

Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена

Шальнова С.А.¹, Метельская В.А.¹, Куценко В.А.^{1,2}, Яровая Е.Б.^{1,2}, Капустина А.В.¹, Муромцева Г.А.¹, Свинин Г.Е.¹, Баланова Ю.А.¹, Имаева А.Э.¹, Евстифеева С.Е.¹, Вилков В.Г.¹, Барбараш О.Л.³, Белова О.А.⁴, Гринштейн Ю.И.⁵, Ефанов А.Ю.⁶, Калачикова О.Н.⁷, Кулакова Н.В.⁸, Ротарь О.П.⁹, Трубачева И.А.¹⁰, Дупляков Д.В.¹¹, Либис Р.А.¹², Викторова И.А.¹³, Редько А.Н.¹⁴, Якушин С.С.¹⁵, Бойцов С.А.¹⁶, Шляхто Е.В.⁹, Драпкина О.М.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

⁴ ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Иваново, Россия

⁵ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

⁶ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

⁷ Вологодский научный центр РАН, Вологда, Россия

⁸ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

⁹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

¹¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

¹² Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

¹³ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

¹⁴ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

¹⁵ Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

¹⁶ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Изучить популяционные характеристики холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нЛВП) и оценить его ассоциации с сердечно-сосудистыми событиями.

Материал и методы. Результаты получены в 11 регионах исследования ЭССЕ-РФ1 и в 4 регионах исследования ЭССЕ-РФ2. Протоколы исследований были идентичны. Исследования выполнялись в 2012-2014 и 2017 гг., соответственно. Выживаемость оценена у 19041 человек 35-64 лет, медиана возраста составила 52 (44; 58) лет. Медиана проспективного наблюдения составила 6,5 (5,84; 6,83) лет в ЭССЕ-РФ1 и 3,82 (3,65; 3,86) лет в ЭССЕ-РФ2. Анализ проводился для трех липидных показателей: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и ХС нЛВП в двух выборках: в общей популяционной выборке и выборке «без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)», включающей лиц без ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ) и/или мозгового инсульта в анамнезе и не принимающих статины. Анализ нелинейных ассоциаций проводился при помощи обобщенной аддитивной модели Кокса. Комбинированная конечная точка (ККТ) представлена смертью от ССЗ и нефатальными инфарктом миокарда и мозговым инсультом. Анализировали традиционные и лабораторные факторы риска (ФР), социально-демографические показатели. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

Результаты. Были изучены популяционные показатели ХС нЛВП в общей выборке. Выявлена высокая распространенность повышенного уровня ХС нЛВП ($\geq 3,7$ ммоль/л) – 74,6%. Гендерных различий найдено не было: 74,6% у мужчин и 74,5% у женщин. С возрастом как средние значения, так и распространенность повышенного уровня ХС нЛВП нарастали у женщин, тогда как у мужчин после 55 лет отмечалось их незначимое снижение. Практически все ФР, включенные в анализ, значимо ассоциировались с повышенным уровнем ХС нЛВП в анализируемых выборках. В обеих выборках, после коррекции на все ФР, были выявлены ассоциации повышенных уровней ОХС и ХС ЛНП со смертностью от всех причин. Напротив, уровень ХС нЛВП ассоциировался с ККТ. Показано, что риск возникновения ККТ равномерно нарастает при увеличении уровня ХС нЛВП, т.е. показано отсутствие нелинейности ассоциаций.

Заключение. Результаты популяционного анализа уровня ХС неЛВП, впервые проведенного у населения России, подтверждают, что повышенный уровень ХС неЛВП вносит значительный вклад в детерминацию риска сердечно-сосудистых событий в среднесрочной перспективе. Можно полагать, что новая шкала риска (SCORE2 и SCORE OP), предложенная Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом профилактической кардиологии, в которой вместо ОХС включен ХС неЛВП, позволит адекватно оценивать 10-летний сердечно-сосудистый риск россиян. Однако, с целью получения устойчивых ассоциаций требуется продолжение оценки конечных точек.

Ключевые слова: популяционное исследование; холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности; сердечно-сосудистый риск; исследование ЭССЕ-РФ.

Для цитирования: Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Свинин Г.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Вилков В.Г., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Викторова И.А., Редко А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Драпкина О.М. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):366-375. DOI:10.20996/1819-6446-2022-07-01.

Non-High Density Lipoprotein Cholesterol: A Modern Benchmark for Assessing Lipid Metabolism Disorders

Shalnova S.A.¹, Metelskaya V.A.¹, Kutsenko V.A.^{1,2}, Yarovaya E.B.^{1,2}, Kapustina A.V.¹, Muromtseva G.A.¹, Svinin G.E.¹, Balanova Yu.A.¹, Imaeva A.E.¹, Evstifeeva S.E.¹, Vilkov V.G.¹, Barbarash O.L.³, Belova O.A.⁴, Grinshtein Yu.I.⁵, Efanov A.Yu.⁶, Kalachikova O.N.⁷, Kulakova N.V.⁸, Rotar O.P.⁹, Trubacheva I.A.¹⁰, Duplyakov D.V.¹¹, Libis R.A.¹², Viktorova I.A.¹³, Redko A.N.¹⁴, Yakushin S.S.¹⁵, Boytsov S.A.¹⁶, Shlyakhto E.V.⁹, Drapkina O.M.¹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Kuzbass Cardiology center, Kemerovo, Russia

⁴ OBUZ Cardiology Dispensary, Ivanovo, Russia

⁵ Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

⁶ Tyumen Medical University, Tyumen, Russia

⁷ Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences, Vologda, Russia

⁸ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

⁹ Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia

¹⁰ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

¹¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

¹² Samara State Medical University, Samara, Russia

¹³ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

¹⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

¹⁵ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

¹⁶ National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

Aim. To perform a population analysis of Non-High Density Lipoprotein Cholesterol level (non-HDL-c) in Russian population and to evaluate its association with cardiovascular events.

