

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ
УКРАЇНКИ

ДЕМЧУК ВЕРОНІКА

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА

ЗАЛЕЖНІСТЬ СТАНУ КОРОНАРНИХ СУДИН ВІД ВМІСТУ ЛІПІДІВ
У КРОВІ ЛЮДИНИ

Спеціальність: 091 «Біологія»

Освітньо-професійна програма: «Лабораторна діагностика»

Робота на здобуття освітнього ступеня «магістр»

Науковий керівник:
Мотузюк Олександр Петрович
Доцент кафедри фізіології людини і тварин,
кандидат біологічних наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

засідання кафедри фізіології людини і тварин

від _____ 2023 р.

завідувач кафедри доц. Качинська Т. В.

Луцьк – 2023

Анотація

Одним з найбільш значущих чинників, що впливають на ймовірність розвитку інфаркту міокарда, є високий рівень холестерину в крові, в результаті чого може закупорюватися просвіт судин, які живлять серце артерій. Таким чином, підвищення рівня холестерину крові пов'язане зі зростанням ризику розвитку ішемічної хвороби серця та її основних проявів - стенокардії, інфаркту міокарда. Проте вплив цього фактора не є самостійним. Відомо, що бета-ліпопротеїни беруть участь у транспорті та обміні загального холестерину.

Мета дослідження полягала у виявленні взаємозв'язку між рівнем загального холестерину та бета-ліпопротеїдів крові та ступенем ураження коронарних артерій. Коронарографію проводили пацієнтам у відділенні інтервенційної кардіології Тернопільської обласної клінічної лікарні за 2022 рік. Всього дослідженням були охоплені 221 пацієнтів. Хворі були розподілені на три групи: пацієнти без ураження; пацієнти з односудинним ураженням; та пацієнти з багатосудинним ураженням. Всім хворим проводилася селективна коронарографія за методикою Judkiens (1967) на рентгенівському ангиографічному апараті Toshiba. Кількість уражених судин визначався лікарем спеціалістом за допомогою програмного забезпечення ангиограму. Всім хворим визначався рівень ЗХ ферментативним методом [4] на апараті Humalazer 3000 фірми Human та бета –ліпопротеїдів по методу Бернштейна в стаціонарі відділення інтервенційної кардіології Волинської обласної клінічної лікарні.

Статистична обробка здійснювалася з використанням Statgrafics centurion. Визначалися загальні статистичні характеристики вибірки в тому числі окремо по групах досліджуваних – середнє, медіана, довірчі інтервали, персентилі, асиметричність та ексцес. Проводилось порівняння кореляційних функцій (між показниками вмісту ліпідів і бета-ліпопротеїдів) між групами обстежуваних, оцінювалася статистично достовірні відмінності між групами за допомогою дисперсійного, дискримінантного аналізу та методу нейронних сіток.

За даними дисперсійного та дискримінантного аналізу, а також за даними аналізу з використанням нейронних сіток, не було встановлено достовірних відмінностей між групами обстежених за показниками вмісту холестерину та бета-ліпопротеїдів. Використання кореляційного аналізу показало, що за характером залежностей між вмістом холестерину і ліпідів, групи з односудинним ураженням і без ураження статистично достовірно відрізняються від групи з багатосудинним ураженням. Відмінність між кореляційними функціями вмісту холестерину і бета-ліпопротеїдів по групах досліджуваних із різною кількістю судинних уражень серця дозволяє говорити про відмінності транспортної функції бета-ліпопротеїдів.

Abstract. Coronary angiography was performed on patients in the interventional cardiology department of the Ternopil Regional Clinical Hospital in 2016. A total of 311 patients were included in the study. Patients were divided into three groups: patients without lesions; patients with a single-vessel lesion; and patients with multivessel lesions. All patients underwent selective coronary angiography according to the Judkiens (1967) method on a Toshiba x-ray angiographic device.

Coronary angiography is performed in a special angiography laboratory, which is equipped with a special device - an angiograph. Angiograph is a system for obtaining images of blood vessels with the help of X-rays and contrast material followed by electron-optical conversion. This contrast agent is injected through a thin, flexible tube made of a special polymer called a catheter. The catheter insertion site is treated with an antiseptic. Local anesthesia of this area is carried out with 0.5% solution of novocaine. Then, through the introducer, the doctor guides the catheter into the aorta to the point of departure of the left (catheter-JL 3,4,5 or similar) and right (catheter JR) coronary arteries of the heart. An X-ray contrast agent (omnipak, visipak, ultravist) is introduced through the catheter, and an X-ray video recording is performed simultaneously to visualize the internal space of the coronary arteries. The data is stored on the hard disk of the angiogram system unit and can be copied to any digital medium.

The number of affected vessels was determined by a specialist doctor using angiogram software. In all patients, the level of CK was determined by the enzymatic method [4] on the Humalazer 3000 device of the Human company and beta-lipoproteins by the Bernstein method in the in-patient department of interventional cardiology of the Volyn Regional Clinical Hospital.

Statistical processing was carried out using Statgrafics centurion. The general statistical characteristics of the sample were determined, including the mean, median, confidence intervals, percentiles, asymmetry, and kurtosis separately by group of subjects. A comparison of correlation functions (between indicators of the content of lipids and beta-lipoproteins) was carried out between groups of examinees, statistically significant differences between groups were estimated using dispersion, discriminant analysis and the method of neural networks .

According to the data of dispersion and discriminant analysis, as well as according to the data of the analysis using neural networks, no significant differences were established between the groups of the examined in terms of the content of cholesterol and beta-lipoproteins. The use of correlation analysis showed that, according to the nature of the relationship between the content of cholesterol and lipids, the groups with one-vessel lesion and without lesion are statistically significantly different from the group with multivessel lesion. The difference between the correlation functions of the content of cholesterol and beta-lipoproteins by groups of subjects with different number of vascular lesions of the heart allows us to talk about differences in the transport function of beta-lipoproteins.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури.....	8
1.1. Зв'язок ССЗ із рівнем ліпідів крові	8
1.2. Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ).....	9
1.3. Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ).....	19
1.4. ЛПНЩ при атеросклерозі та тромбозі: уявлення про механізми...	24
1.5. ЛПНЩ і серцево-судинний ризик	27
1.6. Атеро- та кардіопротекторні властивості ЛПВЩ.....	35
1.7. Коронарографія як метод дослідження серця.....	40
РОЗДІЛ 2. КОНТЕНГЕНТ І МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕНЬ.....	42
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	44
ВИСНОКИ	61
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	62

ВСТУП

Останні 10 років серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті у світі, складаючи 60-65% усіх випадків. Серед ССЗ найбільше соціально економічне значення має ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт. За даними Всесвітньої ліги серця Україна посідає одне з перших місць серед країн Європи за рівнем смертності від хвороб системи кровообігу. На макроекономічному рівні хвороби системи кровообігу важким тягарем лягають на економіку країни. Основними проявами ІХС є стенокардія та гострий інфаркт міокарда [1].

Доведеною причиною цих хвороб є звуження або повна оклюзія коронарних артерій причиною чого є атеросклероз. Основною теорією щодо виникнення атеросклерозу є ліпідна теорія. Яка полягає у тому, що підвищення рівня ліпопротеїдів в сукупності з підвищеним рівнем холестерину та тригліцеридів призводять до утворення атеросклеротичних бляшок. Що в свою чергу і спричиняє звуження вільцевих судин. Вважається, що ураження вільцевих артерій є наслідком атеросклерозу. «Золотим стандартом» діагностики ураження артерій серця є коронарографія [3].

Порушення ліпідного обміну може призвести до таких хвороб, як: облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, переміжна кульгавість, вертебро-базілярна недостатність [11].

Актуальність роботи. Одним з найбільш значущих чинників, що впливають на ймовірність розвитку інфаркту міокарда, є високий рівень холестерину в крові, в результаті чого може закупорюватися просвіт судин, які живлять серце артерій. Таким чином, підвищення рівня холестерину крові пов'язане зі зростанням ризику розвитку ішемічної хвороби серця та її основних проявів - стенокардії, інфаркту міокарда. Проте вплив цього фактора не є самостійним. Відомо, що бета-ліпопротеїни беруть участь у транспорті та

обміні загального холестерину. Тому доцільно провести аналіз взаємозв'язку рівня холестерину, бета-ліпопротеїдів та ступеня ураження вінцевих судин.

Це зумовлено потребою в оптимізації відбору пацієнтів та виявленні факторів ризику та їх потенційного впливу на ураження коронарних артерій. Це дасть змогу скоротити фінансові затрати та забезпечити ефективне використання обладнання та робочого часу медичного персоналу.

Мета дослідження полягає у виявленні взаємозв'язку між рівнем загального холестерину та бета-ліпопротеїдів крові та ступенем ураження коронарних артерій.

Зазначена мета передбачає розв'язання низки конкретних **завдань**:

- проаналізувати рівень ліпідів крові на матеріалі історій хвороб пацієнтів яким проведена коронарографія;
- проаналізувати ступінь ураження вінцевих артерій у даних пацієнтів;
- встановити наявність або відсутність залежності між даними показниками;
- провести статистичний аналіз наявної інформації та виявити основні закономірності.

Предмет дослідження – ішемічна хвороба серця.

Об'єкт дослідження – взаємозв'язок між вмістом холестерину та бета-ліпопротеїдів та ступенем ураження коронарних судин.

Матеріалом дослідження слугували результати чотирьохсот коронарографій, проведених у відділенні інтервенційної кардіології **Волинської обласної клінічної лікарні** одержаних методом суцільної вибірки, та 400 історій

хвороб зокрема результати аналізу вмісту холестерину та бета-ліпопротеїдів у плазмі крові .

Наукова новизна роботи полягає у тому, що у ній вперше зроблено спробу виявити закономірності між рівнем ліпідів крові та ураженням коронарних артерій у жителів волинської області. Заслугує на увагу високий ступінь об'єктивності отриманих результатів, оскільки вивчення рівня кореляції було підтверджено результатами коронарографій. Таким чином отримані результати верифіковані якісними (результати коронарографій) та кількісними (статистичні розрахунки) критеріями.

Теоритичне значення дослідження – у тому, що в ньому зроблено внесок у методику скрінінгу пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Практична цінність полягає у можливості застосування результатів дослідження у роботі кардіологів та лікарів загальної практики при діагностиці ІХС, а також у можливості зниження фінансових затрат держави в галузі охорони здоров'я шляхом зменшення кількості необґрунтованого проведення коронарографій. Результати роботи можуть бути застосовані при укладанні практичних рекомендацій для діагностики ІХС та скерування хворих на проведення коронарографії.

РОЗДІЛ 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1. Зв'язок ССЗ із рівнем ліпідів крові

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі. Приблизно третина становить ССЗ від усіх смертей у всьому світі: 17,8 мільйонів смертей від серцево-судинних захворювань у 2017 році, що на 21,1% більше порівняно з 2007 роком [1]. Прогнозується, що ця тенденція збережеться і річна смертність зросте до майже 24 мільйони до 2030 року, незважаючи на широкі терапевтичні заходи [2].

Серед ССЗ, основними є ішемічна хвороба серця та інсульт, обидва цих захворювання є клінічними проявами атеросклерозу і є основною причиною смертності 84,9% серед серцево-судинних смертей [1]. Під час атерогенезу ліпіди накопичуються в стінці судин і викликають запальні реакції, які стимулюють прогресування атеросклерозу [3]. Традиційними факторами ризику для атеросклерозу належать куріння сигарет, гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння та зміна ліпідного обміну [4].

На початку 20 століття виникла думка, що ліпіди були ключовими факторами у формуванні атеросклеротичних бляшок. Це було ініційовано за дослідженнями Віндауса [5] і Анічкова [6], які розглядали холестерол як компонент атеросклеротичних бляшок і показали причинно-наслідковий зв'язок холестерину та патогенезу атеросклерозу відповідно.

Більш ніж через 25 років підвищений ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів із сімейними гіперхолестеринеміями був показаний Мюллером [7]. Лише декілька десятиліттями пізніше виявлено прямий зв'язок між високим рівнем холестерину в крові та серцево-судинними захворюваннями, які підтверджені епідеміологічними дослідженнями, такими як Фремінгемське дослідження [8], аналіз множинних факторів ризику (MRFIT)

[9] і Дослідженням семи країн [10]. Подальше дослідження виявило, що кореляція високого холестерину з підвищенням ризику серцево-судинних подій була пов'язана головним чином з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ)-холестерин (ЛПНЩ-Х) [11,12]. Навпаки, вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)-холестерин (ЛПВЩ-Х) зворотно корелює зі смертністю від ішемічної хвороби серця [11,12]. На основі ці висновки народили «гіпотезу холестерину», яка запропонувала що LDL-С є причиною розвитку атеросклерозу, і, як наслідок, в результаті зниження рівня холестерину ЛПНЩ зменшити ризик інфаркту міокарда. та інші серцево-судинні події.

“Гіпотеза холестерину” та з'ясування шляхів синтезу холестерину були першочерговими для початку нової ери терапії шляхом пониження рівня ліпідів. Першою ланкою такої терапії є статини, які блокують синтез холестерину, та знижують ЛПНЩ. аацієнти зі зниженням рівня ЛПНЩ шляхом лікування статином або з непереносимістю статинів вимагають додаткових або альтернативних варіантів лікування. Крім того, нещодавні результати спостережень і експериментальних досліджень пропонують зосередитись не лише на LDL-С а і на ліпопротеїни А (Lp(a)), тригліцеридах і жирних кислот.

2. Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)

Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) є однією з п'яти основних груп ліпопротеїнів [1]. Ліпопротеїни - це складні частинки, що складаються з кількох білків, які транспортують усі молекули жиру (ліпіди) по всьому тілу у воді за межі клітин. Зазвичай, вони складаються з 80–100 білків на частинку (організованих одним, двома або трьома ApoA). Частинки HDL збільшуються під час циркуляції в крові, агрегуючи більше молекул жиру та транспортуючи до сотень молекул жиру на частинку [2].

Ліпопротеїни поділяються на п'ять підгруп за щільністю/розміром (обернена залежність), яка також корелює з функцією та частотою серцево-судинних подій. На відміну від більших частинок ліпопротеїнів, які доставляють молекули жиру до клітин, частинки ЛПВЩ видаляють молекули жиру з клітин. Ліпіди включають холестерин, фосфоліпіди та тригліцериди, кількість кожного з яких є змінною [3].

Підвищення концентрації частинок ЛПВЩ пов'язане зі зменшенням накопичення атеросклерозу в стінках артерій [4], знижуючи ризик раптового розриву бляшок, серцево-судинних захворювань, інсульту та інших судинних захворювань [2]. Частинки HDL зазвичай називають «хорошим холестерином», оскільки вони транспортують молекули жиру зі стінок артерій, зменшують накопичення макрофагів і, таким чином, допомагають запобігти або навіть регресувати атеросклероз.[5] Однак, нещодавні дослідження показали, що дуже високі концентрації частинок ЛПВЩ можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком смертності [6] і серцево-судинним ризиком, особливо у пацієнтів з гіпертонією [7].

