и ФЛ (БПФЛ), лецитин-холестерил-ацилтрансферазы (ЛХАТ) [8,11,12,16]. Показано, что уровень глюкозы регулирует экспрессию генов, кодирующих апо АI, БПФЛ, ABCA1, SR-BI, печеночную липазу. Эффекты глюкозы на экспрессию генов определяют роль гипергликемии в модификации метаболических превращений ЛВП, наблюдаемых при СД [17].

Целью настоящего исследования было выяснить, как связаны показатели ИР и липид-транспортной системы ХС у лиц с нормогликемией натошак.

Материал и методы

В исследование включены 39 пациентов (16 мужчин и 23 женщины) в возрасте 20-70 лет, из числа проходив-

Таблица 1

Углеводные и липид-белковые показатели сыворотки крови в зависимости от ISI McAuley *

Показатели	1 терциль n=13		2 терциль n=13		3 терциль n=13		p1-3**
ISI McAuley	4,6	3,5-6,2	7,6	6,2-9,4	10,6	9,6-13,5	
Глюкоза, мг/дл	82	76-92	80	76-97	82	76-97	нд
Инсулин, мкЕД/мл	21	12,2-50,0	5,5	3,8-20,0	2,9	2,9-3,4	<0,0001
НОМА-IR	2,7	1,5-6,0	0,9	0,5-2,6	0,37	0,36-0,45	<0,0001
НОМА-%В	217,5	147,5-441,7	105,6	61,4-180,3	59,9	42,6-72,2	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	38,5	21,0-49,3	30,2	23,6-36,6	24,7	20,5-35,4	<0,0002
ОХС, мг/дл	196	171-308	196	138-251	185	123-252	нд
ТГ, мг/дл	199	114-255	103	37-200	73	37-106	<0,0001
ХС ЛВП, мг/дл	35	22-62	42	25-63	50	36-60	<0,004
ЛОНП ХС, мг/дл	40,0	23,0-51,0	21,0	7,1-40,0	14,6	7,4-21,2	<0,0001
ЛНП ХС, мг/дл	120	107-214	128	86-172	116	76-190	нд
Размер ЛНП, А0	228	214-250	236	220-260	245	225-266	<0,0005
Апо В, мг/дл	158	105-202	149	63-181	113	76-176	<0,005
Апо АI, мг/дл	130	102-184	140	91-182	157	135-187	<0,01
Апо В/апо АI	1,1	0,71-1,48	0,96	0,51-1,60	0,63	0,48-0,96	<0,0001
Апо АII, мг/дл	30,0	25,5-44,1	33,1	19,2-40,0	33,6	23,5-37,8	нд
Апо АII/апо АI	0,24	0,17-0,29	0,22	0,17-0,34	0,20	0,17-0,25	<0,03
ФЛ ЛВП, мг/дл	109	79-146	113	81-153	127	95-155	<0,015
свХС ЛВП, мг/дл	7,4	4,8-9,8	9,5	4,3-13,8	11,9	8,4-19,6	<0,0001
ЭХС ЛВП, мг/дл	28,2	16,2-54,0	32	19,9-53,5	38,4	27,6-49,2	<0,025
ХС ЛВП/ФЛ ЛВП	0,32	0,28-0,52	0,45	0,27-0,54	0,38	0,30-0,50	<0,035
ХС ЛВП/апо АI	0,27	0,21-0,41	0,32	0,26-0,46	0,31	0,23-0,40	<0,035
свХС ЛВП/ФЛ ЛВП	0,07	0,04-0,08	0,09	0,05-0,12	0,09	0,07-0,13	<0,0003
Акцепция ХС, %	16,5	12,0-18,6	14,8	11,4-19,9	15,9	11,4-22,7	нд

Примечание: *данные представлены: медиана (диапазон значений); **сравнение 1 и 3 тертили по критерию Манна-Уитни.

ших обследование с целью выявления ФР ИБС, которые имели нормальный уровень глюкозы в сыворотке крови натощак (<110 мг/дл).

Забор крови осуществляли утром натощак из локтевой вены. В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, общего ХС (ОХС), ТГ, а также ХС ЛВП после осаждения апоВ-содержащих липопротеидов (апо В-ЛП) фосфовольфрамом натрия в присутствии хлористого магния с использованием диагностических наборов "Human" на автоанализаторе "Airone-200". Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedwald WT 1972. Концентрацию апо АI, апо АII и апо В определяли иммунотурбидиметрически с использованием реактивов фирмы Behring. Контроль качества анализа липидов и апо проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований. Уровень ФЛ ЛВП определяли в супернатанте (после осаждения из сыворотки крови апоВ-ЛП) после минерализации в реакции с молибдатом аммония и аскорбиновой кислотой [18]. СвХС ЛВП измеряли энзиматически набором Boehringer Mannheim; ЭХС ЛВП рассчитывали как разность концентраций ХС ЛВП и свХС ЛВП. ХС-акцепторную способность ЛВП сыворотки крови оценивали по выходу ХС, меченного тритием (3H-ХС) из предварительно меченых клеток гепатомы крысы линии Fu5AH [19]. Уровень инсулина определяли радиоиммунологическим методом (Insulin IRMA, Immunotech, Czech Republic). ИР оценивали методом McAuley [3], вычисляя индекс инсулиночувствительности (ISI) по результатам измерения концентрации инсулина и ТГ в сыворотке крови натощак, а также по индексу ИР – НОМА-IR (Homeostatic Model Assessment) с одновремен-

