

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЫЖИВАЕМОСТИ ЖЕНЩИН ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С УРОВНЕМ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

С.А.Уразгильдеева^{1,2}, А.А.Темиров², М.К.Корнюшина², В.С.Гуревич^{1,2}

¹ Научно-клинический и образовательный Центр «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета

² Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова» ФМБА России г. Санкт-Петербург, Россия

*Цель исследования заключалась в оценке взаимоотношения между содержанием в крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и выживанием женщин высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. **Материал и методы.** Простое когортное неинтервенционное наблюдение проведено у 135 женщин в постменопаузе с ишемической болезнью сердца. В среднем продолжительность наблюдения составила 7,5 лет. Выживаемость больных анализировалась методом Каплана–Мейера, сравнение выживаемости проводилось с использованием лог-рангового критерия и критерия Кокс–Мантела. **Результаты.** За время наблюдения умерли 29 больных (12 человек – острая коронарная смерть, 6 – инфаркт миокарда, 3 – инсульт, 2 – от прогрессирующей сердечной недостаточности, онкологические заболевания – 4 случая, острая пневмония и желудочно-кишечное кровотечение – по одному случаю). Выживаемость пациенток прямо зависела от возраста и уровня ХС ЛПВП на период начала наблюдения. Среди умерших женщин достоверно чаще, чем среди выживших, встречались случаи пониженного содержания ХС ЛПВП (41,4% против 32,7%), в среднем уровень ХС ЛПВП составил соответственно – $1,19 \pm 0,29$ ммоль/л против $1,36 \pm 0,29$ ммоль/л. Анализ выживаемости с помощью построения кривых Каплана–Мейера выявил существенное различие между женщинами с нормальным и низким уровнем ХС ЛПВП (Кох–Мантел критерия: $p = 0,00022$; log-rank test: $p = 0,00032$). **Заключение.** Низкий уровень ХС ЛПВП можно рассматривать как независимый фактор увеличения смертности у женщин в постменопаузе с очень высоким общим сердечно-сосудистым риском.*

Ключевые слова: женщины, постменопауза, коронарная болезнь сердца, дислипидемия, холестерин липопротеинов высокой плотности, сердечно-сосудистый риск, выживаемость.

Relationship survival women high and very high cardio-vascular risk in postmenopausal women with cholesterol levels and high-density lipoprotein

S.A. Urazgildeeva^{1,2}, A.A. Temirov², M.K. Korniyushina², V.S. Gurevich^{1,2}

¹ Scientific Clinical and Educational Center «Cardiology», St. Petersburg State University

² Center of atherosclerosis and lipid disorders «Clinical Hospital № 122 named after L.G.Sokolova» FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

*The purpose of the study was to assess the relationship between blood levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and the survival of women's high and very high cardiovascular risk. **Material and methods.** Simple non-interventional cohort surveillance was conducted in 135 postmenopausal women with coronary heart disease. The average duration of follow-up was 7.5 years. Survival of patients was analyzed using the Kaplan Meier survival comparison was performed using the log-rank test = test and Mantel – Cox. **Results.** During the observation period 29 patients died (12 people – acute coronary death, 6 – myocardial infarction, 3 – stroke, 2 – from progressive heart failure, cancer – 4 cases, acute pneumonia and gastro intestinal bleeding = – on one occasion). Survival of patients was directly related to the age and level of HDL-C for the beginning of observation. Among the dead were significantly more women than among survivors, there were cases of low HDL-C content (41.4% vs. 32.7%), the average HDL cholesterol level was respectively – $1,19 \pm 0,29$ mmol/l vs $1,36 \pm 0,29$ mmol/l. Survival analysis by constructing Kaplan-Meier curves showed a significant difference between women with normal and low HDL cholesterol (Kox-Mantel criteria: $p = 0,00022$; log-rank test: $p = 0,00032$). **Conclusion.** Low HDL-C may be considered as an independent factor increasing mortality in postmenopausal women with a very high total cardiovascular = vascular risk.*

Key words: women, postmenopause, coronary heart disease, dyslipidemia, high density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk, and survival.