Material and Methods. The material consisted of results obtained from 11 regions of the ESSE-RF1 Study and from 4 regions of the ESSE-RF2 Study. Study protocols were identical. The studies were performed in 2012-2014 and 2017, respectively. Endpoints were assessed in 19041 people aged 35-64 years. The median follow-up was 6.5 years in ESSE RF (1) and 3.8 years in ESSE RF(2). Analysis was performed for three lipid variables: total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and non-HDLc in two samples: the general population sample and the same sample without individuals with coronary heart disease (CHD), myocardial infarction (MI) and/or stroke history and not taking statins (the population sample of "without a history of cardiovascular diseases [CVD]"). The analysis of nonlinear associations was performed using the generalized additive Cox model. The combined cardiovascular endpoint was represented by cardiovascular death and nonfatal MI and stroke. Traditional and laboratory FRs, socio-demographic parameters were analyzed. The significance level for all tested hypotheses was set to be 0.05.

Results. The prevalence of elevated non-HDL-C level (≥ 3.7 mmol/l) was found to be 74.6%. No gender differences were found: there was 74.6% for men and 74.5% for women. Both mean values and prevalence of elevated non-HDL-C were increased with age in women, and its level was slightly decreased in men after 55 years old. Almost all analyzed RFs were significantly associated with elevated non-HDL-C in these two population samples. In both samples elevated total CH and elevated LDL-C were associated with all-cause mortality after correction for all RFs. On the contrary, the non-HDL-C was associated with CVD combined end points. It has been shown that the risk of these end points increases uniformly with increase in levels of non HDL cholesterol, no nonlinear associations were found.

Conclusion. The results of a population-based analysis of non-HDL-C performed in the Russian population for the first time confirmed that elevated non-HDL-C levels contribute significantly to determining the risk of cardiovascular events in the medium term. It can be assumed that the new risk scales (SCORE2 and SCORE OP) proposed by the European Society of Cardiology and the European Society of Preventive Cardiology, which include non-HDL C instead of TC, will allow adequate assessment of 10-year cardiovascular risk for Russians. However, continued monitoring of endpoints in order to obtain stable associations is required.

Keywords: population-based study, non-high-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk, ESSE-RF Study.

For citation: Shalnova S.A., Metelskaya V.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Svinin G.E., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Evstifeeva S.E., Vilkov V.G., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshtein Yu.I., Efanov A.Yu., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Duplyakov D.V., Libis R.A., Viktorova I.A., Redko A.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V., Drapkina O.M. The Non-High Density Lipoprotein Cholesterol: A Modern Benchmark for Assessing Lipid Metabolism Disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):366-375. DOI:10.20996/1819-6446-2022-07-01.

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): svetlanashalnova@yandex.ru

Received/Поступила: 17.06.2022

Accepted/Принята в печать: 01.07.2022

Введение

Холестериновая теория атеросклероза является ведущей со времен Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова. Многочисленными исследованиями установлена устойчивая зависимость между повышенным уровнем общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза, а также смертностью от них [1-3]. Таким образом, липид-снижающую терапию считают важной стратегией в первичной и вторичной профилактике этих заболеваний [4-6].

В течение многих лет повышенный уровень ХС ЛНП признавался основным фактором риска (ФР) ССЗ, а успех лекарственной терапии был обусловлен достижением целевых уровней этого показателя, определяемых в зависимости от сердечно-сосудистого риска пациента [7,8]. В числе первых публикаций, представляющих ХС, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП), в качестве инструмента для скрининга и оценки риска следует отметить работу Р.Н. Frost и R.J. Havel [9]. В 2001 г. в руководстве АТР III (Adult Treatment Panel III) ХС неЛВП был представлен в качестве альтернативной целевой мишени для пациентов с гипертриглицеридемией [10], и лишь в последние десятилетия происходит смена парадигмы: в качестве основного ФР ССЗ предлагается рассматривать уровень ХС неЛВП. Было установлено, что концентрация этого показателя ассоциируется с риском развития метаболического синдрома [11], а его высокий уровень коррелирует с тяжестью ишемической болезни сердца, особенно при наличии гипертриглицеридемии [12,13]. Обсуждается вопрос и о связи уровня ХС неЛВП с жесткостью сосудов [14]. В бразильском исследовании было показано, что новый показатель может быть полезным инструментом для оценки риска повышения жесткости артерий у женщин в периоде постменопаузы [14].

ХС неЛВП представляет собой сумму всех аполипопротеин (апо) В-содержащих липопротеинов, что позволило называть его повышенные уровни «новой атерогенной дислипидемией» [15] и рассматривать в качестве предиктора первой линии для выявления дислипидемии. Эта позиция основана на многочисленных исследованиях, в которых сравнивали уровни ХС неЛВП с содержанием в крови ХС ЛНП или апоВ [16-18]. Так, исследование BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) показало, что повышенный уровень ХС неЛВП является значимым и независимым предиктором несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) [19]. Kathariya G. и соавт. в 2020 г. обнаружили, что ХС неЛВП является гораздо более специфичным и чувствительным параметром для оценки риска повышенного систолического артериального

