

Анализ субфракционного спектра липопротеинов высокой плотности в зависимости от наличия атеросклероза бедренных артерий и ожирения

Коровина О. О.¹, Метельская В. А.¹, Дрогашевская Н. В.¹, Тимофеев Ю. С.¹, Чернышенко Е. Г.¹, Драпкина О. М.^{1,2}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Определить и охарактеризовать особенности субфракционного спектра липопротеинов высокой плотности (ЛВП) у пациентов с наличием или отсутствием атеросклероза бедренных артерий (БА), а также в зависимости от наличия ожирения.

Материал и методы. В исследование включено 97 пациентов 34-80 лет (средний возраст 59 лет), с наличием (n=47) или отсутствием (n=50) атеросклероза БА, подтвержденного инструментальными методами. Липидный профиль определяли стандартными биохимическими методами. Субфракционный спектр ЛВП анализировали с помощью электрофореза в 3%-ном полиакриламидном геле с использованием тест-системы Lipoprint HDL Subfractions Testing System (Quantimetrix, США). Дополнительно проведен сравнительный анализ субфракционного спектра ЛВП у пациентов с атеросклерозом БА в зависимости от наличия (n=23) или отсутствия (n=24) ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²).

Результаты. Статистически значимых различий в уровнях стандартных показателей липидного профиля между пациентами с атеросклерозом БА и без него не выявлено. Вместе с тем, установлены различия в субфракционном спектре ЛВП в виде более низкой доли крупных субфракций ЛВП₁₋₃ и накоплением мелких ЛВП₈₋₁₀ у больных с атеросклерозом БА. Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа, ассоциация между характером распределения субфракций ЛВП и наличием атеросклероза БА сохранялась после поправки на пол, возраст и наличие ожирения. Соотношение мелкие/крупные субфракции ЛВП статистически значимо ассоциировано с наличием атеросклероза БА и продемонстрировало удовлетворительную дискриминационную способность при ROC-анализе. В группе пациентов с атеросклерозом БА ожирение ассоциировалось с дополнительным смещением субфракционного спектра ЛВП в сторону менее атеропротективного профиля.

Заключение. Атеросклероз БА ассоциирован с более низкой долей крупных частиц ЛВП и накоплением мелких субфракций. Эти особенности носят качественный характер и не выявляются при стандартной оценке показателей липидного профиля, что подчеркивает значимость анализа субфракционного спектра ЛВП. У пациентов с атеросклерозом БА наличие ожирения было сопряжено с дополнительным смещением субфракционного спектра ЛВП в сторону частиц с потенциально меньшей атеропротективной активностью.

Ключевые слова: атеросклероз, бедренные артерии, липопротеины высокой плотности, ожирение, периферический атеросклероз, субфракционный спектр, субфракции липопротеинов высокой плотности.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/02-2026

Рецензия получена 20/02-2026

Принята к публикации 17/03-2026



Для цитирования: Коровина О. О., Метельская В. А., Дрогашевская Н. В., Тимофеев Ю. С., Чернышенко Е. Г., Драпкина О. М. Анализ субфракционного спектра липопротеинов высокой плотности в зависимости от наличия атеросклероза бедренных артерий и ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(5):4790. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4790. EDN: NFXWCA

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ndrogash14@gmail.com

[Коровина О. О. — врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, соискатель ученой степени кандидата медицинских наук, ORCID: 0009-0008-0417-2113, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Дрогашевская Н. В. — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2083-4454, Тимофеев Ю. С. — к.м.н., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой, ORCID: 0009-0000-5115-4163, Чернышенко Е. Г. — лаборант-исследователь лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0009-0008-6183-2528, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Dolgoroukovskaya str., 4, Moscow, 127006, Russia.

Analysis of the high-density lipoprotein subfractional profile depending on femoral artery atherosclerosis and obesity

Korovina O. O.¹, Metelskaya V. A.¹, Drogashevskaya N. V.¹, Timofeev Yu. S.¹, Chernyshenko E. G.¹, Drapkina O. M.^{1,2}¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Russian University of Medicine. Moscow, Russia

Aim. To determine and characterize the features of the high-density lipoprotein (HDL) subfractional profile in patients with or without femoral artery (FA) atherosclerosis, as well as in relation to obesity status.

Material and methods. The study included 97 patients aged 34-80 years (mean age 59 years), with (n=47) or without (n=50) FA atherosclerosis, confirmed by imaging methods. Lipid profiles were determined using standard biochemical methods. The HDL subfraction profile was analyzed by electrophoresis in 3% polyacrylamide gel using the Lipoprint HDL Subfractions Testing System (Quantimetrix, USA). Additionally, we analyzed HDL subfractional profile in patients with FA atherosclerosis depending on the presence (n=23) or absence (n=24) of obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²).

Results. No significant differences in the levels of standard lipid profile parameters were found between patients with and without FA atherosclerosis. However, differences in the HDL subfractional profile were found in the form of a lower proportion of large HDL₁₋₃ subfractions and the accumulation of small HDL₈₋₁₀ in patients with FA atherosclerosis. According to multivariate regression analysis, the association between the distribution pattern of HDL subfractions and FA atherosclerosis remained after adjustment for sex, age, and obesity. The small/large HDL subfraction ratio was significantly associated with FA atherosclerosis and demonstrated satisfactory discriminatory power in ROC analysis. In the group of patients with FA atherosclerosis, obesity was associated with an additional shift in the HDL subfractional profile toward a less atheroprotective profile.