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Уразгильдеева Сорейя Асафовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-клинического и образовательного Центра «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета, консультант Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова» ФМБА России, тел/факс: 8-812-559-97-59, e-mail: sau2002@yandex.ru

Темиров Александр Аркадьевич, к.м.н., консультант Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова» ФМБА России, тел/факс: 8-812-559-97-59, e-mail: temiroff2005@yandex.ru

Корнюшина Марианна Карловна, к.м.н., консультант Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова» ФМБА России, тел/факс: 8-812-559-97-59, e-mail: ater@med122.com

В последние десятилетия увеличение продолжительности жизни в большинстве развитых стран сопровождается ростом числа кардиологических пациентов старших возрастных групп. При этом категорию особого риска составляют женщины постменопаузального возраста. Известно, что коронарная болезнь сердца (КБС) у женщин развивается примерно на 10 лет позже, чем у мужчин, и в возрасте старше 55 лет частота заболевания не отличается от таковой у мужчин [1]. В то же время, по данным статистики ВОЗ, среди всех причин смертей у европейских женщин на долю смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССС) приходится 57%, в то время как у мужчин этот показатель составляет лишь 43,8% [2]. У женщин в постменопаузе, помимо КБС и атеросклероза других локализаций, часто выявляется целый спектр патологий, обусловленных метаболическими нарушениями: ожирение, сахарный диабет, дислипидемии и др., характерной особенностью которых является пониженное содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Вместе с тем, в повседневной клинической практике, к сожалению, не всегда уделяется должное внимание оценке уровня ХС ЛПВП, даже у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

В настоящем проспективном обсервационном когортном исследовании сделана попытка оценить прогностическую значимость уровня ХС ЛПВП у женщин в постменопаузальном периоде с КБС, а также с сахарным диабетом и гипертонической болезнью, представляющих группу высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 135 женщин в возрасте от 57 до 78 лет. Средний возраст составил 67 лет. Все женщины находились в периоде постменопаузы длительностью от 2 до 29 лет. Принадлежность к категории высокого и очень высокого риска определяли в соответствии с рекомендациями ВНОК «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», V пересмотра, 2012 г. [3]. При включении в исследование у больных было выполнено клиническое обследование, включавшее в се-

бя сбор анамнеза, антропометрические измерения, регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях и биохимический анализ крови. Были получены данные о липидном спектре, уровне глюкозы натощак, креатинина, билирубина и активности трансаминаз. Период наблюдения составил 7,5 лет. Каждые 6 месяцев осуществлялся визит, в процессе которого проводился сбор информации о больных и врачебный осмотр. При необходимости выполнялась коррекция медикаментозной терапии для достижения оптимальных уровней артериального давления, уровня глюкозы и липидных параметров крови. **Статистическую обработку результатов** проводили с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики с использованием стандартных пакетов программ (Statistica, v.7.0., Micro Cal Origin, v.2.8).

Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и средней ошибки среднего значения. Для изучения достоверности различий двух независимых выборок применялись методы параметрической статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента, а также непараметрические методы с использованием критерия Вальда. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Выживаемость больных анализировалась методом Каплана–Майера с построением кривых дожития. Сравнение выживаемости проводилось с использованием лог-рангового критерия и критерия Кокс–Мантела.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика и данные обследования больных на период включения в исследование представлены в *таблицах 1 и 2*. Как видно из представленных данных, большинство обследованных женщин страдали КБС, проявляющейся стенокардией напряжения II–III ФК, 2/3 больных перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Практически у всех была диагностирована гипертоническая болезнь, 13,5% женщин перенесли в прошлом нарушение мозгового кровообращения. 44,4% — страдали сахарным диабетом 2 типа. У 12 пациентов отмечены проявления облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Наслед-

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуревич Виктор Савельевич, д.м.н., профессор Научно-клинического и образовательного Центра «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова» ФМБА России, тел/факс: 8-812-559-97-59, e-mail: ater@med122.com

Таблица 1

Клиническая характеристика выживших и умерших женщин высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, включенных в проспективное обсервационное исследование