Через високу вартість прямого вимірювання білкових частинок ЛПВЩ і ЛПНЩ (ліпопротеїдів низької щільності) аналізи крові зазвичай виконуються на сурогатне значення ХС ЛПВЩ, тобто холестерин, пов'язаний з частинками ApoA-1/ЛПВЩ. У здорових людей близько 30% холестерину в крові разом з іншими жирами переноситься ЛПВЩ.[5] Це часто порівнюють з кількістю холестерину, який, за оцінками, міститься в частинках ліпопротеїнів низької щільності, ЛПНЩ, і називається ХС-ЛПНЩ. Частинки ЛПВЩ видаляють жири та холестерин з клітин, у тому числі з атероми стінки артерії, і транспортують їх назад у печінку для виведення або повторного використання; таким чином, холестерин, що міститься в частинках ЛПВЩ (ХС-ЛПВЩ), іноді називають «хорошим холестерином» (незважаючи на те, що він такий самий, як холестерин у частинках ЛПНЩ). Ті, у кого вищий рівень холестерину ЛПВЩ, як правило, мають менше проблем із серцево-судинними захворюваннями, тоді

як ті, у кого рівень холестерину низький (особливо менше 40 мг/дл або приблизно 1 ммоль/л), мають більший рівень серцевих захворювань.[8] . Вищі природні рівні ЛПВЩ корелюють зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань у здорових людей.[9]

Залишок сироваткового холестерину після видалення ЛПВЩ становить холестерин, відмінний від ЛПВЩ. Концентрація цих інших компонентів, яка може спричинити атерому, відома як не-HDL-C. Зараз цьому вторинному маркеру надають перевагу порівняно з холестерином ЛПНЩ, оскільки було показано, що він є кращим предиктором і його легше обчислити. [10]

ЛПВЩ розміром від 5 до 17 нм є найменшою з частинок ліпопротеїнів.[2] Він найщільніший, тому що містить найбільше співвідношення білка до ліпідів.[2] Найбільш поширеними аполіпопротеїнами є apo A-I та apo A-II. Печінка синтезує ці ліпопротеїни у вигляді комплексів аполіпопротеїнів і фосфоліпідів, які нагадують вільні від холестерину сплюснені сферичні ліпопротеїнові частинки [2], ЯМР-структура яких була нещодавно опублікована; [11] комплекси здатні забирати холестерин, що переноситься всередину, з клітин через взаємодію з АТФ-зв'язуючим касетним транспортером А1 (ABCA1).[12] Фермент плазми під назвою лецитин-холестерол ацилтрансфераза (LCAT) перетворює вільний холестерин у холестерилловий ефір (більш гідрофобну форму холестерину), який потім секвеструється в ядрі ліпопротеїнової частинки, зрештою змушуючи щойно синтезований ЛПВЩ набувати сферичної форми. Частинки ЛПВЩ збільшуються в розмірі, коли вони циркулюють у крові та включають більше молекул холестерину та фосфоліпідів із клітин та інших ліпопротеїнів, наприклад, завдяки взаємодії з транспортером ABCG1 та транспортним білком фосфоліпідів (PLTP).[2]

ЛПВЩ транспортує холестерин переважно до печінки або стероїдогенних органів, таких як наднирники, яєчники та яєчка як прямим, так і непрямим

шляхом. ЛПВЩ видаляється за допомогою рецепторів ЛПВЩ, таких як рецептор VI (SR-VI), які опосередковують вибіркоче поглинання холестерину з ЛПВЩ. У людей, мабуть, найбільш релевантним шляхом є непрямий шлях, який опосередковується білком-переносником холестерину (СЕТР).[2] Цей білок обмінює тригліцериди ЛПДНЩ на холестериллові ефіри ЛПВЩ. У результаті ЛПДНЩ перетворюються на ЛПНЩ, які видаляються з кровообігу рецепторним шляхом ЛПНЩ. Тригліцериди нестабільні в ЛПВЩ, але розкладаються печінковою ліпазою так, що, нарешті, залишаються дрібні частинки ЛПВЩ, які відновлюють поглинання холестерину клітинами.[2]

Холестерин, що потрапляє в печінку, виділяється в жовч і, отже, в кишечник прямо або опосередковано після перетворення в жовчні кислоти. Доставка холестерину ЛПВЩ до надниркових залоз, яєчників і яєчок важлива для синтезу стероїдних гормонів.[2]

Деякі етапи метаболізму ЛПВЩ можуть брати участь у транспортуванні холестерину від насичених ліпідами макрофагів атеросклеротичних артерій, які називаються пінистими клітинами, до печінки для виділення в жовч. Цей шлях називається зворотним транспортом холестерину і вважається класичною захисною функцією ЛПВЩ щодо атеросклерозу.

ЛПВЩ переносить багато видів ліпідів і білків, деякі з яких мають дуже низькі концентрації, але є біологічно дуже активними. Наприклад, HDL та його білкові та ліпідні компоненти допомагають пригнічувати окислення, запалення, активацію ендотелію, коагуляцію та агрегацію тромбоцитів. Усі ці властивості можуть сприяти здатності ЛПВЩ захищати від атеросклерозу, і поки що невідомо, які є найважливішими. Крім того, невелика частина ЛПВЩ надає захист від найпростішого паразита *Trypanosoma brucei brucei*. Ця субфракція ЛПВЩ, яка називається трипаносомним літичним фактором (TLF), містить

спеціалізовані білки, які, хоча й дуже активні, є унікальними для молекули TLF.[13]

У відповідь на стрес сироватковий амілоїд А, який є одним із білків гострої фази та аполіпопротеїном, знаходиться під стимуляцією цитокінів (інтерлейкіну 1, інтерлейкіну 6) та кортизолу, що виробляється в корі надниркових залоз і переноситься до пошкодженої тканини, включеної в організм на частинки HDL. У місці запалення він притягує і активує лейкоцити. При хронічних запаленнях його відкладення в тканинах проявляється амілоїдозом.

Було припущено, що концентрація великих частинок ЛПВЩ точніше відображає захисну дію, на відміну від концентрації загальних частинок ЛПВЩ.[14] Це відношення великих ЛПВЩ до загальної кількості ЛПВЩ-частинок коливається в широких межах і вимірюється лише більш складними аналізами ліпопротеїдів за допомогою електрофорезу або нових методів ЯМР-спектроскопії. Ідентифіковано п'ять підфракції ЛПВЩ. Від найбільших (і найбільш ефективних у видаленні холестерину) до найменших (і найменш ефективних), типи 2a, 2b, 3a, 3b і 3c.[15]

Епідеміологія. Чоловіки, як правило, мають помітно нижчі концентрації ЛПВЩ, менші розміри та нижчий вміст холестерину, ніж жінки. У чоловіків також частіше зустрічаються атеросклеротичні захворювання серця. Останні дослідження підтверджують той факт, що ЛПВЩ відіграє буферну роль у балансуванні ефектів стану гіперкоагуляції у діабетиків 2 типу та знижує високий ризик серцево-судинних ускладнень у цих пацієнтів. Крім того, результати, отримані в цьому дослідженні, показали, що існує значна негативна кореляція між ЛПВЩ та активованим частковим тромбoplastиновим часом (АЧТЧ).

Епідеміологічні дослідження показали, що високі концентрації ЛПВЩ (понад 60 мг/дл) мають захисне значення проти серцево-судинних захворювань,

таких як ішемічний інсульт та інфаркт міокарда. Низькі концентрації ЛПВЩ (нижче 40 мг/дл для чоловіків, нижче 50 мг/дл для жінок) підвищують ризик розвитку атеросклеротичних захворювань.

Дані історичного Фремінгемського дослідження серця показали, що для певного рівня ЛПНЩ ризик серцевих захворювань зростає в 10 разів, оскільки ЛПВЩ змінюється від високого до низького. І навпаки, для фіксованого рівня ЛПВЩ ризик зростає в 3 рази, оскільки ЛПНЩ змінюється від низького до високого.[16][17]

Навіть люди з дуже низьким рівнем ЛПНЩ під час лікування статинами піддаються підвищеному ризику, якщо їхній рівень ЛПВЩ недостатньо високий.[18]

Раніше клінічні лабораторії вимірювали холестерин ЛПВЩ шляхом розділення інших фракцій ліпопротеїнів за допомогою ультрацентрифугування або хімічного осадження за допомогою двовалентних іонів, таких як Mg^{2+} , потім поєднуючи продукти холестериноксидазної реакції з індикаторною реакцією. Еталонний метод все ще використовує комбінацію цих методів.[19] Зараз більшість лабораторій використовують автоматизовані гомогенні аналітичні методи, у яких ліпопротеїни, що містять apo B, блокуються за допомогою антитіл до apo B, а потім колориметрична ферментна реакція вимірює холестерин у незаблокованих частинках ЛПВЩ [20]. Також можна використовувати ВЕРХ.[21] Субфракції (HDL-2C, HDL-3C) можна виміряти [22], але клінічне значення цих субфракцій не визначено [23]. Вимірювання реактивної здатності апо-А можна використовувати для вимірювання холестерину ЛПВЩ, але вважається менш точним.

Рекомендовані діапазони. Американська кардіологічна асоціація, NIH і NCEP надають набір рекомендацій щодо рівня ЛПВЩ натще та ризику серцевих захворювань.[24][25][26] Високий рівень ЛПНЩ із низьким рівнем ЛПВЩ є додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань.[27]

Рівень мг/дл	Рівень ммоль/л	Інтерпретація
<40/50 чоловіків/жінок	<1.03	Низький рівень холестерину ЛПВЩ підвищений ризик вважається пов'язаним із захворюваннями серця
40–59	1.03–1.55	Середній рівень ЛПВЩ
>59	>1.55	оптимальний стан вважається корелюючим із захворюваннями серця

Найнижча частота атеросклеротичних подій з плином часу спостерігається серед тих, хто має як найвищу концентрацію загальних частинок ЛПВЩ (верхня чверть, >75%), так і найвищу концентрацію великих частинок ЛПВЩ. Кілька додаткових вимірювань, включаючи концентрації частинок ЛПНЩ, концентрації малих частинок ЛПНЩ, концентрації ЛПДНЩ, оцінки резистентності до інсуліну та вимірювання стандартних ліпідів холестерину (для порівняння даних плазми з методами оцінки, обговореними вище), зазвичай надаються під час клінічного тестування.

Підвищення рівня ЛПВЩ

У той час як вищий рівень ЛПВЩ корелює з меншим ризиком серцево-судинних захворювань, жоден препарат, який використовується для підвищення ЛПВЩ, не покращує здоров'я.[2][30] Станом на 2017 рік досліджувалися численні зміни способу життя та препарати для підвищення рівня ЛПВЩ.[2]

Частинки ліпопротеїнів ЛПВЩ, які містять аполіпопротеїн С3, пов'язані з підвищеним, а не зниженим ризиком ішемічної хвороби серця.[31]

Більшість насичених жирів різною мірою підвищують рівень холестерину ЛПВЩ, але також підвищують рівень загального холестерину та холестерину ЛПНЩ.[46]

Екзогенні анаболічні андрогенні стероїди, зокрема 17 α -алкільовані анаболічні стероїди та інші, що застосовуються перорально, можуть знизити рівень холестерину ЛПВЩ на 50 відсотків або більше.[54] Інші агоністи рецепторів андрогенів, такі як селективні модулятори рецепторів андрогенів, також можуть знизити ЛПВЩ. Оскільки є деякі докази того, що зниження рівня ЛПВЩ спричинене посиленням зворотного транспорту холестерину, невідомо, чи є про- чи антиатерогенним ефект агоністів AR щодо зниження ЛПВЩ [55].

Фармакологічна терапія для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ включає використання фібрів і ніацину. Не було доведено, що фібри впливають на загальну смертність від усіх причин, незважаючи на їх вплив на ліпіди.[56]

Ніацин (нікотинова кислота, форма вітаміну B3) підвищує ЛПВЩ шляхом вибіркового інгібування печінкової діацилгліцерол-ацилтрансферази 2, зниження синтезу тригліцеридів і секреції ЛПДНЩ через рецептор NM74[57], інакше відомий як рецептор ніацину 2, і NM74A / GPR109A,[58] рецептор ніацину 1. Фармакологічні дози ніацину (від 1 до 3 грамів на день) підвищують рівень ЛПВЩ на 10–30%,[59] що робить його найпотужнішим агентом для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ[60][61]. Рандомізоване клінічне дослідження продемонструвало, що лікування ніацином може значно зменшити прогресування атеросклерозу та серцево-судинні події.[62] Продукти з нікотиною кислотою, які продаються як «без промивання», тобто не мають побічних ефектів, таких як «промивання ніацину», однак не містять вільної нікотинової кислоти і, отже, неефективні для підвищення рівня ЛПВЩ, тоді як продукти, що продаються як «уповільнене вивільнення», можуть містити вільну нікотинову кислоту, але «деякі марки гепатотоксичні»; тому рекомендована

форма ніацину для підвищення ЛПВЩ є найдешевшим препаратом із негайним вивільненням.[63] Як фібрати, так і ніацин збільшують артеріально токсичний гомоцистеїн, ефект, якому можна протидіяти, вживаючи полівітаміни з відносно високою кількістю вітамінів групи В, але численні європейські випробування найпопулярніших коктейлів з вітамінами групи В показали середнє зниження на 30% гомоцистеїну, не виявляючи проблем, також не продемонстрував жодної користі щодо зниження частоти серцево-судинних подій. Дослідження пролонгованого вивільнення ніацину (Niaspan) у 2011 році було зупинено достроково, оскільки пацієнти, які додавали ніацин до свого лікування статинами, не показали покращення здоров'я серця, але відчули збільшення ризику інсульту.[64]

Навпаки, хоча використання статинів є ефективним проти високих рівнів холестерину ЛПНЩ, більшість з них мають незначний або зовсім не впливають на підвищення холестерину ЛПВЩ.[60] Проте було продемонстровано, що розувастатин і пітавастатин значно підвищують рівень ЛПВЩ.[65]

Було показано, що Lovaza підвищує рівень ЛПВЩ.[66] Однак найкращі докази на сьогоднішній день свідчать про відсутність користі для первинної чи вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. Модулятор PPAR GW501516 продемонстрував позитивний вплив на ХС ЛПВЩ[67] і антиатерогенну дію там, де проблема ЛПНЩ.[67]

1.3. Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) є однією з п'яти основних груп ліпопротеїнів, які транспортують усі молекули жиру по тілу у позаклітинній воді.[1] Ці групи, від найменшої щільності до найбільш щільної, включають хіломікрони (відомі як ULDL за загальною умовою найменування щільності), ліпопротеїни дуже низької щільності (VLDL), ліпопротеїни середньої щільності (IDL), ліпопротеїни низької щільності (LDL) і високої щільності. ліпопротеїнів

щільності (ЛПВЩ). LDL доставляє молекули жиру до клітин. ЛПНЩ бере участь в атеросклерозі, процесі, в якому він окислюється в стінках артерій.

Ліпопротеїни переносять ліпіди (жири) по всьому тілу в позаклітинну рідину, роблячи жири доступними для клітин організму для рецептор-опосередкованого ендоцитозу.[2][3] Ліпопротеїни — це складні частинки, що складаються з кількох білків, як правило, 80–100 білків на частинку (організованих одним аполіпопротеїном В для ЛПНЩ та більших частинок). Одна частинка ЛПНЩ має діаметр приблизно 220-275 ангстрем, як правило, транспортує від 3000 до 6000 молекул жиру на частинку, і розмір змінюється відповідно до кількості та суміші молекул жиру, що містяться всередині.[4] Перенесені ліпіди включають усі молекули жиру з домінуючими холестерином, фосфоліпідами та тригліцеридами; кількість кожного з них значно різниться.[5]

Загальна клінічна інтерпретація рівня ліпідів у крові полягає в тому, що високий рівень ЛПНЩ пов'язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань.[6]

Кожна нативна частинка ЛПНЩ забезпечує емульсифікацію, тобто оточує жирні кислоти, що переносяться, дозволяючи цим жирам рухатися по тілу у воді поза клітинами. Кожна частинка містить одну молекулу аполіпопротеїну В-100 (Аро В-100, білок, який має 4536 амінокислотних залишків і масу 514 кДа), а також від 80 до 100 додаткових допоміжних білків. Кожен ЛПНЩ має високогідрофобне ядро, що складається з поліненасиченої жирної кислоти, відомої як лінолеат, і від сотень до тисяч (приблизно 1500 зазвичай цитується в середньому) етерифікованих і неетерифікованих молекул холестерину. Це ядро також містить різну кількість тригліцеридів та інших жирів і оточене оболонкою з фосфоліпідів і неетерифікованого холестерину, а також єдиною копією Аро В-100. Частинки ЛПНЩ мають діаметр приблизно від 22 нм (0,00000087 дюймів) до 27,5 нм і масу близько 3 мільйонів дальтон.[7] Оскільки частинки ЛПНЩ містять змінну кількість молекул жирних кислот,

існує розподіл маси та розміру частинок ЛПНЩ.[4] Визначення структури ЛПНЩ було важким завданням через його неоднорідну структуру. Однак структура LDL при температурі тіла людини в природних умовах з роздільною здатністю близько 16 ангстрем за допомогою криогенної електронної мікроскопії була описана в 2011 році.[8]

Частинки ЛПНЩ утворюються, коли тригліцериди видаляються з ЛПДНЩ ферментом ліпопротеїдної ліпази (ЛПЛ), і вони стають меншими та щільнішими (тобто менше молекул жиру з однаковою білковою транспортною оболонкою), що містить більшу частку ефірів холестерину.[9][10]

Коли клітині потрібен додатковий холестерин (крім поточного внутрішнього шляху виробництва HMGCoA), вона синтезує необхідні рецептори LDL, а також PCSK9, пропротеїнову конвертазу, яка позначає рецептор LDL для деградації.[11] Рецептори ЛПНЩ вставляються в плазматичну мембрану і вільно дифундують, поки не з'єднаються з ямками, покритими клатрином. Коли рецептори ЛПНЩ зв'язують частинки ЛПНЩ у крові, покриті клатрином ямки ендцитозуються в клітину.

