

АССОЦИИИ УРОВНЯ В КРОВИ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И БИОМОЛЕКУЛ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛЮДЕЙ 25–44 ЛЕТ

Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Л.В. Щербакова, Е.М. Стахнёва, В.С. Шрамко, А.Н. Спиридонов, Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089

Основные положения

- Исследование посвящено изучению метаболических гормонов и их связи с основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности. В исследование включены люди в возрасте до 45 лет с активным гормональным статусом.

Цель	Оценить связь между уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и метаболических гормонов, отражающих нарушения обменных процессов у молодых людей.
Материалы и методы	В исследование включено 305 человек. В первую группу вошло 146 человек с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л, во вторую группу – 159 человек с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л. Содержание общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности и глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с использованием наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i. Вычисление значений концентрации ХС-ЛНП проводили по формуле Фридвальда. Методом мультиплексного анализа с применением панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX; EMD Millipore Corp., Германия) на проточном флуориметре Luminex MAGPIX (Luminex Corp., США) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулиотропного полипептида, глюкагоноподобного пептида 1, глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1, панкреатического полипептида, пептида YY, фактора некроза опухолей альфа.
Результаты	В группе лиц с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л зарегистрирована более высокая распространенность нарушений уровня глюкозы натощак, в два раза чаще по сравнению с первой группой чаще встречалась артериальная гипертензия (24,8 против 11,6%, $p = 0,003$) и определены более высокие средние значения индекса массы тела ($p = 0,0001$). Уровни триглицеридов, общего холестерина, глюкозы плазмы были выше, а показатель ХС-ЛВП ниже у лиц второй группы ($p < 0,0001$). У пациентов с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л как само значение индекса НОМА-IR, так и встречаемость инсулинорезистентности (83, 8%) в соответствии с индексом НОМА-IR были выше в сравнении с группой лиц с ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л ($p < 0,0001$). Статистически значимые отличия в уровнях изучаемых показателей между группами получены для С-пептида, глюкагоноподобного пептида 1, инсулина и лептина. Относительный шанс наличия ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л ассоциирован с повышением уровня С-пептида (отношение шансов 2,042, 95% доверительный интервал 1,209–3,449, $p = 0,008$) и уменьшением уровня глюкагоноподобного пептида 1 (отношение шансов 0,997, 95% доверительный интервал 0,996–0,999, $p = 0,001$).
Заключение	Повышение уровня ХС-ЛНП у молодых людей ассоциировано с нарушениями не только липидного, но и углеводного обмена. Эти данные подтверждает

изменение в крови метаболических маркеров, характеризующих нарушение обменных процессов в организме человека.

Ключевые слова

Холестерин липопротеинов низкой плотности • Глюкагоноподобный пептид 1 • Липидный обмен • Углеводный обмен

Поступила в редакцию: 03.05.2023; поступила после доработки: 14.06.2023; принята к печати: 05.07.2023

ASSOCIATIONS OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL LEVEL WITH BIOMOLECULES IN METABOLIC DISORDERS IN YOUNG PEOPLE AGED 25–44 YEARS

E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, L.V. Shcherbakova, E.M. Stakhneva, V.S. Shramko, A.N. Spiridonov, Yu.I. Ragino

The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

Highlights

• The study is devoted to the analysis of metabolic hormones and their relationship with the main risk factors for cardiovascular diseases, in particular, elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol. The study included people under the age of 45 with active hormones.

Aim

To assess the relationship between the levels of LDL and metabolic hormones reflecting metabolic disorders in young people.

Methods

The study included 305 people. The group 1 included 146 people with an LDL level of <2.1 mmol/L, the group 2 included 159 people with an LDL level of ≥4.2 mmol/L. Serum total cholesterol (TC), triglycerides, HDL and glucose concentrations were determined by enzymatic method using Thermo Fisher Scientific kits (Finland) on a 30i KonelabPrime clinical chemistry analyzer. The calculation of concentrations of LDL was carried out according to the Friedwald formula. The levels of amylin, C-peptide, ghrelin, glucose-dependent insulintropic polypeptide, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucagon, interleukin 6, insulin, leptin, monocyte chemoattractant protein-1, pancreatic polypeptide, peptide YY, tumor necrosis factor alpha were determined by multiplex analysis using the Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX) panel on a Luminex MAGPIX flow fluorimeter.

