

# Связь субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей с уровнем триглицеридов в крови при разной степени стенозов коронарных артерий

И. Н. Озерова, В. А. Метельская, Н. В. Перова, Н. Е. Гаврилова, О. И. Чернушевич  
ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, Москва

## Абстракт

**Цель.** Выяснить, имеются ли различия в субфракционном спектре липопротеинов низких плотностей (ЛНП) у пациентов с разным уровнем триглицеридов (ТГ) при разной выраженности коронарного атеросклероза.

**Материалы и методы.** В исследование включено 267 человек (176 мужчин и 91 женщина) 18-80 лет с низкой и высокой степенью стеноза коронарных артерий (КА), оцененной при коронарографии. Липидный профиль сыворотки крови определяли рутинными методами. Субфракционный спектр липопротеинов низкой плотности определяли с помощью «Липопринт ЛНП системы».

**Результаты.** Обнаружена корреляционная связь между уровнем ТГ и долей мелких плотных частиц ЛНП3 и ЛНП4 ( $r=0,35$ ,  $p<0,0001$  и  $r=0,25$ ,  $p<0,0001$ , соответственно). В группах с разной степенью стенозов КА (0-20% и > 70%) выделены подгруппы пациентов с нормальным (< 1,7 ммоль/л) и повышенным ( $\geq 1,7$  ммоль/л) уровнем ТГ. Независимо от степени стенозов КА при повышенном уровне ТГ выявлены более высокие доли липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеинов промежуточной плотности (субфракции ЛППС), ЛНП2 и более низкие доли субфракций ЛППА и ЛНП1. И только при выраженных поражениях КА при повышенном уровне ТГ в спектре ЛНП были обнаружены более высокие доли мелких плотных атерогенных частиц ЛНП3 и ЛНП4.

**Заключение.** Сочетание повышенного уровня ТГ с большей долей мелких плотных частиц ЛНП может рассматриваться как дополнительный фактор и маркер высокой степени поражения КА.

**Ключевые слова:** липопротеины, триглицериды, мелкие плотные ЛНП, атеросклероз коронарных артерий..

## Relationship of low densities lipoprotein subfractions with triglycerides level in patients with different grade of coronary arteries stenosis

I.N. Ozerova, V.A. Metelskaya, N.V. Perova, N.E. Gavriloa, O.I. Chernushevich  
National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To determine relationship of low-density lipoprotein (LDL) subfractional profile in patients with normal and elevated triglyceride (TG) levels with different grade of coronary arteries stenosis.

**Materials and methods.** Patients aged 18-80 years who underwent invasive coronary angiography ( $n=267$ ; 176 male, 91 female) were included in the study. LDL subfractions were separated and measured using «Lipoprint LDL System».

**Results.** Patients were divided into two groups according to the degree of coronary artery stenosis: 0-20% or > 70%. Positive correlation between TG levels and LDL3 and LDL4 portions was found:  $r=0.35$ ,  $p<0.0001$  and  $r=0.25$ ,  $p<0.0001$ , respectively. In patients with increased TG levels, irrespectively of coronary arteries stenosis degree, portion of VLDL, IDLC and LDL2 were increased, while portions of IDLA and LDL1 were decreased. Higher portion of small dense pro-atherogenic LDL3 and LDL4 together with elevated TG levels were found only in patients with severe atherosclerosis detected.

**Conclusion.** The combination of elevated TG levels with higher portion of small dense LDL particles might be regarded as an additional risk factor and/or marker of severe atherosclerosis.

**Keywords:** lipoprotein, triglyceride, small dense low-density lipoprotein, coronary artery atherosclerosis.

Известно, что повышенный уровень в крови холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) увеличивает риск развития коронарной болезни сердца (КБС), связанной с атеросклерозом [1]. ЛНП представляют собой гетерогенный спектр частиц, различающихся по плотности, размеру, электрическому заряду, химическому составу и функциональной активности [2]. По размеру и плотности выделяют основные подфракции ЛНП: крупные (ЛНП1), менее крупные (ЛНП2) частицы и минорные подфракции – более плотные, мелкие частицы (чаще всего встречаются частицы ЛНП3, реже еще более мелкие и плотные ЛНП4–ЛНП7). Мелкие плотные частицы ЛНП более атерогенны благодаря их высокой способности проникать в субэндотелиальное пространство артериальной стенки, снижению сродству к ЛНП-рецепторам тканей и печени, что приводит к более длительному их присутствию в крови, повышенной подверженности к окислению [2]. У пациентов с высоким содержанием в крови мелких плотных частиц ЛНП риск КБС повышается в 3–5 раз независимо от концентрации ХС ЛНП [3, 4].