Conclusion. FA atherosclerosis is associated with a lower proportion of large HDL particles and the accumulation of small subfractions. These features are qualitative in nature and are not detected by

standard assessment of lipid profile parameters, which emphasizes the importance of HDL subfractional profile analysis. In patients with FA atherosclerosis, obesity was associated with an additional shift in the HDL subfractional profile toward particles with potentially lower atheroprotective activity.

Keywords: atherosclerosis, femoral arteries, high-density lipoproteins, obesity, peripheral atherosclerosis, subfractional profile, high-density lipoprotein subfractions.

Relationships and Activities: none.

Korovina O. O. ORCID: 0009-0008-0417-2113, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Drogashevskaya N. V.* ORCID: 0000-0002-2083-4454, Timofeev Yu. S. ORCID: 0009-0000-5115-4163, Chernyshenko E. G. ORCID: 0009-0008-6183-2528, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: ndrogash14@gmail.com

Received: 11/02-2026

Revision Received: 20/02-2026

Accepted: 17/03-2026

For citation: Korovina O. O., Metelskaya V. A., Drogashevskaya N. V., Timofeev Yu. S., Chernyshenko E. G., Drapkina O. M. Analysis of the high-density lipoprotein subfractional profile depending on femoral artery atherosclerosis and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(5):4790. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4790. EDN: NFXWCA

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БА — бедренная (-ые) артерия(-и), ДИ — доверительный интервал, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АУС — area under curve (площадь под кривой), ОР — odds ratio (отношение шансов), ROC — receiver operating characteristic.

Введение

Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей представляет собой одно из наиболее распространённых проявлений системного атеросклероза и ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, поражая >200 млн человек во всем мире [1, 2]. Несмотря на доказанную роль повышенного уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и сниженной концентрации ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в развитии атеросклероза, у значительной части пациентов сохраняется остаточный, или резидуальный, риск сердечно-сосудистых осложнений даже при достижении целевых значений традиционных показателей липидного профиля, что требует более глубокого изучения липид-транспортной системы, в частности, субфракционного спектра липопротеинов [3].

Липопротеины плазмы крови осуществляют направленный транспорт липидов в организме и представляют собой гетерогенную популяцию

частиц, различающихся по размеру, плотности, белково-липидному составу и функциональной активности [4]. Установлено, что отдельные субфракции аполипопротеин (апо) В-содержащих ЛНП и апо АI-содержащих ЛВП обладают различным атерогенным, или атеропротективным, потенциалом, который не выявляется при стандартном лабораторном анализе. Ведущая роль в атерогенезе традиционно отводится ЛНП, повышение концентрации которых ассоциировано с развитием и прогрессированием атеросклероза [4, 5]. Вместе с тем, современные представления о патогенезе атеросклероза базируются на анализе качественных характеристик субфракционного спектра липопротеинов, в частности гетерогенности ЛВП [6-8].

ЛВП, обеспечивающие обратный транспорт ХС из периферических тканей в печень, считаются потенциально антиатерогенными, благодаря многообразным защитным свойствам: антиокислительным, антитромботическим, противовоспалительным. В субфракционном спектре ЛВП выделяют круп-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Стандартные показатели липидного профиля не всегда отражают атерогенный потенциал липопротеинов. Анализ субфракционного спектра липопротеинов высокой плотности (ЛВП) позволяет оценить их гетерогенность по размеру частиц и проатерогенные изменения, не выявляемые рутинными методами.
- Вариации субфракционного спектра липопротеинов описаны в ряде исследований в основном при атеросклерозе коронарных и каротидных артерий; в то же время данных в отношении бедренных артерий (БА) недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов с атеросклерозом БА выявлено перераспределение субфракционного спектра ЛВП со снижением доли крупных и увеличением доли мелких частиц при отсутствии различий в показателях стандартного липидного профиля.
- Показано, что особенности распределения мелких и крупных субфракций ЛВП ассоциированы с наличием атеросклероза БА и сохраняют значимость после поправки на возраст, пол и наличие ожирения.
- Продемонстрирована ассоциация ожирения с дополнительным проатерогенным смещением субфракционного спектра ЛВП у данной категории пациентов.

Key messages

What is already known about the subject?

- Standard lipid profile parameters do not always reflect the atherogenic potential of lipoproteins. Analysis of the high-density lipoprotein (HDL) subfractional profile allows to assess their heterogeneity in particle size and proatherogenic changes that are not detected by routine methods.
- Variations in the subfractional lipoprotein profile have been described in a number of studies, primarily in coronary and carotid artery atherosclerosis; however, data on femoral arteries (FA) are insufficient.

What might this study add?

- In patients with FA atherosclerosis, there is a redistribution of the HDL subfractional profile with a decrease in the proportion of large particles and an increase in the proportion of small particles, with no differences in standard lipid profile parameters.
- The distribution patterns of small and large HDL subfractions are associated with FA atherosclerosis and remain significant after adjustment for age, sex, and obesity.
- An association of obesity with an additional proatherogenic shift in the HDL subfractional profile in this category of patients was demonstrated.

