

Холестерин липопротеинов высокой плотности — друг или враг?

А.Ф. Мурзаханова^{1*}, В.Н. Ослопов¹, К.С. Сергиенко¹,
Е.В. Хазова¹, Ю.В. Ослопова²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет,
г. Казань, Россия

Реферат

В статье представлен обзор литературы по влиянию избытка и недостатка холестерина липопротеинов высокой плотности на профилактику и лечение сердечно-сосудистой патологии. Также описаны сведения о структуре, функции липопротеинов высокой плотности, их антиатерогенной роли и перспективе использования их различных подклассов в фармакотерапии дислипидемических состояний. Доказано, что пониженный уровень такого холестерина — предиктор сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время многие наблюдения подтверждают корреляцию между повышенным уровнем липопротеинов высокой плотности и смертностью от инфаркта миокарда и других острых сердечно-сосудистых состояний. В крупных исследованиях с использованием ингибиторов белка-переносчика сложного эфира холестерина и других препаратов удалось повысить уровень данного липопротеина, но это не снизило риск сердечно-сосудистых заболеваний, что в свою очередь подтверждает отсутствие положительных результатов от их использования как терапевтической мишени. Кроме того, установлено, что состав белка холестерина липопротеинов высокой плотности у здоровых и больных различается: у последних он становится «дисфункциональным», теряющим свои антиоксидантные и противовоспалительные свойства. Атеропротективная активность правильно функционирующего холестерина липопротеинов высокой плотности часто нарушается в клинических ситуациях, связанных с окислительным стрессом. В этих случаях он может претерпевать некоторые изменения, и даже если его количество находится в пределах нормы, его качество уже не то. Таким образом, необходим поиск лучшей терапевтической мишени, чем уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, так как в настоящее время данных клинических испытаний недостаточно, чтобы рекомендовать таргетную терапию липопротеинами высокой плотности.

Ключевые слова: холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, атеросклероз, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Мурзаханова А.Ф., Ослопов В.Н., Сергиенко К.С., Хазова Е.В., Ослопова Ю.В. Холестерин липопротеинов высокой плотности — друг или враг? *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):79–88. DOI: 10.17816/KMJ2022-79.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-79

High-density lipoprotein cholesterol — friend or enemy?

A.F. Murzakhanova^{1*}, V.N. Oslopov¹, K.S. Sergienko¹, E.V. Khazova¹, Yu.V. Oslopova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

The article provides a review of the literature on the effect of excess and deficiency of high-density lipoprotein cholesterol on the prevention and treatment of cardiovascular pathology. Information about high-density lipoproteins structure, function, antiatherogenic role and the prospect of using various high-density lipoproteins subclasses in the

*Для переписки: murzakhanova80@mail.ru
Поступила 06.04.2021; принята в печать 12.08.2021;
опубликована 15.02.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: murzakhanova80@mail.ru
Submitted 06.04.2021; accepted 12.08.2021;
published 15.02.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

pharmacotherapy of dyslipidemic conditions are also described. It is proven that a lowered level of such cholesterol is a predictor of cardiovascular disease. At the same time, many observations confirm the correlation between elevated high-density lipoprotein levels and mortality from myocardial infarction and other acute cardiovascular conditions. In large studies, the use of cholesterol ester transfer protein inhibitors and other drugs increased the level of high-density lipoprotein, but the unreduced risk of cardiovascular disease confirms the lack of positive results from the use as a therapeutic target. In addition, it was found that the composition of high-density lipoprotein cholesterol protein differs in healthy and diseased people: it becomes “dysfunctional”, losing its antioxidant and anti-inflammatory properties in diseased individuals. The atheroprotective activity of properly functioning high-density lipoprotein cholesterol is often impaired in clinical situations associated with oxidative stress. In these cases, high-density lipoproteins can have some changes, and even if the quantity is within the normal range, the quality is no longer the same. Thus, it is necessary to identify a better therapeutic target than high-density lipoprotein cholesterol levels, as there is currently insufficient clinical trial data to recommend targeted high-density lipoprotein therapy.

Keywords: cholesterol, high density lipoproteins, low density lipoproteins, atherosclerosis, myocardial infarction.

For citation: Murzakhanova AF, Oslopov VN, Sergienko KS, Khazova EV, Oslopova YuV. High-density lipoprotein cholesterol — friend or enemy? *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):79–88. DOI: 10.17816/KMJ2022-79.

Введение

Холестерин (ХС; др.-греч. *χολή* — жёлчь + *στερεός* — твёрдый), — органическое соединение, природный полициклический липофильный спирт. В крови он переносится липопротеинами — сложными белково-липидными комплексами, в составе которых могут быть фосфолипиды, свободные жирные кислоты, холестериды и нейтральные жиры.

Среди липопротеинов наиболее изучены липопротеины плазмы крови. По своим физическим свойствам они подразделяются на следующие фракции в зависимости от размера молекулы: липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины промежуточной плотности, липопротеины очень низкой плотности и хиломикроны [1].