С повышенным риском КБС сопряжен и высокий уровень ТГ в крови [5, 6]. При гидролизе обогащенных триглицеридами ЛОНП под действием липопротеинлипазы их крупные частицы превращаются в липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), а затем при участии печеночной липазы в атерогенные мелкие плотные частицы ЛНП [7].

Целью настоящей работы было выяснить, имеются ли различия в субфракционном спектре липопротеинов низких плотностей у пациентов с разным уровнем триглицеридов при разной выраженности коронарного атеросклероза.

## Материалы и методы

В исследование включены 267 человек (176 мужчин и 91 женщина) 18–80 лет (средний возраст составил  $61,1 \pm 9,9$  года), выбранных из числа обследованных в стационаре ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. Всем обследованным по показаниям проводили коронароангиографию по методике Judkins (1967) [8] с использованием, как правило, трансфemorального доступа на ангиографической установке «Philips Integris Allura» или «General Electric Innova 4100». Для количественной оценки стенозов КА применяли компьютерную программу установки «General Innova 4100». В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по стабильной стенокардии 2011 года, поражение КА > 50 % считали существенным, а < 50 % – гемодинамически незначимым [9].

Пациенты до госпитализации и во время пребывания в стационаре получали лекарственные препараты в соответствии с диагнозом и клиническим состоянием, включая гиполипидемические, в основном, статины.

Забор крови осуществляли утром натощак из локтевой вены. В сыворотке крови определяли концентрацию общего ХС, ТГ и ХС ЛВП (после осаждения липопротеинов низких плотностей фосфорновольфрамом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы «Human» (Германия) на автоанализаторе «Konelab 20i» (Финляндия). Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда при уровне ТГ  $\leq 4,5$  ммоль/л.

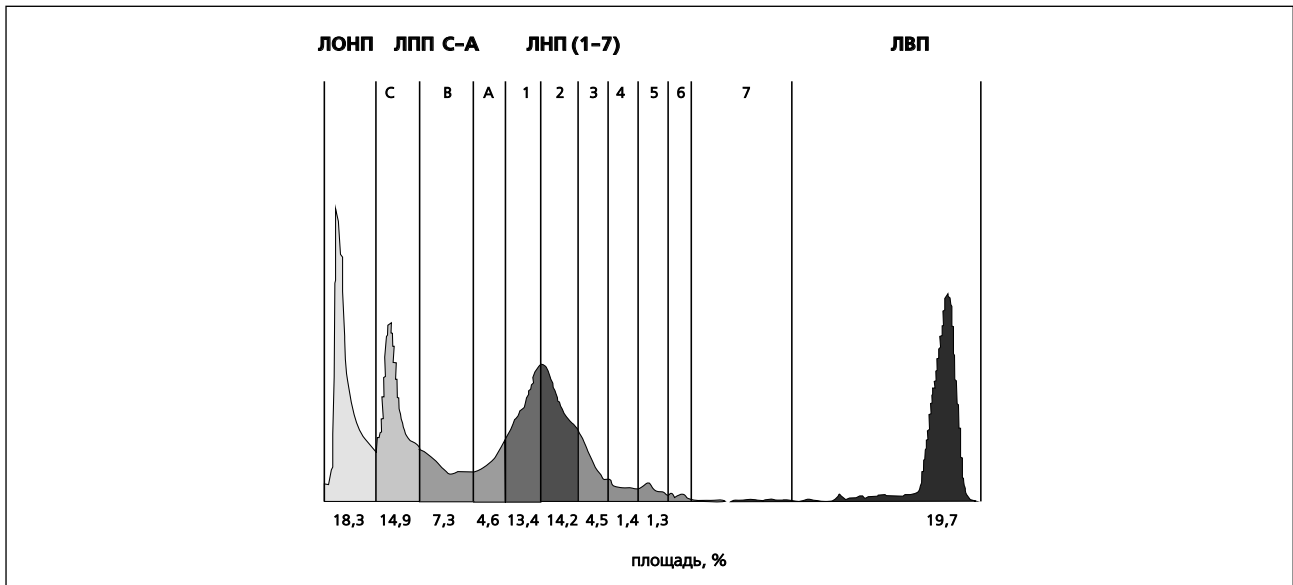
Субфракционный спектр липопротеинов крови определяли с использованием «Липопринт ЛНП системы» (Quantimetrix Lipoprint LDL System, США), включающей электрофорез в готовых трубочках с 3 % полиакриламидным гелем, сканирование и компьютерную обработку данных [10]. Липопринт ЛНП система позволяет быстро (за 3ч) получать результаты, сравнимые с данными других более трудоемких методов [11–13]. Метод позволяет идентифицировать следующие липопротеины и их субфракции: ЛОНП; три субфракции липопротеинов промежуточной плотности – ЛППС, ЛППВ, ЛППА; до семи субфракций ЛНП – крупные ЛНП1 и менее крупные ЛНП2; мелкие ЛНП3 и еще более мелкие ЛНП4–ЛНП7, а также липопротеины высокой плотности (ЛВП) (рисунок 1). Результаты представлены в виде процентного содержания (доли) той или иной субфракции (площадь под кривой субфракции липопротеинов). За 100 процентов принимали сумму площадей под кривой всех липопротеинов сыворотки крови.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 7.0. Полученные данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение (Mean  $\pm$  SD). Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По степени поражения коронарных артерий (КА) пациенты были разделены на две группы: 1 группа – пациенты с гемодинамически незначимыми стенозами КА (0–20 %;  $n = 68$ : 27 мужчин и 41 женщин) и 2 группа – с выраженными гемодинамически значимыми стенозами КА (> 70 %;  $n = 199$ : 149 мужчин и 50 женщин). По возрасту различий между двумя группами не было.

