

## Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, — прелюдия и финал кардиометаболического континуума

Г.И. Симонова, А.П. Каширина, Л.В. Щербакова

НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия

**Введение.** Эпидемия ожирения приобрела глобальный характер в последние десятилетия, что привело к значительному росту распространенности метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2 типа (СД2) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не только у лиц старше 45 лет, но и в более молодом возрасте. Современная стратегия коррекции дислипидемии (ДЛП) в основном направлена на снижение до целевых значений уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), что очень важно, но недостаточно для полного контроля апо В-содержащих липопротеинов (ЛП), таких как ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП промежуточной плотности (ЛППП), ЛП (а), хиломикрон и ремнантов. Их содержание в крови повышено при ожирении, инсулинорезистентности (ИР), МС, СД2 и связано с так называемыми «остаточными рисками» нефатальных и фатальных ССЗ [1, 2]. Холестерин, не входящий в состав ЛП высокой плотности (ХС неЛПВП) является более точным показателем для оценки атерогенности липидного спектра крови и прогнозирования риска ССЗ. Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом профилактической кардиологии предложены новые шкалы риска ССЗ SCORE 2 и SCORE OP, в которые вместо ОХС введен показатель ХС неЛПВП [3]. Недостаточно изучены ассоциации различных уровней ИР с метаболическими нарушениями (содержание ХС неЛПВП, гипертриглицеридемия (ГТГ), гипергликемия натощак и др.) как предикторами МС, АГ, СД2, ССЗ и кардиоваскулярной смертности [4]. Поиск новых маркеров ИР, менее сложных для определения в условиях широкой клинической практики, чем клэмп-тест, весьма актуален. Этим требованиям отвечает триглицеридно-глюкозный индекс (TyG) [6, 7]. В крупных популяционных исследованиях показано, что индекс TyG с высокой степенью точности прогнозировал развитие новых случаев ССЗ, МС и СД2 у лиц без нарушений углеводного обмена [5]. В 13-летнем проспективном исследовании PURE ( $n = 141243$ ) в когорте с максимальными значениями индекса TyG по сравнению с минимальными относительный риск ССЗ, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, был зна-

чимо выше [6]. В метаанализе 12 исследований с числом обследованных более 6 млн человек при самых высоких значениях TyG риск ИБС был в 2 раза выше, чем при самых низких. На 1 единицу увеличения TyG риск ИБС и всех ССЗ возрастал на 35 и 23 % соответственно [7]. Эпидемиологические исследования по анализу ассоциаций ХС неЛПВП и TyG с МС, СД2 и другими кардиометаболическими нарушениями с изучением уровня ХС неЛПВП в зависимости от величины инсулинорезистентности в контексте кардиометаболического континуума в РФ ранее не проводились.

**Цель:** изучить уровень ХС неЛПВП и TyG в популяции 45–69 лет при МС, СД2, АГ и других метаболических нарушениях, их децильное распределение и определить частоту СД2, МС и АГ в квинтилях ХС неЛПВП и индекса TyG.

**Материал и методы.** В репрезентативной выборке ( $n = 9360$ ) проведено стандартное эпидемиологическое обследование населения 45–69 лет г. Новосибирска (проект НАРИЕЕ). Содержание ХС неЛПВП определяли как разность между уровнем общего холестерина и ХС ЛПВП. ГиперХС неЛПВП диагностирована при концентрации ХС неЛПВП  $\geq 3,4$  ммоль/л, СД2 — при уровне глюкозы плазмы крови (ГПК)  $\geq 7,0$  ммоль/л (ВОЗ, 1999), МС — по критериям IDF (2005). TyG определяли у 9152 человек по формуле:  $TyG = \ln [TG (мг/дл) \times G (мг/дл)/2]$  [7].

**Результаты.** Средний уровень ХС неЛПВП, близкий к медиане его распределения, у лиц обоего пола составил 4,7 ммоль/л и был выше у женщин, чем у мужчин. ГиперХС неЛПВП установлена у 90,6 и 82,3 % соответственно. При СД2, МС и АГ средние значения ХС неЛПВП были выше, чем без них: у мужчин — 5,1, 5,0, 4,6 и 4,4, 4,2, 4,3 ммоль/л, у женщин — 5,6, 5,3, 5,1 и 4,9, 4,5, 4,7 ммоль/л соответственно ( $p < 0,0001$ ). Аналогичные закономерности получены по распространенности гиперХС неЛПВП. Частоты СД2, МС, АГ, гипергликемии натощак были выше в 5-м квинтиле (Q5) распределения ХС неЛПВП по сравнению с первым (Q1) ( $p < 0,0001$ ), особенно у женщин. Частота СД2 у мужчин и женщин в Q5 составила 36,8 и 34,2 %, МС — 32,7 и 27,2 %, АГ — 48,5 и 45,2 %, гипергликемии натощак — 18,5 и 15,2 %, гипертриглицеридемии — 12,5 и 10,5 %, МС и АГ — 18,5 и 15,2 %, гипергликемии натощак и гипертриглицеридемии — 10,5 и 8,5 %, гипергликемии натощак, гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии — 5,5 и 4,5 %, гипергликемии натощак, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии и гипернатриемии — 2,5 и 1,5 %, гипергликемии натощак, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, гипернатриемии и гиперкальциемии — 1,5 и 0,5 %.

