

Оригинальные статьи

Научная статья

УДК 577.1

<https://doi.org/10.17308/kcmf.2021.23/3436>

Гендерные особенности липидного обмена

В. О. Миттова[✉], А. О. Хороших, О. В. Земченкова, С. В. Рязанцев, О. В. Маслов, Е. В. Корж,
Л. С. Рясная-Локинская, В. В. Алабовский

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Студенческая, 10, Воронеж 394036, Российская Федерация

Аннотация

Поиск ранних маркеров атеросклероза является эффективным методом персонализированной медицины, способствующей предупреждению прогрессирования данной патологии. Целью данной работы было определение суммарных показателей дислипидемии и выявление гендерных показателей расширенного липидного профиля в популяции жителей Южного и Центрального Федеральных округов (Воронежская, Белгородская, Липецкая, Курская и Ростовская области) для идентификации ранних маркеров атерогенности. В клиническом исследовании, проводимом одномоментно, у 339 пациентов (средний возраст 48 лет) были определены концентрации общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), ЛПВП (липопротеинов высокой плотности), аполипопротеинов В и А1, соотношение АпоВ/АпоА1 и коэффициент атерогенности. Для выявления взаимосвязи изменения показателей липидного профиля с синдромом цитолиза и показателями углеводного обмена у пациентов также исследовали активность АЛАТ (аланинаминотрансферазы), ГГТП (гамма-глутамилтранспептидазы) и содержание глюкозы. Анализ результатов липидного спектра популяционной выборки средней возрастной группы выявил значительные метаболические нарушения липидного обмена с преобладанием атерогенных фракций липидов и значительное превышение показателей атерогенных фракций липидов у мужчин средней возрастной категории в сравнении с женщинами. Показано, что показатель апоВ/апоА1 может использоваться как вспомогательный маркер для ранней оценки преобладания атерогенных фракций липидов, что позволяет выделять группы риска в отношении развития заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: липидный обмен, атеросклероз, метаболический синдром, холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, АпоВ/АпоА1, коэффициент атерогенности

Для цитирования: Миттова В. О., Хороших А. О., Земченкова О. В., Рязанцев С. В., Маслов О. В., Корж Е. В., Рясная-Локинская Л. С., Алабовский В. В. Гендерные особенности липидного обмена. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2021;23(2): 245–259. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2021.23/3436>

For citation: Mittova V. O., Khoroshikh A. O., Zemchenkova O. V., Ryazantsev S. V., Maslov O. V., Korzh E. V., Rysnaya-Lokinskaya L. S., Alabovsky V. V. Gender differences in lipid metabolism. *Kondensirovannye sredy i mezhfaznye granitsy = Condensed Matter and Interphases*. 2021;23(2): 245–259. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2021.23/0000>

✉ Миттова Валентина Олеговна, e-mail: vmittova@mail.ru

© Миттова В. О., Хороших А. О., Земченкова О. В., Рязанцев С. В., Маслов О. В., Корж Е. В., Рясная-Локинская Л. С., Алабовский В. В., 2021



1. Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с атеросклерозом, представляют глобальную медицинскую и социальную проблему, являются основной причиной смертности и инвалидизации населения [1]. Исследование PESA показало, что в мире 71 % мужчин и 43 % женщин среднего возраста, имеют признаки субклинического атеросклероза [2], смертность от ССЗ в РФ в 2017 г. составила 587.6 случая на 100 тыс. населения [3,4].

Концепция высокого кардиоваскулярного риска связывается, прежде всего, с дислипидемией, связанной с повышением концентрации атерогенных липидов. Если в нормальных условиях инсулин ограничивает липолиз, то при развитии инсулинорезистентности он неспособен подавлять этот процесс [5]. При развитии инсулинорезистентности в печени возрастает продукция липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов и их задержка в тканях – формируется дислипидемия [6]. Нозологический спектр заболеваний, ассоциированных с дислипидемиями, имеет сходный патогенез, определяемый лабораторными маркерами заболевания: метаболический синдром; ожирение; заболевания билиарного тракта и печени; стеатогепатоз; артериальная гипертония; гипотиреоз и патология надпочечников, тромбозы, COVID-19 [7–13].

Исследования с использованием ингибиторов PCSK9 [14] и результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES с алирокумабом [15] доказали, что снижение уровня ЛПНП снижает частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний сердца [14, 15]. Хотя ЛПНП признаны основным источником накопления внутриклеточных липидов в бляшках, нативные ЛПНП не вызывают заметного накопления липидов в культивируемых клетках. Атерогенной является модификация ЛПНП, изменяющая физико-химические характеристики частиц [16]. В ходе модификации, частица ЛПНП сначала десалируется с последующим увеличением плотности частицы, уменьшением размера и приобретением отрицательного заряда [17]. Модифицированные ЛПНП утилизируются в основном за счет неспецифического фагоцитоза, что приводит к накоплению внутриклеточного холестерина и образованию пенных клеток [18]. Пенные клетки являются важным структурным компонентом атеросклеротической бляшки, а модифицированные ЛПНП образуют иммунные

комплексы, оказывающие повреждающее действие на сосудистую стенку, сужая просвет сосуда и способствуя тромбообразованию [19].

Несмотря на ведущую роль ЛПНП в развитии ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, была показана роль других липопротеинов, в частности аполипопротеина В (апоВ), являющегося основным компонентом ЛПНП [20]. Было показано, что концентрация апоВ может считаться прямым показателем общего количества атерогенных липопротеинов в кровотоке [21]. Крупнейшие исследования INTERHEART [22] и AMORIS [23], показали, что определение уровней апоВ и апоА1 в плазме представляется наиболее информативным показателем риска развития ССЗ [22, 24].

Ранее основное значение в развитии атеросклероза придавали гиперхолестеринемии, но недавние клинические исследования показывают участие любой гиперлипидемии в возникновении и дальнейшем развитии атеросклероза [25]. Так, было показано, что, хотя уровень триглицеридов более 1.7 мм/л является фактором повышенного риска ССЗ, положительный эффект от снижения триглицеридов не подтвержден доказательной медициной [26]. Именно по наличию и сочетанию биохимических отклонений определяют ведущий «пейскекер» патологического процесса и степень функциональных отклонений, что не всегда определяется функциональными и визуальными методиками диагностики [27–29].

Роль дислипидемических нарушений в этиопатогенезе ССЗ, сахарного диабета, гипертонической болезни, неалкогольного стеатогепатоза, заболеваний билиарного тракта, менопаузальных нарушениях определяют актуальность поиска ранних маркеров прогнозирования риска развития дислипидемий у мужчин и женщин [30, 31].