ные богатые липидами (субфракции 1-3), промежуточные (субфракции 4-7) и мелкие богатые белком (субфракции 8-10), каждая из которых может иметь специфический вклад в реализацию атеропротективных механизмов [9, 10]. Крупные субфракции ЛВП характеризуются более выраженной активностью в обеспечении обратного транспорта ХС и большей противовоспалительной активностью, тогда как мелкие субфракции при определённых условиях могут утрачивать защитные свойства и ассоциироваться с атеросклеротическим поражением сосудов [11]. В связи с этим анализ субфракционного спектра ЛВП рассматривается как более чувствительный метод оценки атерогенного потенциала липопротеинов, чем определение уровня ХС ЛВП [8, 12].

В ряде исследований продемонстрировано, что перераспределение субфракционного спектра ЛВП со снижением доли крупных и увеличением мелких частиц ассоциировано с коронарным и каротидным атеросклерозом, а также с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [13-15]. Вместе с тем, субфракционный профиль ЛВП при атеросклеротическом поражении бедренных артерий

(БА) изучен недостаточно, что определяет актуальность его детального анализа.

Дополнительный интерес представляет оценка гетерогенности ЛВП у больных с атеросклерозом БА при наличии ожирения — одного из наиболее распространённых и метаболически значимых факторов сердечно-сосудистого риска (ССР). Ожирение ассоциировано с рядом метаболических нарушений: инсулинорезистентностью, хроническим вялотекущим воспалением, дислипидемией, которые характеризуются перераспределением субфракционного спектра липопротеинов [16-18]. Учитывая высокую распространённость ожирения среди пациентов с периферическим атеросклерозом, представляется важным оценить возможные ассоциации при анализе субфракционного спектра ЛВП у пациентов с атеросклерозом БА в зависимости от наличия ожирения [19].

Цель исследования — определить и охарактеризовать особенности субфракционного спектра ЛВП у пациентов с наличием или отсутствием атеросклероза БА, а также в зависимости от наличия ожирения.

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых больных

Показатели	Атеросклероз БА		p
	Группа 1 (+), n=47	Группа 2 (-), n=50	
Пол, n (%)			0,07
Мужской	29 (61,7,0)	21 (42,0)	
Женский	18 (38,3)	29 (58,0)	
Возраст, лет, Ме [Q25-Q75]	61,0 [54,5-70,0]	59,00 [51,3-66,0]	0,04
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25-Q75]	29,7 [28,0-31,8]	28,9 [25,8-32,2]	0,36
ОТ, см, Ме [Q25-Q75]	92 [88-107]	91,5 [86,0-100,0]	0,19
ГБ, n (%)	43 (91,5)	43 (86,0)	0,39
ФП, n (%)	14 (29,8)	13 (26,0)	0,67
САД, мм рт.ст., Ме [Q25-Q75]	130 [120-140]	125 [120-130]	0,14
ДАД, мм рт.ст., Ме [Q25-Q75]	70 [65-80]	70 [65-80]	0,99
ЧСС, уд./мин, Ме [Q25-Q75]	67,0 [63,5-73,0]	69,0 [65,0-73,8]	0,41
Общий ХС, мг/дл (ммоль/л), Ме [Q25-Q75]	151,2 [137,6-189,9] (3,9 [3,5-4,9])	172,5 [147,3-204,5] (4,5 [3,8-5,2])	0,11
ХС ЛНП, мг/дл (ммоль/л), Ме [Q25-Q75]	88,4 [64,9-114,5] (2,28 [1,67-2,9])	93,2 [76,5-131,0] (2,4 [1,9-3,38])	0,23
ХС ЛВП, мг/дл (ммоль/л), Ме [Q25-Q75]	40,7 [35,5-49,9] (1,05 [0,92-1,3])	44,9 [36,6-52,7] (1,16 [0,94-1,36])	0,47

Примечание: БА — бедренные артерии, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], Группа 1 (+) — наличие атеросклероза БА, Группа 2 (-) — отсутствие атеросклероза БА.

Материал и методы

В исследование включено 97 пациентов в возрасте от 34 до 80 лет, проходивших обследование в ФГБУ "НИИЦ ТПМ" Минздрава России, которым проводились ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий нижних конечностей и анализ субфракционного спектра липопротеинов. Помимо этого, всем пациентам в рамках обследования проводилось УЗДС брахиоцефальных артерий, а также коронароангиография для оценки атеросклеротического поражения других артериальных бассейнов. В настоящем исследовании оценивали БА как модель раннего атеросклероза ввиду клинической значимости поражения данного артериального бассейна, доступности инструментальной оценки и возможности выявления субклинических изменений [20].

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 34 до 80 лет, пациенты с подтвержденным атеросклерозом в бедренном артериальном сосудистом бассейне.

Критерии невключения: перенесенное <6 мес. назад острое осложнение атеросклероза, семейная гиперхолестеринемия, острые воспалительные заболевания, сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень глюкозы крови натощак >11 ммоль/л), острая почечная и печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность с гемодиализом, тяжелая и/или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), соответствующая IV функциональному классу по NYHA (New York Heart Association), психические заболевания, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя, онкологические заболевания вне стадии ремиссии, пациенты, принимающие специфическую терапию при хронических аутоиммунных заболеваниях (системные глюкокортикостероиды, противовоспали-

тельная терапия, цитостатическая терапия), заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации, отказ от участия в исследовании.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения (№ 09-05/19). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных, взятие и биобанкирование крови.

Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту: группа 1 включала 47 больных с наличием атеросклероза БА, группа 2 — 50 больных без признаков атеросклероза данного артериального бассейна. Общая характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам проведено УЗДС БА на аппарате Vivid-7 в В-режиме линейным датчиком с частотой 9-11 МГц в положении лежа на спине с определением толщины комплекса интима-медиа, наличия атеросклеротических бляшек (АСБ), оценкой их количества и максимальной высоты АСБ. Исследовались общая БА на всем протяжении, область бифуркации общая БА, поверхностная БА с обеих сторон. АСБ определяли как фокальное утолщение комплекса интима-медиа $\geq 1,5$ мм, выступающее в просвет сосуда, либо утолщение стенки сосуда $\geq 0,5$ мм или более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда. Атеросклероз определялся по наличию любой АСБ в БА. Проводилось три измерения толщины каждой АСБ, вычислялось среднее значение. Критерии визуализации и определения АСБ в БА соответствовали клиническим руководствам по заболеваниям периферических артерий [21].

Оценивали антропометрические данные: рост, вес, окружность талии, рассчитывали индекс массы тела. На-

Таблица 2

Субфракционный спектр ЛВП в зависимости от наличия атеросклероза БА

Показатели		Атеросклероз БА		p
Me [Q25-Q75]	Ед. изм.	Группа 1 (+), n=47	Группа 2 (-), n=50	
ЛВП ₁	%	4,5 [3,7-8,8]	7,4 [5,4-12,1]	0,035
	мг/дл	2,0 [1,0-3,0]	3,0 [2,5-4,0]	0,028
ЛВП ₂	%	9,4 [8,0-11,9]	12,9 [10,2-15,9]	0,023
	мг/дл	4,0 [2,8-6,0]	6,0 [4,0-7,0]	0,053
ЛВП ₃	%	6,1 [5,2-8,3]	8,5 [7,4-10,2]	0,005
	мг/дл	3,0 [2,0-4,3]	4,0 [2,5-5,0]	0,058
ЛВП ₄	%	9,1 [7,3-10,3]	10,9 [9,6-12,2]	0,01
	мг/дл	3,0 [3,0-5,3]	5 [4,0-6,0]	0,049
ЛВП ₅	%	11,9 [10,2-13,2]	11,80 [10,7-13,4]	0,89
	мг/дл	5,0 [4,0-6,0]	5,0 [4,0-6,0]	0,85
ЛВП ₆	%	23,8 [21,9-26,7]	21,8 [19,7-22,9]	0,023
	мг/дл	10,0 [8,8-12,5]	10 [8,0-11,0]	0,52
ЛВП ₇	%	9,0 [7,9-9,7]	7,5 [6,5-8,6]	0,006
	мг/дл	3,5 [3,0-4,0]	3,0 [3,0-4,0]	0,478
ЛВП ₈	%	8,25 [7,150-8,925]	7,0 [5,7-7,5]	0,010
	мг/дл	3,0 [3,0-4,0]	3,0 [2,0-4,0]	0,141
ЛВП ₉	%	6,15 [5,050-7,025]	5,1 [3,95-5,90]	0,026
	мг/дл	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [2,0-3,0]	0,265
ЛВП ₁₀	%	9,7 [4,675-13,800]	6,30 [3,60-8,75]	0,024
	мг/дл	3,50 [2,00-5,25]	3 [2,0-4,0]	0,083

Примечание: БА — бедренные артерии, ЛВП — липопротеины высокой плотности, Me [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах]; Группа 1 (+) — наличие атеросклероза БА, Группа 2 (-) — отсутствие атеросклероза БА.

Результаты

Сравнительный анализ содержания в сыворотке крови общего ХС, а также ХС в составе ЛВП, определённых рутинными методами, статистически значимых различий между больными с атеросклеротическим поражением БА и без поражения данного бассейна не выявил. В то же время анализ субфракционного спектра ЛВП при сравнении групп с наличием или отсутствием атеросклероза БА позволил обнаружить ряд ассоциаций.

В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа субфракционного спектра ЛВП с выделением 10 субфракций, объединённых в три группы в зависимости от размера: крупные (субфракции 1-3), средние (субфракции 4-7) и мелкие (субфракции 8-10). У пациентов с атеросклерозом БА (группа 1) суммарная доля крупных частиц ЛВП₁₋₃ была статистически значимо ниже по сравнению с группой 2 (21,0 vs 28,8%, p<0,05), тогда как суммарная доля мелких частиц ЛВП₈₋₁₀ оказалось достоверно выше (24,0 vs 18,4%, p<0,05), что свидетельствует о перераспределении субфракционного спектра ЛВП в сторону менее атеропротективного фенотипа.

Анализ субфракционного спектра промежуточных субфракций ЛВП (субфракции 4-7) проде-

личие ожирения устанавливалось при индексе массы тела ≥ 30 кг/м².