Results

In the group of patients with LDL ≥4.2 mmol/L, fasting glucose disorders were much more prevalent, the average BMI (p = 0,0001) was higher, and arterial hypertension was twice as frequent (24.8% vs. 11.6%, p = 0.003) compared with the group 1. The levels of triglycerides, TC, and glucose were higher, whereas HDL level was lower in the group 2 (p = 0,0001). In patients with LDL ≥4.2 mmol/L, the values of HOMA-IR and the occurrence of IR (83.8%) according to the HOMA-IR were higher compared with the group with LDL <2.1 mmol/L (p = 0,0001). Statistically significant differences in the levels of the studied indicators between the groups 1 and 2 were obtained for C-peptide, GLP-1, insulin and leptin. The relative chance of having LDL ≥4.2 mmol/L is associated with an increase in the level of C-peptide (OR = 2.042, 95% CI 1.209–3.449, p = 0.008) and a decrease in the level of GLP-1 (OR = 0.997, 95% CI 0.996–0.999, p = 0.001).

Conclusion

An increase in LDL levels in young people is associated with disorders of lipid and carbohydrate metabolism. These data are confirmed by changes in the serum metabolic markers that characterize metabolic disorders in the human body.

Keywords

Low-density lipoprotein cholesterol • Glucagon-like peptide 1 • Lipid metabolism • Carbohydrate metabolism

Received: 03.05.2023; received in revised form: 14.06.2023; accepted: 05.07.2023

Список сокращений

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1	ОШ – отношение шансов
ДИ – доверительный интервал	ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ИМТ – индекс массы тела	ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Введение

Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) считается одним из наиболее важных, поддающихся изменению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Известно, что накопление молекул липидов и их метаболитов, таких как ХС-ЛНП, триглицериды и свободные жирные кислоты, может приводить к дисфункции β -клеток поджелудочной железы и индуцировать периферическую инсулинорезистентность [3]. В то же время у лиц с инсулинорезистентностью уровень инсулина в крови имеет тенденцию к повышению, что также может способствовать липидным нарушениям, таким как снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), повышение уровней триглицеридов и ХС-ЛНП.

Данные нарушения являются ключевыми в патофизиологии метаболического синдрома, множественные факторы риска которого тесно связаны с увеличенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Как правило, наличие в крови только высокого уровня холестерина не сопровождается клиническими проявлениями, но стойкая гиперхолестеринемия ассоциирована с повышенным риском развития широко распространенных заболеваний, в частности инфаркта миокарда, ишемического инсульта и заболеваний периферических сосудов [4]. Поэтому исследования, направленные на изучение биохимических молекул, отражающих различные нарушения обменных процессов у молодых людей на фоне повышенного уровня ХС-ЛНП, являются актуальными и могут быть использованы для организации первичной профилактики выявленных нарушений.

Цель данного исследования – оценить связь между уровнями ХС-ЛНП и метаболических гормонов, отражающих нарушения обменных процессов у молодых людей.

Материалы и методы

Исследование проведено на основе популяционной выборки жителей Новосибирска в возрасте 25–44 лет, сформированной в 2013–2016 гг. в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. Для построения выборки использована база Территориального фонда обязательного медицинского страхования Новосибирской области, из которой с помощью генератора случайных чисел отобраны лица обоего пола в возрасте 25–44 лет. За весь период в рам-

ках одномоментного популяционного скрининга обследовано 1 512 человек, забран биологический материал, создана база данных. Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом учреждения.

Вся популяционная выборка распределена по децилям на основе уровня ХС-ЛНП. В данное исследование включено 305 человек, входящих в первый и последний децили. Первую группу составили 146 больных с уровнем ХС-ЛНП $<2,1$ ммоль/л, вторую группу – 159 лиц с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л.

Клиническое обследование пациентов проводила бригада врачей и медицинских сестер НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. В программу обследования входили: сбор демографических и социальных данных; опрос о привычке курения, об истории хронических заболеваний и употреблении медикаментов; диетологический опрос; трехкратное измерение артериального давления; спирометрия; антропометрия (измерение роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и бедер); функциональные обследования, включая запись электрокардиографии с расшифровкой по Миннесотскому коду, ультразвуковое исследование и др.