Везикули, що містять рецептори ЛПНЩ, пов'язані з ЛПНЩ, доставляються до ендосоми. За наявності низького рН, такого як той, що знаходиться в ендосомах, рецептори ЛПНЩ зазнають конформаційних змін, вивільняючи ЛПНЩ. Потім LDL надходить до лізосоми, де ефіри холестерину в LDL гідролізуються. Рецептори ЛПНЩ зазвичай повертаються до плазматичної мембрани, де вони повторюють цей цикл. Проте, якщо рецептори ЛПНЩ зв'язуються з PCSK9, транспорт рецепторів ЛПНЩ перенаправляється до лізосом, де вони руйнуються.[12]

ЛПНЩ перешкоджають системі визначення кворуму, яка посилює регуляцію генів, необхідних для інвазивної інфекції *Staphylococcus aureus*. Механізм антагонізму полягає в зв'язуванні аполіпопротеїну В з феромоном аутоіндуктора *S. aureus*, запобігаючи передачі сигналу через його рецептор.

Миші з дефіцитом аполіпопротеїну В більш сприйнятливі до інвазивної бактеріальної інфекції.[13]

ЛПНЩ можна згрупувати за розміром: великі частинки ЛПНЩ низької щільності описуються як шаблон А, а маленькі частинки ЛПНЩ високої щільності – як шаблон В.[14] Дехто асоціював схему В із вищим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця [15]:1–10 Вважається, що це пов'язано з тим, що більш дрібні частинки легше проникають через ендотелій артеріальних стінок. Схема І для проміжного рівня вказує на те, що більшість частинок ЛПНЩ дуже близькі за розміром до нормальних проміжків в ендотелії (26 нм). Згідно з одним дослідженням, розміри 19,0–20,5 нм були позначені як шаблон В, а розміри ЛПНЩ 20,6–22 нм були позначені як шаблон А.[16] Інші дослідження взагалі не показали такої кореляції.[17]

Деякі дані свідчать про те, що кореляція між схемою В та ішемічною хворобою серця сильніша, ніж відповідність між кількістю ЛПНЩ, виміряним у стандартному тесті ліпідного профілю. Тести для вимірювання цих структур підтипу ЛПНЩ були дорожчими і малодоступними, тому загальний тест ліпідного профілю використовується частіше [15].

Також було відзначено відповідність між вищими рівнями тригліцеридів і вищими рівнями дрібніших, щільніших частинок ЛПНЩ і по черзі нижчими рівнями тригліцеридів і вищими рівнями більших, менш щільних («плавучих») ЛПНЩ.[18][19]

Завдяки продовженню досліджень, зниженню вартості, більшій доступності та більш широкому прийняттю інших методів аналізу підкласу ліпопротеїнів, включаючи ЯМР-спектроскопію, дослідження продовжують демонструвати сильнішу кореляцію між клінічно очевидними серцево-судинними подіями людини та кількісно виміряними концентраціями частинок.[20]

Окислені LDL - це загальний термін для частинок LDL з окислювально модифікованими структурними компонентами. У результаті під дією вільних радикалів у судинній стінці можуть окислюватися як ліпідна, так і білкова частини ЛПНЩ. Крім окислювальних реакцій, що відбуваються в судинній стінці, окислені ліпіди в ЛПНЩ також можуть бути отримані з окислених харчових ліпідів.[21][22] Відомо, що окислені ЛПНЩ пов'язані з розвитком атеросклерозу, і тому широко вивчаються як потенційний фактор ризику серцево-судинних захворювань.[23] Атерогенність окислених ЛПНЩ пояснюється відсутністю розпізнавання структур ЛПНЩ, модифікованих окисленням, рецепторами ЛПНЩ, що перешкоджає нормальному метаболізму частинок ЛПНЩ і вкриття-ресит призводить до розвитку атеросклеротичних бляшок [23]. Серед ліпідного матеріалу, що міститься в ЛПНЩ, різні продукти окислення ліпідів відомі як кінцеві атерогенні види.[24] Дія як транспортер цих шкідливих молекул є ще одним механізмом, за допомогою якого LDL може збільшити ризик атеросклерозу.[22][25]

Аналізи крові зазвичай повідомляють про LDL-C: кількість холестерину, яка, за оцінками, міститься в частинках LDL, у середньому, за допомогою формули, рівняння Фрідевальда. У клінічному контексті математично розраховані оцінки LDL-C зазвичай використовуються як оцінка того, наскільки ліпопротеїни низької щільності сприяють прогресуванню атеросклерозу. Проблема цього підходу полягає в тому, що значення холестерину ЛПНЩ зазвичай не узгоджуються як з прямими вимірюваннями частинок ЛПНЩ, так і з фактичними темпами прогресування атеросклерозу.

Також доступні прямі вимірювання ЛПНЩ, які краще виявляють окремі проблеми, але їх рекламують або проводять рідше через дещо вищу вартість і доступність лише в кількох лабораторіях у Сполучених Штатах. У 2008 році ADA та ACC визнали пряме вимірювання частинок ЛПНЩ методом ЯМР кращим для оцінки індивідуального ризику серцево-судинних подій.[26]

Хімічні вимірювання концентрації ліпідів протягом тривалого часу були найбільш використовуваним клінічним вимірюванням не тому, що вони мають найкращу кореляцію з індивідуальним результатом, а тому, що ці лабораторні методи менш дорогі та більш доступні.

Ліпідний профіль не вимірює частки LDL. Він лише оцінює їх за допомогою рівняння Фрідевальда[19][27] шляхом віднімання кількості холестерину, пов'язаного з іншими частинками, такими як ЛПВЩ та ЛПДНЩ, припускаючи тривалий стан голодування тощо.

Існують обмеження для цього методу, зокрема те, що зразки повинні бути отримані після 12-14 годин голодування та що LDL-C не може бути розрахований, якщо тригліцериди в плазмі $>4,52$ ммоль/л (400 мг/дл). Навіть при рівнях тригліцеридів від 2,5 до 4,5 ммоль/л ця формула вважається неточною.[28] Якщо рівні загального холестерину та тригліцеридів підвищені, можна використовувати модифіковану формулу з кількостями в мг/дл.

$$L=C-H-0,16T$$

Ця формула забезпечує наближення з достатньою точністю для більшості людей, припускаючи, що кров була взята після голодування протягом приблизно 14 годин або довше, але не розкриває фактичної концентрації частинок ЛПНЩ, оскільки відсоток молекул жиру в частинках ЛПНЩ, які є холестерином, різний, аж 8:1. Існує кілька опублікованих формул, що стосуються неточності оцінки холестерину ЛПНЩ.[29][30][31] Ця неточність ґрунтується на припущенні, що ХС-ЛПДНЩ (холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності) завжди становить одну п'яту від концентрації тригліцеридів. Нові формули, опубліковані нещодавно, вирішують цю проблему за допомогою регульованого коефіцієнта [32] або за допомогою рівняння регресії.[33] Існує кілька досліджень, які порівнювали значення холестерину ЛПНЩ, отримані за цією нещодавно опублікованою формулою, і значення, отримані прямим ферментативним методом.[34] Прямий ферментативний метод визнано точним,

і він повинен бути тестом вибору в клінічних ситуаціях. В умовах браку ресурсів слід розглянути варіант використання формули.[34]

Однак концентрація частинок ЛПНЩ і, меншою мірою, їх розмір має сильнішу та послідовнішу кореляцію з індивідуальним клінічним результатом, ніж кількість холестерину в частинках ЛПНЩ, навіть якщо оцінка ХС-ЛПНЩ приблизно правильна. Існує все більше доказів і визнання цінності більш цілеспрямованих і точних вимірювань частинок LDL. Зокрема, кількість (концентрація) частинок ЛПНЩ і, меншою мірою, розмір показали дещо сильніші кореляції з прогресуванням атеросклерозу та серцево-судинними подіями, ніж отримані за допомогою хімічних вимірювань кількості холестерину, що переноситься частинками ЛПНЩ.[35] Цілком можливо, що концентрація холестерину ЛПНЩ може бути низькою, але кількість частинок ЛПНЩ висока і частота серцево-судинних подій висока. Відповідно, можливо, що концентрація холестерину LDL може бути відносно високою, але кількість частинок LDL низька, а серцево-судинні події також низькі.

Нормальні діапазони

У США Американська кардіологічна асоціація, NIH та NCEP надають набір вказівок щодо оцінених або виміряних рівнів холестерину ЛПНЩ натще та ризику серцевих захворювань. Приблизно з 2005 року ці рекомендації були такими:[36][37][38]

Найнижча частота атеросклеротичних подій з плином часу спостерігається в групі <20%, із підвищеними показниками для вищих груп. Численні інші вимірювання, включаючи розміри частинок, малі концентрації частинок ЛПНЩ, великі загальні концентрації та концентрації частинок ЛПВЩ, а також оцінки характеру резистентності до інсуліну та вимірювання стандартних ліпідів холестерину (для порівняння даних плазми з методами оцінки, розглянутими вище), також регулярно надаються .

Найефективнішим способом життя для зниження рівня холестерину ЛПНЩ є мінімізація загального жиру в організмі, зокрема жиру, що накопичується в черевній порожнині (вісцеральний жир). Було виявлено, що вісцеральний жир, який є більш метаболічно активним, ніж підшкірний жир, виробляє багато ферментативних сигналів, напр. резистин, який підвищує резистентність до інсуліну та концентрацію циркулюючих частинок ЛПДНЩ, таким чином збільшуючи концентрацію частинок ЛПНЩ і прискорюючи розвиток цукрового діабету.

1.4. ЛПНЩ при атеросклерозі та тромбозі: уявлення про механізми

У печінці холестерин і тригліцериди упаковані зі специфічними речовинами аполіпопротеїнів у частинки ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Вони транспортують ліпіди через кров до жирової тканини та м'язової тканини для накопичення та виробництва енергії. Відщеплення тригліцеридів з ЛПДНЩ поступово перетворює частинку ЛПДНЩ на ЛПНЩ, ліпопротеїнова частинка, багата вільним і етерифікованим холестерином і з ApoB-100 як основним ліпопротеїном. ЛПНЩ транспортує холестерин до периферичних тканин, а разом із ЛПДНЩ і залишками хіломікронів накопичує їх, також вони накопичуються в судинній стінці і під ними утворюється дисфункціональний ендотелій. Ендотеліальна дисфункція є важливим першим кроком у формуванні атеросклеротичного ураження, що тягне за собою компрометацію цілісності ендотеліального бар'єру та запуск генерації прозапальних цитокінів, хемокінів та активних форм кисню (ROS), а також рекрутування прозапальних лейкоцитів, адгезію і субендотеліальну трансміграцію [3]. Всередині судинної стінки, моноцитарні макрофаги поглинають LDL, після чого LDL транспортується до лізосом, де кисла ліпаза гідролізує власний ефір холестеролу до вільного холестерину. Згодом вільний холестерин знову естеризується. Утворюється ацил-КоА-холестерол, який ацилтрансферазою (ACAT) транспортується у ретикулюм і зберігається в

цитоплазматичних ліпідних краплях, де він знову піддається повторному циклу гідролізу та повторній етерифікації нейтральним холестерином естерази та АСАТ відповідно. Очищення цитоплазматичного холестерину складних ефірів передбачає гідроліз до вільного холестерину перед транспортуванням до плазматичної мембрани [13], після чого починається видалення холестерину, що відбувається через кілька механізмів [14–16].

Окислювальний стрес у субендотеліальному просторі індукує окислювальні модифікації частинок ЛПНЩ, як фосфоліпідів, так і вміст холестерину. Це значно підвищує спорідненість ЛПНЩ до рецепторів макрофагів таких як скавенджер-рецептори класу А (SR-A1, SR-A2), класу В (CD36) і класу Е (LOX-1) [17]. На відміну від рецептора ЛПНЩ (ЛПНЩ), який зв'язується з немодифікованим ЛПНЩ і який експресується на поверхні негативно регулюється високою кількістю цитоплазматичного вільного холестерину, рецептори, залучені до інтерналізації модифікованих ЛПНЩ, не є такими, що піддається такому негативному зворотному зв'язку, що призводить до накопичення oxLDL в макрофагах. Це ключовий крок у формуванні та прогресуванні атеросклеротичних уражень, викликаючи прозапальні макрофагові відповіді та надмірний апоптоз макрофагів з подальшим утворення некротичного ядра внаслідок дефектного ефероцитозу [17,18]. Крім того, кристали холестерину посилюють запалення та атеросклероз через активацію інфламмасоми NLRP3 в макрофагах і також показано, що мінімально модифіковані ЛПНЩ можуть бути первинними для активації макрофагів NLRP3 [19].

На додаток до прозапальної дії на макрофаги, oxLDL також запускає ендотеліальну активацію, сприяючи стійкому розвитку запалення судин в атеросклеротичних ураженнях. Крім того, модифіковано LDL запускають адаптивну імунну регуляцію атеросклерозу через В- і Т-клітинні відповіді з oxLDL та іншими формами модифікацій LDL вони ідентифіковані як антигени, що викликають імунну відповідь при атеросклерозі [20–23]. Також був

ідентифікований ApoB100 як основний ліпопротеїн LDL як важливий тригер Т-клітинних відповідей, що сприяють атеросклерозу, та імунізації, що перешкоджає розпізнаванню ApoB100 Т-клітинами і він значно зменшив атеросклероз у мишей [24]. На відміну від недавнього дослідження, яке показало передачу LDL-реактивних Т-клітин для ініціювання активації В-клітин і кліренс ЛПНЩ, опосередкований антитілами до ЛПНЩ, пов'язаний з зменшує запалення судин і атеросклероз [25]. В лінію, Вакцинація ApoB100 знизилася рівень ліпідів у плазмі, а також атеросклероз *in vivo* у мишей [25]. Це свідчить про необхідність подальших досліджень досліджувати фенотипове та функціональне різноманіття антиген-специфічних клітин при атеросклерозі. До В-клітин і антитіл, спрямованих на oxLDL, В1 В-клітини та oxLDL-специфічні IgM були пов'язані з атеропр-В-клітини В-2 (і, залежно від звіту, також oxLDL-спрямований імуноглобулін G) пов'язаний з проатерогенністю властивості, як нещодавно обговорювалося більш детально в іншому місці [23].

Завдяки вищеописаним ефектам oxLDL стимулює ініціацію та прогресування атеросклерозу та через розрив або ерозію бляшки, також може спровокувати артеріальний тромбоз. Крім того, oxLDL може сприяти коагуляції і тромбозу безпосередньо, а також опосередковано шляхом індукції запальної реакції в тромбоцитах, ендотеліальних і гладком'язових клітинах, макрофагах і нейтрофілах, як нещодавно детально обговорювалося в іншому місці [26]. Виходячи з цих висновків, було запропоновано орієнтацію на oxLDL як на альтернативну стратегію зниження ризику тромбозу [26]. З іншого боку, було припущено, що oxLDL також індукує механізм негативного зворотного зв'язку для зниження реактивності тромбоцитів у пацієнтів з високим ризиком [27]. Тут oxLDL зв'язує Показано, що перетворення на CD36 на тромбоцитах викликає фосфорилування (і тим самим інгібування) ацетил-КоА-карбоксилази (ACC), що є важливим фермент у біосинтезі жирних кислот. Асоціюється фосфорилування ACC зі зниженим внутрішньотромбоцитарним рівнем

тригліцеридів, а також зі зниженим гострі коронарні події у пацієнтів з ІХС [27].

Базуючись на попередніх висновках, втрата фосфорилування АСС приводить до зростання активності тромбоцитів і росту тромбу [28], фосфорилування АЦЦ при стимуляція тромбоцитів охLDL була запропонована як потенційно негативна регуляція реактивності тромбоцитів зі зворотним зв'язком у пацієнтів групи високого ризику [27].