Несмотря на многообразие показателей липидного обмена, клинические специалисты преимущественно акцентируют внимание на ЛПНП и ЛПВП, так как ЛПНП считают важными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в то время как ЛПВП хорошо известны в отношении их предполагаемой роли в обратном транспорте ХС и других атеропротективных функциях [2].

Структура и функции ЛПВП

ЛПВП образуют гетерогенный класс липопротеинов, различающихся по структуре, форме, размеру, плотности, метаболизму и свойствам. Они имеют высокий уровень белка относительно липидов, поэтому обладают максимальной среди липопротеинов плотностью, но при этом минимальным размером (8–11 нм в диаметре). В состав ЛПВП входят белок (до 55%), фосфолипиды (до 30%), ХС (около 10%) и триглицериды (5%).

Прототипная частица ЛПВП содержит 2–5 молекул аполипопротеина А-I (апоА-I) и приблизительно 100 молекул фосфатидилхолина или сфингомиелина. Кроме апоА-I, одним из основных белков ЛПВП является аполипопротеин А-II. Было высказано предположение, что эти аполипопротеины имеют различные метаболические свойства и, следовательно, могут иметь разный защитный потенциал [3]. Количественные изменения апоА-I и основных липидных составляющих ЛПВП (фосфатидилхолин, сфингомиелин, ХС и сложные эфиры ХС) вызывают значительную неоднородность ЛПВП по форме, плотности, размеру и заряду, что можно анализировать с помощью электронной микроскопии, ультрацентрифугирования, гель-фильтрации, электрофореза в полиакриламидном геле или спектроскопии ядерного магнитного резонанса и электрофореза в агарозном геле.

Неоднородность частиц ЛПВП определяется набором как белков, так и липидов в отдельной частице. Очень важно идентифицировать и охарактеризовать конкретные ЛПВП-частицы с точки зрения и белков, и липидов для выявления кардиозащитных свойств. Идентификацию проводят с помощью таких методов, как физическая изоляция, очистка, иммуноосаждение, химическое сшивание, совместное разделение и биоинформативные анализы. Определение того, какие белки и липиды локализуются в частицах ЛПВП, даст возможность использовать их в терапии для дальнейших исследований [4].

Чтобы облегчить применение ЛПВП в клинических исследованиях и для более понятного сообщения результатов было предложено их разделение на пять подклассов: очень маленькие, маленькие, средние, большие и очень большие ЛПВП [5].

ХС ЛПВП против ХС ЛПНП

Считают, что ХС ЛПНП «плохой», а ХС ЛПВП «хороший», но так ли это на самом деле?

ХС ЛПНП был определён как главный атерогенный липопротеин, и его центральную роль в развитии атеросклероза подтвердили многочисленные исследования [6–8]. И напротив, эпидемиологические, патологические и экспериментальные исследования продемонстрировали, что ХС ЛПВП участвует в снижении риска атеросклероза по множеству патофизиологических механизмов. Однако такую гипотезу усложняют гетерогенность и различная функциональность частиц ЛПВП в разного рода патофизиологических условиях [9].

Если роль ХС ЛПНП как фактора риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца убедительно доказана, то результаты исследований относительно триглицеридов и ХС ЛПВП весьма противоречивы [10].

Некоторые генетические данные подтверждают, что триглицериды влияют на риск развития ишемической болезни сердца, а причинно-следственная связь с ЛПВП остаётся менее изученной [11].

Общегеномные исследования показали, что множественные генетические локусы связаны с сывороточными уровнями ХС ЛПВП, но большинство этих локусов также сопряжено и с уровнями триглицеридов и ХС ЛПНП. Это значительно затрудняет оценку того, как связь уровней ХС ЛПВП с этими генами влияет на риск ССЗ [4].

Недостаток и избыток ЛПВП

Низкие уровни ХС ЛПВП в плазме крови связаны с повышенным риском развития ишемической болезни сердца. Частицы ЛПВП оказывают множество эффектов *in vitro* и *in vivo*, которые могут защищать артерии от различного рода воздействий и ускорять заживление повреждений. Несмотря на свои положительные функции, они ещё не нашли успешного применения в терапии. Одна из причин — сложность частиц ЛПВП, которые несут более 80 различных белков и более 200 видов липидов, а также несколько матричных рибонуклеиновых кислот (мРНК) и других потенциально биоактивных молекул. Эта физиологическая неоднородность дополнительно усиливается при воспалительных состояниях, увеличивающих риск ССЗ, сахарного диабета, хронических заболеваний почек и ревматических заболеваний [5].

На протяжении более четырёх десятилетий было признано, что повышенные уровни ХС ЛПВП в сыворотке крови связаны со сни-

жением риска ССЗ и их последствий. Многие проспективные обсервационные исследования, проведённые по всему миру, подтвердили обратную связь между ХС ЛПВП и сердечно-сосудистым риском у людей независимо от пола, расы или этнической принадлежности. Следовательно, предполагали, что в дальнейшем повышение уровня ХС ЛПВП посредством изменения образа жизни и фармакологического вмешательства снизит риск ССЗ. Исследования на животных подтверждают это предположение. Руководства по лечению липидов во всём мире способствовали признанию ХС ЛПВП в качестве терапевтической мишени, особенно для пациентов из группы высокого риска.