Возраст, пол, курение и физическая активность оценены по результатам опроса. Курильщики охарактеризованы как никогда не курившие, бывшие или текущие курильщики. Рост измеряли с помощью калиброванного настенного ростомера. Вес – с использованием калиброванных цифровых весов. Затем рассчитывали ИМТ с использованием индекса Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$). Систолическое артериальное давление выше 140 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление выше 90 мм рт. ст. расценивали как артериальную гипертензию. Абдоминальное ожирение констатировали при окружности талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин. Увеличение концентрации глюкозы в плазме крови более 6,1 ммоль/л расценивали как гипергликемию. Для оценки резистентности к инсулину определяли индекс НОМА-IR, который рассчитывали по формуле $\text{НОМА-IR} = \text{концентрация глюкозы (ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина (мкЕД/мл)} / 22,5$. Нормальными считали значения индекса НОМА-IR 0–2,7.

У всех пациентов кровь для биохимического исследования брали из локтевой вены утром натощак –

не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Содержание общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛВП и глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с использованием наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i. Вычисление значений концентрации ХС-ЛНП проводили по формуле Фридвальда.

Методом мультиплексного анализа с использованием панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX; EMD Millipore Corp., Германия), на проточном флуориметре Luminex MAGPIX (Luminex Corp., США) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1, панкреатического полипептида, пептида YY, фактора некроза опухолей альфа.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проведена в программе SPSS for Windows, версия 13.0 (SPSS Inc., США). Проверка на нормальность распреде-

ления непрерывных признаков выполнена методом Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей (Q25%; Q75%), для нормального распределения – в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Категориальные показатели представлены в виде относительных значений (%). Статистическую значимость различий показателей в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для определения статистической значимости различий количественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2). Ассоциативные связи изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика и сравнительные данные липидного профиля обследованных групп представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных групп
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients included in the study

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 146	Группа 2 / Group 2, n = 159
Возраст, лет / Age, years ($M \pm SD$)	35,7 $\pm$ 5,8	38,0 $\pm$ 5,5***
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg ($M \pm SD$)	117,2 $\pm$ 14,6	124,3 $\pm$ 16,5***
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg ($M \pm SD$)	76,3 $\pm$ 11,0	82,6 $\pm$ 11,0***
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² ($M \pm SD$)	24,5 $\pm$ 5,6	27,2 $\pm$ 5,2***
Курение / Smoking, %		
Никогда / Non-smoker	37,7	32,57
Курившие ранее / Ex-smoker	30,1	25,5
Курящие / Smoker	32,2	42,0
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, %	11,6	24,8*
Гипергликемия / Hyperglycemia ($\geq 6,1$)	16,4	37,1***
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L ($M \pm SD$)	5,44 $\pm$ 0,72	5,93 $\pm$ 1,54***

Примечание: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление.

Note: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; BMI – body mass index; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure.

В исследуемых группах обнаружены различия по некоторым традиционным кардиометаболическим факторам риска. Так, у пациентов с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л зарегистрирована более высокая распространенность нарушений уровня глюкозы натощак, в два раза чаще по сравнению с первой группой встречалась артериальная гипертензия (24,8 против 11,6%, $p = 0,003$) и были выше средние значения ИМТ ($p < 0,0001$). Уровни триглицеридов, общего холестерина, глюкозы плазмы были выше, а показатель ХС-ЛВП ниже у лиц

Таблица 2. Сравнительная характеристика липидного профиля и глюкозы в обследованных группах (Me [Q25%; Q75%])
Table 2. Comparative characteristics of lipid profile and glucose in patients included in the study (Me [Q25%; Q75%])

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 146	Группа 2 / Group 2, n = 159	p
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	3,56 [3,3; 33,95]	6,53 [6,23; 6,95]	<0,0001
ХС-ЛНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	1,84 [1,65; 2,0]	4,56 [4,35; 4,84]	<0,0001
ХС-ЛВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	1,44 [1,19; 1,68]	1,23 [1,03; 1,44]	<0,0001
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	0,62 [0,46; 0,96]	1,29 [0,93; 2,0]	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	5,4 [5,0 5,7]	5,8 [5,4 6,1]	<0,0001

Примечание: ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Note: HDL – high-density lipoprotein cholesterol; LDL – low-density lipoprotein cholesterol.