1.5. ЛПНЩ і серцево-судинний ризик

Виходячи з ролі LDL та охLDL у запаленні та атеросклерозі, очевидно, що високі рівні холестерину ЛПНЩ у плазмі є фактором ризику для атеросклеротичних ССЗ і серцево-судинних подій. Таким чином, зниження рівня ЛПНЩ є основною метою при терапії для зниження серцево-судинного ризику. Мета-аналіз випробувань статинів Колегією дослідників лікування холестерину (СТТ) виявив відносне зниження на 22% великих судинних подій на ммоль/л зниження ХС-ЛПНЩ [29]. У цьому напрямі систематичне перепредставлення та метареґресійний аналіз Silverman et al. показав 23% відносного зниження ризику великих судинних подій на ммоль/л зниження LDL-C, і це як для статинів, так і для нестатинових терапій через посилення експресії рецепторів ЛПНЩ [30]. Все-таки наварський а ін. нещодавно повідомили, що пропорційне співвідношення між холестерином ЛПНЩ зниження та зниження загальної та серцево-судинної смертності може бути тільки спостерігається у пацієнтів із вищим вихідним рівнем холестерину ЛПНЩ (>100 мг/дл) [31], хоча все ще обговорюється, чи може це спостереження бути збентежені відмінностями, характерними для дослідження [32]. Тим не менш, конвважаючи, що вплив холестерину ЛПНЩ на стінку судини протягом життя є основним фактором, Фактор ризику еросклеротичних судинних захворювань добре прийнятий [33,34]. LDL ниження, отже, не слід відкладати до прогресуючих стадій атеросклеротичним захворюванням, але

натомість починати його раніше в житті, щоб запобігти накопичення холестерину ЛПНЩ і його атеросклеротичні наслідки ССЗ [35]. У рамках цієї концепції CURE ATHERO (лікування раннього атеросклероз) було запропоновано випробування з метою перевірити, чи рано регресію атеросклерозу можна досягти шляхом інтенсивного зниження ЛПНЩ протягом відносно короткого періоду лікування 3 роки [36].

Окрім рівня ЛПНЩ, також «фенотип» ЛПНЩ впливає на карсерцево-судинний ризик. Різні підкласи LDL були визначені на основі диференціальні методи розділення та фракціонування ЛПНЩ, як описано в докладніше в іншому місці [37]. До них відносяться малі щільні ЛПНЩ, проміжні їли та великі плавучі ЛПНЩ [37]. Малі щільні ЛПНЩ мають більш тривалий кровообіг час і більшу здатність до інфільтрації в стінку судини, і було виявлено більш атерогенним, ніж більші субфракції. В Ат-Дослідження ризику ееросклерозу в спільнотах (ARIC) [38], а також Мульти-етнічного дослідження атеросклерозу [39] було показано, що малий щільний холестерин ЛПНЩ виявити ризик ішемічної хвороби серця. Виявлено протеомні аналізи що малий щільний ЛПНЩ у пацієнтів з цукровим діабетом демонструє диференційований аполіпопротеїд склад білка порівняно з малими щільними ЛПНЩ з нормоліпідуконтролі мікрофона, особливо збагачення ApoC-III [40].

Крім того, було показано, що агреговані LDL активують макрофагів і Т-клітин *in vitro*, пов'язаний із збільшенням атеросклерозу у мишей, а також прогнозує майбутні серцево-судинні події у пацієнтів з встановленою ішемічною хворобою серця. Схильність до агрегації ЛПНЩ залежало від його ліпідного профілю з вищими рівнями сфінголіпідів і більш низькі рівні фосфатидилхолінів, що збільшують агрегацію ЛПНЩ місткість [41].

Визначення ХС-ЛПВЩ як «хорошого холестерину» почалося в 1970-х роках Фремінгемське дослідження, яке повідомило про зворотну кореляцію ХС ЛПВЩ та ішемічної хвороби серця[42]. Однак останні клінічні випробування та

ге мережевих досліджень, що вивчають підвищення рівня холестерину ЛПВЩ за допомогою фармакологічних лікування або генетичний поліморфізм, відповідно, не показали ефективності вплив на основні побічні серцево-судинні події (МАСЕ) [43–46]. Ці висновки поставили під сумнів терапевтичну цінність фармакологічних заходів для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ і викликало поглиблені дослідження структурно-функціонального різноманіття ЛПВЩ [47,48].

З 2015 року значний прогрес у розумінні структури частинок HDL і зв'язок між складом частинок, їх функції та ССЗ. Зараз це визнано, що ЛПВЩ людини включає дуже гетерогенну родину ліпопротеїнів, щільність, розмір, форма, ліпідний і білковий склад. На відміну від інші класи ліпопротеїдів різноманітність білків утворює структуру і функціональний каркас ЛПВЩ. Наразі майже 100 білок виявлено, що вони асоціюються з ЛПВЩ, включаючи аполіпопротеїни, ферменти, білки перенесення ліпідів, білки відповіді гострої фази, комплемент компоненти та інгібітори протеїназ, диференційовано розподілені між Субпопуляції ЛПВЩ [47].

Крім того, більшість білків у великій кількості піддаються посттрансляції. модифікації, такі як глікозилування, усічення, фосфорилування, ції та окислення.

Останні відкриття показали, що композиційні зміни та посттрансляційні модифікації в асоційованому з ЛПВЩ протеомі, а також зміни в ліпідомі ЛПВЩ впливають на функціональність ЛПВЩ і, таким чином, також пов'язані кардіопротекторні властивості [49,50]. Це структурно-функціональна складність ЛПВЩ показує, що вимірювання концентрації холестерину ЛПВЩ не може бути повторним відповідальним маркером серцево-судинного ризику, пов'язаного з ЛПВЩ, і припускає, що рутинна клінічна практика, тобто кількісне визначення холестерину ЛПВЩ та його основних аполіпопротеїну А-I (АроА-I), слід революціонізувати[51,52].

1.6. Атеро- та кардіопротекторні властивості ЛПВЩ

Зворотний транспорт холестерину, тобто транспорт холестерину з периферичних тканин через циркуляцію в печінці, в першу чергу полегшується через HDL. Вважається одним із ключових атеропротекторних механізмів ЛПВЩ, сприяючи відтоку холестерину з пінистих клітин макрофагів, тим самим протидіючи утворенню ураження. Починається життєвий цикл ЛПВЩ з вивільненням бідного на ліпідів АроА-I з печінки та кишечника в плазма. Шляхом зв'язування АроА-I з ABCA1 на макрофагах, внутрішньоклітинний холестерин транспортується до плазматичної мембрани для виведення через консплідовану активація фосфатидилхолінліпаз і протеїнкінази С [54]. Таким чином АроА-I отримує вільний холестерин для утворення зароджуваного, дискоїдні, бідні ліпідами частинки ЛПВЩ [55]. Вільний холестерин етерифікується ЛПВЩ-зв'язаною лецитин-холестерин ацилтрансферазою (LCAT) [56], після для формування якого ефіри холестерину зберігаються в ядрі частинки більші, сферичні, багаті на холестерин частинки α -ЛПВЩ. Безперервний збір вільного холестерину та подальша етерифікація за допомогою LCAT призводить до утворення більших зрілих частинок ЛПВЩ. Тоді як бідний на ліпідів АроА-I стимулює відтік холестерину лише через ABCA1, ліпідний АроА-I та малЛПВЩ опосередковують зворотний транспорт холестерину через ABCA1, ABCG1 та SR-B1 [14–16].

Кліренс холестерину через печінку включає два шляхи. В прямому шляху, ефір холестерину ЛПВЩ поглинається гепатоцитами через SR-B1 [57] або β -ланцюг АТФ-синтази, остання розпізнає АроА-I на HDL [58]. У печінці ефір холестерину гідролізується холестериностеразою і вільний холестерин може або безпосередньо секретуватися в жовч, або може спочатку перетворюються на жовчні кислоти/солі. В альтернативному шляху ЛПВЩ-зв'язаний білком-переносником ефіру холестерину (СЕТР), який сприяє перенесенню ефірів ЛПВЩ-холестерину до АроВ-вмісних ліпопротеїнів (ЛПНЩ, ЛПДНЩ) в обмін на тригліцериди [59]. Частинки ЛПНЩ виводяться

через гепатичний кліренс через LDLR, тоді як тригліцериди та фосфоліпіди в отриманому багатому на тригліцериди ЛПВЩ гідролізуються печінковою ліпазою та ендотеліальною ліпазою відповідно [60]. Це призводить до різкого перетворення ЛПВЩ до маленької та більш щільної частинки ЛПВЩ, яка може повернутися в плазму для зворотного транспорту холестерину. Крім того, багаті на тригліцериди дрібні щільні частинки ЛПВЩ катаболізуються швидше, ніж великі, багаті ефірами холестерину ЛПВЩ [61,62].

Антиоксидантна властивість HDL в основному пояснюється його здатністю пригнічувати перекисне окислення ліпідів ЛПНЩ, тим самим знижуючи атерогенний потенціал рівня ЛПНЩ [63]. Одним із білків, який бере участь у цих антиоксидантних властивостях є ApoA-I, що є інтегральним білком HDL. Крім ключової ролі в клітинному обміні холестерину, ApoA-I запобігає асоціації окислених ліпідів або ідізуючі фактори з ЛПНЩ шляхом секвестрування цих молекул [64].

Крім того, він захищає ЛПНЩ від окисного руйнування, викликаного вільними радикалами завдяки своїй здатності нейтралізувати гідропероксиди ліпідів, отримані з ЛПНЩ редокс-неактивні гідроксили ліпідів [65]. Крім того, ApoA-I зв'язується з високою афінністю до параоксонази 1 (PON1) [66], ферменту, здатного блокувати окиснення ЛПНЩ, тим самим покращуючи активність і стабільність PON1 [67]. Інший ЛПВЩ-асоційований аполіпопротеїни з встановленою антиоксидантною властивістю це ApoA-IV [68], ApoE [69], ApoM [70] і ApoJ [71]. Було продемонстровано, що частинки ЛПВЩ з вищим вмістом ApoA-II мають меншу антиоксидантну дію та змушують макрофагів виводити холестерин а також збільшують утворення атеросклеротичного ураження, яке може простежується через здатність ApoA-II пригнічувати зв'язування PON1 з HDL [72,73].

Крім аполіпопротеїнів і гідролаз, також протрансфер ліпідів, зокрема CETP і білок переносу фосфоліпідів (PLTP) бере участь в антиоксидантних

властивостях ЛПВЩ. CETP є посередником у передачі гідропероксидів фосфоліпідів і холестерилового ефіру з VLDL або LDL до ЛПВЩ [93,94], тоді як PLTP полегшує перенесення фосфоліпідів від багатих тригліцеридами ліпопротеїнів до ЛПВЩ [95].

Крім білків, ліпідні компоненти, такі як вільні та етерифіковані холестерин, фосфоліпиди та сфінголіпиди також впливають на антиоксидантні властивості ЛПВЩ. Точно встановлено, що вільний холестерин і вміст сфінгом'єліну обернено пропорційні здатності ЛПВЩ для захисту LDL від окисних модифікацій [96]. У порівнянні, сфінгозин-1-фосфат (S1P) і сфінгозилфосфорилхолін, два лізосфінголіпиди, присутні в ЛПВЩ, позитивно впливають на анти-ЛПВЩ окислювальна здатність шляхом інгібування НАДФН-оксидази, яка є основним джерелом АФК у судинній системі. У свою чергу, продукція моноцитвми хемоатрактантного білку-1 (MCP-1), хемокін, який бере участь у ранній запальній реакції при атеросклерозі та регулюються АФК, впливає на гладком'язові клітини судин (VSMCs) [96,97]. Було продемонстровано, що S1P є важливим посередником численних антиатерогенних та кардіопротекторних ефектів ЛПВЩ, в т.ч. здатен сприяти вазодилатації, ангиогенезу та захисту проти ішемічного/реперфузійного пошкодження [50]. В обігу основна фракція S1P пов'язана з ЛПВЩ, а інші S1P відіграють незначну роль транспортерів, такі як альбумін, LDL і VLDL [98,99]. Асоційований з ЛПВЩ аполіпопротеїн ApoM полегшує зв'язування S1P і діє як шаперон для захисту S1P [99,100].

Окрім його антиоксидантної здатності та пригнічення хемокіну і виробництва цитокінів (наприклад, TNF- α , IL-6, IL-10), анти-ЛПВЩ запальні ефекти пов'язані з його здатністю зменшувати експресію молекул адгезії (наприклад, VCAM-1, ICAM-1) та інгібувати опосередкований сфінгозинкіназою шляху NF- κ B [101]. Крім того, HDL індукує експресію протизапальних цитокінів, як TGF- β 2 [102]. Разом ці антиоксидантні та анти запальні властивості HDL антагонізують запальні процеси при атеросклерозі.

ЛПВЩ опосередковано пригнічує активацію шляхів апоптозу, запобігаючи утворенню oxLDL, який є атероогенним фактором, який викликає підвищення внутрішньоклітинного кальцію з подальшою загибеллю ендотеліальних клітин [103]. Крім того, HDL безпосередньо модулює експресію та фосфорилування антиапоптотичного фактору BCL-XL, який пригнічує BID-опосередковану активацію мітохондріального апоптозу [104]. Крім того, HDL був призначений для запобігання вивільненню сигналів апоптозу. У контексті серцево ішеміє/реперфузійне пошкодження, антиапоптотичні властивості S1P є

Судинорозширювальну та вазопротекторну дію HDL забезпечує через захист проти атерогенезу шляхом сприяння активації ендотеліальної оксидсинтази азоту (eNOS). Зв'язування з ендотеліальним рецептором HDL SR-B1 запускає активацію тирозинкінази Src з подальшим сигналом PI3K і MAPK, що призводить до активації eNOS [110,111]. S1P погіршує передачу сигналів NF-κB і низхідну експресію молекул адгезії [112], і активує сигналізацію PI3K/АКТ/eNOS. ЛПВЩ-індуковане виробництво оксиду азоту пригнічує проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, ущільнення ендотеліальних з'єднань між клітинами, а також здійснює пригнічення експресію молекул адгезії та апоптозу. Крім того, індукований ЛПВЩ оксид азоту викликає порушення цілісності ендотеліального бар'єру, розширення судин, а також активація ендотеліальних клітин-попередників [113], усі захисні механізми при ССЗ.

Антитромботичні ефекти. HDL не тільки знижує сприйнятливість тромбоцитів до активації, але також пригнічує індуковану стимулом активацію тромбоцитів, що призводить до зниження агрегації тромбоцитів, маси тромбу та тромбування [114]. Було продемонстровано, що ЛПВЩ можуть запобігти активації тромбоцитів шляхом видалення надмірної кількості холестеролу з плазматичної мембрани тромбоцитів і запобігає тромбоцитам бути перевантаженми холестерином [115]. Крім того, виробництво оксиду азоту, яке

викликане ЛПВЩ з ендотеліальних клітин протидіє активації тромбоцитів. Крім того, HDL опосередковує антитромботичні ефекти через модуляцію коагуляції каскаду уляції шляхом втручання на різних рівнях [116]. Позитивний зв'язок ХС-ЛПВЩ із проникністю фібринових згустків [117] та є зворотна кореляція ЛПВЩ з інгібітором активаторів плазміногену (РАІ-1) [118] (з плазміногеном, що розщеплює фібрин), припускають, що ЛПВЩ протидіє утворенню тромбу, сприяючи фібринолізу.

Ліпопротеїн(а) (Lp(a)) - це ліпопротеїн, що містить ApoB100 частинка як LDL, але з ковалентним зв'язком ApoB100 з аполіпро-tein(a) (apo(a), кодується локусом LPA), останній є гомо- логіки до плазміногену. Рівні Lp(a) у плазмі сильно генетично обумовлені визначається. Нещодавно в LPA були ідентифіковані генетичні варіанти локусу, що асоціюється з низькими концентраціями Lp(a) і зниженим серцево-судинний ризик [198]. З іншого боку, вищі рівні Lp(a) пов'язані з іншими генетичними варіантами LPA з підвищеним ризиком інфаркту міокарда [199]. Підвищений Lp (a) концентрації також корелюють з ризиком ішемічної хвороби серця та інсульт [200], а також специфічні однонуклеотидні поліморфізми (SNPs) у LPA також пов'язано з підвищенням рівня Lp(a). як підвищений ризик коронарної хвороби [201]. Також Lp(a) плазма рівні були пов'язані з прогресуванням сонної артерії атеросклероз у пацієнтів, які отримують інтенсивну ліпідознижувальну терапію [202], а нещодавно було виявлено асоційовані генетичні варіанти з серцево-судинними подіями у пацієнтів, які приймають статини [203]. На основі У цих дослідженнях високі рівні Lp(a) у плазмі можна вважати залишковим фактор ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів, які приймають статини. На з іншого боку, у пацієнтів зі встановленою ІХС – ні асоціація може бути ідентифікована між рівнями Lp(a) або обрана SNP LPA та смертність від серцево-судинних захворювань, незважаючи на зв'язок з підвищена тяжкість захворювання, що свідчить про те, що рівень Lp(a) може бути корисно

передбачити початок ішемічної хвороби серця, а не її прогресування до серцево-судинної смерті [204].