Возможными путями поиска биомаркеров являются:

1. Углубленное/расширенное исследование липидного профиля.

2. Включение в анализ новых маркеров, характеризующих функционирование основных метаболических систем и их нарушения, которые вовлечены в патогенез атеросклероза в дополнение к традиционным факторам сердечно-сосудистого риска [32].

Для выявления специфичности и прогностической ценности аполипопротеинов апоА1 и апоВ в сравнении с холестерином, ЛПВП, ЛПНП

и триглицеридами было решено проанализировать расширенный липидный спектр на этапе перехода женщин в менопаузу и показатели мужчин аналогичной возрастной группы с целью определения базовых рисков развития атерогенных дислипидемий. Такой подход определяет ресурс здоровья на этапе формирования рисков, связанных с возрастом, независимо от гормональных изменений. Целью данной работы было определение суммарных показателей дислипидемии и выявление гендерных показателей расширенного липидного профиля в популяции жителей Южного и Центрального Федеральных округов (Воронежская, Белгородская, Липецкая, Курская и Ростовская области) с целью поиска ранних маркеров атерогенности.

2. Экспериментальная часть

В работе были использованы результаты исследований, полученных в лаборатории ООО Компании «Новые медицинские технологии», г. Воронеж.

Для выявления взаимосвязи изменения показателей липидного профиля с синдромом цитолиза и показателями углеводного обмена у пациентов также исследовали активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержание глюкозы. Клиническое исследование проводилось одновременно, в период времени с января по октябрь 2019 года, была исследована кровь 339 пациентов (242 женщин и 97 мужчин), их средний возраст составил 48 лет.

Участники были обследованы по единой схеме. Проводился однократный забор крови объемом 10 мл натощак в утренние часы с помощью венепункции поверхностных вен в области локтевого сгиба для осуществления биохимического анализа. Сыворотку получали из венозной крови стандартными методами.

Определение общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности проводилось колориметрическим ферментативным методом на анализаторах Beckman Coulter серии AU (США) [33, 34, 35].

Определение общего холестерина проводили ферментативным методом [33]. Реакционная смесь включала в себя: 103 мМ/л фосфатного буфера (рН = 6.5), 0.31 мМ/л 4-аминоантипирина, 5.2 мМ/л фенола, 3.3 мккат/л холестеринэстеразы, 3.3 мккат/л холестериноксидазы, 166.7 мккат/л пероксидазы. Интенсивность окраски реакционной смеси, измеренной при

540/600 нм, прямо пропорциональна концентрации общего холестерина в пробе.

Метод измерения концентрации триглицеридов основан на энзиматическом методе определения глицерина [34]. Триглицериды, присутствующие в пробе, под действием нескольких бактериальных липаз гидролизуются до глицерина и жирных кислот. Интенсивность поглощения при 660/800 нм пропорциональна содержанию триглицеридов. Колориметрируемая смесь содержала: 50 мМ/л PIPES буфер (рН = 7,5), 25 мккат/л липазы, 4.6 мМ/л Mg^{2+} , 8.3 мккат/л глицеролкиназы, 0.25 мМ/л MADB, 16.3 мккат/л пероксидазы, 0.5 мМ/л 4-аминоантипирина, 24.6 мккат/л оксидазы аскорбиновой кислоты, 1.4 мМ/л АТФ, 24.6 мккат/л глицерол-3-фосфатоксидазы.

Уровень ЛПВП определяли по образованию окрашенного продукта ферментативной реакции после того, как антитела против β -липопротеида человека, входящие в состав реагента, связывались с липопротеидами, отличными от ЛПВП (ЛПНП, ЛПОНП и хиломикронами), в результате чего образовывались комплексы антиген-антитело, не способные участвовать в ферментативных реакциях [35]. Реакционная смесь для определения ЛПВП-холестерина содержала: антитела против β -липопротеида человека, 0.8 МЕ/мл холестеринэстеразы, 4.4 МЕ/мл холестериноксидазы, 1.7 МЕ/мл пероксидазы, 2.0 МЕ/мл оксидазы аскорбиновой кислоты, 30 мМ/л буфера Гуда (рН = 7,0), 0.20 мМ/л N-этил-N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-3,5-диметокси-4-фторанилин, 0.67 мМ/л 4-аминоантипирин.

Концентрацию ЛПНП рассчитывали по формуле:

$$\text{ЛПНП} = \text{Общий холестерин} - (\text{Триглицериды}/2.2) - \text{ЛПВП} [36].$$

Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{КА} = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП})/\text{ЛПВП} [36].$$

Апопротеины: апо А1 и апо В определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов Beckman Coulter (США). Метод основан на измерении интенсивности поглощения нерастворимых агрегатов, образующихся в результате иммунологической реакции антиапобелков с антителами. По степени развития мутности судят о концентрации апобелков [37, 38, 39]. Составы реакционных смесей для определения апопротеинов А1 и В включали в себя

следующие компоненты соответственно: 8 мМ/л трис-буфер (рН = 7.4), 106 мМ/л хлорид натрия, 3.5 % полиэтиленгликоль 6000, козы антигена к апопротеину А1 \approx 0.14 г/л и 8.6 мМ/л трис-буфер (рН = 7.4), 125 мМ/л хлорид натрия, 4 % полиэтиленгликоль 6000, козы антигена к апопротеину В \approx 1.93 г/л.

Активность АЛАТ (КФ 2.6.1.2) определяли по снижению оптической плотности при 340 нм, вызванной окислением НАДН, в сопряженной реакции в присутствии ЛДГ [40]. Реакционная смесь для определения АЛАТ содержала: 100 мМ/л Трис-буфер (рН = 7.15), 500 мМ/л L-аланин, 12 мМ/л 2-оксоглутарат, 1.8 кЕ/л лактатдегидрогеназы, 0.20 мМ/л НАДН, 0.1 мМ/л пиридоксальфосфат.

Активность ГГТП (К.Ф. 2.3.2.2) определяли по скорости образования 5-амино-2-нитробензоата при 405 нм, в реакционной смеси, содержащей: 150 мМ/л глицилглицин (рН = 7.7), 6 мМ/л L-γ-глутамил-3-карбокси-4-нитроанилид [41].

Для количественного определения глюкозы использовали гексокиназный метод, основанный на увеличении оптической плотности при 340 нм, вызванном формированием НАДН [42]. Определение концентрации глюкозы проводили в реакционной смеси, содержащей: 24 мМ/л PIPES буфер (рН = 7.6), 2.0 мМ/л АТФ, 1.32 мМ/л НАД⁺, 2.37 мМ/л Mg²⁺, 0.59 кЕ/л гексокиназы, 1.58 кЕ/л Г6Ф-ДГ.