У пациентов 2 группы (стеноз КА > 70 %) по сравнению с пациентами 1 группы (стеноз КА 0–20 %) уровень в плазме крови ХС ЛНП и ХС ЛВП был ниже, а концентрация ТГ – выше (таблица 1). Следует отметить, что в исследование были включены пациенты высокого риска, и, как правило, они принимали гиполипидемические препараты. Обнаруженный более низкий уровень ХС ЛНП во 2 группе по сравнению с пациентами 1 группы связан с большим количеством пациентов, прини-

**Рисунок 1.** Субфракционный спектр липопротеинов сыворотки крови.

Примечание: ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПП – липопротеины промежуточной плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности.

**Таблица 1.** Уровень липидов сыворотки крови у пациентов с разной степенью стенозов коронарных артерий в зависимости от концентрации триглицеридов ( $M \pm SD$ ).

| Степень стенозов коронарных артерий | Липиды, ммоль/л        |                        |                         |                       |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
|                                     | ХС                     | ХС ЛНП                 | ХС ЛВП                  | ТГ                    |
| 1 группа 0-20% (n=68)               | 5,3±1,17               | 3,5±1,10               | 1,1±0,26                | 1,6±0,70              |
| 1А. ТГ < 1,7 ммоль/л (n=47)         | 5,3±1,14               | 3,5±1,03               | 1,2±0,26                | 1,3±0,31              |
| 1Б. ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (n=21)         | 5,5±1,23               | 3,6±1,28               | 1,0±0,19 <sup>бб</sup>  | 2,3±0,78              |
| 2 группа > 70% (n=199)              | 5,0±1,30 <sup>а</sup>  | 3,1±1,20 <sup>аа</sup> | 1,0±0,25 <sup>ааа</sup> | 1,9±1,1 <sup>аа</sup> |
| 2А ТГ < 1,7 ммоль/л (n=106)         | 4,7±1,34               | 3,1±1,28               | 1,1±0,26                | 1,2±0,30              |
| 2Б ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (n=93)          | 5,3±1,19 <sup>вв</sup> | 3,2±1,10               | 0,9±0,21 <sup>ввв</sup> | 2,7±1,04              |

Примечание: ХС – холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды. Достоверность различий между группами: а - 1 и 2:  $0,05 < p < 0,1$ ; аа  $p < 0,05$ ; ааа  $p < 0,01$ ; б - 1А и 1Б: б  $p < 0,05$ ; бб  $p < 0,01$ ; ббб  $p < 0,001$ ; в - 2А и 2Б: в  $p < 0,05$ ; вв  $p < 0,01$ ; ввв  $p < 0,001$ .

мавших статины: в 1 группе из 68 пациентов таких было 51 (75%), а во 2 группе из 199 пациентов таких было 197 (99%), и с более высокими дозами гиполипидемических препаратов.