Дослідження того, як Lp(a) сприяє виникненню серцево-судинних захворювань, було складним більшість лабораторних тварин, як миші, щури та кролики, не виявляють ендодостатньо Lp(a). Однак трансгенні миші, які надмірно експресують апо (a) демонструвати посилений атеросклероз [205]. Було виявлено інфільтрацію Lp(a) в інтимі судин і атеросклеротичні ураження і накопичується в місця пошкодження судин, ймовірно, пов'язані з його здатністю зв'язувати фібрин [206].

Механізми, за допомогою яких Lp(a) може сприяти розвитку атеросклерозу та карсерцево-судинний ризик включає індукцію молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1) і прозапальні хемокіни (MCP-1) в ендотеліальних клітин, утворення пінистих клітин шляхом поглинання (окисленого) Lp(a) макрофагами, а також прозапальну продукцію IL-8 і знижений індукований азот експресія оксидсинтази (iNOS) макрофагами. Крім того, Lp(a) має антифібринолітичні властивості та може інактивувати шлях інгібування тканинного фактора. ітор, важливий інгібітор коагуляції, як обговорювалося більш детально в іншому місці [207].

1.7. Коронарографія як метод дослідження серця

Коронарна катетеризація - це малоінвазивна процедура для доступу до коронарного кровообігу та заповнених кров'ю камер серця за допомогою катетера. Проводиться як з діагностичною, так і з інтервенційною (лікувальною) метою.

Катетеризація коронарних артерій є одним із кількох кардіологічних діагностичних тестів і процедур. Зокрема, завдяки ін'єкції рідкого рентгеноконтрастного агента та освітленню рентгенівськими променями [1] ангіокардіографія дозволяє розпізнати оклюзію, стеноз, рестеноз, тромбоз або аневризматичне розширення просвіту коронарної артерії; розмір камери серця;

продуктивність скорочення серцевого м'яза; і деякі аспекти функції серцевого клапана. Важливі внутрішні серцеві та легеневі артеріальні тиски, які неможливо виміряти поза тілом, можна точно виміряти під час тесту. Відповідні проблеми, з якими має справу тест, найчастіше виникають в результаті розвиненого атеросклерозу – активності атероми в стінці коронарних артерій. Рідше основною метою тесту є проблеми з клапанами, серцевим м'язом або аритмією.

Звуження просвіту коронарної артерії зменшує резерв кровотоку, збагаченого киснем, до серця, що зазвичай викликає переміжну стенокардію. Дуже прогресуюча оклюзія просвіту зазвичай викликає серцевий напад. Проте з кінця 1980-х все більше визнається, що коронарна катетеризація не дозволяє розпізнати наявність або відсутність самого коронарного атеросклерозу, а лише значні зміни просвіту, які виникли в результаті ускладнень кінцевої стадії атеросклеротичного процесу.

Показаннями до катетеризації серця є:

- серцевий напад (включаючи ІМ з елевацією ST, ІМ без елевації ST, нестабільну стенокардію); аномальний стрес-тест; вперше виникла незрозуміла серцева недостатність; виживання після раптової серцевої смерті або небезпечної серцевої аритмії, постійний біль у грудях, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію; обстеження при підозрі на стенокардію Принцметала (коронарний вазоспазм) [2].

Пацієнт, якого обстежують або лікують, як правило, не спить під час катетеризації, в ідеалі лише з місцевою анестезією, такою як лідокаїн, і мінімальною загальною седацією протягом всієї процедури. Виконання процедури під час неспання є більш безпечним, оскільки пацієнт може негайно повідомити про будь-який дискомфорт або проблеми, що сприяє швидкому виправленню будь-яких небажаних подій. Медичні монітори не можуть дати

вичерпного уявлення про безпосереднє самопочуття пацієнта; те, як пацієнт себе почуває, часто є найнадійнішим показником безпеки процедури.

Смерть, інфаркт міокарда, інсульт, серйозна шлуночкова аритмія та серйозні судинні ускладнення трапляються менш ніж у 1% пацієнтів, які проходять катетеризацію.[3] Однак, хоча візуалізаційна частина обстеження часто коротка, через налаштування та проблеми з безпекою пацієнт часто знаходиться в лабораторії протягом 20–45 хвилин. Будь-яка з численних технічних труднощів, хоча й не загрожує пацієнту (навіть додається для захисту інтересів пацієнта), може значно збільшити час обстеження. Джерело рентгенівського випромінювання та обладнання камери для отримання зображень знаходяться на протилежних сторонах грудної клітки пацієнта та вільно переміщуються під моторизованим керуванням навколо грудної клітки пацієнта, щоб можна було швидко зробити зображення з різних кутів. Більш просунуте обладнання, яке називається двоплощинною катетеричною лабораторією, використовує два набори джерел рентгенівського випромінювання та фотокамер, кожна з яких може вільно рухатися незалежно, що дозволяє робити два набори зображень під час кожної ін'єкції радіоконтрастної речовини. Обладнання та установки для проведення таких випробувань зазвичай становлять капітальні витрати в розмірі 2-5 мільйонів доларів США (2004), іноді більше, частково повторювані кожні кілька років.

Під час коронарної катетеризації (яку лікарі часто називають катетеризацією) реєструють артеріальний тиск і знімають рентгенограми крові всередині коронарних артерій. Щоб створити рентгенівські знімки, лікар проводить невеликий трубчастий пристрій, який називається катетером, зазвичай ~2,0 мм (6-французький) діаметром, через великі артерії тіла, доки кінчик не опиниться в межах отвору однієї з коронарних артерій. За своєю конструкцією катетер менше просвіту артерії, в яку він поміщений; внутрішній (внутрішньоартеріальний) кров'яний тиск контролюється через катетер, щоб

переконатися, що катетер не блокує кровотік (на що вказує «згасання» кров'яного тиску).

Сам катетер сконструйований таким чином, щоб бути радіоцільним для видимості, і він дозволяє вибірково вводити та змішувати з кров'ю, що тече в артерії, прозору водянисту радіоконтрастну речовину, сумісну з кров'ю, яку зазвичай називають рентгенівським барвником. Зазвичай для кожного зображення вводять 3–8 см³ рентгеноконтрастної речовини, щоб зробити кровотік видимим протягом приблизно 3–5 секунд, оскільки рентгеноконтрастна речовина швидко вимивається в коронарні капіляри, а потім у коронарні вени. Без рентгенівської ін'єкції барвника кров і навколишні серцеві тканини виглядають на рентгенівському знімку як лише дещо змінювана форма, в іншому випадку рівномірна маса води; ніяких деталей будови крові та внутрішніх органів не видно. Рентгеноконтраст крові дозволяє візуалізувати кровотік в артеріях або камерах серця, залежно від того, куди його вводять.

Якщо атерома або згустки виступають у просвіт, спричиняючи звуження, це звуження можна побачити як збільшення розмитості на рентгенівських тінювих зображеннях стовпчика крові/барвника в цій частині артерії; це порівняно з прилеглими, передбачуваними більш здоровими, менш стенозованими ділянками.

Для вказівок щодо розташування катетерів під час обстеження лікар здебільшого покладається на детальні знання внутрішньої анатомії, поведінки направляючого дроту та катетера та періодично короткочасно використовує рентгеноскопію та низьку дозу рентгенівського випромінювання для візуалізації, коли це необхідно. Це робиться без збереження записів цих коротких поглядів. Коли лікар готовий записати діагностичні зображення, які зберігаються та можуть бути більш ретельно оглянуті пізніше, він активує обладнання для застосування значно вищої дози рентгенівського

випромінювання, що називається кіно, щоб створити відеозображення кращої якості з більшою різкістю. контраст радіющільності, як правило, 30 кадрів за секунду. Лікар контролює час ін'єкції контрасту, флюороскопію та кінозастосування, щоб мінімізувати загальну кількість введеного рентгеноконтрастного засобу, а також час рентгенівського випромінювання до ін'єкції, щоб мінімізувати загальну кількість використаного рентгенівського випромінювання. Дози радіоконтрастних речовин і час опромінення рентгенівськими променями регулярно реєструються з метою максимальної безпеки.

Хоча кальцифікація всередині стінок артерій, розташована на зовнішніх краях атероми всередині стінок артерії, не є предметом дослідження, її іноді можна розпізнати під час флюороскопії (без ін'єкції контрасту) як радіющільні кільця гало, які частково оточують і відокремлюються від заповненого кров'ю просвіту. проміжною рентгенопрозорою тканиною атероми та ендотеліальною оболонкою. Кальцифікація, незважаючи на те, що вона зазвичай присутня, зазвичай помітна лише тоді, коли досить розвинені та кальцифіковані ділянки стінки артерії розглядаються по дотичній через численні кільця кальцифікації, щоб створити достатню радіющільність, щоб її було видно під час рентгеноскопії. Замінивши діагностичний катетер на направляючий, лікарі можуть також провести через катетер різні інструменти в артерію до місця ураження. Найчастіше використовуються провідники діаметром 0,014 дюйма (0,36 мм) і балонні дилатаційні катетери.

Вводячи рентгеноконтрастну речовину через крихітний канал, який простягається вниз по балонному катетеру в балон, балон поступово розширюється. Гідравлічний тиск вибирає та застосовує лікар відповідно до того, як реагує балон у стенозі (аномальне звуження кровоносної судини). Балон, наповнений рентгеноконтрастним розчином, спостерігають під флюороскопією (вона зазвичай набуває форми «собачої кістки», що накладається на зовнішню сторону балона через стеноз, коли балон

розширюється), коли він відкривається. Щоб стеноз просвіту артерії помітно збільшився, застосовується стільки гідравлічної грубої сили, скільки буде визнано за потрібне та візуалізовано як ефективне.

Типовий нормальний тиск у коронарній артерії становить <200 мм рт. ст. (27 кПа). Гідравлічний тиск, що діє всередині повітряної кулі, може досягати 19000 мм рт. ст. (2500 кПа). Запобігання надмірному збільшенню досягається шляхом вибору повітряних кульок, виготовлених із прозорих пластикових мембран із високою міцністю на розрив. Балон спочатку складається навколо катетера біля кінчика, щоб створити невеликий профіль поперечного перерізу, щоб полегшити проходження через стенозовані ділянки просвіту, і призначений для надування до певного попередньо розробленого діаметру. У разі надмірного надування матеріал балона просто розривається, і рентгеноконтрастний засіб, що надувається, просто виходить у кров.

Крім того, кілька інших пристроїв можна просунути в артерію через направляючий катетер. До них відносяться лазерні катетери, стент-катетери, катетери внутрішньовенного УЗД, доплерівські катетери, катетери для вимірювання тиску або температури, а також різноманітні пристрої для подрібнення та видалення згустків. Більшість із цих пристроїв виявилися нішевими, корисними лише в невеликому відсотку ситуацій або для досліджень.

Стенти, спеціально виготовлені розширювані сітчасті трубки з нержавіючої сталі, встановлені на балонному катетері, є найпоширенішим пристроєм, окрім балонного катетера. Коли стент/балонний пристрій розташовується всередині стенозу, балон роздувається, що, у свою чергу, розширює стент і артерію. Балон видаляють, а стент залишається на місці, підтримуючи стінки внутрішньої артерії у більш відкритому, розширеному положенні. Сучасні стенти зазвичай коштують від 1000 до 3000 доларів США за штуку (у доларах США на 2004 рік), дорожчі стенти з лікарським покриттям.

Інтервенційні процедури були уражені рестенозом через утворення розростання ендотеліальної тканини в місці ураження. Рестеноз — це реакція організму на пошкодження стінки судини в результаті ангіопластики та на стент як чужорідне тіло. Згідно з оцінками клінічних випробувань наприкінці 1980-х і 1990-х років, з використанням лише балонної ангіопластики (РОВА, проста балонна ангіопластика), до 50% пацієнтів розвинули значний рестеноз; але цей відсоток знизився до діапазону від однієї до нижньої двозначної цифри з впровадженням стентів з лікарським покриттям. Сіролімус, паклітаксел і еверолімус — це три препарати, що використовуються в покриттях, які наразі схвалені FDA у Сполучених Штатах. [Потрібне цитування] На відміну від голого металу, стенти з лікарським покриттям покриваються лікарським засобом, який повільно розсіюється з метою придушення реакції рестеноза. Ключ до успіху лікарського покриття полягав у (а) виборі ефективних агентів, (б) розробці способів адекватного зв'язування лікарських засобів з нержавіючої поверхнею опор стента (покриття має залишатися зв'язаним, незважаючи на помітні напруги при транспортуванні та деформації стента), і (с) розробка механізмів контрольованого вивільнення покриття, які вивільняють лікарський засіб повільно протягом приблизно 30 днів. Однією з останніх інновацій у коронарних стентах є розробка стента, що розчиняється. Abbott Laboratories використала розчинний матеріал, полімолочну кислоту, яка повністю поглинається протягом 2 років після імплантації.

КТ-ангіографія може діяти як менш інвазивна альтернатива катетерній ангіографії. Замість катетера, який вставляється у вену чи артерію, КТ-ангіографія передбачає лише ін'єкцію барвника, видимого на КТ, у руку чи кисть через крапельницю. КТ-ангіографія знижує ризик перфорації артерії та інфікування місця катетера. Він надає тривимірні зображення, які можна вивчати на комп'ютері, а також дозволяє вимірювати розмір шлуночка серця. Також можна спостерігати зону інфаркту та артеріальний кальцій (проте вони вимагають дещо більшого опромінення). Тим не менш, однією з переваг

катетерної ангіографії є можливість лікаря виконувати такі процедури, як балонна ангіопластика або встановлення стента для покращення кровотоку в артерії.[7]

Візуалізація на коронарних ангіограмах виконується за допомогою флюороскопії з використанням рентгенівських променів, що потенційно може підвищити ризик раку, спричиненого радіацією. Ризик зростає разом із часом опромінення, який складається з 1) часу введення зонда в серце та з нього та 2) часу освітлення контрастної речовини для виконання ангіографії. Поглинене випромінювання також є функцією індексу маси тіла, причому пацієнти з ожирінням отримують удвічі більшу дозу, ніж пацієнти з нормальною вагою; вплив на оператора також подвоївся.[8] Коронарну ангіограму можна робити трансрадіально (через зап'ястя) або трансфеморально (через пах).[9] Трансрадіальний шлях призводить до дещо більшого опромінення пацієнта та оператора. Загалом опромінення пацієнта може варіюватися від 2 мілізівертів (еквівалент приблизно 20 рентгенівських пластин грудної клітки) до 20 мілізівертів.[10] Для конкретного пацієнта експозиція може відрізнятись всередині закладу та між закладами до 121%.[11]

Радіаційний вплив на оператора можна зменшити за допомогою засобів захисту. Вплив на пацієнта можна зменшити, мінімізувавши час флюорографії.

РОЗДІЛ 2.

КОНТЕНГЕНТ І МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕНЬ

Коронарографію проводили пацієнтам у відділенні інтервенційної кардіології Тернопільської обласної клінічної лікарні за 2022 рік. Всього дослідженням були охоплені 211 пацієнтів. Хворі були розподілені на три групи: пацієнти без ураження; пацієнти з односудинним ураженням; та пацієнти з багатосудинним ураженням. Всім хворим проводилася селективна коронарографія за методикою Judkiens (1967) на рентгенівському ангиографічному апараті Toshiba.