ной оценкой функциональной способности β-клеток НОМА-%В [20]. Субфракционный спектр ЛНП сыворотки крови исследовали методом нативного градиентного электрофореза в полиакриламидном геле, как было описано ранее [21]. Спектры анализировали с помощью компьютерной программы OriginPro 7.5, раскладывая их на составляющие; основной считали подфракцию с максимальной амплитудой и площадью.

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики с использованием пакета программ Statistica 6.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Включенные в исследование пациенты были разделены на тертили в соответствии с величиной ISI McAuley (таблица 1). Пациенты каждой тертили имели одинаковый возрастной диапазон и не различались по уровню гликемии натощак. При этом у пациентов 1 тертили были отмечены более высокие значения уровня инсулина натощак и НОМА-IR, а также индекса НОМА-%В. Высокий индекс НОМА-%В при низкой чувствительности к инсулину свидетельствует об интенсификации функциональной активности β-клеток, направленной на поддержание нормального уровня глюкозы крови.

Сравниваемые группы пациентов статистически не различались по концентрации ОХС и ХС ЛНП, но в 1 терцили частицы основной подфракции ЛНП были меньшего размера. Сниженный ISI у пациентов 1 терцили ассоциировался с более высоким содержанием в сыворотке ТГ, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и апо В, пониженными уровнями ХС ЛВП и апо АІ, но не апо АІІ, и более высоким отношением апо В/апо АІ. Эти результаты свидетельствуют, что в группе пациентов с нормальным содержанием глюкозы натощак и ИР обнаруживается атерогенная ДЛП в основном по типу повышения концентрации ХС ЛОНП, ТГ и снижения ХС ЛВП, а также более высокий индекс массы тела (ИМТ). Следует отметить, что количество пациентов с АГ и/или ИБС в 1 терцили составило 9 из 13, а в 3 терцили – 2 из 13. Полученные данные согласуются с результатами проспективного исследования, в котором продемонстрировано, что при сочетании атерогенной ДЛП и ИР риск развития ИБС увеличивается [4].

Низкий уровень ХС ЛВП (свХС и ЭХС), апо АІ и ФЛ ЛВП у пациентов с пониженной ИР может свидетельствовать об уменьшении количества частиц ЛВП. Более низкие значения концентрационных отношений ХС ЛВП/апо АІ, ХС ЛВП/ФЛ ЛВП и свХС ЛВП/ФЛ ЛВП указывают на меньшую загруженность ХС частиц ЛВП. При этом достоверное различие в ХС-акцепторной способности ЛВП сыворотки крови, оцененной по выходу ^3H -ХС из клеток гепатомы крысы линии Fu5AH, между пациентами 1 и 3 терцили отсутствовало. У пациентов сравниваемых групп при статистически неразличимом уровне апо АІІ концентрационное отношение апо АІІ/апо АІ в 1 терцили было повышено. Поскольку практически весь апо АІІ сыворотки крови входит в состав ЛП АІ:АІІ [12], можно предположить, что уменьшение количества частиц ЛВП у пациентов с ИР происходило за счет частиц ЛП АІ в результате увеличенного катаболизма апо АІ [11,22].

Изучение способности сывороток пациентов удалять свХС с клеточных мембран показало, что уменьшение относительной загруженности ЛВП ХС в сыворотках пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину не связано с ухудшением их ХС-акцепторной спо-

собности, реализуемой через SR-B1. При этом величина относительного оттока ХС из клеток Fu5AH положительно коррелировала (Спирмен) с апо АІ ($R=0,42$; $p=0,016$), свХС ЛВП ($R=0,42$; $p=0,010$) и в меньшей степени с апо АІ ($R=0,31$; $p=0,06$) и ФЛ ($R=0,32$; $p=0,055$). Ранее были опубликованы данные о положительной корреляции уровня апо АІ и ХС-акцепторной способности сыворотки крови, определяемой в культуре клеток Fu5AH, у пациентов с НТГ и атерогенным липидным профилем [23]. О положительной взаимосвязи между оттоком ХС из клеток Fu5AH и уровнем ЛП АІ:АІІ, но не ЛП АІ частиц в сыворотке крови больных СД-2 или ИБС сообщалось ранее [24]. Авторы высказали предположение, что при патологических условиях частицы ЛП АІ утрачивают свою способность функционировать в качестве эффективных акцепторов клеточного ХС, и удаление ХС из клетки может поддерживаться частицами ЛП АІ:АІІ. Анализ полученных данных методом множественной линейной регрессии позволил авторам предположить, что концентрация ЛП АІ:АІІ, а также фосфолипид-транспортная активность БПФЛ являются главными детерминантами ХС-акцепторной способности сывороток пациентов с СД-2 или ИБС [24].