	Всего (n = 135)	Выжившие (n = 101)	Умершие (n = 29)	Достоверность различия между подгруппами
Возраст, лет*	67,32 ± 0,56	65,42 ± 0,60	69,44 ± 0,99	0,00161
Наследственная отягощенность по ИБС, абс. (%)	43 (31,9)	33 (32,7)	9 (31,0)	нд ²
Курение, абс. (%)	17 (12,6)	11 (10,9)	5 (17,2)	нд ²
Гипо α-холестеринемия, абс. (%)	46 (34,1)	33 (32,7)	12 (41,4)	0,0042
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	133 (98,5)	100 (99,0)	28 (96,6)	нд ²
Ожирение, абс. (%)	18 (13,3)	14 (13,9)	4 (10,3)	нд ²
Масса тела > 25,0 кг/м ² , абс. (%)	118 (87,4)	89 (88,1)	26 (89,6)	нд ²
ИМТ, кг/м ² *	29,14 ± 0,26	28,62 ± 0,40	29,99 ± 0,23	нд ¹
Сахарный диабет, абс. (%)	60 (44,4)	47 (46,5)	12 (41,4)	нд ²
Стенокардия напряжения II–III ФК, абс. (%)	108 (80,0)	84 (83,2)	23 (79,3)	нд ²
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	87 (64,4)	64 (63,4)	21 (72,40)	нд ²
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	17 (13,5)	4 (4,6)	13 (19,1)	0,0012
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, абс. (%)	12 (8,9)	7 (6,9)	5 (17,2)	0,000072

Примечание. * – данные представлены в виде $M \pm m$. 1 – достоверность различия между подгруппами определялась по критерию Стьюдента; 2 – достоверность различия между подгруппами определялась по критерию Вальда; нд – различия между подгруппами недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 2

Данные липидного спектра выживших и умерших женщин высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска на момент включения в проспективное обсервационное исследование

	Выжившие (n = 101)	Умершие (n = 29)	p
Общий ХС, ммоль/л	6,53 ± 1,27	6,59 ± 1,59	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,36 ± 0,34	1,19 ± 0,29	0,011
ТГ, ммоль/л	2,19 ± 1,15	2,16 ± 0,96	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,19 ± 1,18	4,29 ± 1,36	нд

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различия между подгруппами по критерию Стьюдента. нд – отсутствие достоверных различий между группами ($p > 0,05$).

ственная отягощенность по ИБС была выявлена у трети больных, 17 женщин (12,6%) курили на момент включения в исследование или ранее.

За время наблюдения умерли 29 больных, в 5 случаях был потерян контакт с больными, в основном, по причине смена места жительства. Среди причин смерти больных преобладали кардиологические: у 12 больных зарегистрирована острая коронарная смерть, у 6 больных были документированы случаи инфаркта миокарда. Трое больных умерли в результате развития ОНМК, двое – от прогрессирующей сердечной недостаточности. Другими причинами смерти явились: онкологические заболевания (в 4 случаях), острая пневмония и

желудочно-кишечное кровотечение (по одному случаю). Достоверные различия между подгруппами выживших и умерших (таблица 1) были зарегистрированы по возрасту начала наблюдения: раньше умирали женщины, включенные в исследование в более пожилом возрасте. Среди умерших чаще в анамнезе было ОНМК и облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, случаи гипоальфахолестеринемии. При анализе показателей липидного спектра (таблица 2) было выявлено, что группы выживших и умерших больных различались только по уровню ХС ЛПВП. Этот показатель был достоверно ниже у умерших больных, по сравнению с таковым у выживших.

Для изучения выживаемости больных использовался метод Каплана–Майра с построением кривых дожития. Были проанализированы кривые дожития включенных в исследование больных в зависимости от различных факторов: возраста, уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, сахарного диабета, курения, наследственной отягощенности по КБС, наличия в анамнезе инфаркта миокарда. При этом оказалось, что выживаемость больных прямо зависела от двух параметров: возраста и уровня ХС ЛПВП на период начала наблюдения. Возрастные особенности состояли в том, что раньше умирали женщины старшего возраста, то есть те, возраст которых на момент включения в исследование превышал 70 лет. Различия между подгруппами больных до 70 лет и старше по кривым дожития являются достоверными по критерию Кокс–Мантела ($p = 0,00834$) и лог-ранговому тесту ($p = 0,01032$). Для уровня ХС ЛПВП наблюдалась обратная зависимость: выживаемость больных с гипоальфахолестеринемией была достоверно меньше, чем у больных с нормальным уровнем ХС ЛПВП. Больные были разделены на две группы в зависимости от исходного уровня ХС ЛПВП. В первую группу вошли пациентки со значением ХС ЛПВП 1,0 ммоль/л и более, во вторую – с уровнем

ХС ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л. Достоверные различия между подгруппами больных с нормальным содержанием ХС ЛПВП и гипоальфахолестеринемией были получены по тесту Кокс–Мантела ($p = 0,00018$) и по лог-ранговому критерию ($p = 0,00032$). В связи с существенным вкладом в смертность больных фактора возраста, больные были стандартизованы по этому показателю. После этого кривые выживаемости больных с различным уровнем ХС ЛПВП приняли тот вид, который представлен на *рисунке 1*. При этом сохранялось достоверное различие между группами ($p = 0,00022$ по критерию Кокс–Мантела, $p = 0,00032$ по лог-ранговому тесту).