Коронарографія проводиться в спеціальній ангиографічній лабораторії, яка обладнана спеціальною установкою – ангиографом. Ангиограф – система для отримання зображення судин за допомогою рентгенівських променів та контрастної речовини з подальшим електронно-оптичним перетворенням. Ця контрастна речовина вводиться через тонку гнучку трубку, виготовлену зі спеціального полімера яка називається катетером. Місце введення катетера обробляється антисептиком. Проводиться місцеве знеболення даної ділянки 0,5% розчином новокаїну. Потім через інтродьюсор лікар проводить катетер в аорту до місця відходження спочатку лівої (катетер-JL 3,4,5 або аналоги) та правої(JR-катетер) коронарних (вінцевих) артерій серця. Через катетер вводиться рентген-контрастна речовина (омніпак, візіпак, ультравіст) та синхронно проводиться рентген-відеозйомка для візуалізації внутрішнього простору вінцевих артерій. Дані зберігаються на жорсткий диск системного блоку ангиограма та можуть бути скопійовані на будь-який цифровий носій.

Кількість уражених судин визначався лікарем спеціалістом за допомогою програмного забезпечення ангиограму. Всім хворим визначався рівень ЗХ ферментативним методом [4] на апараті Humalazer 3000 фірми Human та бета – ліпопротеїдів по методу Бернштейна в стаціонарі відділення інтервенційної кардіології Волинської обласної клінічної лікарні.

Статистична обробка здійснювалася з використанням Statgraphics centurion. Визначалися загальні статистичні характеристики вибірки в тому числі окремо по групах досліджуваних – середнє, медіана, довірчі інтервали, персентилі, асиметричність та ексцес. Проводилось порівняння кореляційних функцій (між показниками вмісту ліпідів і бета-ліпопротеїдів) між групами обстежуваних, оцінювалася статистично достовірні відмінності між групами за допомогою дисперсійного, дискримінантного аналізу та методу нейронних сіток [17].

РОЗДІЛ 3.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для застосування адекватних статистичних методів необхідно провести загальний аналіз статистичних характеристик вибірки. Для цього спочатку потрібно проаналізувати вибірку на нормальність розподілу.

Розподіл даних по холестерину відрізняється від нормального, що демонструють рис. 1 – 4. Зокрема, на рис. 2 і 3 чітко спостерігається асиметричність розподілу цих даних. Цю асиметричність також підтверджує коефіцієнти асиметрії та ексцесу (табл. 1) – зокрема, значення асиметрії не знаходиться в межах від -2 до 2, що вказує на те, що розподіл не відповідає нормальному.

Проаналізувавши розподіл даних по холестерину, можна констатувати, що він відповідає нормальному, за виключенням крайніх точок.

Таблиця 3.1.

Основні статистичні дані по вмісту холестерину

Основні сатитистичні показники по вмісту холестерину	Персентилі для даних по холестерину		
Кількість	286	Персентиль	Значення
Середнє	4.71524	1.0%	2.7
Стандартне відхилення	1.28359	5.0%	2.8
Коефіцієнт варіації	27.2222%	10.0%	3.2
Мінімум	2.4	25.0%	3.8
Максимум	8.5	50.0%	4.5
Діапазон	6.1	75.0%	5.6
Асиметрія	3.82109	90.0%	6.5
Ексцес	-0.859114	95.0%	6.9
		99.0%	8.33

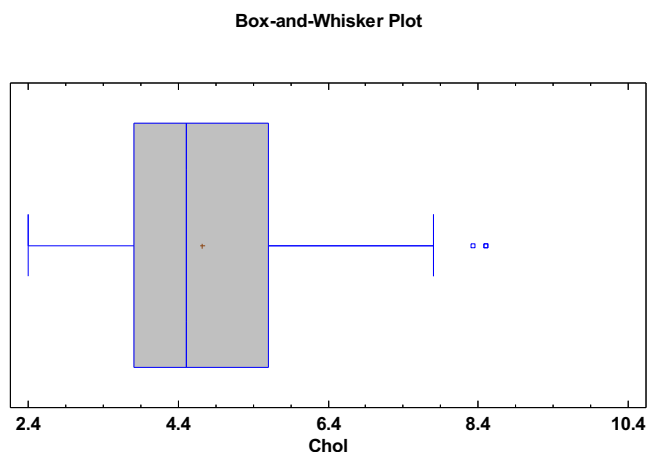


Рис. 3.1. Розподіл даних по холестерину (червоний плюс – середнє арифметичне, ліва межа прямокутника – перша кватиль, або 25-та персентиль (значення, нижче якого знаходиться 25% значень), права межа прямокутника – третя кватиль, або 75-та персентиль (значення, нижче якого знаходяться 75% значень) ; вертикальна лінія вздовж прямокутника – медіана, «вусики» - відстань до найменшого і найбільшого значення в наявних даних).

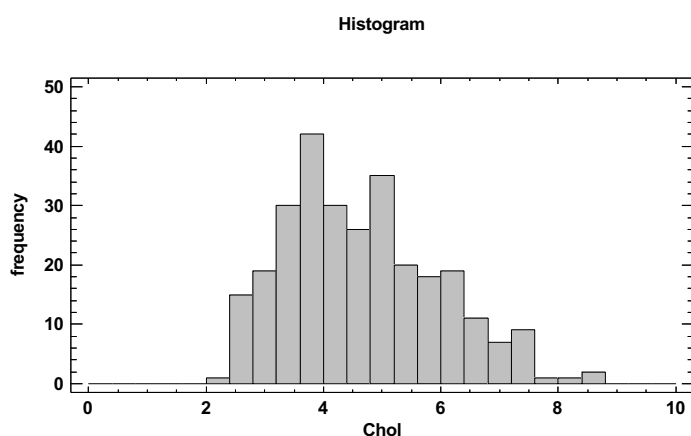


Рис. 3.2 Гістограма розподілу даних по холестерину.

Таким чином, для подальшого статистичного аналізу даних краще використовувати непараметричні методи статистики, а самі дані характеризувати не середнім значенням і стандартним відхиленням, а медіаною (4,5) і першим (3,8) та третім квантилем (5,6).

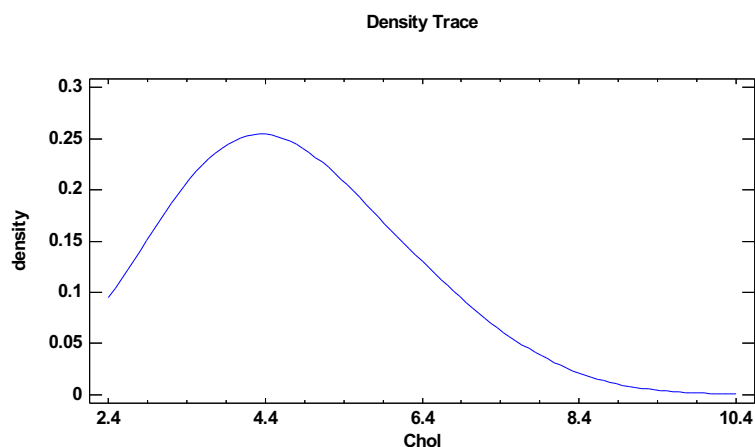


Рис. 3.3. Графік щільності розподілу даних по холестерину.

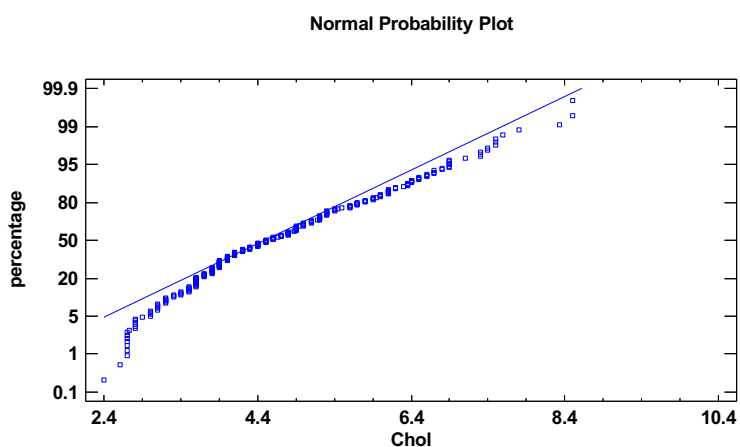


Рис. 4. Графік ймовірності нормального розподілу даних по холестерину

Слід зазначити, що асиметричний розподіл для даних по холестерину є загальною особливістю вибірки, незалежно від групи обстежуваних – у групах з односудинним ураженням, багатосудинним ураженням і відсутністю ураження також розподіл даних по холестерину зберігає асиметричність (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Статистичні характеристики вмісту холестерину у досліджуваних групах

	Односудинне ураження	Багатосудинне ураження	Ураження відсутні
Кількість	67	117	102
Середнє	4.66418	4.81017	4.6399
Стандартне відхилення	1.15201	1.30003	1.35018
Коефіцієнт варіації	24.6991%	27.0267%	29.0992%
Мінімум	2.8	2.7	2.4
Максимум	7.8	8.5	8.5
Діапазон	5.0	5.8	6.1
Асиметрія	2.28552	2.21945	2.3269
Ексцес	0.15533	-0.801945	-0.509986

Розподіл даних по бета-ліпопротеїнах відрізняється від нормального ще в більшій мірі, що демонструють рис. 5 – 8. Зокрема, на рис. 6 і 7 чітко спостерігається асиметричність розподілу цих даних. Цю асиметричність також підтверджує коефіцієнти асиметрії та ексцесу (табл. 3) – зокрема, значення асиметрії та ексцесу не знаходиться в межах від -2 до 2, що вказує на те, що розподіл не відповідає нормальному.

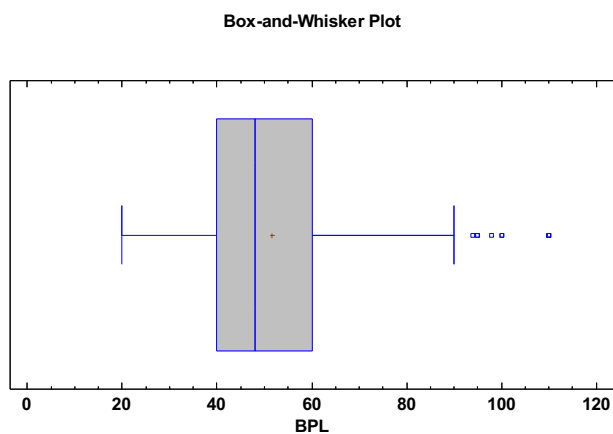


Рис. 3.5 Розподіл даних по ліпідам

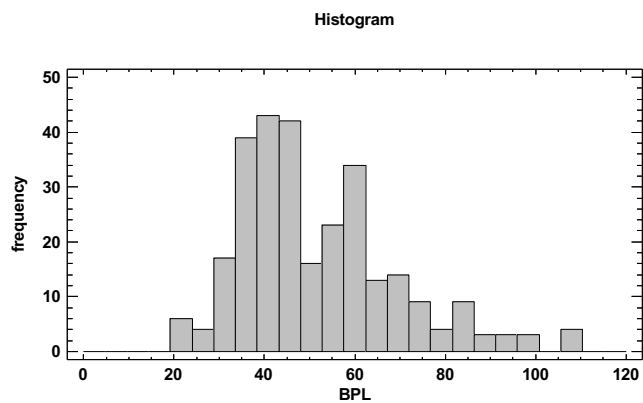


Рис. 3. 6. Гістограма розподілу даних по бета-ліпопротеїдах.

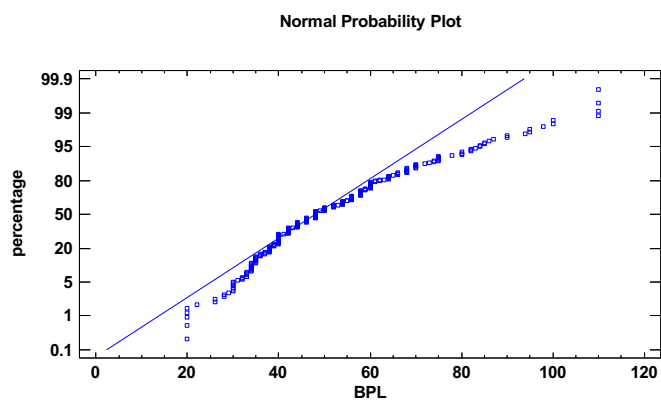


Рис. 3. 7. Графік ймовірності нормального розподілу даних по бета-ліпопротеїдах.

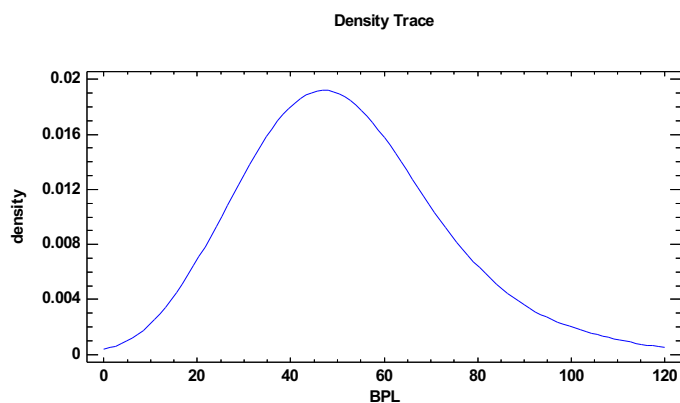


Рис. 3.8. Графік щільності розподілу даних по бета-ліпопротеїдах.

Таблиця 3.3

Основні статистичні дані по вмісту бета-ліпопротеїдів

Основні статистичні показники по вмісту бета-ліпопротеїдів		Персентилі для даних по бета-ліпопротеїдах	
Кількість	286	Персентилі Значення	
Середнє	51.6783	1.0%	20.0
Стандартне відхилення	17.5805	5.0%	30.0
Коефіцієнт варіації	34.0192%	10.0%	34.0
Мінімум	20.0	25.0%	40.0
Максимум	110.0	50.0%	48.0
Діапазон	90.0	75.0%	60.0
Асиметрія	6.75546	90.0%	75.0
Екセス	3.50734	95.0%	85.0
		99.0%	110.0

Середнє значення = 51.6783

Медіана = 48.0

Стандартне відхилення = 17.5805

Таблиця 3.4.

Статистичні характеристики вмісту бета-ліпопротеїдів у досліджуваних групах

	Односудинне ураження	Багатосудинне ураження	Ураження відсутні
Кількість	67	117	102
Середнє	51.3284	52.9316	50.4706
Стандартне відхилення	14.6602	19.3706	17.2447
Коефіцієнт варіації	28.5616%	36.5955%	34.1679%
Мінімум	22.0	20.0	26.0
Максимум	95.0	110.0	110.0
Діапазон	73.0	90.0	84.0
Асиметрія	2.0042	4.16656	4.56139
Екссес	0.880633	2.04538	1.92006

Таким чином, для подальшого статистичного аналізу даних краще використовувати непараметричні методи статистики, а самі дані характеризувати не середнім значенням і стандартним відхиленням, а медіаною (48,0) і першим (40,0) та третім квантилем (60,0). Асиметричний розподіл для даних по бета-ліпопротеїнах є загальною особливістю вибірки, незалежно від групи обстежуваних – у групах з односудинним ураженням, багатосудинним ураженням і відсутністю ураження також розподіл даних по ліпідам зберігає асиметричність (табл.5).

Кореляційний аналіз вмісту холестерину і бета-ліпопротеїдів дозволив сформулювати модель їх взаємодії. Оцінка відповідності лінійної моделі залежності між вмістом холестерину та вмістом ліпідів вказує, що ця модель є доволі ефективною (рис. 9) і описується закономірністю:

$$X=1,43572+0,0634604*L$$

де X – вміст холестерину, L – вміст ліпідів. Обрана модель пояснює 75,5468% варіативності показника вмісту холестерину і відповідне значення коефіцієнта

кореляції становить 0,869177, який є статистично достовірним ($p < 0,05$ і дорівнює 0,00002).

Як видно з рис. 10, залежність між вмістом холестерину і бета-ліпопротеїдів в групі осіб з односудинним ураженням і без ураження є майже однаковою, тоді як в групі осіб з багатосудинним ураженням ця залежність є дещо відмінною (рожева пряма) і пряма, яка її характеризує має менший нахил, тобто в цій групі більший вміст ліпідів відповідає дещо меншому вмісту холестерину, на відміну від двох перших груп. Порівняння нахилу прямих результати, які представлені в табл. 6.

Таблиця 3.5.

