

РОЗРАХУНКОВІ ПАРАМЕТРИ ЛІПІДОГРАМИ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ТА КОРЕЛЯЦІЇ З ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

Стрільчук Л.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Кафедра терапії № 1 та медичної діагностики (зав. - проф. Склярів Є.Я.)

Реферат

Для прогностичної оцінки ліпідного складу крові застосовується кілька розрахункових індексів, однак, дотепер остаточно не встановлено, який інтегральний показник є найбільш точним предиктором серцево-судинних захворювань, що зумовило доцільність цього дослідження.

Мета. Огляд новітніх наукових теорій стосовно індексів ліпідограми та визначення кореляційних зв'язків цих індексів з клінічними та лабораторно-інструментальними показниками.

Матеріал і методи. Було проведено огляд сучасних наукових поглядів на розрахункові індекси ліпідограми (відібрано для огляду 28 джерел з цього напрямку) та визначені їх кореляційні зв'язки із клінічними та лабораторно-інструментальними показниками у 1140 пацієнтів діагностичного центру віком 18-89 років, які обстежувались з визначенням ліпідограми. Було проаналізовано зв'язок індексів та розрахункових показників ліпідограми (співвідношення моноцитів до ліпопротеїнів високої щільності, індекс та коефіцієнт атерогенності, два індекси ризику Castelli) з певними клінічними, лабораторними та інструментальними показниками.

Результати й обговорення. Сучасні наукові погляди на індексовані ліпідні показники свідчать, що індикатором запалення та оксидативного стресу, які в поєднанні з ендотеліальною дисфункцією відіграють важливу роль у розвитку артеріальної гіпертензії та пошкодженні органів-мішеней вважається співвідношення моноцитів до ліпопротеїнів високої щільності; індекс атерогенності є чутливим показником ризику атеросклерозу, відображаючи точне співвідношення захисних та атерогенних ліпопротеїнів; коефіцієнт атерогенності А.М. Клімова, що переважно використовується на пострадянських територіях, є показником наростання артеріальної гіпертензії; а індекси ризику Castelli є непрямыми критеріями кількості часточок проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності, безпосередньо пов'язаних з атеросклерозом та кардіометаболічним ризиком.

Висновок. За власним аналізом 1140 ліпідограм, індекс атерогенності має найбільшу кількість асоціацій, у т.ч., із структурними параметрами ехокардіограми, що робить його найкращим для прогностичної оцінки не тільки ліпідного метаболізму, а й стану серця. Асоціації усіх проаналізованих індексів ліпідограми з рівнем глюкози крові підтверджує важливість її нормалізації для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань. За умов нормальних абсолютних значень показників ліпідограми розрахунок індексу атерогенності (не коефіцієнту атерогенності) дозволяє визначити рівень атерогенності крові і визначити групу пацієнтів, що потребує статинотерапії. Активне впровадження розрахунку

індексу атерогенності замість більш традиційного для вітчизняних установ охорони здоров'я коефіцієнту атерогенності А.М. Клімова полегшить порівняння даних українських науковців з результатами закордонних досліджень, а також дозволить привести отримані показники до світових стандартів.

Ключові слова: індекс/коефіцієнт атерогенності, холестерин, ехокардіографія, глюкоза

Abstract

CALCULATED PARAMETERS OF THE LIPIDOGRAM: MODERN SCIENTIFIC VIEWS AND CORRELATIONS WITH LABORATORY AND INSTRUMENTAL INDEXES

STRILCHUK L.M.

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

For prognostic evaluation of blood lipid profile There exist several calculated indexes for prognostic evaluation of blood lipid profile; however, it is not yet established, which integrative parameter is the most exact predictor of cardiovascular diseases. This fact makes our research feasible.

Aim. To review modern scientific theories about calculated indexes of the lipidoqram and to investigate correlations of these indexes with clinical, laboratory and instrumental parameters.

Material and Methods. We have reviewed contemporary scientific points of view on calculated indexes of the lipidoqram (28 references on this topic) and investigated correlations of these indexes with clinical, laboratory and instrumental parameters in 1140 patients of a diagnostic centre aged 18-89 years, which underwent various diagnostic procedures including lipidoqram. The analyzed indexes and calculated parameters of the lipidoqram (monocyte to high-density lipoproteins ratio, atherogenic index and coefficient, Castelli indexes I and II) correlated with some clinical, laboratory and instrumental parameters.

Results and Discussion. Modern scientific points of view on the indexed lipid parameters suggest that monocyte-to-high-density-lipoproteins ratio is an indicator of inflammation and oxidative stress, which together with endothelial dysfunction play a major role in the development of arterial hypertension and target organ damage; atherogenic index of the plasma is a sensitive indicator of atherosclerosis risk, which directly demonstrates the ratio of protective and atherogenic lipoproteins; atherogenic coefficient of A.M. Klimov, which is mainly used in post-Soviet countries, is a marker of progression of arterial hypertension;

and Castelli risk indexes are non-direct criteria of the amount of particles of proatherogenic low density lipoproteins, tightly connected with atherosclerosis and cardiometabolic risk.