ОБСУЖДЕНИЕ

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – плазменные белково-липидные комплексы, содержащие в качестве белковой составляющей апопротеины группы А, занимают особое положение среди других липопротеинов не только по своим химико-физическим свойствам, но и по функциональным особенностям [4]. Этот класс липопротеинов обладает антиатерогенными свойствами, что было доказано как в ряде экспериментальных работ, так и результатами многочисленных клинических и попу-

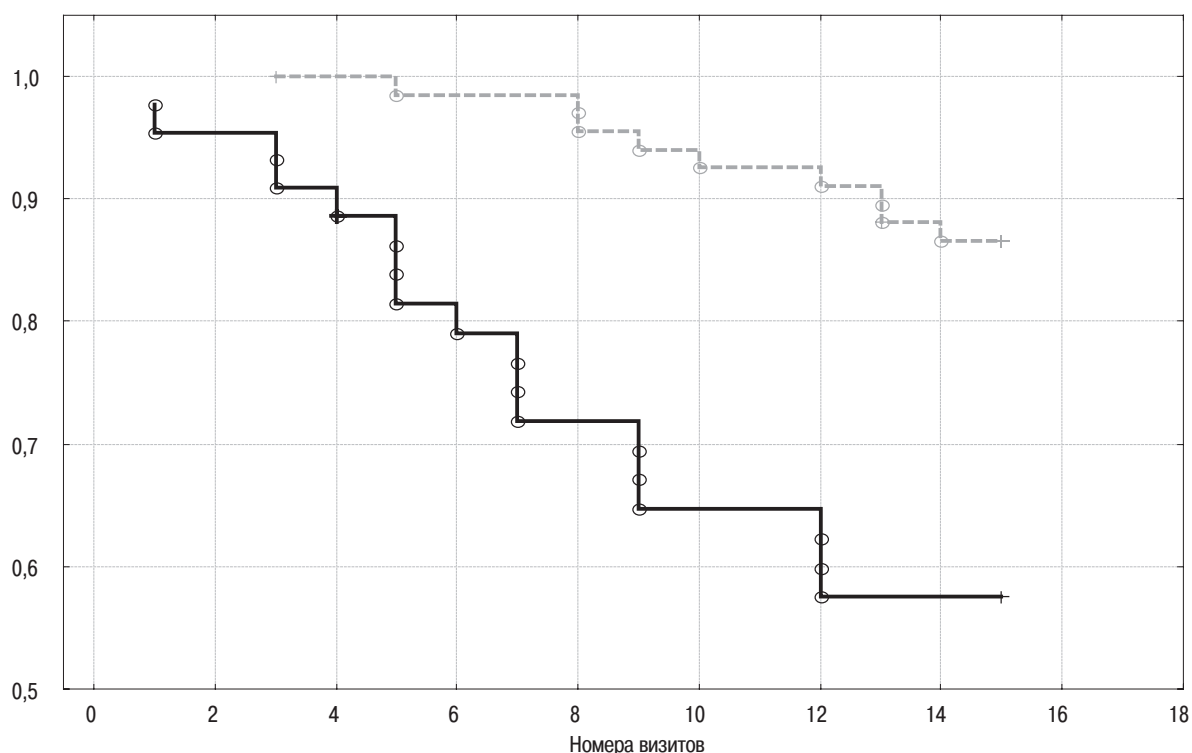


Рисунок 1. Кривые дожития (Каплана–Майера) женщин с ИБС в зависимости от уровня ХС ЛПВП в начале наблюдения, стандартизованные по возрасту. Достоверность различия между подгруппами больных с нормальным содержанием ХС ЛПВП (пунктирная линия) и с гипоальфахолестеринемией (сплошная линия) по тесту Кокс–Мантела: $F = 3,962$; $p = 0,00022$, по лог-ранговому критерию: Test stat. 3,600; $p = 0,00032$. По горизонтальной оси – номера визитов (1/6 мес), по вертикальной оси – относительная частота выживаемости.