Исследование спектра ЛНП показало, что у пациентов 2 группы с выраженными стенозами КА по сравнению с 1 группой процентное содержание (доля в спектре) ЛОНП и ЛПП были выше, причем в спектре ЛПП имело место перераспределение подфракций – возрастание доли крупных частиц ЛППС и снижение наиболее мелких среди ЛПП

частиц ЛППА (таблица 2). Субфракционный спектр ЛНП у пациентов 2 группы характеризовался сниженной долей самых крупных функционально активных частиц ЛНП1. Ранее при исследовании субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей у пациентов с выраженными поражениями КА (стеноз 70%) нами были получены сходные результаты: более низкое процентное содержание крупных ЛНП1 и присутствие мелких плотных частиц ЛНП – ЛНП3 и ЛНП4 в большем количестве случаев. Иными словами, были выявлены сдвиги

**Таблица 2.** Спектр липопротеинов низких плотностей при разной степени стенозов коронарных артерий в зависимости от концентрации триглицеридов ( $M \pm SD$ ).

| Степень стенозов коронарных артерий | Субфракционный спектр липопротеинов, % |                             |               |                             |                              |                             |                             |                             |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                     | ЛОНП                                   | ЛПП                         |               |                             | ЛНП                          |                             |                             |                             |
|                                     |  | С                           | В             | А                           | 1                            | 2                           | 3                           | 4                           |
| 1 группа 0-20% (n=68)               | 19,3±<br>4,14                          | 10,5±<br>3,27               | 7,9±<br>1,92  | 9,4±<br>2,59                | 18,1±<br>4,56                | 8,6±<br>4,63                | 1,4±<br>1,60                | 0,2±<br>0,37                |
| 1А. ТГ < 1,7 ммоль/л (n=47)         | 18,5±<br>3,64                          | 10,3±<br>3,46               | 7,8±<br>1,69  | 9,8±<br>2,34                | 19,0±<br>3,68                | 7,7±<br>4,58                | 1,1±<br>1,31                | 0,1±<br>0,27                |
| 1Б. ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (n=21)         | 21,3±<br>4,60 <sup>6б</sup>            | 10,9±<br>2,82               | 8,2±<br>2,38  | 8,5±<br>2,93 <sup>б</sup>   | 16,0±<br>5,64 <sup>6б</sup>  | 10,7±<br>4,14 <sup>6б</sup> | 1,9±<br>2,04                | 0,3±<br>0,51                |
| 2 группа > 70% (n=199)              | 20,9 ±<br>4,19 <sup>аа</sup>           | 11,6 ±<br>3,62 <sup>а</sup> | 7,8 ±<br>1,61 | 8,4 ±<br>2,40 <sup>аа</sup> | 16,7±<br>4,28 <sup>а</sup>   | 8,3±<br>3,87                | 1,7±<br>1,88                | 0,2±<br>0,56                |
| 2А ТГ < 1,7 ммоль/л (n=106)         | 19,1±<br>3,28                          | 11,2±<br>3,65               | 7,9±<br>1,69  | 9,1±<br>2,54                | 18,3±<br>4,21                | 7,0±<br>3,42                | 0,9±<br>0,96                | 0,1±<br>0,23                |
| 2Б ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (n=93)          | 22,9±<br>4,25 <sup>ббб</sup>           | 12,2±<br>3,53 <sup>б</sup>  | 7,8±<br>1,53  | 7,5±<br>1,90 <sup>ббб</sup> | 15,0±<br>3,66 <sup>ббб</sup> | 9,9±<br>3,81 <sup>ббб</sup> | 2,5±<br>2,29 <sup>ббб</sup> | 0,5±<br>0,75 <sup>ббб</sup> |

*Примечание:* ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПП – липопротеины промежуточной плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды. Достоверность различий между группами: <sup>а</sup> – 1 и 2: <sup>а</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>аа</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>б</sup> – 1А и 1Б: <sup>б</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>бб</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>ббб</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>в</sup> – 2А и 2Б: <sup>в</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>вв</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>ввв</sup>  $p < 0,0001$ .

субфракционного спектра ЛНП в сторону более атерогенных частиц [14].

Известно, что количество мелких плотных частиц ЛНП в значительной мере детерминировано уровнем ТГ в плазме крови [2]. В настоящей работе обнаружена корреляционная связь между уровнем ТГ и долей субфракций ЛНП3 и ЛНП4, коэффициент корреляции Спирмана ( $r$ ) составил 0,35 ( $p < 0,0001$ ) и 0,25 ( $p < 0,0001$ ), соответственно. У пациентов с нормальной концентрацией ТГ корреляционной зависимости выявлено не было, тогда как у пациентов с повышенным уровнем ТГ была обнаружена положительная корреляционная связь:  $R = 0,38$  ( $p < 0,0001$ ) для ЛНП3 и  $R = 0,34$  ( $p < 0,0001$ ) для ЛНП4.