В ответ на множество вопросов и неточностей Национальная липидная ассоциация созвала группу экспертов для оценки текущего статуса ХС ЛПВП как терапевтической цели, рассмотрения состояния знаний о структуре, составе и функциях частиц ЛПВП и определения роли ЛПВП в предотвращении или содействии атеросклеротическому заболеванию. Группа пришла к выводу: хотя низкий уровень ХС ЛПВП определяет пациентов с повышенным риском, и многие исследования показывают, что ЛПВП могут играть различные антиатерогенные роли, ХС ЛПВП в настоящее время не служит терапевтической мишенью. Атерогенные липопротеины (ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП) должны оставаться первичной и вторичной мишенями терапии у пациентов из группы риска, как описано в установленных руководствах [4].

Национальная липидная ассоциация подчёркивает, что необходимо продолжить изучение клинического значения низкого уровня ХС ЛПВП. Также следует увеличить разработку новых лекарств, предназначенных для регулирования уровней в сыворотке крови и функциональности частиц ЛПВП. На основе огромного количества фундаментальных научных и клинических исследований подтверждена необходимость изучения терапевтического эффекта ЛПВП [4].

Кроме того, данные, полученные в дальнейших исследованиях, показали, что связь между ХС ЛПВП и смертностью не является линейной при всех концентрациях ХС ЛПВП. Так, согласно сведениям CANHEART, корреляция между ХС ЛПВП и смертностью имеет U-образную форму, причём как высокий, так и низкий уровни ХС ЛПВП связаны с повышенным риском смертности от всех причин [12].

В рандомизированном исследовании Менделя рассматривали связь плазменного ХС ЛПВП

и риска развития инфаркта миокарда. Выяснилось, что некоторые генетические механизмы, повышающие уровень ХС ЛПВП в плазме крови, не снижают риск развития инфаркта миокарда. Эти данные ставят под сомнение концепцию о снижении риска инфаркта миокарда при повышении уровня ХС ЛПВП в плазме [13]. Носители аллеля LIPG 396Ser (частота 2,6%) имели более высокий уровень ХС ЛПВП (0,14 ммоль/л и выше, $p=8 \times 10^{-13}$), чем аналогичные уровни других липидных и нелипидных факторов риска для инфаркта миокарда по сравнению с неносителями. Ожидалось, что эта разница в ХС ЛПВП снизит риск инфаркта миокарда на 13% (отношение шансов 0,87, 95% доверительный интервал 0,84–0,91). Однако вследствие генетической оценки исследователи отметили отсутствие связи аллеля 396Ser с риском развития инфаркта миокарда [14].

Недавнее исследование Boekholdt и соавт. показало, что повышение уровня ХС ЛПВП не было связано с более низкой вероятностью серьёзных ССЗ, независимо от установленных факторов риска. Однако авторы сообщили о связи между повышенным уровнем апоА-I и снижением риска основных сердечно-сосудистых событий [15]. Эта научная работа не предоставила доказательств в поддержку значительной пользы от повышения уровня ХС ЛПВП, независимо от эффекта снижения ХС не-ЛПВП. Таким образом, это поставило под сомнение гипотезу о том, что липид-модифицирующая терапия должна быть направлена на повышение уровня ХС ЛПВП.

С другой стороны, были разработки, показывающие связь повышения уровня апоА-I со снижением сердечно-сосудистого риска независимо установленных факторов риска, что подкрепляет обоснование использования апоА-I в качестве мишени для лечения атеросклероза [3]. В связи с вышесказанным можно сделать вывод, что более важно определение уровня не липопротеинов, а Апо-белков, входящих в их состав.

Исследования, связанные с ХС ЛПВП

Несмотря на значительные достижения в области сосудистой медицины, ССЗ остаются ведущей причиной смерти во всём мире [16]. Предполагали, что повышение уровня ЛПВП с помощью терапевтических средств станет главным решением данной проблемы. Тем не менее, вопреки ожиданиям, с помощью фармакологического повышения уровня ЛПВП пока не удалось снизить риск ССЗ [4].

В настоящее время благодаря общедоступности статинов и их широкому применению

цель снижения уровня ЛПНП выполнена. Однако достижение второй цели — повышения уровня ЛПВП — кажется более сложной задачей. Три основных вещества, на которых возлагали надежду в повышении уровня ЛПВП с целью снижения ССЗ и смертности, — ниацин, фибраты и недавно разработанные ингибиторы белка-переносчика сложного эфира ХС (СЕТР — от англ. cholesteryl ester transfer protein). Исследование HPS2-Thrive показало, что добавление ниацина в терапию, снижающую уровень ХС ЛПНП на основе статинов, значительно снизило риск серьёзных сосудистых заболеваний, но это увеличило частоту побочных эффектов: желудочно-кишечных осложнений, кровотечений, заболеваний опорно-двигательного аппарата, повышенной частоты сахарного диабета [17, 18].