ляционных наблюдений [5, 6]. Известно, что факторы риска, часто имеющиеся у женщин в постменопаузальном периоде, ассоциированы со сниженным уровнем ХС ЛПВП. К ним относятся ожирение, повышенный уровень триглицеридов, нарушенная толерантность к глюкозе, курение, избыток прогестерона, малоподвижный образ жизни, повышенное потребление простых углеводов. Антиатерогенный эффект ЛПВП обеспечивается в соответствии с теорией «обратного транспорта ХС» тем, что циркулирующие в крови ЛПВП захватывают из мембран клеток периферических тканей избыток ХС и транспортируют его в печень для окисления в желчные кислоты. Кроме того, ЛПВП обладают антитромбогенными свойствами, активируют фибринолиз, тормозят пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиоцитов, миграцию моноцитов из кровотока в интиму, активируют синтез NO эндотелием артерий [7]. ЛПВП также влияют на воспаление в сосудистой стенке, угнетая активацию макрофагов и синтез молекул адгезии [8]. Все эти свойства ЛПВП также обеспечивают их антиатерогенное действие. Одним из наиболее важных эффектов ЛПВП, оказывающих влияние на патогенез атеросклероза, являются их антиоксидантные свойства [9]. У различных категорий больных, особенно у пациентов с дислипидемиями, ожирением, сахарным диабетом, синтезируются функционально недостаточно активные ЛПВП, не выполняющие в должной мере своей антиатерогенной роли [10]. Эта точка зрения подтверждается серьезным исследованием В. Hanskel et al., показавшим значительное угнетение антиоксидантной функции ЛПВП у больных с метаболическим синдромом [11]. Именно оксидативный стресс, наряду с инсулинорезистентностью, рассматривают в частности в качестве одного из ведущих патогенетических механизмов развития метаболического синдрома и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений [12, 13]. По нашему мнению, несмотря на то, что в настоящее время в осуществлении вазопротективного эффекта ЛПВП большое значение придается не столько их количественным характеристикам, сколько функциональной активности, не исключено, что, по крайней мере, для реализации антиоксидантного потенциала уровень ЛПВП должен быть не ниже нормальных значений [14]. Неоднократно продемонстрировано, что уровень ЛПВП у больных с КБС и другими клиническими проявлениями атеросклероза ниже, чем в среднем в популяции. Наличие гипоальфахолестеринемии (то есть содержание ХС ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л)

относят к одному из наиболее значимых независимых факторов риска атеросклероза [3]. Результаты исследования Alsheikh-Ali A.A. et al., основанные на анализе более 44 тысяч электронных историй болезни в крупном амбулаторном центре показали, что у 66% пациентов с ИБС или ее эквивалентами отмечен пониженный уровень ХС ЛПВП, независимо от того, как эффективно контролировался уровень ХС ЛПВП. При этом гипоальфахолестеринемия чаще регистрировалась у женщин, и среди этих больных выявлена высокая частота сахарного диабета и гипертонической болезни. В нашем исследовании только у трети всех пациенток выявлен пониженный уровень ХС ЛПВП, в то же время среди женщин, умерших за время наблюдения, гипоальфахолестеринемия встречалась значительно чаще — в 41,4% случаев [15].

Результаты проведенного нами проспективного исследования показали, что у женщин с КБС и сахарным диабетом низкий уровень ХС ЛПВП является значимым фактором, влияющим на выживаемость. В течение 7,5 лет наблюдения чаще умирали женщины с исходно пониженным уровнем ХС ЛПВП. Полученные нами данные подтверждают высокую значимость уровня ХС ЛПВП для течения и прогноза заболевания. Наличие гипоальфахолестеринемии необходимо учитывать, планируя мероприятия по первичной и вторичной профилактике атеросклероза и в полной мере использовать методы медикаментозного и немедикаментозного воздействия, направленные на повышение содержания ЛПВП, особенно у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

ВЫВОДЫ

Выживаемость женщин очень высокого сердечно-сосудистого риска зависит от уровня ХС ЛПВП: при нормальных значениях этого показателя выживаемость достоверно выше, чем у больных с гипоальфахолестеринемией. Низкий уровень ХС ЛПВП у женщин является значимым фактором, влияющим на выживаемость, и может служить предиктором неблагоприятного течения КБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marrugat J., Sala J., Aboal J. Epidemiology of Cardiovascular Disease in Women. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006; 59(3): 264–74.
2. World Health Organization. WHO Global Infobase Available from: <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx>
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. (V пересмотр). Атеросклероз и дислипидемии, 2012; 4.