Conclusion. According to our own analysis of 1140 lipidograms, atherogenic index had the biggest amount of associations including structural parameters of echocardiography. This fact makes atherogenic index the best for prognostic evaluation of not only lipid metabolism, but also of the heart condition. Associations of all the analyzed indexes with fasting glucose level underline the importance of its normalization for treatment and prevention of cardiovascular diseases. In case of normal absolute values of lipids calculation of atherogenic index (not atherogenic coefficient) allows to establish real blood atherogenicity and to reveal the group of patients which need statins. Active implementation of calculation of atherogenic index instead of more traditional for domestic healthcare institutions atherogenic coefficient of A.M. Klimov can facilitate comparison of Ukrainian scientists' data with foreign investigations results. It can also allow bringing received parameters to world standards.

Key words: atherogenic index, atherogenic coefficient, cholesterol, echocardiography, glucose

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) спричинюють близько третини смертей у світі. Основним завданням у протидії пандемії ССЗ є первинна профілактика, тобто, мінімізація впливу відомих факторів ризику (дисліпідемій, артеріальної гіпертензії (АГ), ожиріння, недостатньої фізичної активності, незадовільного харчування, куріння) [5], серед яких найбільш вагоме місце займає дисліпідемія. Проатерогенна дисліпідемія полягає у зростанні в плазмі крові рівня тригліцеридів (ТГ) та загального холестерину (ЗХС), а також транспортних ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ, ЛПДНЩ) на тлі зниження захисних ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [17]. Із огляду на це, співвідношення ЛПНЩ та ЛПВЩ часто використовується для оцінки кардіоваскулярного ризику [16]. На сьогодні ведеться широкий науковий пошук найінформаційнішого розрахункового маркера проатерогенних дисліпідемій, здатного якомога точніше віддзеркалювати ризик ССЗ та допомагати в оцінці відповіді на лікування [16]. Для прогностичної оцінки ліпідного складу крові застосовується кілька розрахункових індексів, зокрема, співвідношення моноцитів (М) до ЛПВЩ (М/ЛПВЩ), індекс атерогенності (ІА), коефіцієнт атерогенності (КА), індекси Castelli I та II, однак дотепер остаточно не встановлено,

який з наведених інтегральних показників атерогенності є найбільш точним предиктором ССЗ, що зумовлює доцільність та актуальність цього дослідження.

Метою нашої роботи стали огляд сучасних наукових поглядів на індекси ліпідограми та визначення їх кореляційних зв'язків із клінічними та лабораторно-інструментальними показниками.

Матеріал і методи

Огляд літератури ми провели у базі Pubmed та у вітчизняних джерелах за ключовими словами - складовими стандартної ліпідограми. Кореляційний аналіз включав результати обстеження усіх хворих (n=1140), які проходили обстеження або лікування у Рівненському обласному клінічному лікувально-діагностичному центрі (РОКЛДЦ) ім. В.Поліщука у 2015 році з визначенням ліпідограми. Окрім неї до уваги приймали загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограми, параметри ЕКГ, ЕхоКГ, УЗД внутрішніх органів, вік, стать, ріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ), які було внесено до бази даних Microsoft Excel та проаналізовано з допомогою програми Statistica 10 (Statsoft, США). Кореляційні зв'язки визначали за методом Кендалла. Висліди подано як медіана (нижній; верхній кuartиль). У дослідженні взяли участь 492 чоловіки та 698 жінок. Середній вік обстежених становив 48,7±15,6 р., (чоловіки - 46,3±15,7 р., жінки - 50,5±15,2 р., p>0,05). За медіаною вибірка характеризувалась надлишковою масою тіла, оскільки показники індексу маси тіла (ІМТ) становили 28,0(24,2;32,3) кг/м² (без гендерної різниці), що свідчить про поширеність надмірної маси тіла у популяції осіб віком 18-89 р.

Сучасні наукові погляди на індексовані показники. Індикатором запалення та оксидативного стресу, які в поєднанні із ендотелією дисфункцією відіграють важливу роль у розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) та пошкодженні органів-мішеней вважається співвідношення моноцитів до ліпопротеїнів високої щільності (М/ЛПВЩ) [12]. Кількість моноцитів виявилася незалежним значущим предиктором формування атеросклеротичної бляшки [13]. ЛПВЩ здійснюють кардіопротекційну дію шляхом участі у зворотному транспорті холестерину та виступа-