Все исследуемые пациенты проходили стационарное лечение по основному заболеванию, включая артериальную гипертензию, стабильную ишемическую болезнь сердца, фибрилляцию предсердий и другие виды нарушений ритма сердца, ХСН вне стадии декомпенсации. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с действующими европейскими клиническими рекомендациями по ведению сердечно-сосудистых заболеваний и профилактике сердечно-сосудистых событий [22]. Применялись гиполипидемическая, антигипертензивная и антиангинальная терапия, включая β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, а также антиагрегантная и антикоагулянтная терапия. Назначение и коррекция терапии осуществлялись лечащим врачом и не являлись предметом вмешательства в рамках настоящего исследования. Анализ влияния отдельных классов гиполипидемической терапии на особенности субфракционного спектра ЛВП не являлся целью настоящего исследования. Иной терапии, в т.ч. специфической по другим нозологиям (противовоспалительной, гормональной, противоопухолевой), данная группа пациентов не получала.

Наряду с инструментальными исследованиями всем пациентам было выполнено определение биохимических показателей в сыворотке крови, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12-ч голодания. Рутинные биохимические показатели: уровни общего ХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛНП и ХС ЛВП определяли на анализаторе Architect с8000 (Abbott, США).

Образцы сыворотки крови после аликвотирования замораживали и хранили в "Банке биологического материала" ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России при температуре -70 °С до проведения дальнейших исследований.

Анализ субфракционного спектра ЛВП проведен с помощью электрофореза в 3%-ном полиакриламидном геле с использованием тест-системы Lipoprint HDL Subfractions Testing System (Quantimetrix, США). Результаты представлены как площадь под кривой (AUC — area under curve) каждой субфракции в % (доля субфракции) на электрофореграммах каждой пробы, а также в мг/дл (концентрация ХС в каждой субфракции) из расчета уровня ХС ЛВП в крови каждого пациента.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы R-studio с открытым кодом и SPSS24 (IBM). Количественные переменные описывались медианой (Me) и интерквартильным размахом [Q25; Q75], для сравнения групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Для анализа диагностической эффективности биомаркеров применялся ROC-анализ (Receiver operating characteristic) с расчетом AUC, для расчета пороговых уровней применялся коэффициент Юдена (J). Для многофакторной оценки ассоциаций проводился логистический регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст больных. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Таблица 3

Субфракционный спектр ЛВП
в зависимости от наличия ожирения
в группе пациентов с атеросклерозом БА

Показатели	Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)		p	
	Ед. изм.	Подгруппа 1.1 (+), (n=23)		Подгруппа 1.2 (-), (n=24)
ЛВП ₁	%	4,0 [3,2-4,6]	5,5 [4,1-9,2]	0,14
	мг/дл	2,0 [1,0-2,0]	3,0 [2,0-3,0]	0,22
ЛВП ₂	%	8,1 [6,9-8,3]	11,4 [9,2-15,5]	0,008
	мг/дл	3,0 [2,0-4,0]	6,0 [4,0-8,0]	0,02
ЛВП ₃	%	5,2 [4,7-5,4]	7,0 [6,6-10,4]	0,009
	мг/дл	2,0 [2,0-3,0]	4,0 [3,0-5,0]	0,06
ЛВП ₄	%	8,2 [6,4-9,2]	9,4 [7,4-12,7]	0,10
	мг/дл	3,0 [3,0-3,0]	4,0 [3,0-6,0]	0,14
ЛВП ₅	%	11,9 [10,2-12,4]	12,0 [10,0-13,9]	0,62
	мг/дл	5,0 [4,0-5,0]	5,0 [4,0-8,0]	0,65
ЛВП ₆	%	26,7 [22,4-27,0]	22,6 [20,0-25,2]	0,11
	мг/дл	10,0 [9,0-11,0]	10,0 [8,0-13,0]	0,99
ЛВП ₇	%	9,4 [9,0-9,8]	8,7 [6,0-9,0]	0,07
	мг/дл	3,0 [3,0-4,0]	4,0 [3,0-4,0]	0,99
ЛВП ₈	%	8,8 [8,3-9,2]	7,2 [4,8-8,3]	0,01
	мг/дл	3,0 [3,0-4,0]	3,0 [2,0-4,0]	0,57
ЛВП ₉	%	6,9 [6,3-7,5]	5,1 [3,6-6,7]	0,04
	мг/дл	3,0 [2,0-4,0]	2,0 [2,0-3,0]	0,20
ЛВП ₁₀	%	11,0 [7,7-13,8]	4,8 [2,8-13,6]	0,10
	мг/дл	5,0 [3,0-6,0]	3,0 [1,0-5,0]	0,16

Примечание: БА — бедренные артерии, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], Подгруппа 1.1 (+) — пациенты с наличием ожирения, Подгруппа 1.2 (-) — пациенты без ожирения.

монстрировал неоднородность их распределения. Так, у пациентов с атеросклерозом БА статистически значимо отмечена более высокая доля ЛВП₆ и ЛВП₇. Примечательно, что для одной из промежуточных субфракций, а именно ЛВП₄, выявлена противоположная тенденция: медианные значения ее доли и концентрации были ниже у пациентов с атеросклеротическим поражением БА. По суммарной доле промежуточных субфракций ЛВП существенных различий между группами не выявлено (53,8 vs 52%), что свидетельствует о перераспределении субфракций внутри промежуточных ЛВП без изменения их общего вклада.