Было показано, что фибраты последовательно снижают частоту некоторых ССЗ, но только у пациентов с высоким уровнем триглицеридов в сыворотке крови и низким уровнем ХС ЛПВП [19]. Фибраты, в отличие от ингибиторов СЕТР, повышали содержание ХС ЛПВП в основном за счёт стимуляции синтеза апоА-I [19]. В классе ингибиторов СЕТР были изучены три агента: анацетрапиб, дальцетрапиб и торцетрапиб. Два исследования перспективного торцетрапиба были прекращены преждевременно из-за нежелательных явлений в группах лечения, одно исследование с участием дальцетрапиба также было прекращено из-за отсутствия эффекта [20]. Большинство попыток уменьшить частоту ССЗ или смертность за счёт повышения уровня ХС ЛПВП с использованием этих трёх классов препаратов, помимо статинов, были пока безуспешны [21].

В США, Нидерландах, Канаде и Франции было проведено рандомизированное исследование по влиянию препарата CER-001 на атерому. Для оценки коронарного атеросклероза до начала лечения и после последней инфузии использовали внутрисосудистую ультрасонографию и количественную коронарную ангиографию. В исследовании участвовали 507 пациентов. Некоторые из них получали 6 еженедельных инфузий плацебо 3 мг/кг, 6 мг/кг, а оставшиеся — препарат CER-001 в дозе 12 мг/кг.

CER-001 представляет собой сконструированные имитирующие частицы липопротеинов пре-β-ЛПВП и состоит из рекомбинантных человеческих апоА-I и двух фосфолипидов. Ранее было показано, что это лекарственное средство быстро мобилизует большое количество ХС в фракцию ЛПВП после его внутривенного введения.

Результаты измерения общего объема атеромы (средние значения) составили 22,71; 23,13; 21,50 и 23,05 мм³ с плацебо и CER-001 3; 6 и 12 мг/кг соответственно. То есть не было выявлено существенного различия в эффектах препарата и плацебо [22].

Грегори и соавт. провели исследование с препаратом дальцетрапиб [23]. Данное лекарственное средство — ингибитор белка-переносчика сложного эфира ХС. Его применение приводит к повышению уровня ХС ЛПВП и, как предполагают, снижает частоту возникновения ССЗ. Дальцетрапиб в дозе 600 мг в день или плацебо случайным образом были назначены 15 871 пациенту с острым коронарным синдромом. Во время рандомизации средний уровень ХС ЛПВП составлял 42 мг/дл (1,1 ммоль/л), а средний уровень ХС ЛПНП — 76 мг/дл (2,0 ммоль/л). В ходе исследования уровень ХС ЛПВП увеличился с исходного уровня на 4–11% в группе плацебо и на 31–40% в группе дальцетрапиба. Дальцетрапиб оказывал минимальное влияние на уровень ХС ЛПНП.

Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 31 мес. По сравнению с плацебо дальцетрапиб не уменьшал риск повторного возникновения ССЗ и не оказал значительного влияния на здоровье человека или общую смертность. Таким образом, у пациентов, которые недавно перенесли острый коронарный синдром, дальцетрапиб повышал уровень ХС ЛПВП, но не снижал риск повторных сердечно-сосудистых событий [23].

В исследовании dal-OUTCOMES терапия дальцетрапибом привела к повышению уровня ХС ЛПВП, но это не способствовало уменьшению риска основных ССЗ [23]. В нескольких рандомизированных клинических испытаниях прямое введение миметиков ЛПВП повысило уровень ХС ЛПВП в плазме крови, но не замедлило прогрессирование атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. Таким образом, в настоящее время нет доказательств, полученных в рандомизированных исследованиях, которые бы подтверждали, что повышение уровня ХС ЛПВП в плазме крови способствует уменьшению риска ССЗ атеросклеротического генеза. Неизвестно, будет ли терапия, влияющая на функцию частиц ЛПВП, уменьшать риск ССЗ [24].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании препарата эвацетрапиб, который является ингибитором белка-переносчика эфиров ХС, участвовали 12 092 пациента, у которых было хотя бы одно из следующих состояний:

острый коронарный синдром в течение предыдущих 5–30 дней, цереброваскулярная атеросклеротическая болезнь, заболевание периферических артерий, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца. Пациенты были случайным образом распределены на приём эвацетрапиба в дозе 130 мг или соответствующего плацебо, вводимого ежедневно, в дополнение к стандартной медикаментозной терапии.

Первичной конечной точкой эффективности было появление ССЗ: инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Через 3 мес отмечено снижение среднего уровня ХС ЛПНП на 31,1% при приеме данного препарата против 6,0% увеличения с плацебо и на 133,2% увеличение среднего уровня ХС ЛПВП зарегистрировано при приеме препарата по сравнению с увеличением на 1,6% при приеме плацебо.