Статистическая обработка данных.

Количественные данные анализа представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка средней. Для выявления корреляционных взаимосвязей между изучаемыми показателями использовали коэффициент Пирсона (r). В настоящей работе обсуждаются значения средней (0.30–0.50), значимой (0.50–0.70) и высокой (0.70–0.90) степени корреляции. При проведении статистической обработки использовали программу Microsoft Excel. Достоверными считались различия при $p < 0.05$.

3. Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа было выявлено наличие средней, значимой и высокой корреляции концентрации общего холестерина (ОХ) с уровнем триглицеридов (ТГ), ЛПНП, ЛПВП, аполипопротеинов В и А1, АпоВ/АпоА1 и коэффициентом атерогенности (табл. 1). В тоже время, корреляция ОХ с активностями АЛАТ, ГГТП, концентрацией глюкозы отсутствовала (данные не показаны). Однако, был выявлен средний уровень корреляции между уровнем ТГ и данными показателями (табл. 2). Для дальнейшего исследования пациенты были разделены на группы: контрольная группа (пациенты с нормальным уровнем ОХ/или нормальным уровнем ТГ) и пациенты с повышенным уровнем ОХ или ТГ. Сравнение проводилось между соответствующими

Таблица 1. Значения показателей липидного обмена и их корреляция с концентрацией холестерина крови

| Показатели | Среднее \pm стандартная ошибка средней ($M \pm m$) | Коэффициент корреляции Пирсона r , $p < 0.05$ |
|---------------------------|--|---|
| Холестерин общий, мМ/л | 5.54 \pm 0.08 | |
| Триглицериды, мМ/л | 1.52 \pm 0.06 | 0.26 |
| Холестерин ЛПНП, мМ/л | 3.60 \pm 0.07 | 0.94 |
| Холестерин ЛПВП, мМ/л | 1.28 \pm 0.02 | 0.38 |
| Аполипопротеин В, мг/дл | 124.60 \pm 2.02 | 0.87 |
| Аполипопротеин А1, мг/дл | 180.89 \pm 1.81 | 0.26 |
| АпоВ/АпоА1 | 0.71 \pm 0.01 | 0.64 |
| Коэффициент атерогенности | 3.55 \pm 0.08 | 0.53 |

Таблица 2. Значения показателей липидного обмена и их корреляция с концентрацией триглицеридов крови

| Показатели | Среднее \pm стандартная ошибка средней ($M \pm m$) | Коэффициент корреляции Пирсона r , $p < 0.05$ |
|--------------------|--|---|
| Триглицериды, мМ/л | 1.52 \pm 0.06 | |
| АЛАТ, Е/л | 26.46 \pm 1.30 | 0.22 |
| ГГТП, Е/л | 39.75 \pm 3.86 | 0.22 |
| Глюкоза, мМ/л | 5.85 \pm 0.12 | 0.38 |

группами (нормальный ОХ-повышенный ОХ и нормальные ТГ-повышенные ТГ).

В ходе проведенного исследования было выявлено, что у 59.5 % пациентов наблюдается повышенный уровень общего холестерина (ОХ, в среднем 6.51 мМ/л при норме 3.63–5.20 мМ/л) (табл. 3). Повышенный уровень холестерина наблюдался у 56.4 % женщин (в среднем 6.69 мМ/л) и 52.1 % мужчин (в среднем 6.29 мМ/л) (рис. 1).

Уровень ТГ в группе пациентов с повышенным ОХ был повышен у 15 % пациентов (3.68 мМ/л при норме <2.2 мМ/л), в группе пациентов с нормальным ОХ этот показатель был 9 % (табл. 3). Среди пациентов с повышенным уровнем ОХ повышение ТГ было выявлено у 17.3 % женщин (среднее значение 3.22 мМ/л) и

30.6 % мужчин (среднее значение 3.55 мМ/л, в данных расчетах количество мужчин или женщин в группе с нормальным или повышенным ОХ принималось за 100 %). Среди пациентов с нормальным уровнем ОХ повышение было выявлено у 7.9 % женщин и 11.6 % процентов мужчин (рис. 2).

Среди пациентов с повышенным уровнем ОХ у 61.4 % было выявлено повышение содержание ЛПНП (в среднем 4.94 мМ/л, при норме < 3.9 мМ/л) (табл. 3). В данной группе повышение ЛПНП было выявлено у 66.1 % женщин (среднее значение 4.93 мМ/л) и 63.6 % мужчин (среднее значение 4.77 мМ/л) (рис. 3).

С этими данными хорошо коррелирует концентрация в крови аполипопротеина В, содер-

Таблица 3. Диагностические показатели развития патологии у контрольной группы и людей с повышенным уровнем холестерина

| Показатели | Среднее ± стандартная ошибка средней ($M \pm m$) у пациентов с нормальным холестерином | Процент пациентов с патологией | Среднее ± стандартная ошибка средней ($M \pm m$) у пациентов с повышенным холестерином | Процент пациентов с патологией |
|---------------------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|
| Холестерин общий, мМ/л | 4.34 ± 0.05 | 0% | 6.51 ± 0.09 | 100% |
| Триглицериды, мМ/л | 3.03 ± 0.26 | 9.0% | 3.68 ± 0.23 | 15.9% |
| Холестерин ЛПНП, мМ/л | <3.9 мМ/л | 0% | 4.94 ± 0.10 | 61.4% |
| Холестерин ЛПВП, мМ/л | 1.01 ± 0.02 | 69.3% | 1.08 ± 0.02 | 49.7% |
| Аполипопротеин В, мг/дл | 141.63 ± 5.82 | 4.6% | 161.94 ± 3.14 | 64.0% |
| Аполипопротеин А1, мг/дл | 227.01 ± 4.62 | 13.2% | 230.46 ± 3.34 | 27.4% |
| АпоВ/АпоА1 | 1.25 ± 0.21 | 1.3% | 1.25 ± 0.04 | 11.8% |
| Коэффициент атерогенности | 4.33 ± 0.12 | 24.0% | 4.9 ± 0.11 | 60.4% |
| АЛАТ, Е/л | 46.12 ± 3.44 | 22.6% | 48.84 ± 3.33 | 25.3% |
| ГГТП, Е/л | 76.49 ± 16.15 | 36.0% | 57.91 ± 5.34 | 52.4% |
| Глюкоза, мМ/л | 7.44 ± 0.54 | 21.6% | 7.75 ± 0.53 | 25.9% |