Анализ субфракционного спектра ЛВП у больных с атеросклерозом БА с наличием (подгруппа 1.1, n=23) или отсутствием ожирения (подгруппа 1.2, n=24) представлен в таблице 3. Выявлены статистически значимые различия в распределении субфракций ЛВП: суммарная доля крупных субфракций ЛВП_{2,3} была ниже у пациентов с ожирением — в подгруппе 1.1 (13,3 vs 18,4%; p<0,05); Аналогичные различия продемонстрированы при расчете концентрации ХС ЛВП в мг/дл сыворотки крови. Вместе с тем, у пациентов с атеросклерозом БА и ожи-

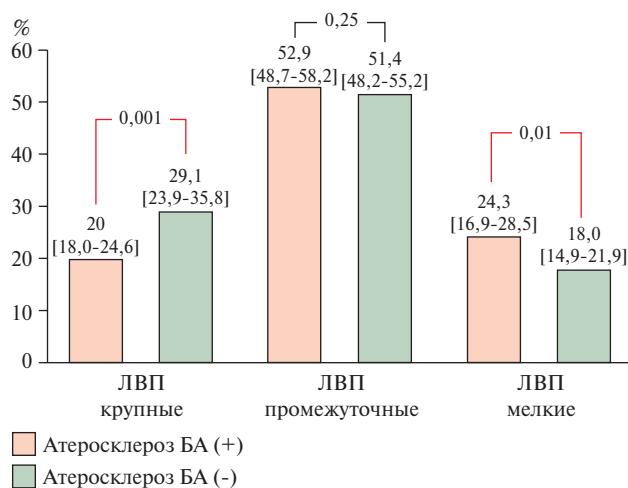


Рис. 1 Сравнительный анализ относительного содержания в сыворотке крови крупных, мелких и промежуточных ЛВП в группе больных с атеросклерозом БА (+) и без него (-).

Примечание: БА — бедренные артерии, ЛВП — липопротеины высокой плотности, (+) — наличие атеросклероза БА, (-) — отсутствие атеросклероза БА. Данные представлены в виде Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

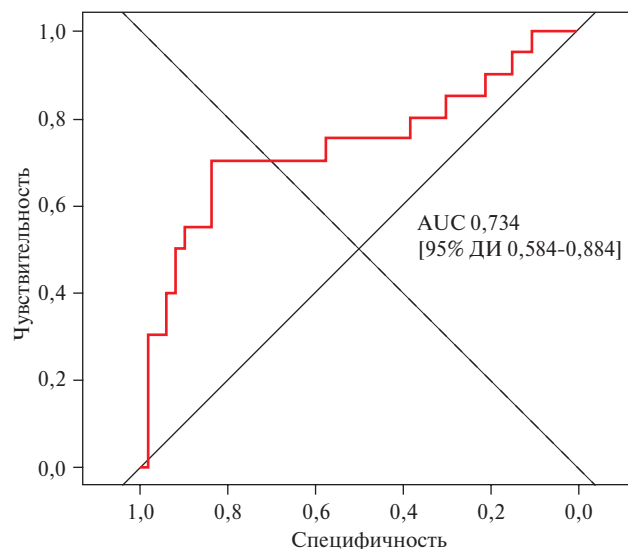


Рис. 2 Результаты ROC-анализа соотношения мелкие/крупные частицы ЛВП у больных с атеросклерозом БА относительно группы больных без поражения БА.

Примечание: БА — бедренные артерии, ДИ — доверительный интервал, ЛВП — липопротеины высокой плотности, AUC — area under curve (площадь под кривой), ROC — receiver operating characteristic.

рением (в подгруппе 1.1) было выявлено статистически значимое преобладание мелких субфракций ЛВП_{8,9}, суммарная доля которых составила 15,7 vs 12,3% в подгруппе 1.2 (p<0,05).

Результаты проведенного сравнительного анализа различий крупных, промежуточных и мелких ЛВП представлены на рисунке 1. Согласно полученным данным, в группе больных с атеросклерозом БА медиана содержания крупных частиц ЛВП

была статистически значимо ниже, чем у пациентов без атеросклеротических изменений, тогда как медиана мелких субфракций ЛВП напротив статистически значимо выше в группе больных с атеросклерозом БА, относительно группы сравнения.

Дополнительно было рассчитано соотношение содержания мелких частиц ЛВП к крупным, при этом медиана данного соотношения в группе с поражением БА составила 1,29 [0,67-1,60], что в 2 раза превышало медиану данного соотношения в группе больных без поражения БА — 0,64 [0,42-0,89] ($p=0,003$). Результаты ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC) приведены на рисунке 2. Исходя из представленных результатов для соотношения мелкие/крупные частицы ЛВП у больных с атеросклерозом БА относительно группы больных без атеросклеротического поражения БА AUC составила 0,734. Рассчитанный пороговый уровень соотношения мелкие/крупные частицы ЛВП составил 1,03; его превышение было ассоциировано с наличием атеросклероза БА с диагностической чувствительностью 70,0% при диагностической специфичности 83,0%.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что наличие атеросклероза БА статистически значимо ассоциировано с более высоким показателем соотношения мелкие/крупные частицы ЛВП — отношение шансов (odds ratio, OR) = 12,55; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,58-61,15. При этом коррекция на пол, возраст и наличие ожирения не уменьшала значимость выявленной ассоциации.