После 1363 из запланированных 1670 проявлений ССЗ совет по мониторингу безопасности рекомендовал досрочно прекратить испытание из-за недостаточной эффективности. В среднем после 26 мес приема эвацетрапиба или плацебо ССЗ наступили у 12,9% пациентов в группе эвацетрапиба и у 12,8% пациентов в группе плацебо (отношение рисков 1,01; 95% доверительный интервал 0,91–1,11; $p=0,91$). Хотя ингибитор белка-переносчика сложного эфира ХС эвацетрапиб оказывал благоприятное воздействие на установленные липидные биомаркеры, лечение эвацетрапибом не приводило к более низкой частоте ССЗ у пациентов с высоким риском ССЗ [25].

В дополнение к текущим испытаниям анацетрапиба и эвацетрапиба ведутся исследования с новыми агентами, в которых будут дополнительно исследовать эффект повышения ЛПВП: инфузии ЛПВП, миметики ЛПВП, новые ингибиторы СЕТР, агонисты X-рецепторов печени, агонисты фарнезоидных X-рецепторов, RVX-208 [4].

Пригодность ЛПВП в качестве терапевтической цели всё чаще подвергают сомнению. Это важная предпосылка для поиска биомаркеров, которые будут лучше отражать функциональность ЛПВП, чем уровни ХС ЛПВП или апоА-I в плазме крови, и смогут служить ориентиром как для разработки антиатерогенных препаратов, так и для клинического ведения пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [5].

Виды ХС ЛПВП

И ЛПНП, и ЛПВП неоднородны по своей при-

роде, включая различные субфракции в зависимости от метода выделения (≥ 7 подвидов ЛПНП и 10 подвидов ЛПВП) [2].

Система ЛПВП Liporprint может различать до 10 субфракций ЛПВП, ЛПВП1-ЛПВП10. Однако, согласно интерпретации системы ЛПВП Liporprint, эти 10 субфракций ЛПВП делятся на три подкласса семейства ЛПВП, выраженные так:

- 1) большой подкласс ЛПВП, включающий 1–3 субфракции;
- 2) промежуточный подкласс ЛПВП (4–7 субфракций);
- 3) малый подкласс ЛПВП (субфракции 8–10).

Субпопуляции частиц ЛПВП содержат абсолютно разное количество свободного ХС и молекул холестерина эстера на частицу. Большие частицы содержат в несколько раз больше молекул ХС, чем маленькие частицы, действительно бедные ХС [4].

Основываясь на этой интерпретации, большой класс ЛПВП считают «защитником» артерий и действительно «хорошим» ХС ЛПВП в спектре липопротеинов ЛПВП [26]. Промежуточный класс ЛПВП также считают благоприятным видом, а уже малые ЛПВП составляют атерогенную часть этого семейства. Количественное определение малых ЛПВП может сыграть важную роль в выявлении пациентов, подверженных риску ССЗ [26].

В ряде исследований показано, что крупные частицы обладают менее высокой атеропротективной активностью, чем мелкие плотные ЛПВП, но есть и работы, в которых, напротив, продемонстрировали, что мелкие плотные ЛПВП даже могут проявлять проатерогенные свойства, увеличивая риск развития атеросклероза [27]. Было высказано предположение о том, что важную роль в детерминации атеропротективного действия ЛПВП в большей степени играет их функциональная активность, сопряжённая с особенностями спектра ЛПВП [28, 29].

В исследовании A. Garcia-Rios и соавт. подчёркнуто, что мелкие ЛПВП при определённых условиях могут терять кардиопротективные свойства и проявлять атерогенность [2]. Было показано, что у здоровых доноров они демонстрируют сильный атеропротективный эффект, включающий антиоксидантную и противовоспалительную активность, а в условиях атерогенной дислипидемии эти свойства отсутствуют [30]. В исследовании A. Pirillo и соавт. мелкие ЛПВП демонстрировали прямую связь с наличием и тяжестью атеросклеротическо-

го поражения, в то время как крупные ЛПВП имели обратную связь с наличием и степенью тяжести ишемической болезни сердца [31]. В данном исследовании на фоне терапии никотиновой кислотой происходило уменьшение количества подфракций мелких ЛПВП и повышение концентрации крупных подфракций ЛПВП. И напротив, в случае комбинированной терапии статинами и никотиновой кислотой наблюдалось увеличение содержания мелких ЛПВП и уменьшение промежуточных ЛПВП, обладающих максимальным антиатерогенным потенциалом [32].

Таким образом, среди подгрупп ЛПВП малые ЛПВП у здоровых людей обладают мощным атеропротективным действием, включая повышенный потенциал оттока ХС и более сильное антиоксидантное, а также противовоспалительное действие [30]. Однако в таких условиях, как атерогенная дислипидемия, свойства малых ЛПВП могут быть совершенно другими. В клиническом исследовании малые ЛПВП были связаны с наличием и тяжестью атеросклеротического поражения, в то время как большие ЛПВП отрицательно коррелировали с ишемической болезнью сердца, тяжестью и прогрессированием данной болезни [31].

Несмотря на наличие исследований, доказывающих атерогенный потенциал малых ЛПВП и антиатерогенный потенциал крупных ЛПВП, их авторы пришли к противоречивым выводам относительно эффективности подклассов ЛПВП, дифференцированных по размеру [33, 34]. Иногда связь сердечно-сосудистого риска с размером подклассов ЛПВП весьма противоречива: значимая связь с риском ССЗ была обнаружена как для малых ЛПВП в одних исследованиях [34], так и для средних ЛПВП [33, 35] или больших ЛПВП [33, 34] в других.