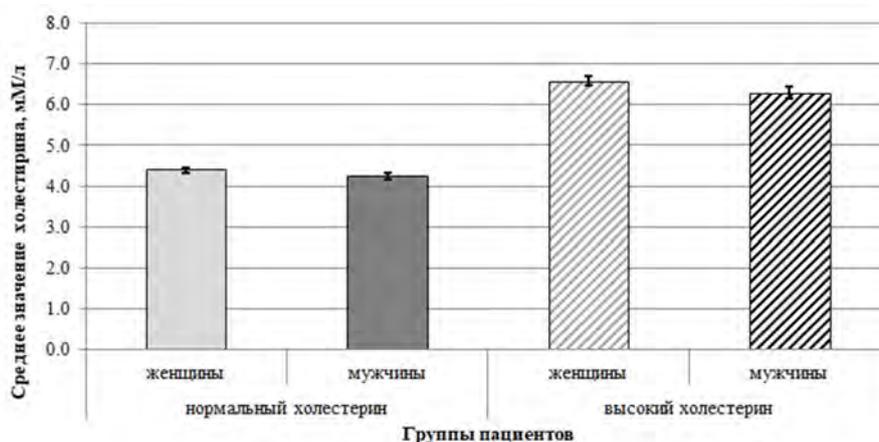


Рис. 1. Холестерин у контрольной группы и группы с повышенным уровнем холестерина

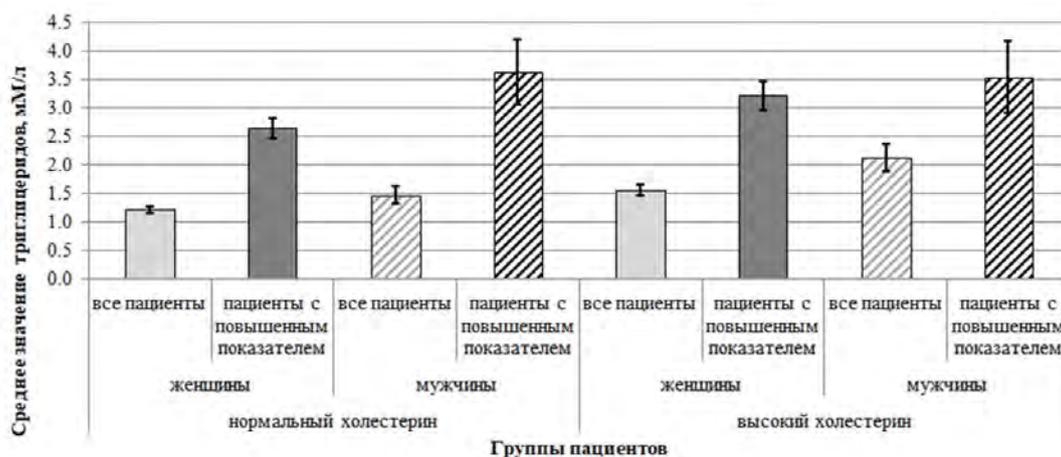


Рис. 2. Триглицериды крови у контрольной группы и группы с повышенным уровнем холестерина



Рис. 3. ЛПНП у контрольной группы и группы с повышенным уровнем холестерина

жащегося в атерогенных липопротеинах. Несмотря на то, что среднее значение концентрации аполипопротеина в группе пациентов с повышенным уровнем ОХ составило 144.47 мг/дл при норме 55–130 мг/дл, значительное повышение до 161.4 мг/дл было выявлено у 65.4 % женщин и повышение до 169.6 мг/дл было установлено у 50 % мужчин (рис. 4).

У части пациентов (13.2 %), при нормальных показателях общего холестерина, наблюдалось повышение уровня аполипопротеинов А1 до средних значений 227.0 мг/дл (табл. 3) (норма 105–205 мг/дл), что имеет положительный прогностический характер, т. к. эти белки входят в состав ЛПВП и отвечают за рецепторное распознавание липопротеинов клетками. У пациентов с повышенным уровнем ОХ среднее значение апоА1 не превышало норму и составило 192.4 мг/дл. Однако у 31.6 % женщин и 16 % мужчин уровень апоА1 был значимо повышен и составил 233.6 и 218.8 мг/дл соответственно.

В группе людей с нормальным ОХ повышение уровня апоА1 наблюдалось у 15.2 % женщин и 8.7 % мужчин (рис. 5).

Отношение апоВ/апоА1 может рассматриваться как альтернативная оценка риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение риска болезней коронарных сосудов наблюдается при соотношении > 0.9 у мужчин и > 0.8 у женщин. Тем не менее, текущие клинические рекомендации не предполагают рассматривать отношение апоВ/апоА1 как целевое при назначении гиполипидемической терапии (для терапевтических целей используют показатели холестерина ЛПНП, ЛПВП и апоВ). Наше исследование показало, что отношение апоВ/апоА1 повышено у 11.0 % женщин (среднее значение – 1.29) и 14 % мужчин (среднее значение 1.14) в группе пациентов с высоким ОХ (рис. 6). В группе пациентов с нормальным ОХ, повышение данного показателя не было выявлено у женщин и наблюдалось только у 4.3 % мужчин (рис. 6). Связь по-

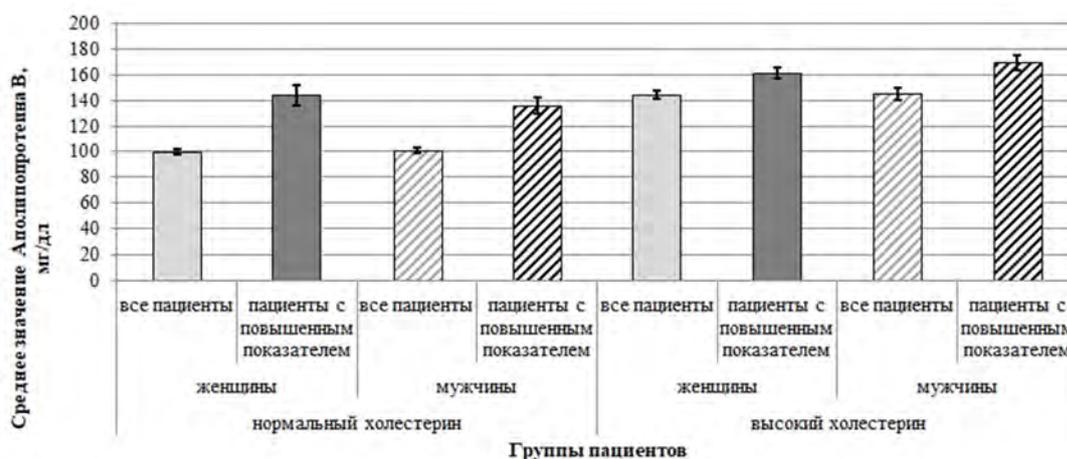


Рис. 4. Аполипопротеин В у контрольной группы и группы с повышенным уровнем холестерина