давления (АД), чем ХС ЛНП, рассчитанный по формуле Фридвальда [20]. В обзорах X. Su и соавт. и R. Puri и соавт. подробно рассмотрена значимость преимуществ определения уровня ХС неЛВП [21,22]. Во-первых, оценка уровня ХС неЛВП не требует никаких дополнительных затрат, его можно легко рассчитать путем вычитания уровня ХС ЛВП из уровня ОХС. Во-вторых, методы количественного определения ОХС и ХС ЛВП стандартизированы, поэтому расчет уровня ХС неЛВП считается более предпочтительным подходом, чем прямое определение уровней ХС ЛНП или апо В, поскольку методы определения последних не подвергались строгой стандартизации. В-третьих, для определения уровня ХС неЛВП не требуется взятие крови натощак, поскольку ХС неЛВП не подвержен влиянию питания. Более того, расчет уровня ХС ЛНП по формуле Фридвальда неправомерен при уровне триглицеридов (ТГ) >400 мг/дл. В-четвертых, определение уровня ХС неЛВП позволяет оценить содержание всех потенциально атерогенных липопротеинов, включая ХС липопротеинов очень низкой плотности и ремнантов (остатков) липопротеинов с высоким содержанием ТГ. Причем, вклад этих липопротеинов в атерогенный риск учитывается только при определении ХС неЛВП, но не ХС ЛНП. И, в-пятых, в настоящее время ХС ЛНП считается основной мишенью для снижения риска ССЗ, связанных с атеросклерозом. Это распространяется и на ХС неЛВП, поскольку ХС ЛНП входит в состав последнего в качестве основного компонента. Наконец, повышенный уровень ХС неЛВП, сопряженный с высоким риском атеросклеротических ССЗ, в значительной мере обусловлен присутствием в липидном спектре мелких плотных высокоатерогенных частиц ЛНП, накопление которых является отражением повышенного уровня ТГ [12,23,24].

Стоит отметить, что при использовании уровня ХС ЛНП как основной мишени лекарственной терапии, несмотря на агрессивное лечение, у пациентов сохраняется значительный остаточный риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем накоплено достаточно доказательств, подтверждающих связь между снижением уровня ХС неЛВП и снижением сердечно-сосудистого риска. ХС неЛВП является более полной характеристикой атерогенных частиц, чем ХС ЛНП, и превосходит его по своей способности прогнозирования основных сердечно-сосудистых осложнений, так что остаточный риск становится существенно ниже [12,21]. В настоящее время значимость ХС неЛВП в прогнозировании риска ишемической болезни сердца достаточно хорошо изучена: по прогностическим возможностям ХС неЛВП, по-видимому, превосходит ХС ЛНП [13].

В рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике 2021 года в определение суммарного

риска ССЗ вместо ОХС включен ХС неЛВП, что подчеркивает важность ХС неЛВП для определения стратегий профилактики ССЗ и прогнозирования риска основных осложнений. Тем самым снижение уровня ХС неЛВП определено как одна из основных терапевтических целей [25].

Интересные данные представлены в работе К.М. Pencina и соавт. [26]. Исследование позволило определить, в какой степени уровень ХС неЛВП у людей в возрасте 25-40 лет предсказывает будущие липидные траектории. У большинства молодых взрослых выявленный в начале жизни повышенный уровень ХС неЛВП сохраняется таким в течение последующей жизни, что приводит к значимому повышению риска ССЗ в популяции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ранний мониторинг уровня липидов у лиц до 40 лет позволит выявить большинство людей с высокой вероятностью дислипидемии в течение всей жизни, и, следовательно, имеющих высокий долгосрочный риск развития ССЗ [26].

Вместе с тем, некоторые исследователи считают, что повышенный уровень ХС неЛВП не является оптимальным показателем риска ССЗ и предлагают рассмотреть иные показатели, например, отношение ОХС к ХС ЛВП [27].

В России в настоящее время в качестве ведущего ФР заболеваний, связанных с атеросклерозом, используется уровень ХС ЛНП, а достижение целевых уровней по этому параметру является важнейшим показателем успешности применения липидснижающих препаратов в терапии дислипидемии.

Цель исследования – изучить популяционные характеристики ХС неЛВП и оценить его ассоциации с сердечно-сосудистыми событиями.

Материал и методы

Материалом многоцентрового исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)» были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 35-64 лет [медиана возраста 52 (44; 58)] из 11 регионов РФ. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и центров-исполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Охват обследованием в целом составил около 80%. Для увеличения мощности исследования в анализе использовались результаты исследования ЭССЕ-РФ2, протокол которого идентичен протоколу исследования ЭССЕ-РФ1. Исследования выполнялись в 2012-2014 и 2017 гг.

В исследовании использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений.

Члены выборки опрашивались по стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик. Вопросник, построенный по модульному типу, содержит социально-демографические данные (пол, возраст, образование, уровень дохода); данные о статусе курения и потребления алкоголя; отношение к здоровью; анамнез заболеваний. В анализ включили образование, возраст, место проживания (город/село) и уровень дохода семьи.

Кроме того, регистрировались уровни АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), антропометрические показатели, результаты биохимических лабораторных тестов. Анализировались следующие ФР ССЗ: артериальная гипертензия (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии); ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л; ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л; ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин; ХС неЛВП $> 3,7$ ммоль/л; повышенный липопротеин (а) (ЛП(а)) > 9 мг/дл; гиперурикемия (мочевая кислота в сыворотке крови > 400 мкмоль/л для мужчин и > 360 мкмоль/л для женщин); гипергликемия (глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л); повышенный высокочувствительный С-реактивный белок ≥ 3 мг/л; сниженная скорость клубочковой фильтрации < 90 мл/мин/1,73 м²; ЧСС > 80 уд/мин; ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²); абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин); курение в настоящее время (по результату опроса).