Дисфункциональные ЛПВП

Выражение «дисфункциональный ЛПВП» было предложено в литературе для описания ЛПВП, теряющих антиоксидантные и противовоспалительные свойства, то есть основные функции. Недавние наблюдения подтвердили, что атеропротективная активность правильно функционирующего ХС ЛПВП часто нарушается в клинических ситуациях, связанных с окислительным стрессом. Представленный обзор закладывает основу для нового подхода к пониманию того, как функциональные свойства ЛПВП помогают снизить риск ССЗ [3].

В некоторых клинических ситуациях возможен высокий уровень ХС ЛПВП. В этих случаях ХС ЛПВП может претерпевать некоторые

изменения, и даже если его количество находится в пределах нормы, его качество меняется [3].

Однако, несмотря на интерес многих практикующих врачей, пока неясно может ли концепция дисфункционального ЛПВП улучшить клиническую практику, поэтому очень важно определить, предоставляют ли показатели дисфункциональных ЛПВП клинически полезную информацию [4].

Дисфункции включают снижение активности или способности ЛПВП вызывать отток ХС из макрофагов и других клеток, подавлять окисление липидов в ЛПНП и клеточных мембранах, а также уменьшать высвобождение и экспрессию цитокинов маркеров активации клеточной поверхности макрофагами или дендритными клетками. В основе молекулярных изменений лежат три основных типа дисфункции ЛПВП [5]:

- 1) изменения состава белковой части (протеома);
- 2) посттрансляционные модификации белков;
- 3) изменения липидной части и других грузовых молекул.

Несмотря на то обстоятельство, что молекулярная основа дисфункциональных ЛПВП плохо изучена в обеих моделях (и на животных, и на людях), крайне важно разработать стандартизированные, высокопроизводительные тесты, которые могут оценить функцию ЛПВП и применяться в исследованиях на людях. Такие анализы — при применении в больших и разнообразных популяциях — должны определять, связаны ли новые показатели ЛПВП с потерей функции и представляет ли дисфункция клинически полезную информацию [4].

Заключение

Уже более 50 лет известен низкий уровень ХС ЛПВП как независимый маркер повышенного сердечно-сосудистого риска, но, несмотря на большой рост знаний о структуре, функции и метаболизме ЛПВП, его повышение было неэффективно для профилактики и лечения атеросклероза. В свете представленной информации можно сделать вывод, что существует необходимость в поиске лучшей терапевтической мишени, чем уровень ХС ЛПВП [5].

В настоящее время данных клинических испытаний недостаточно, чтобы рекомендовать таргетную терапию ЛПВП. Однако можно с уверенностью сказать, что всякое «чересчур» никогда не приводит к положительным результатам, то есть критически низкий уровень ХС ЛПВП, так же как и высокий, не принесёт паци-

енту излечения от его заболеваний, в частности от сердечно-сосудистой патологии [12].

Консенсусное заявление Национальной ассоциации по изучению липидов не рекомендует фармакологическое вмешательство при низком уровне ХС ЛПВП, учитывая отсутствие положительных результатов рандомизированных проспективных исследований [4].

Необходимо более полно определить и охарактеризовать большое количество белков, ферментов, апопротеинов, биоактивных липидов, фосфолипидов, жирных кислот и мРНК в составе ЛПВП и их влияние на функциональность ЛПВП. Без этой информации будет сложно понять, как и почему ЛПВП «защищает» или «вредит» в зависимости от клинических обстоятельств. Также существует потребность в установлении наиболее информативных клинических измерений частиц/субфракций ЛПВП, чтобы улучшить оценку риска ССЗ, разработать методы лечения, которые могут повлиять на содержание специфических компонентов ЛПВП, обладающих атеропротективными свойствами, более чётко установить влияние конкретных методов лечения на повышение или функциональность ЛПВП, или на то и другое [4].

При большем понимании станет возможным сделать следующее: выявить и фармакологически повысить субпопуляции ЛПВП, которые обладают желаемыми атеропротективными свойствами; провести клинические тесты для оценки ЛПВП или его компонентов, идентифицирующие людей с повышенным риском атеросклеротического заболеваний сосудов [4].

Участие авторов. В.Н.О. — руководитель работы; А.Ф.М. и К.С.С. — сбор и обработка материала, написание текста; Е.В.Х. и Ю.В.О. — сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Birner-Gruenberger R, Schittmayer M, Holzer M, Marsche G. Understanding high-density lipoprotein function in disease: recent advances in proteomics unravel the complexity of its composition and biology. *Prog Lipid Res.* 2014;56:36–46. DOI: 10.1016/j.plipres.2014.07.003.
2. Garcia-Rios A, Nikolic D, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Rizzo M, Hoogeveen RC. LDL and HDL subfractions, dysfunctional HDL: treatment options. *Curr Pharm Des.* 2014;20(40):6249–6255. DOI: 10.2174/1381612820666140620154014.