АГ – 23,0 и 22,5 %, гипергликемия натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л – 37,4 и 34,6 %, АО – 27,3 и 22,3 % соответственно ( $p < 0,0001$ ). По сравнению с Q1 это было выше для распространенности СД2 и ГПН в 3 раза у лиц обоего пола; для МС – в 3,6 и 2,2, АГ – в 1,36 и 1,38 и АО – в 2,2 и 1,3 раза выше у мужчин и женщин соответственно. Среднепопуляционные значения индекса атерогенности ХС неЛПВП/ХСЛПВП у лиц 45–69 лет составили 3,23 у мужчин и 3,35 – у женщин при рекомендуемых значениях не более 3,0. В когортах с СД2, МС и АГ они были равны 3,95, 4,21 и 3,81 и 3,82, 3,31 и 3,49 соответственно, что было значительно выше, чем в общей популяции и в когортах без СД2, МС и АГ ( $p < 0,001$ ). Показатели ХС неЛПВП  $\geq 3,4$  против  $< 3,4$  ммоль/л ассоциированы со значениями компонентов МС, превышающими дефиниции IDF. В соответствии с уровнем ХС неЛПВП  $\geq 3,7$  ммоль/л, использованным в исследовании ЭССЕ РФ в качестве порогового для гиперХС неЛПВП, 80 % мужской и 90 % женской популяции г. Новосибирска относятся к категории гиперХС неЛПВП. При анализе уровня ХС неЛПВП и индекса атерогенности ХС неЛПВП/ХС ЛПВП в квинтилях TyG у лиц

45–69 лет ( $n = 9152$ ) получены данные о том, что среднее содержание ХС неЛПВП у лиц обоего пола в Q1 составило 3,87 ммоль/л, в Q5 – 5,66 ммоль/л ( $p < 0,0001$ ). Отмечено увеличение концентрации ХС неЛПВП с нарастанием величины TyG в Q5 относительно Q1: 5,39 и 3,64 ммоль/л у мужчин, 5,87 и 4,12 ммоль/л у женщин соответственно ( $p < 0,0001$ ). Среднее значение индекса ХС неЛПВП/ХС ЛПВП у лиц обоего пола в Q1 составило 2,39, в Q5 – 4,44 ( $p < 0,0001$ ). Как у мужчин, так и у женщин регистрировалось увеличение индекса ХС неЛПВП/ХС ЛПВП с нарастанием уровня TyG в Q5 по сравнению с Q1: 4,31 и 2,33 у мужчин, 4,52 и 2,45 у женщин соответственно ( $p < 0,0001$ ). Медианы значений индекса TyG в популяционной выборке составили 8,67 у мужчин и 8,74 у женщин ( $p < 0,001$ ). Децильное (D) распределение медиан TyG варьировало у мужчин и женщин от 7,97 и 8,03 в D1 до 9,77 и 9,78 в D10 соответственно и было выше среди женщин. Каждое последующее значение индекса TyG от D1 до D10 было больше предыдущего и выше D1 для лиц обоего пола. Из представленной таблицы следует, что частота СД2 для Q5 индекса TyG в 66 раз выше, чем для Q1 у мужчин и в 58 раз

**Величина индекса TyG и частота СД2, МС, АГ и других кардиометаболических факторов риска в квинтилях индекса TyG у мужчин и женщин 45–69 лет г. Новосибирска**