Вместе с тем, оставалось неясным, имеются ли особенности спектра липопротеинов низких плотностей при разной выраженности стенозов КА и зависят ли они от уровня ТГ в плазме крови. Пациенты, различающиеся по степени стенозов КА (0–20% и более 70%), были разделены на подгруппы в зависимости от уровня ТГ (таблица 2): подгруппа с нормальным уровнем ТГ (А; ТГ < 1,7 ммоль/л; нормотриглицеридемия) и подгруппа с повышенным уровнем ТГ (Б; ТГ ≥ 1,7 ммоль/л; гипертриглицеридемия).

Было обнаружено, что у пациентов с гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛВП независимо от степени поражения КА (группы 1Б и 2Б) повышенное процентное содержание фракции

ЛОНП сопряжено с более низкой долей относительно мелких частиц в спектре ЛПП – ЛППА; спектр ЛНП при гипертриглицеридемии характеризовался сниженной долей крупных частиц ЛНП1 и повышенной долей более мелких частиц ЛНП2 по сравнению с пациентами с нормальной концентрацией ТГ (группы 1А и 2А). В то же время, доля наиболее атерогенных мелких плотных частиц ЛНП3 и ЛНП4 у пациентов с выраженными стенозами КА при гипертриглицеридемии (группа 2Б) была достоверно выше, чем у лиц с гипертриглицеридемией, имевших минимальные поражения КА (группа 1Б). Более того, средний размер частиц фракции ЛНП в группе 2Б с гипертриглицеридемией и выраженными стенозами КА был ниже, чем при нормотриглицеридемии (группа 2А) ( $268,4 \pm 3,94$  против  $271,6 \pm 3,59$ ;  $p < 0,0001$ ). Обнаруженные различия в спектре липопротеинов могут быть обусловлены сниженным липопротеинлиполизом вследствие сниженной активности липопротеинлипазы и при активном процессе гидролиза ТГ, входящих в состав ЛПП, с участием печеночной липазы [7].

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что у пациентов с гемодинамически незначимым поражением КА (0–20%) гипертриглицеридемия не сопряжена с увеличением доли мелких плотных частиц ЛНП. В то же время, у пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом гипертриглицеридемия ассоциируется с повышением в спектре доли

мелких плотных атерогенных частиц, в основном, ЛНПЗ и ЛНП4, что может рассматриваться как дополнительный фактор риска или маркер высокой степени поражения коронарных артерий.

#### Конфликт интересов

Работа выполнена на базе ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, Москва. Конфликт интересов отсутствует.

#### Список литературы

1. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Third Panel III) *Circulation*. 2002; 106:3143-421.
2. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43:1363-79.
3. Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:364-74.
4. Toft-Petersen AP, Tilsted HH, Aaroe J, et al. Small dense LDL particles - a predictor of coronary artery disease evaluated by invasive and CT-based techniques: a case-control study. *Lipids Health Dis*. 2011;10:21-7.
5. Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1999;83:13F-16F.
6. Kannel WB, Vassan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(4):345-50.
7. Brunzell JD, Zambon A, Deeb SS. The effect of hepatic lipase on coronary artery disease in humans is influenced by the underlying lipoprotein phenotype. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(3):365-72.
8. Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Коронароангиография, венстрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика; 2011:100.
9. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;6(suppl 4):1-40. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;6(Приложение 4):1-40).
10. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brein JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem*. 2001;47(2):266-74.
11. Banuls C, Bellod L, Jover A, et al. Comparability two different polyacrylamide gel electrophoresis methods for the classification of LDL pattern type. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2):251-7.
12. Chung M, Lichtenstein AH, Ip S, et al. Comparability of methods for LDL subfraction determination: A systematic review. *Atherosclerosis*. 2009;205:342-8.
13. Varady KA, Lamarche B. Lipoprint adequately estimates LDL size distribution, but not absolute size, versus polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Lipids* 2011;46:1163-7.
14. Ozerova IN, Perova NV, Metelskaya VA, et al. low-density lipoprotein subfractions and varying degree of coronary stenosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(4):16-20. Russian. (Озерова И.Н., Перова Н.В., Метельская В.А., с соавт. Субфракционный спектр липопротеинов низких плотностей при разной степени стенозов коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):16-20).