Обсуждение

Несмотря на сопоставимые уровни стандартных показателей липидного обмена, результаты анализа субфракционного спектра ЛВП у пациентов с атеросклерозом БА демонстрируют перераспределение субфракций ЛВП, что подчёркивает ограниченную информативность определения уровней общего ХС и ХС ЛВП и значимость данного анализа для выявления функциональной и атерогенной гетерогенности этих липопротеинов. Данный факт согласуется с представлениями о наличии так называемого резидуального (остаточного) ССР у пациентов с целевыми значениями показателей липидного профиля [3, 23].

Известно, что крупные частицы ЛВП обладают более высокой способностью к обратному транспорту ХС и более выраженной противовоспалительной активностью [7, 8], тогда как мелкие субфракции ЛВП в определенных условиях могут подвергаться структурным и функциональным изменениям, утрачивая свои атеропротективные свойства и приобретая признаки так называемой "дисфункциональности" [10, 24].

В ходе исследования установлено, что у пациентов с атеросклеротическим поражением БА распределение субфракционного спектра ЛВП характери-

зуются сниженной долей крупных частиц (ЛВП₁₋₃) и более высокой долей мелких (ЛВП₈₋₁₀). Аналогичные изменения ранее описаны при коронарном и каротидном атеросклерозе, а также при метаболических нарушениях, ассоциированных с повышенным ССР, включая перераспределение субфракционного спектра ЛВП у пациентов с клинически манифестным атеросклерозом [12, 25-27]. Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные дополняют существующие представления о перераспределении субфракционного спектра ЛВП при периферическом атеросклерозе, распространяя их на атеросклероз БА.

Особого внимания заслуживает анализ промежуточных субфракций ЛВП. В настоящем исследовании продемонстрировано, что вклад отдельных частиц промежуточного размера в развитие атеросклероза является неоднородным: доля ЛВП₆ и ЛВП₇ была выше у пациентов с атеросклерозом БА, тогда как у пациентов без атеросклеротического поражения преобладала субфракция ЛВП₄. При этом, при подсчете суммарной доли промежуточных субфракций достоверных различий между группами пациентов с наличием и отсутствием атеросклероза БА не наблюдалось. Данный факт позволяет предположить, что именно баланс между содержанием крупных и мелких частиц ЛВП играет ведущую роль в ассоциации с атеросклерозом БА, а обнаруженные изменения доли отдельных промежуточных субфракций ЛВП свидетельствуют о смещении субфракционного спектра ЛВП в сторону частиц с потенциально меньшей атеропротективной активностью.

Практическую значимость полученных данных подчёркивает выявленная ассоциация между соотношением мелких и крупных субфракций ЛВП и наличием атеросклероза БА. Установлено, что превышение найденного порогового значения этого соотношения ассоциировано с наличием атеросклероза данной локализации, а ROC-анализ продемонстрировал его удовлетворительную дискриминационную способность. Эти результаты позволяют рассматривать соотношение мелкие/крупные субфракции ЛВП как интегральный маркер, отражающий особенности субфракционного распределения ЛВП и потенциально применимый для дополнительной оценки ССР, особенно у пациентов с целевыми показателями липидного профиля.

В результате настоящего исследования показано, что у пациентов с атеросклерозом БА наличие ожирения ассоциируется с дополнительным атерогенным смещением субфракционного спектра ЛВП: преобладают мелкие субфракции ЛВП, тогда как у пациентов без ожирения спектр обогащен крупными субфракциями. Вместе с тем, в многофакторном регрессионном анализе ожирение не продемонстрировало независимой ассоциации с наличием атеросклероза БА, что позволяет рассматривать данное состояние преимущественно как мета-

болический модификатор субфракционного распределения ЛВП, а не самостоятельный предиктор поражения БА. Полученные результаты согласуются с представлениями о влиянии ожирения на хроническое воспаление и гетерогенность ЛВП [9, 28].

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют гетерогенность ЛВП по размеру частиц при атеросклерозе БА, которая не отражается при стандартной оценке показателей липидного профиля. Выявленное смещение распределения ЛВП в сторону уменьшения доли крупных и увеличения мелких частиц, а также связь соотношения мелкие/крупные ЛВП с наличием атеросклероза БА подчеркивают значение анализа субфракционного спектра липопротеинов для более точной оценки сосудистого риска у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Ограничения исследования. Основным ограничением исследования является относительно небольшая выборка и невозможность на этапе пилотного исследования оценить все взаимосвязи субфракционного спектра ЛВП с имеющимися у исследуемых больных сопутствующими нозологиями, клинико-антропометрическими характеристиками, предшествующей терапией и другими факторами. Кроме того, высокая стоимость анализа субфракционного спектра ЛВП с использованием системы Liporprint ограничивает возможность широкого и доступного применения данного метода исследования в качестве потенциального диагностического инструмента.