Исследования последнего десятилетия подтвердили важную роль БПФЛ в процессе обратного транспорта ХС и регуляции метаболизма ЛВП [22,25]. Регуляторная роль БПФЛ реализуется через его способность транспортировать ФЛ с поверхностного слоя ТГ-богатых липопротеидов, образующиеся в результате липолиза, на ЛВП, модулируя размер и состав частицы. Благодаря своей функции, БПФЛ играет важную роль в поддержании уровня ЛВП в кровотоке, в т.ч., пре β -ЛВП, эффективных первичных акцепторов ХС в процессе его обратного транспорта [10,25]. Функциональная активность БПФЛ и уровень пре β -ЛВП в плазме повышаются при ИР и СД-2, за счет чего отток ХС из клеток не нарушается или изменяется незначительно [16,22,26].

В связи с предположением об увеличении в плазме доли частиц ЛП АІ:АІІ и их значимости для ХС-акцепторной способности ЛВП при нарушенном углеводном обмене важными являются результаты изучения влияния апо АІІ на структуру, стабильность и превращения ЛВП [27-30]. В экспериментах с реконструиро-

ванными сферическими ЛП АІ и ЛП АІ:АІІ было показано, что присутствие в частице апо АІІ определяло термодинамическую стабильность, состав и размер частиц ЛВП, а также сродство фермента к частице и скорость ферментативных реакций, катализируемых печеночной и эндотелиальной липазами и ЛХАТ [27-29]. Апо АІІ в составе ЛВП снижал максимальную скорость гидролиза ди- и ТГ-богатых ЛВП печеночной липазой, усиливал ингибиторное действие ЛП АІ на гидролиз ТГ ЛОНП печеночной липазой, незначительно увеличивал максимальную скорость эстерификации ХС в присутствии ЛХАТ [27,30], а также ингибировал образование пре β -ЛП АІ при инкубации ЛП АІ:АІІ с БПЭХС [10,28].

Уменьшение в плазме количества мелких и обедненных липидами апо АІ-содержащих частиц, обладающих пре β -подвижностью, может редуцировать начальную стадию обратного транспорта ХС и ухудшать ХС-акцепторную функцию ЛП АІ:АІІ. Более высокая активность БПФЛ, определяемая при ИР, приводит к дополнительному генерированию пре β -ЛВП и улучшению способности ЛП АІ:АІІ удалять ХС из клетки. Показано, что БПЭХС опосредованный обмен нейтральными липидами между ТГ-богатыми липопротеидами и ЛВП приводит к обогащению последних ТГ и обеднению их эфирами ХС. Такие ЛВП более доступны

липолитической активности печеночной липазы, что приводит к меньшей ассоциации апо АІ с частицей и ускоренному катаболизму апо АІ [8,11,14]. Повышенный БПЭХС опосредованный транспорт ТГ на ЛВП, происходящий в состоянии ИР, продуцирует и другие изменения состава ЛВП: снижение свХС и ЭХС в ЛВП, изменение размера и заряда частицы, а также ФЛ и апо состава [8,11]. Обнаруженный в настоящем исследовании низкий уровень ХС ЛВП у пациентов с ИР может быть результатом комбинированного действия БПЭХС, печеночной липазы и ЛХАТ на частицы ЛВП.

Заключение

У пациентов с нормальным уровнем глюкозы натощак может быть выявлена ИР, ассоциированная с атерогенной ДЛП и измененными показателями ЛВП-опосредованного транспорта ХС, детерминирующими метаболические события, способствующие развитию ИБС и СД-2.

Скрытые нарушения углеводного обмена могут быть определены в ТТГ и/или расчете индекса ИР. При этом обнаружение метаболических нарушений, как в углеводном обмене, так и в липидном спектре позволит начать направленное лечение пациентов до развития СД-2 и ИБС, или на ранних стадиях этих заболеваний.