второй группы ($p<0,0001$). В группе пациентов с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л как само значение индекса НОМА-IR, так и встречаемость инсулинорезистентности (83, 8%) в соответствии с индексом НОМА-IR были выше в сравнении с группой лиц с ХС-ЛНП $<2,1$ ммоль/л ($p<0,0001$).

Полученные нами результаты исследования биохимических показателей, отражающих нарушения обменных процессов, представлены в табл. 3.

Статистически значимые отличия уровней изученных показателей между первой и второй группами определены для С-пептида, ГПП-1, инсулина и лептина. Так, у пациентов с ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л уровни С-пептида и инсулина были выше в сравнении с больными, у которых ХС-ЛНП был $<2,1$ ммоль/л. Изучение инсулиотропных гормонов (инкретинов) показало отличия между группами только по показателю ГПП-1, уровень которого был ниже во второй группе. Из исследуемой группы адипокинов нами получена статистически значимая разница только в уровне лептина, концентрация которого в крови была выше у пациентов с ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л.

На следующем этапе статистической обработки все исследованные нами биохимические показатели включены в модель логистического регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной использовали наличие крайне высокого и крайне низкого уровня ХС-ЛНП. В качестве независимых переменных – исследованные нами биохимические показатели, возраст, ИМТ и систолическое артериальное давление.

Результаты многофакторного анализа показали, что относительный шанс наличия ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л из исследуемых биохимических показателей ассоциирован с повышением уровня С-пептида (ОШ 2,042, 95% ДИ 1,209–3,449, $p = 0,008$) и уменьшением уровня ГПП-1 (ОШ 0,997, 95% ДИ 0,996–0,999, $p = 0,001$). При этом при включении в модель регрессионного анализа ИМТ как непрерывной величины регрессионный коэффициент не достигал статистической значимости ($p = 0,061$). Если ИМТ включали в качестве категориальной переменной (0 – нормальная масса тела, ≥ 1 – избыточная масса тела), данный параметр вносил значительный вклад в наличие ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л у молодых людей (ОШ 2,779, 95% ДИ 1,535–5,029, $p = 0,001$).

Обсуждение

Известно, что нарушения липидного и липопротеинового обмена связаны с развитием метаболического синдрома и повышенным риском развития как диабета 2-го типа, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Эти изменения могут быть как причиной, так и следствием нарушения метаболизма глюкозы, что способствует развитию инсулинорезистентности. Поэтому различные метаболические состояния (дислипидемия, гипергликемия и сахарный диабет 2-го типа), которые характеризуются нарушениями метаболизма глюкозы или липидов, тесно взаимосвязаны. Проведенное нами исследование показало наличие у молодых людей с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л нарушений не только липидного, но и угле-

Таблица 3. Уровни биохимических показателей у пациентов исследуемых групп (Me [Q25%; Q75%])
Table 3. Biochemical parameters in patients included in the study (Me [Q25%; Q75%])

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 146	Группа 2 / Group 2, n = 159	p
Амилин, пг/мл / Amilin, pg/mL	9,69 [7,36; 15,78]	11,71 [7,52; 18,04]	0,284
С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/mL	0,7 [0,48; 0,98]	0,85 [0,54; 1,44]	0,001
Грелин, пг/мл / Ghrelin, pg/mL	62,01 [23,62; 138,08]	79,78 [29,24; 128,45]	0,740
GIP, пг/мл / pg/mL	27,51 [16,73; 44,61]	25,32 [16,93; 40,96]	0,562
ГПП-1, пг/мл / GLP-1, pg/mL	246,55 [149,03; 350,44]	167,54 [117,47; 242,67]	<0,0001
Глюкагон, пг/мл / Glucagon, pg/mL	20,15 [10,69; 35,52]	23,34 [13,38; 35,62]	0,386
ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/mL	0,84 [0,66; 1,93]	1,67 [0,67; 3,75]	0,242
Инсулин, пг/мл / Insulin, pg/mL	473,75 [272,95; 931,03]	719,05[406,89; 931,03]	0,002
Лептин, пг/мл / Leptin, pg/mL	2512,29 [1227,06; 6364,71]	3547,62 [1867,16; 7347,07]	0,035
MCP-1, пг/мл / pg/mL	142,75 [111,64; 218,0]	133,73 [108,08; 193,91]	0,103
PP, пг/мл / pg/mL	39,37 [19,43; 64,03]	34,31 [21,16; 51,58]	0,350
PYY, пг/мл / pg/mL	51,52 [30,25; 74,33]	51,33 [35,99; 74,33]	0,316
Секретин, пг/мл / Secretin, pg/mL	14,12 [4,57; 40,94]	13,43 [6,1; 39,44]	0,855
ФНО-α, пг/мл / TNF-α, pg/mL	3,5 [2,32; 4,67]	3,15 [2,06; 4,67]	0,282