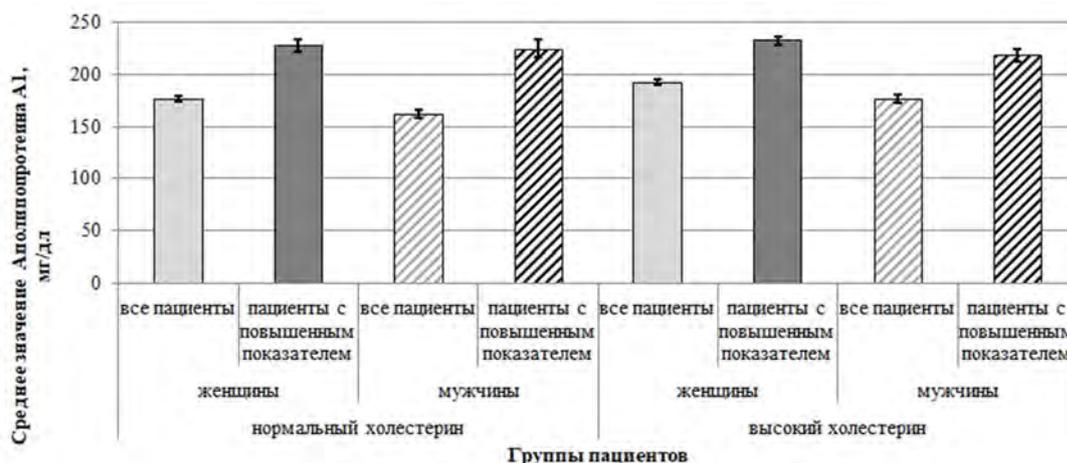


Рис. 5. Аполипопротеин А1 у контрольной группы и группы с повышенным уровнем холестерина

вышенного риска ИБС с повышением соотношения apoB/apoA1 была показана в ряде исследований [43,44], а недавние данные не подтвердили роль изолированной гипертриглицеридемии в прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний. Как отмечали авторы, этот критерий может быть действительным только в сочетании с уровнями ЛПНП и ЛПВП [45, 46]. Была показана одинаковая диагностическая ценность значения соотношения apoB/apoA1 и уровня ТГ для диагностики метаболического синдрома [47]. Также некоторые авторы обсуждают технические неудобства, связанные с требованием голодания в течение 12 часов перед взятием крови для анализа на ТГ и ЛПВП [48]. Напротив, измерение ApoB и ApoA1 не требует голодания в течение 12 ч. Таким образом, соотношение ApoB/ApoA1 оказывается более подходящим в клинических условиях, чем уровни ТГ, ЛПНП и ЛПВП для выявления пациентов с метаболическим синдромом и риском ССЗ.

Повышение коэффициента атерогенности, как следствие снижения ЛПВП, выявлено у 24 % пациентов с нормальным уровнем ОХ, что указывает на риск развития атеросклероза несмотря на нормальные уровни ОХ и ЛПНП. ЛПВП было снижено у 44.4 % женщин (в среднем 1.12 мМ/л при норме > 1.3) и 63.8 % мужчин с высоким холестерином (в среднем 1.01 мМ/л) (рис. 7). Коэффициент атерогенности был повышен у 60.4 % пациентов в группе с повышенным уровнем ОХ (в среднем 4.90 при норме < 3.5) (табл. 3). В группе пациентов с нормальным холестерином понижение наблюдалось у 62.6 % женщин и 90.2 % мужчин (рис. 8). В группе пациентов с нормальным уровнем ОХ повышение КА было выявлено у 17.6 % женщин и 39.5 % мужчин. Схожая тенденция была выявлена в группе пациентов с повышенным уровнем ОХ: КА был повышен у 55.2 % женщин (среднее значение - 4.83) и 76.7 % мужчин (среднее значение - 4.99) (рис. 8). Полученные данные однозначно указы-



Рис. 6. ApoB/ApoA1 у контрольной группы и группы с повышенным уровнем холестерина

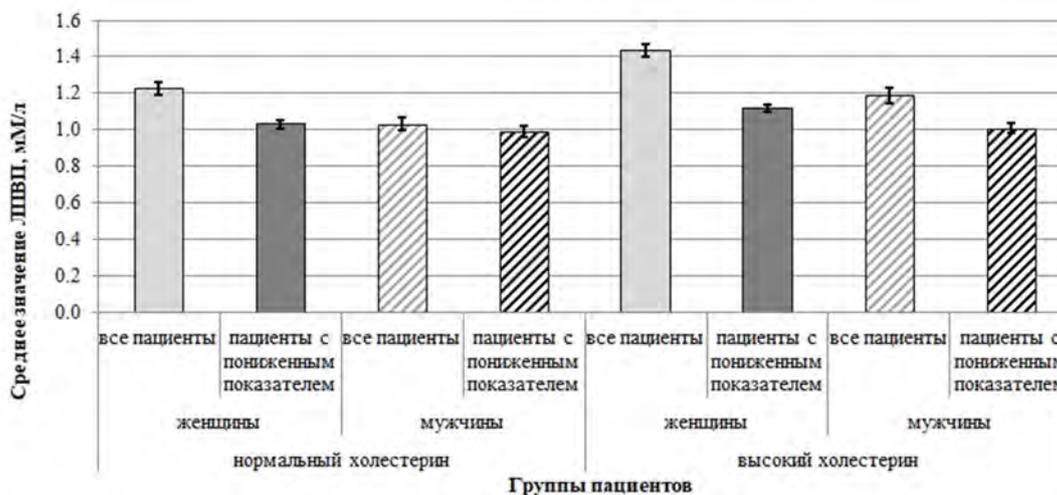


Рис. 7. ЛПВП у контрольной группы и группы с повышенным уровнем холестерина



Рис. 8. Коэффициент атерогенности у контрольной группы и группы с повышенным уровнем холестерина

вают на большую предрасположенность мужчин к атеросклерозу.

Установленные гендерные различия показателей атерогенности при различных нозологиях и в различных возрастных подгруппах характеризуют мужчин как изначально предрасположенных к развитию абдоминального типа ожирения при обменных нарушениях, т.к. абдоминальный тип ожирения является андрогензависимым. Кроме того, у формирующихся отложений висцерального жира при метаболическом синдроме, нарушена чувствительность к инсулину, что запускает порочный круг и усугубляет инсулинорезистентность [49].