Распространенность повышенного уровня ХС неЛВП оценена у 22373 человек, в том числе, у 8417 мужчин и 13956 женщин в возрасте 35-64 лет. В проспективном когортном наблюдении один раз в два года с помощью прямого и непрямого контакта определялись конечные точки. В первую очередь устанавливали жизненный статус участника, затем – причины смерти и новые несмертельные случаи ССЗ. Данные по смертности получали из регионального регистра с закодированными причинами смерти по МКБ-10. Заболеваемость проверялась и уточнялась по историям болезни и в Фонде обязательного медицинского страхования.

Медиана наблюдения составила 6,5 (5,3; 6,8) лет в ЭССЕ-РФ1 и 3,8 (3,6; 3,9) лет в ЭССЕ-РФ2. Всего в анализ включено 465 случаев смерти от всех причин, из них от ССЗ – 174. Комбинированная конечная точка (ККТ) представляла собой смерть от ССЗ и нефатальные ИМ и мозговой инсульт. Всего зарегистрировано 608 ККТ. В анализ выживаемости включено 19041 человек.

Статистический анализ проведен при помощи среды R3.6.1. Для оценки отклонения распределения от нормального использован коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона. Он вычисляется как разность между средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Для унимодальных параметров с непараметрической асимметрией $<0,2$ приведены среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для остальных количественных параметров – медиана и интерквартильный размах [$Me (Q25; Q75)$]. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах.

Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров выполнялась с помощью критерия Манна-Уитни, для дискретных – точного критерия Фишера. Для «поправки» на ковариаты применялись модели линейной регрессии. Для исключения эффекта регионов во все модели регрессии в качестве ковариат вводились индикаторы регионов. Для построения кривых выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости проводилось логранговым критерием с поправкой Холма для множественных сравнений. Оценка вклада ФР в смертность проводилась с использованием однофакторных и многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса.

Анализ проводился в двух выборках: первая – общая выборка из исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2, вторая – та же выборка, за исключением лиц с ишемической болезнью сердца, ИМ и мозговым инсультом в анамнезе, или принимающих статины («выборка без анамнеза ССЗ»).

Анализ нелинейных ассоциаций проводился при помощи обобщенной аддитивной модели Кокса. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

Результаты

В табл. 1 представлены половозрастные показатели ХС неЛВП в общей выборке исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2.

Медиана уровня ХС неЛВП [4,1 (3,4; 4,8) ммоль/л] значимо не отличалась от среднего уровня ($4,16 \pm 1,12$ ммоль/л), т.е. распределение уровня ХС неЛВП близко по форме к нормальному. В российской популяции выявлена высокая распространенность повышенного уровня ХС неЛВП ($\geq 3,7$ ммоль/л) – 74,6%. Гендерных различий не найдено: у мужчин этот показатель составил 74,6%, у женщин – 74,5%. С возрастом как средние значения, так и распространенность повышенного уровня ХС неЛВП градиентно нарастают у женщин, некоторое снижение этого показателя отмечено только у мужчин после 55 лет. Примечательно, что распространенность повышенного уровня ХС неЛВП у мужчин выше в молодом возрасте по сравнению с женщинами, а в старшем возрасте, наоборот, у женщин выше, чем у мужчин. Иначе говоря, крутизна возрастного подъема уровня ХС неЛВП у женщин выражена сильнее.

В табл. 2 показаны ассоциации между социально-демографическими показателями, ФР и уровнем ХС неЛВП, демонстрирующие, насколько изменяется уровень ХС неЛВП с поправкой на возраст при наличии того или иного ФР. Значения, приведенные в таблице, предсказывают, насколько возрастет уровень ХС неЛВП (в ммоль/л, с поправкой на возраст) при наличии каждого из ФР. Так, в общей популяции наличие ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) у мужчин ассоциируется с увеличением уровня ХС неЛВП на $+0,058$ ммоль/л ($p < 0,001$); артериальная гипертония приведет к значимому росту уровня ХС неЛВП на 0,047 и 0,044 ммоль/л у мужчин и женщин, а в выборке без анамнеза ССЗ – на 0,060 и 0,046 ммоль/л, соответственно. Наибольший прирост уровня ХС неЛВП и у мужчин, и

Table 1. Distribution of non-high-density lipoprotein cholesterol and the prevalence of its elevated levels in the total sample of ESSE-RF 1 and ESSE-RF2 Studies

Таблица 1. Распределение уровней ХС неЛВП и частота его повышенных уровней в общей выборке исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2

Возрастная группа, лет	n	M±SD (ммоль/л)	≥3,7	≥5,7	n	M±SD (ммоль/л)	≥3,7	≥5,7	n	M±SD (ммоль/л)	≥3,7	≥5,7	p*
			(%)	(%)			(%)	(%)			(%)	(%)	
Общая выборка				Мужчины				Женщины					
35-44	6029	3,80±1,03	63,3	4,6	2551	4,06±1,10	72,0	7,4	3478	3,61±0,93	57,1	2,5	<0,001
45-54	7811	4,21±1,1	78,2	9,3	2914	4,26±1,14	78,9	10,4	4897	4,18±1,08	77,8	8,7	0,006
55-64	8533	4,37±1,14	81,9	11,4	2952	4,15±1,11	76,2	7,8	5581	4,49±1,13	84,8	13,2	<0,001
Всего	22373	4,16±1,12	75,6	8,8	8417	4,16±1,12	75,9	8,6	13956	4,16±1,12	75,4	8,9	0,840