Примечание: ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; GIP – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический фактор 1; PP – панкреатический полипептид; PYY – пептид YY.
Note: GLP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; IL-6 – interleukin 6; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; PP – pancreatic polypeptide; PYY – peptide YY; TNF-α – tumor necrosis factor alpha.

водного обмена, что характеризуется повышением уровня С-пептида, инсулина, индекса НОМА-IR и снижением ГПП-1. Обнаруженные нами изменения подтверждены в ряде работ.

Так, в исследовании Д.Ю. Сердюкова и соавт. [5] у мужчин в возрасте 30–45 лет с постпрандиальной гипергликемией отмечено повышение в крови общего холестерина и его атерогенных фракций. В период наблюдения $3,8 \pm 1,5$ года у больных зарегистрировано значимое увеличение ХС-ЛНП – с 3,4 до 4,0 ммоль/л ($p < 0,001$). Результаты исследований Y. Seino и D. Yabe, J.J. Holst и коллег указывают на то, что одной из ранних и характерных черт патогенеза диабета 2-го типа является снижение инкретинового эффекта [6, 7]. В работе X.L. Wang и соавт. показано снижение уровня ГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [8]. Хотя основная физиологическая функция ГПП-1 связана с гликемическим контролем, появляется все больше доказательств того, что он также может играть важную роль в сердечно-сосудистой системе [6, 7]. Снижение секреции ГПП-1 может способствовать развитию ожирения [9]. В нашем исследовании частота избыточной массы тела была выше у лиц с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ в сравнении с группой пациентов с низким уровнем ХС-ЛНП (ОШ 3,46, ДИ 2,157–5,553). В этой же группе выявлено статистически значимое повышение уровня лептина. Данные результаты ожидаемы и согласуются с результатами других исследований, в которых выявлено повышение уровня лептина при наличии избыточной массы тела [10–13] и метаболического синдрома [14].

По другим исследованным нами метаболическим гормонам статистически значимой разницы между группами не обнаружено, хотя их роль в формировании кардиометаболических факторов риска известна. Так, уровень грелина в плазме обратно пропорционален риску развития диабета 2-го типа. [15].

Информация об авторах

Каштанова Елена Владимировна, доктор биологических наук ведущий научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2268-4186

Полонская Яна Владимировна, доктор биологических наук старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3538-0280

Грелин активирует орексигенные и дофаминергические нейроны, тем самым стимулируя аппетит, чувство голода, тягу к еде и поиск пищи [16]. Напротив, пептид YY, ГПП-1 и панкреатический полипептид ингибируют орексигенные нейроны, тем самым способствуя насыщению и прекращению приема пищи. В работе E. Haj-Yehia и соавт. показано увеличение уровня пептида YY в крови у пациентов с диабетом и артериальной гипертензией [17].

Заключение

Повышение уровня ХС-ЛНП у молодых людей ассоциировано с нарушениями не только липидного, но и углеводного обмена. Эти данные подтверждает изменение в крови метаболических маркеров, характеризующих нарушение обменных процессов в организме человека.

Конфликт интересов

Е.В. Каштанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.В. Полонская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Щербакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.М. Стахнёва заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.С. Шрамко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Спиридонов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Рагино заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (регистрационный № 122031700094-5).