Интересно, что роль атерогенного липидного спектра в развитии сахарного диабета 2 типа и гипертонической болезни у женщин старше 60 лет выше, чем у мужчин. При этом группу риска составляют женщины с ранним менархе, а частота и тяжесть сердечно-сосудистых событий и тромбоэмболических осложнений коррелирует с длительностью менопаузы. У женщин фиксируется переход «молчаливого» течения ИБС с поздним появлением клинических синдромов в виде болевого синдрома. Определенная стертость клинических проявлений сахарного диабета, ИБС, характерная для женщин, способствует более позднему выявлению заболеваний по сравнению с мужчинами. Через 10 лет от начала менопаузы (постменопауза) риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин аналогичен таковому у мужчин того же возраста [50].

Статистически достоверные различия между мужчинами и женщинами не были обнаружены при исследовании корреляции между уров-

нем ТГ и АЛАТ, ГГТП и глюкозы и, соответственно, пациенты не были разделены по половому признаку.

В группе пациентов с повышенным уровнем ТГ у 29.2 % пациентов наблюдалось повышение уровня АЛАТ (среднее значение 46.12 Е/л при норме до 40 Е/л для мужчин и 35 Е/л для женщин) (рис. 9).

Повышение показателей ферментативной активности АЛАТ, как фермента, содержащегося в клетках печени, и в меньшей степени в почках, мышцах, сердце и поджелудочной железе отражают деструктивные повреждения в вышеперечисленных органах или вторичные изменения печени при метаболических нарушениях. Было показано, что повышенные уровни АЛАТ клинически и гистологически связаны со стеатогепатозом [51, 52].

В этой же группе активность ГГТП была повышена у 60 % пациентов (норма до 32 Е/л). Среди пациентов с нормальным уровнем ТГ активность АЛАТ была повышена у 14.6 % пациентов, а активность ГГТП – у 38 % пациентов (рис. 10). Повышение показателя ГГТП свидетельствует о деструкции паренхиматозных органов. Небольшое повышение уровней ГГТП и АЛАТ было показано у пациентов со стеатогепатозом [53].

В зависимости от наличия/отсутствия абдоминального ожирения, легкий и средний стеатогепатоз определяется в 11 раз чаще у женщин, чем у мужчин, в то время как цирроз, крайняя степень поражения гепатоцитов, превалирует у мужчин. Клиническими признаками стеатогепатоза являются повышение концентрации инсулина (однако его цифры не пропорциональны степени поражения печени), С-пептида, три-



Рис. 9. АЛАТ у контрольной группы и группы с повышенным уровнем триглицеридов



Рис. 10. ГТГП у контрольной группы и группы с повышенным уровнем триглицеридов

глицеридемия, повышение активностей АЛАТ и аспаратамнотрансферазы (АСАТ). Доказано, что повышение печеночных проб менее информативно у женщин, что, вероятно, связано с реакцией АЛАТ и АСАТ как возможности печени сразу реагировать на гепатотоксическое воздействие. У мужчин этот потенциал снижен в условиях систематического поражения гепатоцитов из-за систематического употребления жареной, острой пищи, злоупотребления алкоголем и т. д. Аналогичный механизм запускается у женщин, злоупотребляющих алкоголем, в этом случае, печеночные пробы могут долго оставаться низкими.

В группе пациентов с нормальными ТГ повышение содержания глюкозы было выявлено у 21.6 % (среднее значение - 7.43 мМ/л, при норме до 6.2 мМ/л), тогда как в группе пациентов с повышенными ТГ повышение глюкозы было более значительным (среднее значение - 8.44 мМ/л) и было выявлено у 42.3 % пациентов (рис. 11). Данная корреляция отражает необходимость применения стратегии АВС, предложенной Нацио-

нальной образовательной программой по диабету: диабетологи и больные СД должны уделять внимание не только контролю гликемии («А» – HbA1c) и артериального давления («В» – blood pressure), но и уровню липидов крови («С» – cholesterol) [54]. Основной причиной гипертриглицеридемии при СД является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилипидитическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в порталный кровоток и, в сочетании с гиперинсулинемией, повышению синтеза триглицеридов и ЛПОНП печенью. Кроме этого, у больных СД 2 типа при гипергликемии снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм триглицеридов и ЛПОНП, что усугубляет данное нарушение.

4. Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований показателей липидного обмена у лиц среднего возраста (от 32 лет до 61 года) Юж-



Рис. 11. Глюкоза у контрольной группы и группы с повышенным уровнем триглицеридов

ного и Центральных Федеральных округов России (Воронежская, Белгородская, Липецкая, Курская и Ростовская области) были выявлены следующие отличительные признаки:

– значительные метаболические нарушения липидного обмена у средней возрастной группы с преобладанием атерогенных фракций липидов, что может служить негативным показателем состояния здоровья у трудоспособного населения;

– в условиях отсутствия универсального маркера атерогенности липидов для ранней диагностики патологических изменений в организме, обоснованным является комплексное скрининговое определение фракций ЛПНП, триглицеридов, показателей глюкозы для выделения групп риска в отношении развития метаболических нарушений, приводящих к развитию атерогенного поражения сосудов. Целесообразность определения показателей инсулина, проведение глюкозотолерантного теста, С-пептида-определяется узкими специалистами с целью уточнения базового диагноза, а их результаты не всегда коррелируют с глубиной атерогенных изменений;

– результаты работы показывают, что отношение апоВ/апоА1 может использоваться как вспомогательный маркер для ранней оценки преобладания атерогенных фракций липидов, что позволяет выделять группы риска в отношении развития заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями;

– выявленное значительное превышение показателей атерогенных фракций липидов у мужчин средней возрастной категории в сравнении с женщинами, на этапе присоединения естественных менопаузальных изменений липидного обмена, определяет почти двукратное увеличение рисков развития сердечно-сосудистых поражений именно у мужчин в возрастной категории до 50 лет;

– выявленная корреляция уровня ТГ и повышение содержания глюкозы показывает необходимость постоянного мониторинга липидного профиля крови у пациентов с СД;

– скрининговое выявление показателей гипертриглицеридемии и/или дислипидемии, даже в отсутствии клинической картины соматической патологии, должно являться показанием для углубленного клинико-лабораторного обследования: исключения органических поражений паренхиматозных органов (прежде всего печени и желчевыводящих путей).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Заявленный вклад авторов

Миттова В. О. – написание текста; разработка дизайна исследования. Хороших А. О. – анализ научной литературы, оформление библиографии. Земченкова О. В. – подготовка и доработка исследовательской части текста. Рязанцев С. В. – проведение экспериментальных исследований, сбор и анализ данных. Маслов О. В. – развитие методологии, обработка данных. Корж Е. В. – интерпретация данных, итоговые выводы, подготовка литературного обзора. Рясная-Локинская Л. С. – написание клинической части обсуждения результатов, анализ научной литературы. Алабовский В. В. – научное руководство, концепция исследования.