* – различие среднего уровня ХС неЛВП у мужчин и женщин (критерий Манна-Уитни)

ХС неЛВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности

Table 2. Average increase of non high density lipoprotein cholesterol levels under risk factor (in mmol/l, according to the ESSE-RF1 and ESSE-RF2 Studies)

Таблица 2. Средний прирост уровня холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, под воздействием фактора риска (в ммоль/л; по данным исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2)

Фактор риска	Средний прирост уровня ХС неЛВП (в ммоль/л)*			
	Общая выборка		Без анамнеза ССЗ	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Курение в настоящее время	+0,001 p=0,828	+0,024 p<0,001	-0,003 p=0,637	+0,023 p=0,003
Ожирение	+0,058 p<0,001	+0,040 p<0,001	+0,071 p<0,001	+0,043 p<0,001
Абдоминальное ожирение	+0,046 p<0,001	+0,058 p<0,001	+0,063 p<0,001	+0,065 p<0,001
Артериальная гипертония	+0,047 p<0,001	+0,044 p<0,001	+0,060 p<0,001	+0,046 p<0,001
Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС>80 уд/мин)	+0,027 p<0,001	+0,028 p<0,001	+0,029 p<0,001	+0,025 p<0,001
Гиперурикемия	+0,105 p<0,001	+0,095 p<0,001	+0,118 p<0,001	+0,101 p<0,001
Повышенный вЧСРБ	+0,056 p<0,001	+0,052 p<0,001	+0,043 p<0,001	+0,042 p<0,001
Гипергликемия	+0,070 p<0,001	+0,069 p<0,001	+0,075 p<0,001	+0,079 p<0,001
Повышенный липопротеин (а)	+0,037 p<0,001	+0,074 p<0,001	+0,038 p<0,001	+0,074 p<0,001
Сниженный СКФ	+0,058 p<0,001	+0,052 p<0,001	+0,065 p<0,001	+0,057 p<0,001
Высшее образование	+0,020 p=0,002	-0,005 p=0,313	+0,019 p=0,005	-0,005 p=0,357
Проживание в селе	+0,004 p=0,603	+0,021 p<0,001	+0,002 p=0,821	+0,023 p<0,001
Высокий доход семьи	+0,026 p<0,001	-0,001 p=0,859	+0,034 p<0,001	+0,002 p=0,789
Статины	-0,133 p<0,001	-0,071 p<0,001	-	-
Анамнез ССЗ [†]	-0,055 p<0,001	-0,001 p=0,879	-	-
Повышение возраста на 5 лет	0,006 p=0,002	0,053 p<0,001	0,012 p<0,001	0,057 p<0,001

* Расчет среднего прироста ХС неЛВП при наличии фактора риска выполнен с поправкой на возраст; [†] Анамнез ССЗ – к ССЗ отнесены ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (мозговой инсульт).
 вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХС неЛВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

у женщин отмечен при наличии гиперурикемии. Близкие, хотя и несколько более выраженные ассоциации между уровнем ХС неЛВП и ФР получены в выборке без анамнеза ССЗ. Гендерные различия составили не более 0,01 ммоль/л. Исключением явилось курение, ассоциации с которым выявлены только у женщин. Примечательно, что в популяционной (общей) выборке наличие анамнеза ССЗ значимо ассоциировалось с уменьшением уровня ХС неЛВП у мужчин, но не у женщин.

Таким образом практически все ФР, включенные в анализ, значимо ассоциируются с повышенным уровнем ХС неЛВП как в общей популяции, так и в выборке без сердечно-сосудистого анамнеза и приема липидснижающих лекарственных средств (см. табл. 2). В этих условиях представлялось практически важным изучить связи уровня ХС неЛВП, а также ХС ЛНП и ОХС со смертностью и ККТ.

Уровень ОХС отрицательно ассоциировался в многофакторной модели с общей смертностью как в общей

выборке, так и в выборке без анамнеза ССЗ. Между ОХС и смертностью от ССЗ в общей выборке не выявили значимых связей, тогда как ассоциации с ККТ были обнаружены в выборке без анамнеза ССЗ. Повышенный уровень ХС ЛНП влияет только на общую смертность в обеих выборках и только отрицательно. Повышенный уровень ХС неЛВП увеличивает смертность от ССЗ среди населения, а частота ККТ значимо возрастала в обеих выборках. На рис. 1 представлены оценки ассоциации изучаемых липидов и конечных точек в обеих выборках с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, курение, статины и анамнез ССЗ. Увеличение уровня ОХС на 1 ммоль/л в выборке без анамнеза ССЗ статистически значимо увеличивало ККТ на 10% ($p=0,04$). В общей выборке связи между уровнем ОХС и ККТ не выявлено. В обеих выборках не выявлено связи уровня ХС ЛНП с ККТ, в то же время ассоциации между уровнем ХС неЛВП и ККТ оказались статистически значимы.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что распределение выборки российских регионов по уровню ХС неЛВП имеет правильную форму, близкую к гауссовской кривой, и практически не отличается от таковой в аналогичных исследованиях [26,28]. Средние значения ХС неЛВП и распространенность повышенного уровня этого показателя значимо не различались у мужчин (75,9%) и женщин (75,4%). Сравнив полученные результаты с данными других исследований, выявили, что они ниже, чем в северной Швеции, и выше, чем в греческом исследовании АТТИСА, которые проводились примерно в те же годы, что и ЭССЕ-РФ. Хотя прием липид-снижающих препаратов был примерно одинаков в этих исследованиях, уровень ХС неЛВП не всегда зависел от доли лиц, принимающих гиполипидемическую терапию. Так, среди участников ЭССЕ-РФ статины принимали 4,4% в первом исследовании и 6,6% во втором, а распространенность уровня ХС неЛВП