Author Information Form

Kashtanova Elena V., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2268-4186

Polonskaya Yana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3538-0280

Щербакowa Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9270-9188

Стахнёва Екатерина Михайловна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0484-6540

Шрамко Виктория Сергеевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0436-2549

Спиридонов Александр Николаевич, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4892-0861

Рагино Юлия Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Shcherbakova Lilia V., Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Population and Preventive Studies of Internal and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9270-9188

Stakhneva Ekaterina M., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0484-6540

Shramko Victoria S., PhD, Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0436-2549

Spiridonov Alexander N., Junior Researcher at the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4892-0861

Ragino Yulia I., PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Вклад авторов в статью

КЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПЯВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЩЛВ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СЕМ – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШВС – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KEV – contribution to the concept and design of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PYaV – contribution to the concept and design of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShchLV – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SEM – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShVS – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

САН – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РЮИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

SAN – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

RYU – contribution to the concept and design of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Joint committee for guideline revision. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults. *J Geriatr Cardiol.* 2018; 15: 1-29. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.011.
2. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Z., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglul., Monique Verschuren W.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Luis Zamorano J., Cooney M.T. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017; 70: 115. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.002.
3. Taskinen M.R., Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 239: 483–495. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039.
4. Ference B.A., Graham I., Tokgozoglul., Catapano A.L. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72: 1141–1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046.
5. Сердюков Д.Ю., Жирков И.И., Гордиенко А.В., Федорова А.С. Прогностическое значение нарушений углеводного и липидного обмена в молодом возрасте. *Профилактическая медицина.* 2021; 24 (1): 60-66. doi 10.17116/profmed202124011 60.
6. Seino Y., Yabe D. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: incretin actions beyond the pancreas. *J Diab Investig.* 2013; 4 (2): 108–130. doi:10.1111/jdi.12065.
7. Holst J.J., Knop F.K., Vilsbøll T., Krarup T., Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diab Care.* 2011; 34 (S2): S251S257. doi:10.2337/dc11-s227.
8. Wang X.L., Ye F., Li J., Zhu L.Y., Feng G., Chang X.Y., Sun K. Impaired secretion of glucagon-like peptide 1 during oral glucose tolerance test in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2016; 37 (1): 48-54. doi:10.15537/smj.2016.1.12035.
9. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol. Rev.* 2007; 87 (4): 1409–1439. doi: 10.1152/physrev.00034.2006.
10. Al-Amodi H.S., Abdelbasit N.A., Fatani S.H., Babakr

A.T., Mukhtar M.M. The effect of obesity and components of metabolic syndrome on leptin levels in Saudi women. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12 (3): 357-364. doi: 10.1016/j.dsx.2017.12.030.

11. Padaszyńska A., Sakowicz A., Banach M., Maciejewski M., Dąbrowa M., Bielecka-Dąbrowa A. Cardioprotective properties of leptin in patients with excessive body mass. *Ir J Med Sci.* 2020; 189 (4): 1259-1265. doi:10.1007/s11845-020-02211-9.

12. Василенко М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Литвинова Л.С. Роль продукции адипсина и лептина в формировании инсулинорезистентности у больных абдоминальным ожирением. *Доклады Академии наук.* 2017; 475 (3): 336-341. doi:10.7868/S0869565217210228.

13. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. *Артериальная гипертензия.* 2016; 22 (4): 382-388. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388.

14. Федотова А.В., Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Ахтямова К.В. Взаимосвязь сыровоточного лептина и плазменного апелина у мужчин с метаболическим синдромом. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44 (4): 457-461. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461.

15. Zanetti M., Gortan Cappellari G., Semolic A., Burekovic I., Fonda M., Cattin L., Barazzoni R. Gender-Specific Association of Desacylated Ghrelin with Subclinical Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome. *Arch Med Res.* 2017; 48(5): 441-448. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.09.002.

16. Perello M., Dickson S.L. Ghrelin signalling on food reward: A salient link between the gut and the mesolimbic system. *Journal of Neuroendocrinology.* 2015; 27 (6): 424-434. doi: 10.1111/jne.12236.

17. Haj-Yehia E., Mertens R.W., Kahles F., Rückbeil M.V., Rau M., Moellmann J., Biener M., Almalla M., Schroeder J., Giannitsis E., Katus H.A., Marx N., Lehrke M. Peptide YY (PYY) Is Associated with Cardiovascular Risk in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2020; 9(12): 3952. doi: 10.3390/jcm9123952.

REFERENCES

1. Joint committee for guideline revision. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults. *J Geriatr Cardiol.* 2018; 15: 1-29. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.011.
2. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Z., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglul., Monique Verschuren W.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Luis Zamorano J., Cooney M.T. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017; 70: 115. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.002.
3. Taskinen M.R., Boren J. New insights into the

pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 239: 483–495. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039.