3. Nessler K, Windak A, Grzybczak R, Nessler MB, Si-niarski A, Gajos G. High-density lipoprotein (HDL) cholesterol — more complicated than we think? *Ann Agric Environ Med.* 2018;25(3):517–526. DOI: 10.26444/aaem/92350.
4. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, Boden WE, Chap-man MJ, Cuchel M, D'Agostino SrRB, Davidson MH, David-son WS, Heinecke JW, Karas RH, Kontush A, Krauss RM, Rader DJ. High-density lipoproteins: a consensus state-ment from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013;7(5):484–525. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.08.001.
5. Annema W, von Eckardstein A. High-density lipopro-teins. Multifunctional but vulnerable protections from athe-rosclerosis. *Circ J.* 2013;77(10):2432–2448. DOI: 10.1253/circj. cj-13-1025.
6. Xiao C, Dash S, Morgantini C. Pharmacological targe-ting of the atherogenic dyslipidemia complex: The next fron-tier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes.* 2016;65(7):1767–1778. DOI: 10.2337/db16-0046.
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Pack-ard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schun-kert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Sluis B, Taskinen M-R, Tok-gözoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
8. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams SrKA, Flack JM. Ef-fect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631–2639. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.
9. Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S, Pongratz T, Hofbauer SL, Wonnert A, Katsaros KM, Goliasch G, Gas-par L, Huber K, Maurer G, Dostal E, Oravec S, Wojta J, Speidl WS. Small high-density lipoprotein is associated with monocyte subsets in stable coronary artery disease. *Athe-rosclerosis.* 2014;237(2):589–596. DOI: 10.1016/j.atherosclero-sis.2014.10.015.
10. Кошельская О.А., Суслowa Т.Е., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю., Журавлёва О.А., Харитоновa О.А., Вин-ницкая И.В. Метаболические, воспалительные и визуаль-ные биомаркёры в оценке анатомического стеноза коро-нарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кар-диологии.* 2020;16(1):4–9. [Koshelskaya OA, Suslova TE, Kologrivova IV, Margolis NY, Zhuravleva OA, Kharitonova OA, Vinnitskaya IV. Metabolic, inflammatory and ima-ging biomarkers in evaluation of coronary arteries anatomi-cal stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2020;16(1):4–9. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2020-01-01.
11. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consor-tium; Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almo-guera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Far-rall M, Wilson JG, Rich SS, Bakker PI, Lange LA, Smith GD, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimäki M, Lawlor DA, Dud-bridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2015;36(9):539–550. DOI: 10.1093/eur heartj/ehv571.
12. Dennis TK, David AA, Helen G., Maria K, Geof-frey L, Peter CA, Gillian LB, William H, Cynthia AJ, Doug-las SL, Harindra CW, John TW, Jack VT. High-densi-ty lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions. The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(19):2073–2083. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.038.
13. Gozhenko AI, Kovalevskaya LA, Kotyuzhinskaya SG, Vasyuk VL, Zukow W. Atherosclerosis: new achieve-ments and failures. *Journal of Health Sciences.* 2014;04(04): 101–114. DOI: 10.5281/zenodo.10763.
14. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Fri-ke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, New-ton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart AF, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berg-er K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett M, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki M, Perola M, Havu-linna A, Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, Bak-ker P, Klungel OH, Maitland-van der Zee A, Peters B, Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer V, Elbers CC, On-land-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren W, Boer J, Schouw Y, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Wil-ler C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohl-ke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Die-mert P, Willenborg C, König IR, Fischer MR, Hengsten-berg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, Eddine El, Mokhtari N, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schäfer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boer-winkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melan-der O, Mannucci PM, Ardisino D, Siscovick D, Elosua R, Ste-fansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL chole-sterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomi-sation study. *Lancet.* 2012;380(9841):572–580. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2.
15. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, Mora S, Pedersen TR, Larosa JC, Welch K, Amarenco P, Demic-co DA, Tonkin AM, Sullivan DR, Kirby A, Colhoun HM, Hitman GA, Betteridge DJ, Durrington PN, Clearfield MB, Downs JR, Gotto AMJr, Ridker PM, Kastelein JJ. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in rela-tion to risk of cardiovascular events among statin-treated pa-tients: a meta-analysis. *Circulation.* 2013;128(14):1504–1512. DOI: CIRCULATIONAHA.113.002670.
16. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2013;34(39):3028–3034. DOI: 10.1093/eurheartj/ eht356.
17. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wal-lendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203–212. DOI: 10.1056/NEJM oal300955.
18. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk pa-

tients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1279–1291. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd055.

19. Mooradian AD, Haas MJ. Targeting high-density lipoproteins: increasing *de novo* production versus decreasing clearance. *Drugs*. 2015;75(7):713–722. DOI: 10.1007/s40265-015-0390-1.

20. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M., Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif J, Wright RS, dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoal206797.

21. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. 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*. 2014;349:g4379. DOI: 10.1136/bmj.g4379.

22. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux J, Fayad ZA, Guertin M, Kastelein JJ, Keyserling C, Klepp H, Koenig W, L'Allier PL, Lespérance J, Luscher TF, Paolini JF, Tawakol A, Waters DD, for the Can Hdl Infusions Significantly Quicken Atherosclerosis Regression (CHI-SQUARE) Investigators. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3277–3286. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu171.

23. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif J, Wright RS, dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoal206797.

24. Франкоис М., Баигент Ц., Цатапано А.Л., Коскинас К.Ц., Цасула М., Бадимон Л., Чапман М.Дж., Бацкер Г.Г., Делгадо В., Ференце Б.А., Грахам Дж.М., Халлидей А., Ландмессер У., Михайлова Б., Педерсен Т.Р., Риццарди Г., Ричтер Д.Дж., Сабатине М.С., Таскинен М., Токгозоглу Л., Виклунд О. 2019. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):121–193. [François M, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham JM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(5):121–193. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826.

25. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlan E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE, ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933–1942. DOI: 10.1056/NEJMoal609581.

26. Oravec S, Dostal E, Dukát A, Gavorník P, Kucera M, Gruber K. HDL subfractions analysis: a new laboratory dia-

gnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(4):502–509. PMID: 21876506.

27. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В., Гаврилова Н.Е., Бойцов С.А. Использование Липопринт-системы для исследования субфракционного спектра липопротеинов сыворотки крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(5):271–275. [Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, Gavrilova NE, Boytsov SA. The application of lipoprint-system for analysis of sub-fractional spectrum of lipoproteins of blood serum. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(5):271–275. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2016-5-271-275.

28. Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S, Pongratz T, Hofbauer SL, Wonerth A, Katsaros KM, Goliasch G, Gaspar L, Huber K, Maurer G, Dostal E, Oravec S, Wojta J, Speidl WS. Small high-density lipoprotein is associated with monocyte subsets in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):589–596. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.015.

29. DeGoma EM, Rader DJ. High-density lipoprotein particle number: a better measure to quantify high-density lipoprotein? *JACC*. 2012;60(6):517–520. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.058.

30. Babintseva YD, Camont L, Chapman J, Lhomme M, Karagodin VP, Kontush A, Orekhov AN. The biological activity of high-density lipoprotein fractions and their role in the development of cardiovascular diseases. *Ter Arkh*. 2016;88(9):111–118. DOI: 10.17116/terarkh201689111-118.

31. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. High-density lipoprotein subfractions — what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013;124(2):116–125. DOI: 10.1159/000346463.

32. Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В., Артемьева Н.В., Матчин Ю.Г., Байда С.М., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник*. 2014;(1):68–76. [Utchina EA, Afanas'eva OI, Ezhov MV, Artemieva NV, Matchin YuG, Baida SM, Adamova IYu, Pokrovsky S. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiologicheskii vestnik*. 2014;(1):68–76. (In Russ.)]

33. Wurtz P, Raiko JR, Magnussen CG, Soininen P, Kangas AJ, Tynkkynen T, Thomson R, Laatikainen R, Savolainen MJ, Laurikka J, Kuukasjärvi P, Tarkka M, Karhunen PJ, Jula A, Viikari JS, Kähönen M, Lehtimäki T, Juonala M, Ala-Korpela M, Raitakari OT. High-throughput quantification of circulating metabolites improves prediction of subclinical atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012;33:2307–2316. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs020.

34. Berger JS, McGinn AP, Howard BV, Kuller L, Manson JE, Otvos J, Curb JD, Eaton CB, Kaplan RC, Lynch JK, Rosenbaum DM, Wassertheil-Smoller S. Lipid and lipoprotein biomarkers and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Stroke*. 2012;43:958–966. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.641324.

35. Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, Cui R, Tanigawa T, Sankai T, Ishikawa Y, Sato S, Hitsumoto S, Iso H, CIRCIS Investigators. High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study. *Stroke*. 2013;44:327–333. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.674812.

Сведения об авторах

Мурзаханова Аделя Фанисовна, студ., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; murzakhanova80@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0888-2955>

Ослопов Владимир Николаевич, докт. мед. наук, проф., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; kpvbol@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2901-0694>

Сергиенко Константин Станиславович, студ., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; kostya_s99@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2942-6174>

Хазова Елена Владимировна, канд. мед. наук, доц., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; hazova_elena@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

Ослопова Юлия Владимировна, канд. мед. наук, доц., каф. фундаментальных основ клинической медицины, Институт фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; oslopovajul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9752-8703>

Author details

Adela F. Murzakhanova, stud., Kazan State Medical University, Russia; murzakhanova80@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0888-2955>

Vladimir N. Oslopov, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Depart. of propaedeutics of internal diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, Russia; voslopov1845@gmail.com; SCOPUS Author ID: 6602523658

Konstantin S. Sergienko, stud., Kazan State Medical University, Russia; kostya_s99@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2942-6174>

Elena V. Khazova, MD, Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of propaedeutics of internal diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, Russia; hazova_elena@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

Julia V. Oslopova, MD, Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of the Fundamentals of Clinical Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia; oslopovajul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9752-8703>