4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. С.-Петербург: Питер, 1999. 505.
5. Rubin E.M., Krauss R.M., Spangler E.A. et al. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein A-I. *Nature*. 1991; 353(6341): 265–72.
6. Климов А.Н., Петрова-Маслакова Л.Г. Взаимодействие липопротеидов высокой плотности и их подфракций с интимой аорты человека, пораженной атеросклерозом. *Вопр. мед. химии*. 1982; 28(2): 122–5.
7. Климов А.Н. Антиатерогенная функция липопротеинов высокой плотности. Атеросклероз, проблемы патогенеза и терапии. П/ред. Климова А.Н., Шляхто Е.В. С.-Петербург: Мед. литература, 2006; 34–53.
8. Murphy A.J., Mukhamedova N., Stizaker R.A. et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (11): 2071–7.
9. Klimov A.N., Gurevich V.S., Nikiforovf A.A. et al. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo. *Atherosclerosis*. 1993; 100(1): 13–8.
10. Kontush A., Chapman M.J. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacological Reviews*. 2006; 58(3): 342–74.
11. Hansel B., Giral Ph., Nobecourt E. et al. Metabolic Syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J. Clin. Endocrin. Metabolism*. 2004; 89(10): 4963–71.
12. Grattagliano I., Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 19(8): 491–504.
13. Hooperbrugge N., Zillikens M.C., Jansen H. et al. Estrogen replacement decreases the level of antibodies against oxidized low-density lipoprotein in postmenopausal women with coronary heart disease. *Metabolism*. 1998; 47(6): 675–80.
14. Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Бутхашвили М.И., Васина Л.В. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; 4: 54–62.
15. Alsheikh-Ali A.A., Lin J.I., Abourjalli P. et al. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2007; 100(10): 1499–501.
2. World Health Organization. WHO Global Infobase Available from: <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx>.
3. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. (V revision). *Atherosclerosis and dyslipidemia*, 2012; 4.
4. Klimov A.N., Nikulcheva N.G. Exchange of lipid and lipoprotein disorders and St. Petersburg: Peter, 1999; 505 p.
5. Rubin E.M., Krauss R.M., Spangler E.A. et al. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature*. 1991, 353(6341): 265–72 .
6. Klimov A.N. Petrova-Maslakova L.G. Interaction of high density lipoproteins and their subfractions with human aortic intima, atherosclerotic. *Problems of medical chemistry*. 1982; 28(2): 122–5.
7. Klimov A.N. Antiatherogenic function of high-density lipoprotein. *Atherosclerosis, problems of pathogenesis and therapy*. Ed Klimov A.N., Shlyakhto E.V. St. Petersburg. Med. literatura, 2006; 34–53.
8. Murphy A.J., Mukhamedova N., Stizaker R.A. et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008; 28 (11): 2071–7.
9. Klimov A.N., Gurevich V.S., Nikiforovf A.A. et al. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo. *Atherosclerosis*. 1993; 100(1): 13–8.
10. Kontush A., Chapman M.J. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacological Reviews*. 2006; 58(3): 342–74.
11. Hansel B., Giral Ph., Nobecourt E. et al. Metabolic Syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J. Clin. Endocrin. Metabolism*. 2004; 89(10): 4963–71.
12. Grattagliano I., Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 19(8): 491–504.
13. Hooperbrugge N., Zillikens M.C., Jansen H. et al. Estrogen replacement decreases the level of antibodies against oxidized low-density lipoprotein in postmenopausal women with coronary heart disease. *Metabolism*. 1998; 47(6): 675–80.
14. Gurevich V.S., Urazgildeeva S.A., Buthashvili M.I., Vasina L.V. The evolution of ideas about the pro-and anti-atherogenic properties of lipoprotein. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2012, 4: 54–62.
15. Alsheikh-Ali A.A., Lin J.I., Abourjalli P. et al. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2007; 100(10): 1499–501.

REFERENCES

1. Marrugat J., Sala J., Aboal J. Epidemiology of Cardiovascular Disease in Women. *Rev. Esp. Cardiol*. 2006; 59(3): 264–74.

Статья поступила 19.11.2013. Принята в печать 06.03.2014.