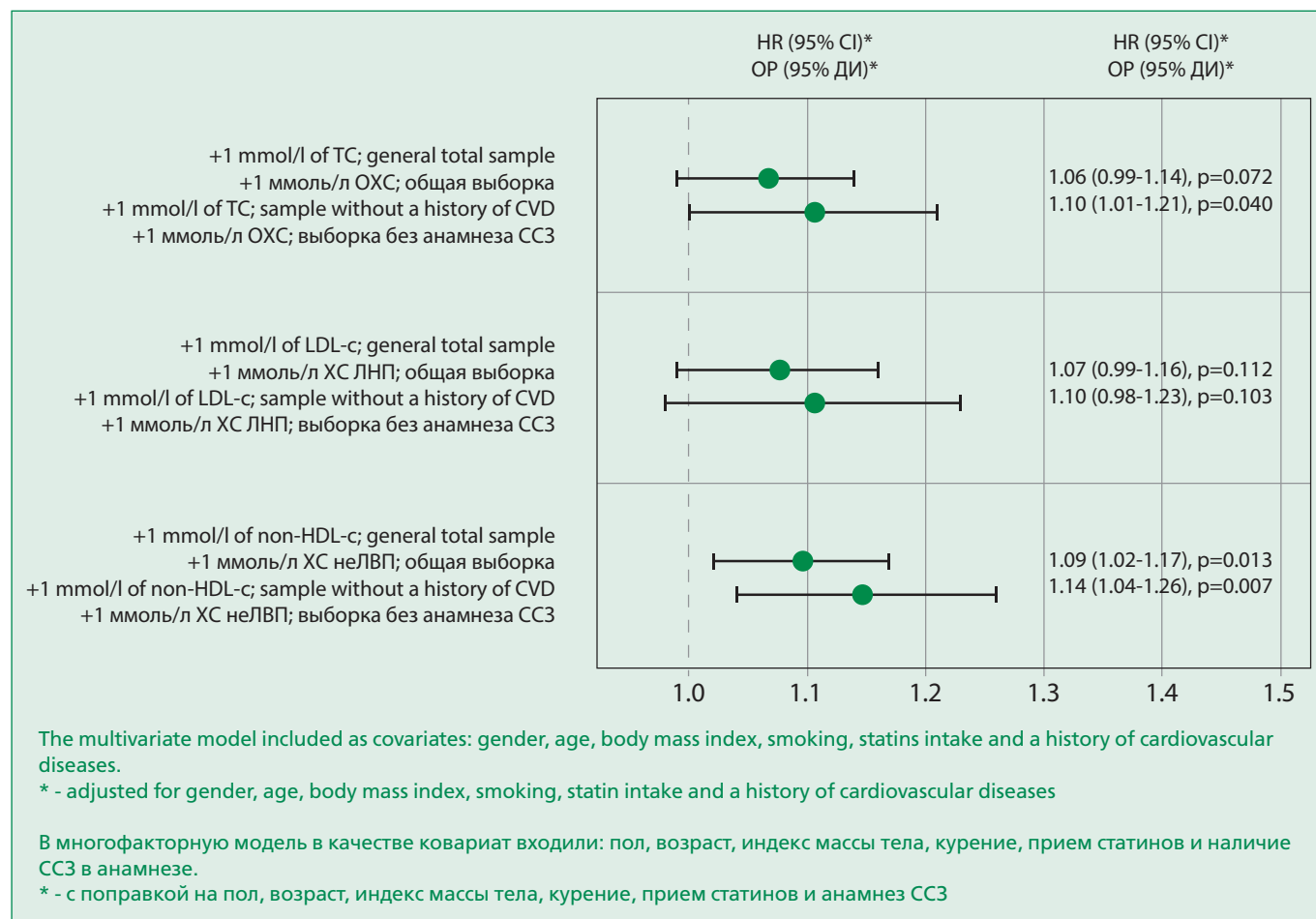


Figure 1. Hazard ratios of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol for a combined endpoint in a multivariate model in a total sample and a sample without a history of cardiovascular diseases

Рисунок 1. Отношение рисков общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, для комбинированной конечной точки в многофакторной модели в общей выборке и выборке без анамнеза СС

≥3,7 ммоль/л, определенная по критериям F.J. Brunner и соавт. [28], составила 57,9% и 50,1% соответственно. В Северной Швеции и в Греции (ATTICA) распространенность высокого уровня ХС неЛВП составила 71,7% и 48,9%, а прием статинов – 6,7% и 5,7% соответственно [29].