Порівняння нахилу прямих залежностей для різни обстежуваних груп

Джерело	Додаток квадратів	Середній квадрат	F	p
Нахил прямої залежності	2.95715	1.47858	3.70	0.0258

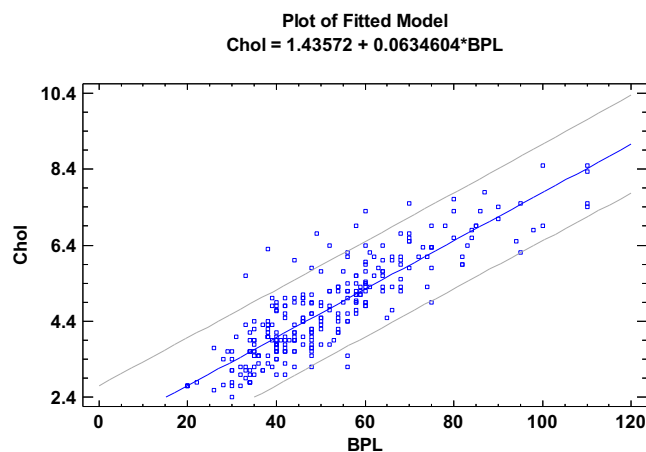


Рис. 3. 9. Графік моделі лінійного зв'язку між показниками вмісту холестерину та ліпідів.

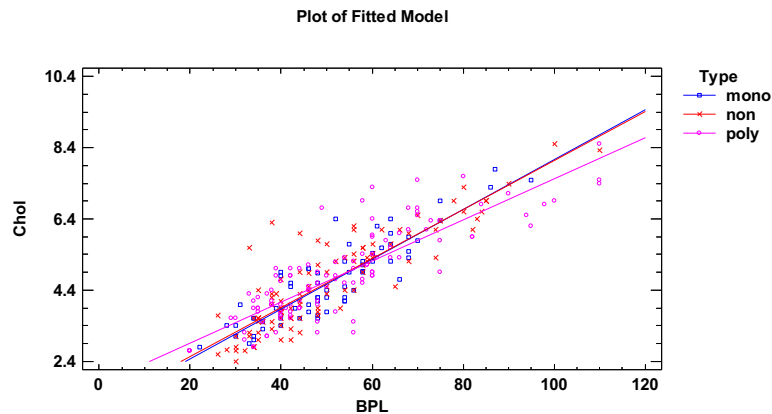


Рис. 3.10. Графік моделей лінійного зв'язку між показниками вмісту холестерину та ліпідів в різних групах обстежених.

Примітка: mono – обстежені з односудинним ураженням, poly – з багатосудинним, non – без ураження.

Оскільки значення p є меншим за 0,05, можна говорити про статистично достовірні відмінності між залежностями, що описуються, в різних групах обстежених.

Важливим питанням є, чи відрізняються вказані групи безпосередньо за показниками вмісту холестерину і ліпідів. Для цього було використано порівняння вибірок за допомогою дисперсійного аналізу, тесту Краскала-Уолліса, дискримінантного аналізу та із використанням нейронних сіток. Дисперсійний аналіз (ANOVA) не вказує на наявність відмінностей – значення p перевищують 0,05 - за показниками вмісту холестерину (ANOVA $F=0.546932$, $p=0.5793$; статистика Краскала-Уолліса - 1.22761, $p=0.541288$) і ліпідів (ANOVA $F=0.549523$, $p=0.5778$; статистика Краскала-Уолліса - 1.53949, $p=0.463131$). Відповідний розподіл даних по групах представлений на рис. 12-15. Як видно з рис. 12 та 14, значних відмінностей за досліджуваними показниками між групами обстежених не спостерігається, хоча в групі осіб з

багатосудинним ураженням розкид даних є меншим а середнє значення і значення довірчих інтервалів є дещо вищим, порівняно із іншими групами.

Результатом проведення дискримінантного аналізу є побудова функцій, за якими можна розрізнити групи даних. При проведенні даного аналізу було в автоматичному режимі побудовано дві функції, які не дають можливості статистично достовірно розрізняти групи за числовими даними (p є більшим за 0,05) (табл.6).

Таблиця 3.6.

Результати дискримінантного аналізу між групами обстежених по даних вмісту холестерину та ліпідів.

Функції	Лямбда	Хі-квадрат	DF	p
1	0.995405	1.3011	4	0.8612
2	0.999497	0.1421	1	0.7062

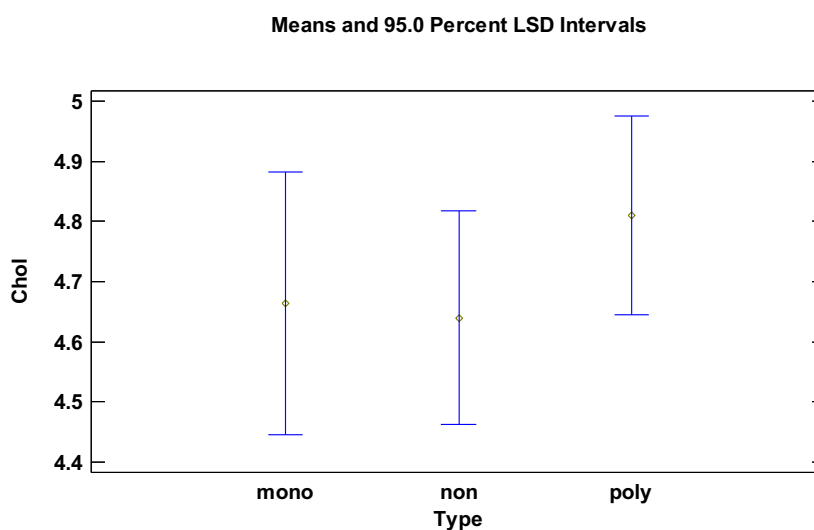


Рис. 3.11. Середні та 95%-довірчі інтервали за даними вмісту холестерину в різних групах обстежених (позначення – як в рис. 10).

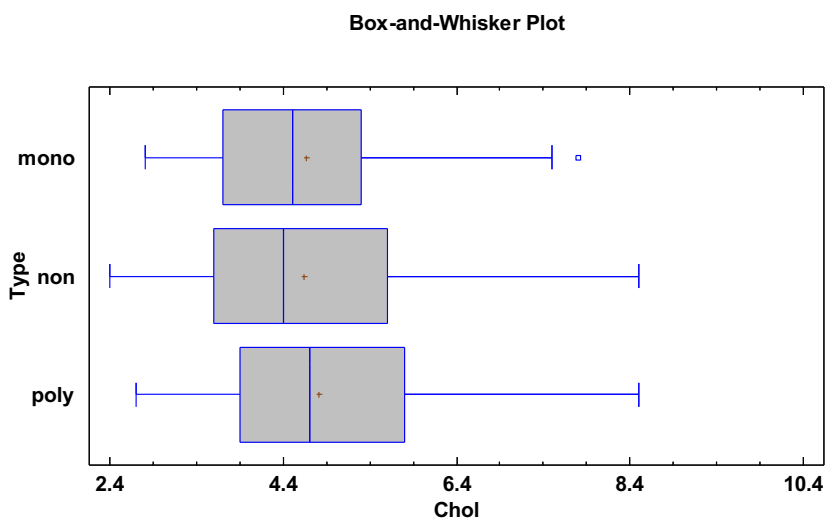


Рис. 3.12. Характеристики розподілу даних по холестерину в різних групах обстежених

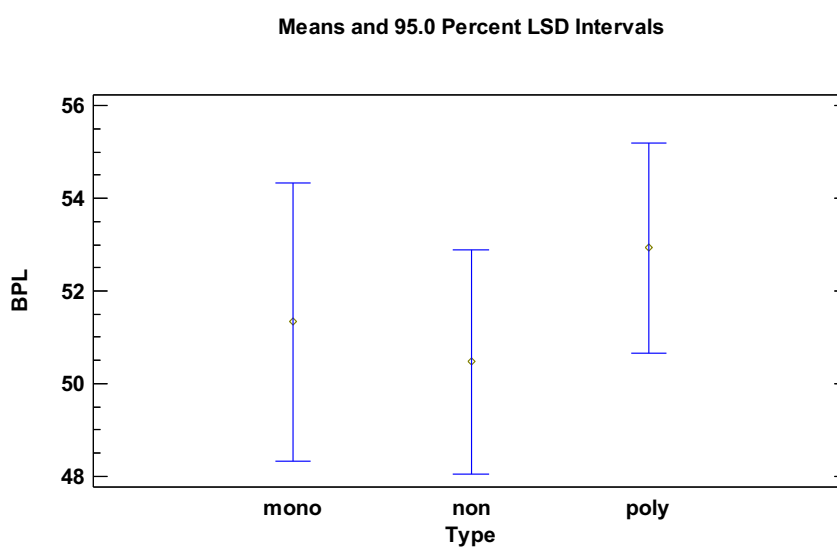


Рис. 3.13. Середні та 95%-довірчі інтервали за даними вмісту бета-ліпопротеїдів в різних групах обстежених

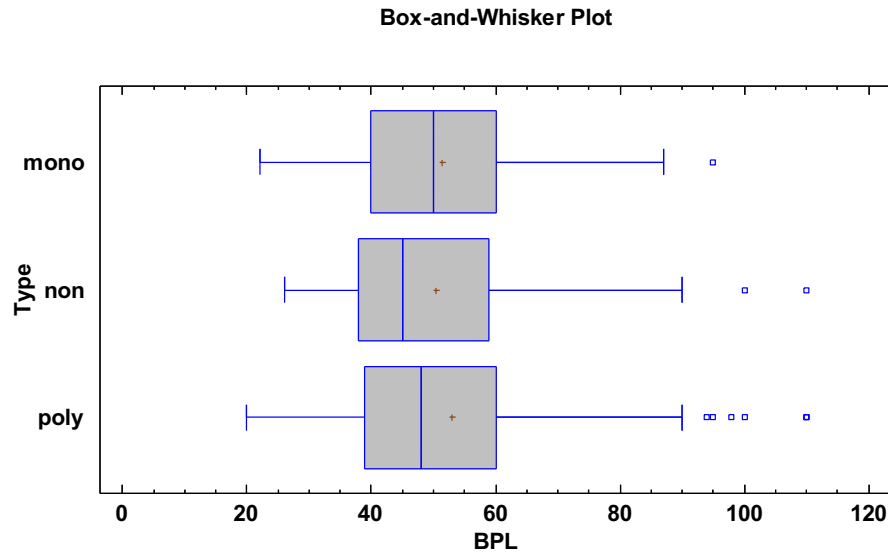


Рис. 3. 14. Характеристики розподілу даних по бета-ліпопротеїнах в різних групах обстежених

Використання методу нейронних сіток, які є зручними для аналізу нелінійних залежностей, призвело до наступних результатів. Нейронні сітки використовуються в статистиці насамперед для вирішення завдання класифікації певних об'єктів на основі певних числових даних, причому для того, щоб сітка вміла розрізняти різні класи об'єктів, необхідно спочатку провести її навчання, яке в статистичних програмах здійснюється автоматично за допомогою вбудованих алгоритмі. При цьому якість навчання може використовуватись як показник відмінностей між класами (групами). Нейронні сітки створювались автоматично в статистичній програмі (Statgraphics Centurion XVI). В якості вхідних параметрів вказували вміст холестерину та ліпідів, в якості класифікації – до якої групи належав кожен обстежений. Якість навчання за створеною нейронною сіткою (рис. 14) вказана у табл. 9, а правильність класифікації – в табл. 10. Як видно з таблиці 9 та 10, найкраще класифікуються обстежені, що відносяться до групи із багатосудинним ураженням (76%), тоді як жоден обстежений з групи із односудинним ураженням не був віднесений до своєї групи. Особи, що входять до групи без

уражень, в більшості були віднесені нейронною сіткою до групи з багатосудинним ураженням (58,8%).

Загальна якість класифікації становить 45% відсотків. Такий рівень класифікації характеризується як низький, що свідчить про відсутність характерних відмінностей між групами за досліджуваними показниками.

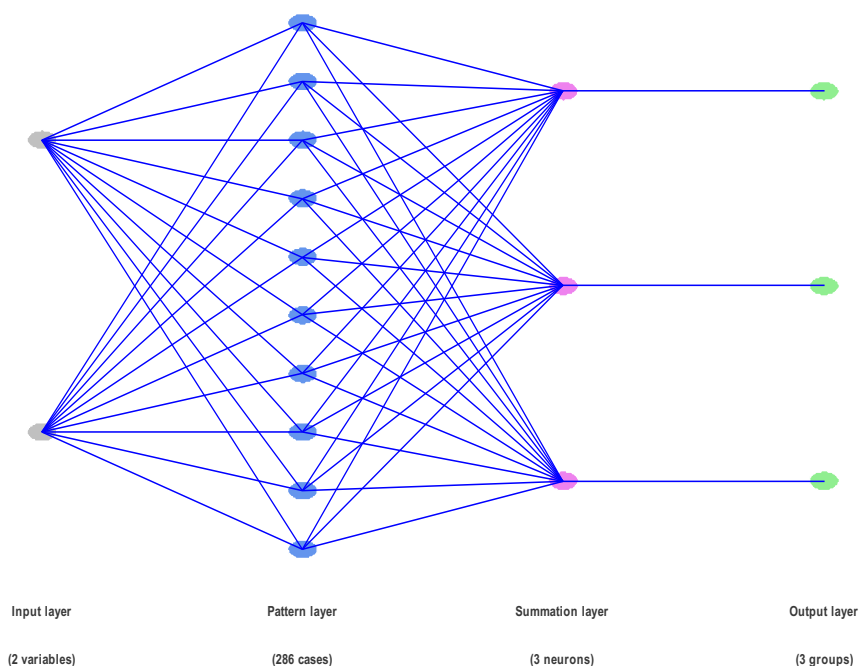


Рис. 3.14. Структура нейронної сітки, що використовувалась для класифікації груп обстежених (зовнішній шар нейронів – 2 нейрони (за кількістю параметрів, що аналізуються), внутрішній шар – 286 нейронів (за кількістю випадків, що аналізуються), сумуючий шар – 3 нейрони (за кількістю типів, які потрібно було прокласифікувати)).

Таблиця 3.7.

Показники якості навчання (%) нейронної сітки.

Тип	Кількість осіб	Відсоток правильно прокласифікованих осіб
Односудинне ураження	67	0.0
Без ураження	102	41.1765
Багатосудинне ураження	117	76.0684
Загалом	286	45.8042

Таблиця 3.8.

Якість класифікації випадків, що належать до різних типів.

Зазначений тип (дійсний)	Кількість осіб в групі	Результат класифікації		
		односудинне ураження	без ураження	багатосудинне ураження
односудинне ураження	67	0	19	48
		(0.00%)	(28.36%)	(71.64%)
без ураження	102	0	42	60
		(0.00%)	(41.18%)	(58.82%)
багатосудинне ураження	117	0	28	89
		(0.00%)	(23.93%)	(76.07%)

Таким чином, за даними дисперсійного та дискримінантного аналізу, а також за даними аналізу з використанням нейронних сіток, не було встановлено достовірних відмінностей між групами обстежених за показниками вмісту холестерину та ліпідів. Втім, використання кореляційного аналізу показало, що за характером залежностей між вмістом холестерину і ліпідів, групи з

односудинним ураженням і без ураження статистично достовірно відрізняються від групи з багатосудинним ураженням.