Список литературы

1. Mc Namara K., Alzubaidi H., Jackson J. K. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integrated Pharmacy Research and Practice*. 2019; 8: 1–11. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S133088>
2. Fernández-Friera L., Peñalvo J. L., Fernández-Ortiz A., Ibañez B., López-Melgar B., Laclaustra M., Oliva B., Moco-roa A., Mendiguren J., Martínez de Vega V., García L., Molina J., Sánchez-González J., Guzmán G., Alonso-Farto J. C., Guallar E., Civeira F., Sillisen H., Pocock S., Ordovás J. M., Sanz G., Jiménez-Borreguero L. J., Fuster V. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation*. 2015;131: 2104–2113. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>
3. Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года. Указ Президента Российской Федерации от 06 июня 2019 г. No254. Москва, 2019.
4. Poznyak A., Orekhov A. N., Grechko A. V., Poggio P., Myasoedova V. A., Alfieri V. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5): 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
5. *Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза*. Российские рекомендации, VI пересмотр, М: 2017. 44 с.
6. Faintuch J., Faintuch S. *Obesity and Diabetes-Scientific Advances and Best Practice, 2nd Edition*.

Springer; 2020. 994 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-53370-0>

7. Комиссаренко И. А., Левченко С. В. *Метаболический синдром: междисциплинарная проблема – оптимальное решение*. М.: Прима-принт; 2019. 72 с.

8. Кузьмина-Крутецкая С. Р., Репина М. А. *Метаболический синдром у женщин: методические рекомендации*. Санкт-Петербург: Эко-Вектор; 2019. 72 с.

9. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D., Farpour-Lambert N., Pryke R., Toplak H., Widmer D., Yumuk V., Schutz Y. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obesity Facts*. 2019;12: 40–66. <https://doi.org/10.1159/000496183>

10. Anderson M. R., Geleris J., Anderson D. R., Zucker J., Nobel Y. R., Freedberg D., Small-Saunders J., Rajagopalan K. N., Greendyk R., Chae S. R., Nataraajan K., Roh D., Edwin E., Gallagher D., Podolanczuk A., Barr R. G., Ferrante A. W., Baldwin M. R. Body mass index and risk for intubation or death in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173: 82–90. <https://doi.org/10.7326/M20-3214>

11. Canoy D., Beral V., Balkwill A., Wright F. L., Kroll M. E., Reeves G. K., Green J., Cairns B. J. Age at menarche and risks of coronary heart and vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation*. 2015;131: 237–244. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.010070>

12. Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection – from underweight to obesity. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24: 248. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.013>

13. Targher G., Mantovani A., Wang X. B., Yan H. D., Sun Q. F., Pan K. H., et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes & Metabolism*. 2020;46: 335–337. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.001>

14. Sabatine M. S., Giugliano R. P., Keech A. C., et al., Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376: 1713–1722. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615664>

15. Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M., et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379: 2097–2107. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174>

16. Summerhill V. I., Grechko A. V., Yet S. F., Sobenin I. A., Orekhov A. N. The atherogenic role of circulating modified lipids in atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20: 3561. <https://doi.org/10.3390/ijms20143561>

17. Berneis K. K., Krauss R. M. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *Journal*

of Lipid Research. 2002;43: 1363–1379. <https://doi.org/10.1194/jlr.R200004-JLR200>

18. Maguire E. M., Pearce S. W. A., Xiao Q. Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology*. 2019;112: 54–71. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.08.002>

19. Ference B. A., Ginsberg H. N., Graham I., Ray K. K., Packard C. J., Bruckert E., Hegele R. A., Krauss R. M., Raal F. J., Schunkert H., Watts G. F., Borén J., Fazio S., Horton J. D., Masana L., Nicholls S. J., Nordestgaard B. G., van de Sluis B., Taskinen M. R., Tokgozoglu L., Landmesser U., Laufs U., Wiklund O., Stock J. K., Chapman M. J., Catapano A. L. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32): 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>

20. Borén J., Chapman M. J., Krauss R. M., Packard C. J., Bentzon J. F., Binder C. J., Daemen M. J., Demer L. L., Hegele R. A., Nicholls S. J., Nordestgaard B. G., Watts G. F., Bruckert E., Fazio S., Ference B. A., Graham I., Horton J. D., Landmesser U., Laufs U., Masana L., Pasterkamp G., Raal F. J., Ray K. K., Schunkert H., Taskinen M. R., van de Sluis B., Wiklund O., Tokgozoglu L., Catapano A. L., Ginsberg H. N. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2020;41(24): 2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>

21. Stock J. Triglycerides and cardiovascular risk: Apolipoprotein B holds the key. *Atherosclerosis*. 2019;284: 221–222. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.004>

22. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364: 937–952. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17018-9)

23. Walldius G., Jungner I., Holme I., Aastveit A. H., Kolar W., Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358: 2026–2033. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)07098-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)07098-2)

24. Walldius G., Jungner I., Aastveit A. H., Holme I., Furberg C. D., Sniderman A. D. The apoB/apo A-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk.

- Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2004;42: 1355–1363. <https://doi.org/10.1515/cclm.2004.254>
25. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочкова А. Е., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. *Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии?* М.: Прима Принт; 2017. 96 с.
26. HSE/ICGP Healthy weight management guidelines before, during & after pregnancy, 2013. Режим доступа: <https://www.icgp.ie/go/library/catalogue/item/73ACFC19-4195-4F57-91E5F973ED955D72>
27. Xie J., Zu Y., Alkhatib A., Pham T. T., Gill F., Jang A., Radosta S., Chaaya G., Myers L., Zifodya J. S., Bojanowski C. M., Marrouche N. F., Mauvais-Jarvis F., Denson J. L. Metabolic syndrome and COVID-19 mortality among adult black patients in New Orleans. *Diabetes Care*. 2021;44(1): 188–193. <https://doi.org/10.2337/dc20-1714>
28. Zheng K. I., Gao F., Wang X. B., Sun Q. F., Pan KH, Wang T. Y., Ma H. L., Chen Y. P., Liu W. Y., George J., Zheng M. H. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2020;108: 154244. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154244>
29. Cho S. M. J., Lee, H. J., Shim, J. S., Song B. M., Kim H. C. Associations between age and dyslipidemia are differed by education level: The Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) cohort. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19, 12. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-1189-y>
30. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Annals of Epidemiology*. 2009;19(10): 711–17. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.05.005>
31. Dallmeier D., Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA₂) and lipoprotein(a) (Lp(a)). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;28(3): 281–94. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.01.003>
32. Метельская В. А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8): 65–72. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-65-73>
33. Riesen W. F. Lipid metabolism. In: Thomas L, (ed.) *Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results*. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 171–173. <https://doi.org/10.1515/cclm.1999.37.7.771>
34. Koditschek L. K., Umbreit W. W. Alpha-glycerophosphate oxidase in streptococcus faecium F 24. *Journal of Bacteriology*. 1969;98: 1063–1068. <https://doi.org/10.1128/jb.98.3.1063-1068.1969>
35. Young D. S. Effects of drugs on clinical laboratory tests. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1997;34: 579–581. <https://doi.org/10.1177/000456329703400601>
36. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972,18; 499–502. <https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499>
37. Stein E. A. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: Tietz N. W. (ed.) *Fundamentals of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1987:454–456.
38. Riesen W. F. Lipid metabolism. In: Thomas L, (ed.) *Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results*. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 172–173. <https://doi.org/10.1515/cclm.1999.37.7.771>
39. Bhatnagar D., Durrington P. N. Measurement and clinical significance of apolipoproteins A-1 and B. In: Rifai N., Warnick G. R., Dominiczak M. H. (eds.) *Handbook of lipoprotein testing*. Washington: AACC Press; 1997: 177–198.
40. Schumann G., Bonora R., Ceriotti F., Clerc-Renaud P., Ferrero C. A., Féraud G., Franck P. F., Gella F. J., Hoelzel W., Jørgensen P. J., Kanno T., Kessne A., Klauker R., Kristiansen N., Lessinger J. M., Linsinger T. P., Misaki H., Panteghini M., Pauwels J., Schimmel H. G., Vialle A., Weidemann G., Siekmann L. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. Part 4. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine aminotransferase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2002;40: 718–24. <https://doi.org/10.1515/cclm.2002.124>
41. Shaw M., Stromme H., London L., Theodorsen L. International Federation of Clinical Chemistry, (IFCC), Scientific Committee, Analytical Section. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 4 IFCC method for γ -glutamyltransferase. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*. 1983;21(10): 633–646.
42. Czok R., Barthelmai W. Enzymatische Bestimmungen der Glucose in Blut, Liquor und Harn. *Klinische Wochenschrift*. 1962;40: 585–589. <https://doi.org/10.1007/BF01478633>
43. Liting P., Guoping L., Zhenyue C. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol. Predictive value for CHD severity and prognostic utility in CHD patients. *Herz*. 2015;40(1): 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4147-5>
44. Pan L., Lu G., Chen Z. Combined use of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol before routine clinical

lipid measurement in predicting coronary heart disease. *Coronary Artery Disease*. 2014;25(5): 433–438. <https://doi.org/10.1097/mca.000000000000100>

45. Andersson C., Lyass A., Vasan R. S., Massaro J. M., D'Agostino R. B., Sr., Robins S. J. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham heart study. *American Heart Journal*. 2014;168: 878–883. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.08.007>

46. Miller M., Cannon C., Murphy S., Qin J., Ray K., Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51: 724–730. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.038>

47. Nurtazina A., Kozhakhmetova D., Dautov D., Shakhanova A., Chattu V. K. Apolipoprotein B/A1 ratio as a diagnostic alternative to triglycerides and HDL-Cholesterol for the prediction of metabolic syndrome among hypertensives in Kazakhstan. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8): 510. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080510>

48. Renee Ruhaak L., van der Laarse A., Cobbaert C. M. Apolipoprotein profiling as a personalized approach to the diagnosis and treatment of dyslipidaemia. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2019;56: 338–356. <https://doi.org/10.1177/0004563219827620>

49. Древаль А. В. *Репродуктивная эндокринология*. М.: ГЭОЭТАР-Медиа; 2020. 240с.

50. Maas A. H., Appelman Y. E. Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Heart Journal*. 2010;18(12): 598–602. <https://doi.org/10.1007/s12471-010-0841-y>

51. Anty R., Iannelli A., Patouraux S., Bonnafous S., Lavallard V. J., Senni-Buratti M., Amor I. B., Staccini-Myx A., Saint-Paul M. C., Berthier F., Huot P. M., Le Marchand-Brustel Y., Gugenheim J., Gual P., Tran A. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;32: 1315–1322. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04480.x>

52. Neuschwander-Tetri B. A., Clark J. M., Bass N. M., Van Natta M. L., Unalp-Arida A., Tonascia J., Zein C. O., Brunt E. M., Kleiner D. E., McCullough A. J., Sanyal A. J., Diehl A. M., Lavine J. E., Chalasani N., Kowdley K. V. NASH Clinical Research Network: Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52: 913–924. <https://doi.org/10.1002/hep.23784>

53. Verma S., Jensen D., Hart J., Mohanty S. R. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver International*

al. 2013;33: 1398–1405. <https://doi.org/10.1111/liv.12226>

54. Siminerio, L. M., Albright, A., Fradkin, J., Galloway, J., McDivitt, J., Rodríguez, B., Tuncer, D., & Wong, F. The National Diabetes Education Program at 20 Years: Lessons Learned and Plans for the Future. *Diabetes Care*. 2018;41(2), 209–218. <https://doi.org/10.2337/dc17-0976>

Информация об авторах

Миттова Валентина Олеговна, к. б. н., доцент кафедры биохимии Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: vmittova@mail.ru. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9844-8684>.

Хороших Анна Олеговна, студентка лечебного факультета Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: anna.horoshih@gmail.com. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9953-2653>.

Земченкова Ольга Владимировна, к. б. н., ассистент кафедры биохимии Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: zov-bio@mail.ru. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1996-9500>.

Рязанцев Сергей Вячеславович, к. б. н., ассистент кафедры биохимии Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: ryazantsev77@gmail.com. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0839-103X>.

Маслов Олег Владимирович, к. б. н., доцент кафедры биохимии Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: maslov-oleg1205@mail.ru. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9476-2695>.

Корж Елена Викторовна, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: elenakorzh2012@mail.ru. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1788-2818>.

Рясная-Локинская Лилия Сергеевна, аспирант кафедры госпитальной терапии и эндокринологии,

врач-ординатор Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: lokinskaya@rambler.ru. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5179-7086>.

Алабовский Владимир Владимирович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой биохимии Воронежского

государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: v.alabovsky@yandex.u. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6306-5149>.

Поступила в редакцию 07.04.2021; одобрена после рецензирования 21.04.2021; принята к публикации 15.05.2021; опубликована онлайн 25.06.2021.