Литература

1. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 2000; 24: 89-94.
2. Jensen CC, Cnop M, Hull RL, et al. β -cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S. *Diabetes* 2002; 51: 2170-8.
3. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 460-4.
4. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. *Circulation* 2000; 101: 975-80.
5. Evans M, Khan N, Rees A. Diabetic dyslipidaemia and coronary heart disease: new perspectives. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(5): 387-91.
6. Diabetes Prevention Program Research Group. Lipid, lipoproteins, C-reactive protein, and hemostatic factors at baseline in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2472-9.
7. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124(Suppl): S11-20.
8. Lewis GF, Rader DJ. New Insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96: 1221-32.
9. Yancey PG, Bortnic AE, Kellner-Weibel G, et al. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 712-9.
10. Rye K-A, Barter PJ. Formation and metabolism of prebeta-migrating, lipid-poor apolipoprotein A-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 421-8.
11. Rashid Sh, Patterson BW, Lewis GF. Thematic review series: patient-oriented research. What have we learned about HDL metabolism from kinetic studies in humans? *J Lipid Res* 2006; 47(8): 1631-42.
12. Rye K-A, Clay MA, Barter PJ. Remodeling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-38.
13. Cheung M, Sihley Sh, Palmer JP, et al. Lipoprotein lipase and hepatic lipase: their relationship with HDL subspecies Lp(A-I) and Lp(A-II). *J Lipid Res* 2003; 44: 1552-8.
14. Lamarch B, Uffelman KD, Carpentier A, et al. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of

- HDL apo A-I in healthy men. *J Clin Invest* 1999; 103: 1191-9.
15. Asztalos BF, Rohein PS, Milani RL, et al. Distribution of apo A-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2670-6.
 16. Borggreve SE., De Vries R, Dullaart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(12): 1051-69.
 17. Tu AY, Albers JJ. Glucose regulates the transcription of human genes relevant to HDL metabolism: responsive elements for peroxisome proliferator-activated receptor are involved in the regulation of phospholipid transfer protein. *Diabetes* 2001; 50(8): 1851-6.
 18. Svannborg A, Svennerholm L. Plasma total lipid cholesterol, triglycerides, phospholipids and free fatty acids in a healthy Scandinavian population. *Acta Med Scand* 1961; 169: 43-6.
 19. de la Llera Moya M, Atger V, Paul JL, et al. A cell culture system for screening human serum for ability to promote cellular cholesterol efflux; relations between serum components and efflux, esterification and transfer. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1056-65.
 20. Wallace NM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
 21. Соколов Е.И., Александрович О.В., Щельцына Н.В. и др. Субфракционный спектр ЛПНП при абдоминальном и глютеофеморальном ожирении. *Бюлл экспер биол мед* 2003;11: 513-5.
 22. Ooi EM, Watts GF, Ji J, et al. Plasma phospholipid transfer protein activity, a determinant of HDL kinetics in vivo. *Clin Endocrinol* 2006; 65(6): 752-9.
 23. Александрович О.В., Озерова И.Н., Олферьев А.М. и др. Ассоциация уровня аполипопротеина А II сыворотки крови с комбинированной гиперлипидемией и нарушенной толерантностью к глюкозе. *Бюлл экспер биол мед* 2006; 6: 625-8.
 24. Syvanne M, Castro G, Dengremont C, et al. Cholesterol efflux from Fu5AH hepatoma cells induced by plasma of subjects with or without coronary artery disease and non-insulin-dependent diabetes: importance of Lp A-I:A-II particles and phospholipid transfer protein. *Atherosclerosis* 1996; 127: 245-53.
 25. Huuskonen J, Olkkonen VM, Jauhiainen M, et al. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism. *Atherosclerosis* 2001; 155: 269-81.
 26. Dullaart RP, van Tol A. Role of phospholipids transfer protein and prebeta-high density lipoproteins in maintaining cholesterol efflux from Fu5AH cells to plasma from insulin-resistant subjects. *Scand J Clin Lab* 2001; 61(1): 69-74.
 27. Boucher J, Ramsamy TA, Braschi S, et al. Apolipoprotein A II regulates HDL stability and affects hepatic lipase association and activity. *J Lipid Res* 2004; 45: 849-58.
 28. Rye K-A, Wee K, Curtiss LK, et al. Apolipoprotein A-II inhibits high density lipoprotein remodeling and lipid-poor apolipoprotein A-I formation. *J Biol Chem* 2003; 278: 22530-6.
 29. Caiazza D, Jahangiri A, RaderDJ, et al. Apolipoproteins regulate the kinetics of endothelial lipase-mediated hydrolysis of phospholipids in reconstituted high-density lipoproteins. *Biochemistry* 2004; 43: 11898-905.
 30. Hime NJ, Barter PJ, Rye K-A. The influence of apolipoproteins on the hepatic lipase-mediated hydrolysis of high density lipoprotein phospholipid and triacylglycerol. *J Biol Chem* 1998; 273(42): 27191-8.

Поступила 23/03-2007