ВИСНОВКИ

1. За даними дисперсійного та дискримінантного аналізу, а також за даними аналізу з використанням нейронних сіток, не було встановлено достовірних відмінностей між групами обстежених за показниками вмісту холестерину та бета-ліпопротеїдів.
2. Використання кореляційного аналізу показало, що за характером залежностей між вмістом холестерину і ліпідів, групи з односудинним ураженням і без ураження статистично достовірно відрізняються від групи з багатосудинним ураженням.
3. Відмінність між кореляційними функціями вмісту холестерину і бета-ліпопротеїдів по групах досліджуваних із різною кількістю судинних уражень серця дозволяє говорити про відмінності транспортної функції бета-ліпопротеїдів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. "Cholesterol Levels". American Heart Association. Archived from the original on 8 February 2010. Retrieved 14 November 2009.
2. "Cholesterol Levels". American Heart Association. Retrieved 2009-11-14.
3. "Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials". *Ajcn.org*. Archived from the original on 2012-08-14. Retrieved 2015-11-05.
4. "HDL (Good), LDL (Bad) Cholesterol and Triglycerides". American Heart Association. 2021. Archived from the original on 28 July 2018. Retrieved 31 May 2021.
5. "HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men". Archived from the original on 2012-06-18. Retrieved 2012-06-11.
6. "LDL and HDL: Bad and Good Cholesterol". Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Archived from the original on 12 September 2017. Retrieved 11 September 2017.
7. "National Reference System for Cholesterol – Cholesterol Reference Method Laboratory Network – HDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers" (PDF). CDC. Archived (PDF) from the original on 10 November 2013. Retrieved 10 November 2013.
8. "What Do My Cholesterol Levels Mean?" (PDF). American Heart Association. September 2007. Archived from the original (PDF) on 3 December 2008. Retrieved 14 November 2009.
9. ^ "What Do My Cholesterol Levels Mean?" (PDF). American Heart Association. September 2007. Retrieved 2009-11-14.
10. ^ Dashty M, Motazacker MM, Levels J, de Vries M, Mahmoudi M, Peppelenbosch MP, Rezaee F (2014). "Proteome of human plasma very low-

- density lipoprotein and low-density lipoprotein exhibits a link with coagulation and lipid metabolism". *Thromb. Haemost.* 111 (3): 518–530.
11. ^ Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos JD (2006). "Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy". *Clin. Lab. Med.* 26 (4): 847–70.
 12. ^ Ma Y, Li Y, Chiriboga DE, Olendzki BC, Hebert JR, Li W, Leung K, Hafner AR, Ockene IS (Apr 2006). "Association between carbohydrate intake and serum lipids". *Journal of the American College of Nutrition.* 25 (2): 155–163.
 13. ^Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, Calabresi L, Chapman MJ, Davidson WS (2015). "Structure of HDL: particle subclasses and molecular components". *High Density Lipoproteins. Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol. 224. pp. 3–51.
 14. Anandaraja, S.; Narang, R.; Godeswar, R.; Lakshmy, R.; Talwar, K.K. (June 2005). "Low-density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula in Indian population". *International Journal of Cardiology.* 102 (1): 117–120.
 15. Angiography+Su [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.angiography.su/new/diseases/stc.html>.
 16. Ashish Shah et al., Radiation Dose During Coronary Angiogram: Relation to Body Mass Index, Heart, Lung and Circulation (2015), vol. 24, pp. 21–25
 17. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, Campbell WS, Brown ED, Taylor PR (Mar 2002). "Moderate alcohol consumption lowers risk factors for cardiovascular disease in postmenopausal women fed a controlled diet". *The American Journal of Clinical Nutrition.* 75 (3): 593–599.
 18. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC (Sep 2007). "HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events". *The New England Journal of Medicine.* 357 (13): 1301–10.
 19. Bemis C.E. Progression of coronary artery disease: a clinical arteriographic study / Bemis C.E., Gorlin R., Kemp H.G., Herman M.V.// *Circulation.* 1973. - Vol. 47. - P. 455–64

20. Bhalodkar, Narendra C.; Blum, Steve; Rana, Thakor; Kitchappa, Radha; Bhalodkar, Ami N.; Enas, Enas A. (1 May 2005). "Comparison of high-density and low-density lipoprotein cholesterol subclasses and sizes in Asian Indian women with Caucasian women from the framingham offspring study". *Clin Cardiol.* 28 (5): 247–251.
21. Bibow S; et al. (2017), "Solution structure of discoidal high-density lipoprotein particles with a shortened apolipoprotein A-I", *Nature Structural & Molecular Biology*, 24 (6): 187–93.
22. Birukov, K. G. (2006). "Oxidized lipids: The two faces of vascular inflammation". *Current Atherosclerosis Reports.* 8 (3): 223–31.
23. Bissett J.K Plasma lipid concentrations and subsequent coronary occlusion after a first myocardial infarction. The POSCH group / Bissett J.K, Wyeth R.P, Matts J.P., Johnson J.W. // *Am J Med Sci.* 1993. - Vol. 305. – P. 139–144.
24. Blanke H. Electrocardiographic and coronary angiographic correlations during acute myocardial infarction / Blanke H., Cohen M., Schlueter G.U. // *Am .J. Cardiol.* -1984. - Vol. 54. - P. 249-255.
25. Brenn T (Sep 1986). "The Tromsø heart study: alcoholic beverages and coronary risk factors". *Journal of Epidemiology and Community Health.* 40 (3): 249–256.
26. Brewer, H. Bryan (27 December 2005). "Raising HDL-Cholesterol and Reducing Cardiovascular Risk: An Expert Interview With H. Bryan Brewer, Jr, MD". Archived from the original on 12 September 2019. Retrieved 8 October 2009.
27. Campos, Hannia (1992). "LDL Particle Size Distribution". *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 12 (12): 1410–1419.
28. Casula M, Colpani O, Xie S, Catapano AL, Baragetti A (July 2021). "HDL in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: In Search of a Role". *Cells.* 10 (8): 1869.
29. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C, European Consensus Panel on HDL-C (Aug 2004). "Raising high-density lipoprotein

- cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C". *Current Medical Research and Opinion*. 20 (8): 1253–68.
30. Chen, Yunqin; Zhang, Xiaojin; Pan, Baishen; Jin, Xuejuan; Yao, Haili; Chen, Bin; Zou, Yunzeng; Ge, Junbo; Chen, Haozhu (2010). "A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values". *Lipids in Health and Disease*. 9 (1): 52.
 31. Clevidence BA, Reichman ME, Judd JT, Muesing RA, Schatzkin A, Schaefer EJ, Li Z, Jenner J, Brown CC, Sunkin M (Feb 1995). "Effects of alcohol consumption on lipoproteins of premenopausal women. A controlled diet study". *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 15 (2): 179–184.
 32. Cuvelier I, Steinmetz J, Mikstacki T, Siest G (May 1985). "Variations in total phospholipids and high-density lipoprotein phospholipids in plasma from a general population: reference intervals and influence of xenobiotics". *Clinical Chemistry*. 31 (5): 763–766.
 33. Cybulska, Barbara; Kłosiewicz-Latoszek, Longina; Penson, Peter E.; Nabavi, Seyed Mohammad; Lavie, Carl J.; Banach, Maciej; International Lipid Expert Panel (ILEP) (2021). "How much should LDL cholesterol be lowered in secondary prevention? Clinical efficacy and safety in the era of PCSK9 inhibitors". *Progress in Cardiovascular Diseases*. 67: 65–74.
 34. Dashti M, Kulik W, Hoek F, Veerman EC, Peppelenbosch MP, Rezaee F (2011). "A phospholipidomic analysis of all defined human plasma lipoproteins". *Sci. Rep.* 1 (139): 139.
 35. de Cordova, Caio Mauricio Mendes; de Cordova, Mauricio Mendes (January 2013). "A new accurate, simple formula for LDL-cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort". *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 50 (1): 13–19.
 36. Deng S, Xu Y, Zheng L (2022). "HDL Structure". *Adv Exp Med Biol. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1377: 1–11.

37. Donoghue, Veronica (2002). Radiological imaging of the neonatal chest. *Medical radiology*. Springer. p. 121.
38. Drexel, H. (2006). "Reducing risk by raising HDL-cholesterol: the evidence". *European Heart Journal Supplements*. 8: F23–F29.
39. Fogoros, Richard N. (15 September 2009). "Raising Your HDL Levels Increasing the GOOD cholesterol". About.com. Archived from the original on 14 July 2006. Retrieved 8 October 2009.
40. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (June 1972). "Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge". *Clinical Chemistry*. 18 (6): 499–502.
41. Hausenloy DJ, Yellon DM (Jun 2008). "Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels". *Heart*. 94 (6): 706–14.
42. Hayward, Rodney A. (3 October 2006). "Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem". *Ann Intern Med*. 145 (7): 520–30.
43. Hendriks HF, Veenstra J, van Tol A, Groener JE, Schaafsma G (1998). "Moderate doses of alcoholic beverages with dinner and postprandial high density lipoprotein composition". *Alcohol and Alcoholism*. 33 (4): 403–410.
44. Hermansen K, Dinesen B, Hoie LH, Morgenstern E, Gruenwald J (2003). "Effects of soy and other natural products on LDL:HDL ratio and other lipid parameters: a literature review". *Advances in Therapy*. 20 (1): 50–78.
45. Huang CX, Zhang YL (2013). "The target of regulating the ATP-binding cassette A1 protein (ABCA1): promoting ABCA1-mediated cholesterol efflux in different cells". *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 14 (6): 623–31.
46. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN (2017). "Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017 (10): 1273042.
47. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP (Jul 18, 2014). "Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin,

- fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients". *BMJ*. 349: g4379.
48. Krauss RM, Blanche PJ, Rawlings RS, Fernstrom HS, Williams PT (May 2006). "Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia". *The American Journal of Clinical Nutrition*. 83 (5): 1025–1031.
 49. Kwiterovich PO (Dec 2000). "The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review". *The American Journal of Cardiology*. 86 (12A): 5L–10L.
 50. M.J. Sorrentino (2011), "Non-HDL-Cholesterol", *Hyperlipidemia in Primary Care*, pp. 86–87.
 51. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG (August 2017). "Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies". *Eur Heart J*. 38 (32): 2478–2486.
 52. Mahmassani HA, Avendano EE, Raman G, Johnson EJ (April 2018). "Avocado consumption and risk factors for heart disease: a systematic review and meta-analysis". *The American Journal of Clinical Nutrition*. 107 (4): 523–536.
 53. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB (May 2003). "Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials". *The American Journal of Clinical Nutrition*. 77 (5): 1146–55.
 54. Meyers CD, Carr MC, Park S, Brunzell JD (Dec 2003). "Varying cost and free nicotinic acid content in over-the-counter niacin preparations for dyslipidemia". *Annals of Internal Medicine*. 139 (12): 996–1002.
 55. No association between 'bad cholesterol' and elderly deaths: Systematic review of studies of over 68,000 elderly people also raises questions about the benefits of statin drug treatments". sciencedaily.com.

56. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA (Jul 2013). "The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults". *The American Journal of Medicine*. 126 (7): 583–9.
57. Rader, Daniel J.; deGoma, Emil M. (October 2012). "Approach to the Patient with Extremely Low HDL-Cholesterol". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 97 (10): 3399–3407.
58. Rahilly-Tierney CR, Spiro A, Vokonas P, Gaziano JM (Apr 2011). "Relation between high-density lipoprotein cholesterol and survival to age 85 years in men (from the VA normative aging study)". *The American Journal of Cardiology*. 107 (8): 1173–7.
59. Ramasamy, Jagadish; Job, Victoria; Mani, Thenmozhi; Jacob, Molly (2021-05-06). "Calculated values of serum LDL-cholesterol (LDL-C) - for better or worse?". *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*. 31 (5): 1486–1493.
60. Rosanoff A, Seelig MS (Oct 2004). "Comparison of mechanism and functional effects of magnesium and statin pharmaceuticals". *Journal of the American College of Nutrition*. 23 (5): 501S–505S.
61. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH, Anderson JW (2002). "Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT)". *Archives of Internal Medicine*. 162 (22): 2597–604.
62. Sacks FM, Zheng C, Cohn JS (2011). "Complexities of plasma apolipoprotein C-III metabolism". *Journal of Lipid Research*. 52 (6): 1067–1070.
63. Segrest JP, Jones MK, De Loof H, Dashti N (September 2001). "Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins". *Journal of Lipid Research*. 42 (9): 1346–67.
64. Shao, Baohai; Heinecke, Jay W. (2009). "HDL, lipid peroxidation, and atherosclerosis". *Journal of Lipid Research*. 50 (4): 599–601.

65. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM (Mar 2010). "Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease". *The American Journal of Clinical Nutrition*. 91 (3): 502–9. doi:10.3945/ajcn.2008.26285. PMC 2824150. PMID 20089734.
66. Sirtori, Cesare R. (October 2006). "HDL and the progression of atherosclerosis: new insights". *European Heart Journal Supplements*. Archived from the original on 2015-02-01.
67. Spate-Douglas T, Keyser RE (Jun 1999). "Exercise intensity: its effect on the high-density lipoprotein profile". *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 80 (6): 691–5.
68. Staprans, I.; Rapp, J. H.; Pan, X. M.; Feingold, K. R. (1996). "Oxidized lipids in the diet are incorporated by the liver into very low density lipoprotein in rats". *Journal of Lipid Research*. 37 (2): 420–30.
69. Stephens NA, Kieft R, Macleod A, Hajduk SL (Dec 2012). "Trypanosome resistance to human innate immunity: targeting Achilles' heel". *Trends in Parasitology*. 28 (12): 539–45.
70. Sun, Hung-Yu; Lin, Chun-Chieh; Lee, Jin-Ching; Wang, Shainn-Wei; Cheng, Pin-Nan; Wu, I.-Chin; Chang, Ting-Tsung; Lai, Ming-Derg; Shieh, Dar-Bin; Young, Kung-Chia (July 3, 2013). "Very low-density lipoprotein/lipo-viro particles reverse lipoprotein lipase-mediated inhibition of hepatitis C virus infection via apolipoprotein C-III". *Gut*. 62 (8): 1193–1203.
71. Superko HR, Nejedly M, Garrett B (2002). "Small LDL and its clinical importance as a new CAD risk factor: a female case study". *Progress in Cardiovascular Nursing*. 17 (4): 167–73.
72. Superko HR, Pendyala L, Williams PT, Momary KM, King SB 3rd, Garrett BC (2012). "High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease". *Journal of Clinical Lipidology*. 6 (6): 496–523.

73. Thijssen, M. A.; Mensink, R. P. (2005). "Fatty Acids and Atherosclerotic Risk". In von Eckardstein, Arnold (ed.). *Atherosclerosis: Diet and Drugs*. Springer. pp. 171–172.
74. Toth PP (Feb 2005). "Cardiology patient page. The "good cholesterol": high-density lipoprotein". *Circulation*. 111 (5): e89–e91.
75. Trimarco V, Izzo R, Morisco C, Mone P, Maria Virginia M, Falco A, Pacella D, Gallo P, Lembo M, Santulli G, Trimarco B (August 2022). "High HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol Increases Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients". *Hypertension*. 79 (10): 2355–2363.
76. van der Gaag MS, van Tol A, Vermunt SH, Scheek LM, Schaafsma G, Hendriks HF (Dec 2001). "Alcohol consumption stimulates early steps in reverse cholesterol transport". *Journal of Lipid Research*. 42 (12): 2077–2083.
77. Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V, Branson L (January 1990). "Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints". *Clinical Chemistry*. 36 (1): 15–9.
78. Warnick GR, Nauck M, Rifai N (Sep 2001). "Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays". *Clinical Chemistry*. 47 (9): 1579–1596. doi:10.1093/clinchem/47.9.1579. PMID 11514391. Archived from the original on 2014-03-13. Retrieved 2013-11-10.
79. Wolska, Anna; Remaley, Alan T. (2020). "Measuring LDL-cholesterol: what is the best way to do it?". *Current Opinion in Cardiology*. 35 (4): 405–411. .
80. Zhang, Da-Wei; Garuti, Rita; Tang, Wan-Jin; Cohen, Jonathan C.; Hobbs, Helen H. (2008-09-02). "Structural requirements for PCSK9-mediated degradation of the low-density lipoprotein receptor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105 (35): 13045–13050.
81. Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія и статистика // Здоров'я України. - 2009. - № 3 - С. 34-35.

82. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: [аналітично-статистичний посібник] / Національна академія медичних наук України «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска». Київ, 2012. – 212с.
83. Книшов Г.В. Причини ішемії міокарда при гіпертрофічній кардіоміопатії / Книшов Г.В., Гогаєва О.К., Руденко К.В., та ін.// Серце і судини: наук.-практ.журн. - Київ.– 2012. № 4. – С. 25-32.
84. Сидор Н.Д. Порівняння стану коронарного русла у пацієнтів зі стабільною стенокардією залежно від наявності інфаркту міокарду в анамнезі Сидор Н.Д., Ягенський А.В., Шарук О.В., Дибель О.В., Оніщук І.В // Практична медицина : науково-практичний журнал - Львівський національний медичний університет. - Львів, 2010. - т.16 № 1 - С.49 –56.
85. Холестерин [електронний ресурс]. Режим доступу: http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_colier/4291/ХОЛЕСТЕРИН
86. Холестерин информационный ресурс о холестерине [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://holesterin.info/> .