В настоящем исследовании выявлена прямая зависимость уровня ХС неЛВП от возраста у мужчин от 35 до 55 лет, далее уровень ХС неЛВП несколько снижался. У женщин прямая связь с возрастом наблюдалась в диапазоне 35-64 лет. Несмотря на то, что у мужчин и женщин распространенность повышенного уровня ХС неЛВП в целом по выборке была одинакова, возрастной тренд у женщин оказался более крутым: от 57,1% в группе 35-44 до 84,8% – в группе 55-64 лет ($p < 0,001$) по сравнению с мужчинами. Для изучения возрастных тенденций уровней ХС ЛНП и ХС неЛВП P. Zhang и соавт. провели крупномасштабное одномоментное исследование с участием 49201 мужчин и 35084 женщин, в котором проанализировали, как изменяются уровни липидов в крови с возрастом в общей популяции. Тренды уровней ХС неЛВП и ХС ЛНП были построены в зависимости от возраста (от 18 до 85 лет, с шагом в один год). У женщин положительные тренды в уровне ХС неЛВП были выявлены в возрасте от 18 до 56 лет и отрицательные – после 57 лет. У мужчин подъем уровня ХС неЛВП наблюдался с 18 до 33 лет, затем с 34 до 56 лет выходил на плато, а после 57 лет отмечалось снижение ХС неЛВП, что подтвердилось при коррекции влияния конфаундеров [30]. Таким образом, соотношение возраста и уровня ХС неЛВП в обследованной нами выборке мужчин оказалось практически аналогичным результатам P. Zhang и соавт. Тем не менее, эти результаты нуждаются в дополнительном анализе.

Важными детерминантами здоровья являются образование и уровень материального достатка семьи. От уровня образования и дохода семьи уровень ХС неЛВП у мужчин не зависит, а у женщин с высшим образованием отмечается наименьший уровень этого показателя. Аналогичные зависимости получены и в большинстве других исследований. Ассоциации с основными ФР описаны во многих публикациях, причем, в большинстве из них, как и в настоящем исследовании, показаны положительные ассоциации [18-20].

Значительный интерес вызывают результаты сравнения вклада уровней ХС неЛВП, ХС ЛНП и ОХС в смертность от всех причин, от ССЗ и вклада в ККТ, полученные в настоящем исследовании на популяционной выборке и выборке без сердечно-сосудистого анамнеза. В этих выборках были выявлены ассоциации повышенных уровней ОХС и ХС ЛНП со смертью от всех причин с коррекцией на все ФР. Напротив, уровень ХС неЛВП ассоциировался с ККТ. Результат обобщенной адди-

тивной модели (не приведен) свидетельствует об отсутствии нелинейной ассоциации между относительным риском в модели Кокса и наступлением ККТ. Таким образом, использование обычной линейной модели Кокса оправдано, и показывает всю информацию об ассоциации ХС неЛВП и ККТ. Полученный результат позволяет надеяться, что новая шкала, предлагаемая Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом профилактической кардиологии, позволит адекватно оценивать сердечно-сосудистый риск россиян.

Ограничения исследования. Следует отметить, что количество конечных точек может быть недостаточно для утверждения, что ХС неЛВП должен быть основным липидным показателем при определении сердечно-сосудистого риска.

Заключение

Результаты популяционного анализа уровня ХС неЛВП, впервые проведенного в Российской Федерации, в целом подтверждают данные других исследований о том, что уровень ХС неЛВП вносит значительный вклад в детерминацию риска сердечно-сосудистых событий. С целью получения устойчивых ассоциаций требуется продолжение оценки конечных точек.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в рамках государственного задания на 2012-2014 гг ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России и ФГБУ «Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России в части 2 по разделу I: «Эпидемиологические исследования и моделирование риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений». Проспективная часть исследования выполнена в рамках государственного задания на 2020-2022 гг. № АААА-А20-120013090086-0 для ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва «Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп в некоторых регионах РФ. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование)».

Funding. The ESSE-RF study was carried out within the framework of the state task for 2012-2014 of the Federal State Budgetary Institution «Russian Cardiology Research and Production Complex» of the Ministry of Health and Social Development of Russia, the Federal

State Budgetary Institution «State Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Health and Social Development of Russia and the Federal State Budgetary Institution «Center for Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health and Social Development of Russia in part 2 under section I: «Epidemiological studies and modeling of the risk of cardiovascular diseases and their complications». The prospective part of the study was carried out as part of the state

task for 2020-2022. No. AAAA-A20-120013090086-0 to the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow «Risk factors for chronic NCDs, their significance for predicting the health of the population of various age groups in some regions of the Russian Federation. Evaluation of the impact on morbidity and mortality (population study)».