Литература/References

- Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118(4):535-46. doi:10.1161/circresaha.115.307611.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
- Fruchart J-C, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3i). Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovascular Diabetol.* 2014;13:26-43. doi:10.1186/1475-2840-13-26.
- Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, et al. "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses: executive summary. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011;9(5):531-2. doi:10.2174/157016111796642698.
- Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. Endothelial dysfunction and carotid lesions are strong predictors of clinical events in patients with early stages of atherosclerosis: A 24-month follow-up study. *Coron Artery Dis.* 2008;19:139-44. doi:10.1097/MCA.0b013e3282f3fbde.
- Perova NV. Atheromarkers of high-density lipoproteins. Part 1. High-density lipoproteins: Structure, composition, physicochemical and physiological antiatherogenic properties, their mechanisms and markers (a review of literature). *Russian Journal of*

Заключение

В проведенном исследовании выявлены ассоциации между особенностями субфракционного спектра ЛВП и наличием атеросклеротического поражения БА. У пациентов с атеросклерозом БА отмечалось перераспределение субфракций ЛВП в сторону снижения доли крупных частиц и накопления мелких субфракций, что может косвенно отражать изменение функциональных и атеропротективных свойств ЛВП. Аналогичное перераспределение субфракционного профиля ЛВП выявлено у пациентов с ожирением.

Показано, что соотношение мелкие/крупные субфракции ЛВП статистически значимо ассоциировано с наличием атеросклероза БА, что указывает на потенциал использования данного показателя в качестве дополнительного маркера для более детальной оценки ССР у пациентов с подозрением на периферический атеросклероз, а также в качестве интегральной характеристики субфракционного распределения ЛВП в исследовательских и клинических наблюдательных моделях. Полученные данные также подчеркивают клиническую значимость учета ожирения как фактора, ассоциированного с перераспределением субфракционного спектра ЛВП в сторону менее атеропротективных свойств.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Preventive Medicine. 2017;20(3):47-54. (In Russ.) Перова Н. В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Часть I. Липопротеины высокой плотности: структура, состав, физико-химические и физиологические антиатерогенные свойства, их механизмы и маркеры (обзор литературы). *Профилактическая медицина.* 2017;20(3):47-54. doi:10.17116/profmed201720347-54.
- Annema W, von Eckardstein A. High-density lipoproteins. Multifunctional but vulnerable protections from atherosclerosis. *Circ J.* 2013;77(10):2432-48. doi:10.1253/circj.cj-13-1025.
- Rosenson RS, Brewer HB JR, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(1):48-60. doi:10.1038/nrcardio.2015.124.
- Oravec S, Dostal E, Dukat A, et al. HDL subfractions analysis: a new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32(4):502-9.
- Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(4):222-32. doi:10.1038/nrcardio.2010.222.
- Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A, et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context.* 2018;7:212525. doi:10.7573/dic.212525.
- Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease.

- Trends Mol Med. 2011;17(10):594-603. doi:10.1016/j.molmed.2011.05.013.
13. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(4):305-11. doi:10.1097/mol.0b013e32833b7756.
 14. Zeljkovic A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, et al. LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: prediction of risk and short-term mortality. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):548-54. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.040.
 15. Arora S, Patra SK, Saini R. HDL-A molecule with a multi-faceted role in coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2016;452:66-81. doi:10.1016/j.cca.2015.10.021.
 16. Pascot A, Lemieux I, Prud'homme D, et al. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res.* 2001;42(12):2007-14. PMID: 11734573.
 17. Piko P, Jenei T, Kosa Z, et al. Association of HDL Subfraction Profile with the Progression of Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13563. doi:10.3390/ijms241713563.
 18. Sergi D, Sanz JM, Trentini A, et al. HDL-Cholesterol Subfraction Dimensional Distribution Is Associated with Cardiovascular Disease Risk and Is Predicted by Visceral Adiposity and Dietary Lipid Intake in Women. *Nutrients.* 2024;16(10):1525. doi:10.3390/nu16101525.
 19. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1509-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849. Erratum in: *Circ Res.* 2015;117(1):e12. doi:10.1161/RES.0000000000000059.
 20. Flanigan DP, Ballard JL, Robinson D, et al. Duplex ultrasound of the superficial femoral artery is a better screening tool than ankle-brachial index to identify at risk patients with lower extremity atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2008;47(4):789-92; discussion 792-3. doi:10.1016/j.jvs.2007.11.023.
 21. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for vascular surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
 22. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5155. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
 23. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(1):1-10. doi:10.1007/s11883-011-0219-7.
 24. Carnuta MG, Stancu CS, Toma L, et al. Dysfunctional high-density lipoproteins have distinct composition, diminished anti-inflammatory potential and discriminate acute coronary syndrome from stable coronary artery disease patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):7295. doi:10.1038/s41598-017-07821-5.
 25. Tiozzo E, Gardener H, Hudson BI, et al. High-density lipoprotein subfractions and carotid plaque: the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis.* 2014;237(1):163-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.002.
 26. de la Cruz-Ares S, Leon-Acuña A, Yubero-Serrano EM, et al. High density lipoprotein subfractions and extent of coronary atherosclerotic lesions: From the cordioprev study. *Clin Chim Acta.* 2022;533:89-95. doi:10.1016/j.cca.2022.06.002.
 27. Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Subfractional spectrum of high density lipoproteids in coronary atherosclerosis patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(2):31-4. (In Russ.) Озерова И. Н., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Субфракционный спектр липопротеинов высокой плотности у больных с коронарным атеросклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(2):31-4. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-31-34.
 28. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL — guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(3):144-53. doi:10.1038/ncpcardio0500.