4. Ference B.A., Graham I., Tokgozoglul., Catapano A.L. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72: 1141–1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046.

5. Serdyukov D.Yu., Zhirkov I.I., Gordienko A.V., Fedorova A.S. Prognostic value of carbohydrate and lipid metabolism disorders at a young age. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;24(1):60-66. doi 10.17116/profmed202124011 60. (in Russian)

6. Seino Y., Yabe D. Glucose-dependent insulinotropic

polypeptide and glucagon-like peptide-1: incretin actions beyond the pancreas. *J Diab Investig.* 2013; 4 (2): 108–130. doi:10.1111/jdi.12065.

7. Holst J.J., Knop F.K., Vilsbøll T., Krarup T., Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diab Care.* 2011; 34 (S2): S251S257. doi:10.2337/dc11-s227.

8. Wang X.L., Ye F., Li J., Zhu L.Y., Feng G., Chang X.Y., Sun K. Impaired secretion of glucagon-like peptide 1 during oral glucose tolerance test in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2016; 37 (1): 48-54. doi:10.15537/smj.2016.1.12035.

9. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol. Rev.* 2007; 87 (4): 1409–1439. doi: 10.1152/physrev.00034.2006.

10. Al-Amodi H.S., Abdelbasit N.A., Fatani S.H., Babakr A.T., Mukhtar M.M. The effect of obesity and components of metabolic syndrome on leptin levels in Saudi women. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12 (3): 357-364. doi: 10.1016/j.dsx.2017.12.030.

11. Paduszyńska A., Sakowicz A., Banach M., Maciejewski M., Dąbrowa M., Bielecka-Dąbrowa A. Cardioprotective properties of leptin in patients with excessive body mass. *Ir J Med Sci.* 2020; 189 (4): 1259-1265. doi:10.1007/s11845-020-02211-9.

12. Vasilenko M.A., Kirienkova E.V., Skuratovskaja D.A., Zatolokin P.A., Mironjuk N.I., Litvinova L.S. Rol' produktov adipsina i leptina v formirovanii insulinorezistentnosti u bol'nyh abdominal'nym ozhireniem. *Doklady Akademii nauk.*

2017; 475 (3): 336-341. doi:10.7868/S0869565217210228. (In Russian)

13. Smirnova EN, Shulkina SG. Dynamics of leptin, soluble leptin receptors, free leptin index and resistin in reducing body weight in patients with arterial hypertension associated with obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2016; 22 (4): 382–388. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388. (In Russian)

14. Fedotova A.V., Chernysheva E.N., Panova T.N., Ahtjamova K.V. The relationship of serum leptin and plasma apelin levels in men with metabolic syndrome. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016; 44(4):457-461. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461. (In Russian)

15. Zanetti M., Gortan Cappellari G., Semolic A., Burekovic I., Fonda M., Cattin L., Barazzoni R. Gender-Specific Association of Desacylated Ghrelin with Subclinical Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome. *Arch Med Res.* 2017; 48(5): 441-448. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.09.002.

16. Perello M., Dickson S.L. Ghrelin signalling on food reward: A salient link between the gut and the mesolimbic system. *Journal of Neuroendocrinology.* 2015; 27 (6): 424-434. doi: 10.1111/jne.12236.

17. Haj-Yehia E., Mertens R.W., Kahles F., Rückbeil M.V., Rau M., Moellmann J., Biener M., Almalla M., Schroeder J., Giannitsis E., Katus H.A., Marx N., Lehrke M. Peptide YY (PYY) Is Associated with Cardiovascular Risk in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2020; 9(12): 3952. doi: 10.3390/jcm9123952.

Для цитирования: Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Спиридонов А.Н., Рагино Ю.И. Ассоциации уровня в крови холестерина липопротеинов низкой плотности и биомолекул метаболических нарушений у людей 25–44 лет. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(3): 152-160. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-152-160

To cite: Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shcherbakova L.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Spiridonov A.N., Ragino Yu.I. Associations of low-density lipoprotein cholesterol level with biomolecules in metabolic disorders in young people aged 25–44 years. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(3): 152-160. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-152-160