References / Литература

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1979;90(1):85-91. DOI:10.7326/0003-4819-90-1-85.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144.
3. Shestov DB, Deev AD, Klimov AN, et al. Increased risk of coronary heart disease death in men with low total and low-density lipoprotein cholesterol in the Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study. *Circulation.* 1993;88(3):846-53. DOI:10.1161/01.cir.88.3.846.
4. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Feldman HA, Zuber K, Davis J. Dyslipidemia How Low Should We Go? A Review of Current Lipid Guidelines. *Physician Assist Clin.* 2017;2(4):633-50. DOI:10.1016/j.cpha.2017.06.004.
6. Dembowski E, Davidson MH. A review of lipid management in primary and secondary prevention. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29(1):2-12. DOI:10.1097/HCR.0b013e318192754e.
7. Stroes E. Statins and LDL-cholesterol lowering: an overview. *Curr Med Res Opin.* 2005;21 Suppl 6:S9-16. DOI:10.1185/030079905X59102.
8. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis.* 2018;277:483-92. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859.
9. Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol.* 1998;81(4A):26B-31B. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00034-4.
10. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97. DOI:10.1001/jama.285.19.2486.
11. Wang S, Tu J, Pan Y. Threshold Effects in the Relationship Between Serum Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2501-06. DOI:10.2147/DMSO.S232343.
12. Enkhmaa B, Prakash N, Berglund L. Non-HDL-C levels and residual cardiovascular risk: Do population-specific precision approaches offer any advantages? *Atherosclerosis.* 2018;274:230-1. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.010.
13. Expert Dyslipidemia Panel, Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2013;7(6):561-5. DOI:10.1016/j.jacl.2013.10.001.
14. de Oliveira Alvim R, Mourao-Junior CA, Magalhães GL, et al. Non-HDL cholesterol is a good predictor of the risk of increased arterial stiffness in postmenopausal women in an urban Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(2):106-10. DOI:10.6061/clinics/2017(02)07.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 HA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-209. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
16. Aggarwal DJ, Kathariya MG, Verma DPK. LDL-C, NON-HDL-C and APO-B for cardiovascular risk assessment: Looking for the ideal marker. *Indian Heart J.* 2021;73(5):544-8. DOI:10.1016/j.ijh.2021.07.013.
17. Robinson JG. Are you targeting non-high-density lipoprotein cholesterol? *J Am Coll Cardiol.* 2009;55(1):42-4. DOI:10.1016/j.jacc.2009.07.056.
18. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med.* 2001;161(11):1413-9. DOI:10.1001/archinte.161.11.1413.
19. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, et al.; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation.* 2002;106(20):2537-42. DOI:10.1161/01.cir.0000038496.57570.06.
20. Kathariya G, Aggarwal J, Garg S, et al. Is evaluation of non-HDL-C better than calculated LDL-C in CAD patients? MMIMSR experience. *Indian Heart J.* 2020;72(3):189-91. DOI:10.1016/j.ijh.2020.05.008.
21. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):134. DOI:10.1186/s12944-019-1080-x.
22. Puri R, Mehta V, Lyenger S, et al. Non-HDL Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Assoc Physicians India.* 2020;68(11[Special]):54-58.
23. Orringer CE. Non-HDL cholesterol, ApoB and LDL particle concentration in coronary heart disease risk prediction and treatment. *Clin Lipidology.* 2013;8(1):69-79. DOI:10.2217/clp.12.89.
24. Maki KC, Bays HE, Dicklin MR. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: Strategies based on the best-available evidence. *J Clin Lipidol.* 2012;6(5):413-26. DOI:10.1016/j.jacl.2012.04.003.
25. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
26. Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, et al. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):70-9. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.047.
27. Feeman WE. Concerns about the use of non-high-density lipoprotein cholesterol as a lipid predictor. *Eur Med J.* 2017;2(2):57-64.
28. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. on behalf of the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet.* 2019;394(10215):2173-83. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
29. Zhang P, Su Q, Ye X, et al. Trends in LDL-C and Non-HDL-C Levels with Age. *Aging Dis.* 2020;11(5):1046-1057. DOI:10.14336/AD.2019.1025.

About the Authors/Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]
eLibrary SPIN 9189-8637, ORCID 0000-0003-2087-6483
Метельская Виктория Алексеевна [Victoria A. Metelskaya]
eLibrary SPIN 2764-8620, ORCID 0000-0001-8665-9129
Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]
eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122
Яровая Елена Борисовна [Elena B. Yarovaya]
eLibrary SPIN 5591-8439, ORCID 0000-0002-6615-4315
Капустина Анна Владимировна [Anna V. Kapustina]
eLibrary SPIN 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374
Муромцева Галина Аркадьевна [Galina A. Muromtseva]
eLibrary SPIN 9872-8010, ORCID 0000-0002-0240-3941
Свинин Глеб Евгеньевич [Gleb E. Svinin]
ORCID 0000-0002-9148-4703
Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]
eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798
Имаева Асия Эмверовна [Asiya E. Imaeva]
eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622
Евстифеева Светлана Евгеньевна [Svetlana E. Evstifeeva]
eLibrary SPIN 3706-2581, ORCID 0000-0002-7486-4667
Вилков Владимир Галикович [Vladimir G. Vilkov]
eLibrary SPIN 6104-8613, ORCID 0000-0003-0263-494X
Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]
eLibrary SPIN 7961-5520, ORCID 0000-0001-6998-8406
Шляхто Евгений Владимирович [Evgeniy V. Shlyakhto]
eLibrary SPIN 6679-7621, ORCID 0000-0003-2929-0980
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610
Белова Ольга Анатольевна [Olga A. Belova]
ORCID 0000-0002-7164-0086
Гринштейн Юрий Исаевич [Yurii I. Grinshtein]
eLibrary SPIN 1219-3804, ORCID 0000-0001-8847-235X
Ефанов Алексей Юрьевич [Alexey Yu. Efanov]
eLibrary SPIN 6423-3149, ORCID 0000-0002-3770-3725
Калачикова Ольга Николаевна [Olga N. Kalachikova]
eLibrary SPIN 4087-8120, ORCID 0000-0003-4681-4344
Кулакова Наталья Валентиновна [Natalia V. Kulakova]
eLibrary SPIN 1837-2650, ORCID 0000-0001-6473-5653
Ротарь Оксана Петровна [Oxana P. Rotar]
eLibrary SPIN 2416-5178, ORCID 0000-0002-5530-9772
Трубачева Ирина Анатольевна [Irina A. Trubacheva]
eLibrary SPIN 8605-2140, ORCID 0000-0003-1063-7382
Дупляков Дмитрий Викторович [Dmitry V. Duplyakov]
eLibrary SPIN 5665-9578, ORCID 0000-0002-6453-2976
Либис Роман Аронович [Roman A. Libis]
eLibrary SPIN 8292-0051, ORCID 0000-0003-0130-990X
Викторова Инна Анатольевна [Inna A. Viktorova]
eLibrary SPIN 5171-5592, ORCID 0000-0001-8728-2722
Редько Андрей Николаевич [Andrey N. Redko]
eLibrary SPIN 5517-3692, ORCID 0000-0002-3454-1599
Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0001-7202-742X