Показатель	Q1		Q2		Q3		Q4		Q5		$p_{Q_{1/5}}$
TyG (м)	8,11 [7,97; 8,20]		8,42 [8,35; 8,48]		8,67 [8,60; 8,73]		8,93 [8,86; 9,03]		9,46 [9,28; 9,77]		$< 0,0001$
TyG (ж)	8,17 [8,03; 8,28]		8,50 [8,43; 8,56]		8,74 [8,68; 8,81]		9,02 [8,94; 9,09]		9,48 [9,31; 9,78]		$< 0,0001$
Переменные	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
СД2 (м)	5	1,1	24	5,4	31	6,9	64	14,3	323	72,3	$< 0,0001$
СД2 (ж)	7	1,3	18	3,4	29	5,5	78	14,7	397	75,0	$< 0,0001$
$p$ (м/ж)	0,773		0,132		0,347		0,850		0,324		
МС (м)	55	3,7	130	8,7	227	15,3	426	28,6	649	43,6	$< 0,0001$
МС (ж)	144	5,4	274	10,3	461	17,4	824	31,0	954	35,9	$< 0,0001$
$p$ (м/ж)	0,013		0,102		0,084		0,112		$< 0,0001$		
АГ (м)	415	15,5	497	18,5	535	19,9	603	22,4	636	23,7	$< 0,0001$
АГ (ж)	492	14,5	615	18,2	678	20,0	752	22,2	847	25,0	$< 0,0001$
$p$ (м/ж)	0,323		0,742		0,910		0,832		0,224		
ГПК $\geq 7,0$ ммоль/л (м)	2	0,5	20	4,7	23	5,4	61	14,4	319	75,1	$< 0,0001$
ГПК $\geq 7,0$ ммоль/л (ж)	1	0,2	9	1,9	25	5,1	68	14,0	383	78,8	$< 0,0001$
$p$ (м/ж)	0,487		0,015		0,857		0,876		0,180		
АО (м)	202	9,9	297	14,5	391	19,1	502	24,5	658	32,1	$< 0,0001$
АО (ж)	584	14,5	747	18,5	833	20,6	910	22,5	963	23,9	$< 0,0001$
$p$ (м/ж)	$< 0,0001$		$< 0,0001$		0,151		0,089		$< 0,0001$		

*Примечание.* Величина индекса TyG представлена в виде медианы [нижняя квартиль; верхняя квартиль]; Q1–Q5 – квинтили TyG;  $p$  (м/ж) – достоверность различий между мужчинами и женщинами;  $p_{Q_{1/5}}$  – достоверность различий между Q1 и Q5.

выше у женщин, частота МС — в 12 и 7, АГ — в 1,5 и 1,7, АО — в 3,2 и 1,6 раза соответственно. Полученные закономерности соответствуют литературным данным о патогенетических механизмах развития метаболических нарушений в связи с феноменом ИР [8].

**Заключение.** Длительное на протяжении жизни воздействие на организм человека метаболических факторов риска (АО, ИР и др.) приводит к развитию МС, СД2 и ССЗ, что находит отражение в неблагоприятной динамике лабораторных показателей, в частности, ХС нЛПВП, индекса атерогенности ХС нЛПВП/ХС ЛПВП и индекса ТyG, мониторингирование которых иллюстрирует прелюдию и финал кардиометаболического континуума. По-видимому, по мере накопления доказательной базы комбинация показателей ХС нЛПВП и индекса ТyG может рассматриваться как маркер МС, СД2 и других метаболических нарушений на индивидуальном и популяционном уровнях.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность всем сотрудникам НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», участвовавших в популяционном скрининге.

**Финансирование.** Проект НАРПЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, грантом РФФИ 14-45-00030. Настоящий анализ поддержан бюджетной темой НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № 122031700094–5.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Khan S.U., Khan M.U., Valavoor S., Khan M.S. et al. Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: Systematic review and meta-analysis of trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2020; 27 (12): 1255–1268. <https://doi.org/10.1177/2047487319871733>
2. Hu H., Fukunaga A., Yokoya T., Nakagawa T. et al. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Disease: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2022; 29 (9): 1295–1306. <https://doi.org/10.5551/jat.63118>
3. Brunner F.J., Waldeyer C., Ojeda F., Salomaa V. et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*, 2019 Dec 14; 394 (10215): 2173–2183. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X
4. Lee S.H., Kwon H.S., Park Y.M., Ha H.S., Jeong S.H. et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS ONE*, 2014; 9 (2): e90430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090430>
5. Salazar J., Bermúdez V., Calvo M. et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Research*, 2018; 6: 1337. doi: 10.12688/f1000research.12170.3
6. Lopez-Jaramillo P., Gomez-Arbelaes D., Martinez-Bello D., Abat M.E.M. et al. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev*, 2023; 4 (1): e23–e33. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00247-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00247-1)
7. Liu X., Tan Z., Huang Y., Zhao H., Liu M. et al. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2022; 21 (1): 124. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01546-0>
8. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Белова К.М. Роль триглицеридно-глюкозного индекса в определении сердечно-сосудистого и метаболического прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Мед. совет*, 2023; 17 (9): 47–57. <https://doi.org/10.21518/ms2023-172>

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-313-315

## Маркеры эндотелиальной дисфункции в клеточных культурах эндотелия при генотоксической нагрузке

М.Ю. Синицкий<sup>1</sup>, А.В. Синицкая<sup>1</sup>, Д.К. Шишкова<sup>1</sup>, М.А. Асанов<sup>1</sup>, М.В. Хуторная<sup>1</sup>,  
А.Е. Тупикин<sup>2</sup>, М.Р. Кабилов<sup>2</sup>, А.В. Понасенко

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Россия

**Введение.** Доказано, что повреждение эндотелия является обязательным инициирующим фактором развития атеросклероза [1]. Для понимания развития и течения данной патологии

принципиально детально знать механизмы действия триггеров повреждения эндотелия, к которым, помимо классических факторов риска, можно отнести генотоксический стресс и по-