ють предиктором регресії коронарних атеросклеротичних бляшок [20]. Зростання М/ЛПВЩ асоціюється із сповільненим коронарним кровоплином [4]. У дослідженні Н. Saskin та співавт. (2016) за участю 662 хворих із синусовим ритмом до коронарного шунтування було виявлено, що серед пацієнтів, у яких у ранньому післяопераційному періоді розвинулася фібриляція передсердь (n=153), перед операцією спостерігали вірогідно вищий рівень моноцитів, М/ЛПВЩ та С-реактивного протеїну (СРП), ніж у хворих, у яких зберігався синусовий ритм (n=509). Однак багатовимірний логістичний регресійний аналіз показали, що М/ЛПВЩ є предиктором післяопераційної фібриляції передсердь та смертності у ранньому післяопераційному періоді (5,2% у групі миготливої аритмії проти 1% у групі синусового ритму, $p=0,003$) [19]. Праця К.Г. Yaуla та співавт. (2017) показала, що у підгрупі із М/ЛПВЩ вище медіани АГ спостерігається істотно частіше (36,6% проти 87%, $p<0,001$). Підвищення індексу також корелювало із підвищенням кількості лейкоцитів, рівня СРП. Автори зробили висновок, що підвищення М/ЛПВЩ може негативно впливати на еластичні властивості судин, у зв'язку із чим рекомендують пацієнтам із високим М/ЛПВЩ проводити агресивніший контроль факторів ризику ССЗ. Окрім того, на думку К.Г. Yaуla та співавт., це співвідношення можливо використовувати для оцінки запальної відповіді та ефективності лікування [1]. У дослідженні за участю 1598 пацієнтів із інфарктом міокарду із елевацією сегменту ST М/ЛПВЩ виявилось незалежним предиктором внутрішньогоспітальної смертності та значних несприятливих серцево-судинних подій (ЗНССП), а також 5-річної смертності та 5-річних ЗНССП [15]. Подібні дані були отримані й у дослідженні за участю 2661 хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС). Під час стаціонарного лікування та довготривалого спостереження показники частоти ЗНССП, тромбозів стенту та смертності були найвищими в групі третього тертиля М/ЛПВЩ [14]. Таким чином, співвідношення М/ЛПВЩ є незалежним предиктором тяжкості ішемічної хвороби серця (ІХС) та ймовірності майбутніх кардіоваскулярних подій, а застосування М/ЛПВЩ може бути корисним для визначення ризику серцево-судин-

них подій та індивідуалізації лікування.

Індекс атерогенності (ІА), який розраховується за формулою $\log(\text{ТГ}/\text{ЛПВЩ})$ та у англійській літературі фігурує під назвою "atherogenic index of plasma", є чутливим показником ризику атеросклерозу та ІХС, відображаючи точне співвідношення захисних та атерогенних ліпопротеїнів [3, 6, 8, 9, 17, 21, 22]. Вважається, що $\text{ІА}<0,11$ асоціюється з низьким ризиком ССЗ, водночас, як показники 0,11-0,21 та $>0,21$ показують середній та підвищений ризик, відповідно [8]. У дослідженні Nigoumand Sh. та співавт. (2015) за участю 1000 осіб віком $41,9\pm 14,20$ р. ІА прямо корелював із обводом талії, середнім систолічним (САТ) та діастолічним (ДАТ) артерійними тисками, ЛПНЩ, ТГ, ЗХС, рівнем глюкози, обернено - із ЛПВЩ та рівнем фізичної активності, оціненим у балах. Всі учасники із цукровим діабетом (ЦД) або відхиленням рівня глюкози натще від норми належали до категорії підвищеного ризику за ІА ($p<0,001$), як і 92% хворих з ожирінням та 82% пацієнтів із надвагою ($p<0,001$) [5]. ІА вважається чутливим показником ліпопротеїнового статусу, який може виступати високочутливим предиктором гострих коронарних подій [10] та альтернативним скринінговим інструментом за умов нормальних значень інших показників атерогенності плазми. Автори пропонують застосовувати ІА в якості показника для регулярного моніторингу перебігу ССЗ у щоденній практиці, особливо у пацієнтів з факторами кардіоваскулярного ризику [16].

Не слід плутати індекс та коефіцієнт атерогенності (КА), запропонований радянським біохіміком А.М.Клімовим (1984). КА є співвідношенням ХС-не-ЛПВЩ та ХС-ЛПВЩ і розраховується як $(\text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ})/\text{ЛПВЩ}$. У закордонних публікаціях КА трапляється рідко, переважно ним послуговуються науковці пострадянських теренів. Зокрема, Маковєєва Е.А. (2013) вказує, що КА є показником наростання хвороби у пацієнтів із АГ, а також відзначає тісніший зв'язок КА зі змінами геометричних показників лівого шлуночка, ніж з параметрами його функціонального стану. Автор рекомендує включити КА до комплексної оцінки ліпідного спектру у хворих з АГ. Слід зауважити, що у цитованій праці також є певна термінологічна не-

точність, оскільки, спочатку вживши вірне значення "коефіцієнт атерогенності", автор надалі застосовує поняття "індекс атерогенності", яке не відповідає вказаній у праці формулі [11].

Як прогностичні маркери ССЗ використовуються також індекси ризику Castelli, які є співвідношення показників ліпідограми, а саме, Castelli I - ЗХС/ЛПВЩ та Castelli II - ЛПНЩ/ЛПВЩ [7]. Індекс Castelli I є непрямим показником кількості часточок проатерогенних ЛПНЩ, яка безпосередньо пов'язана із атеросклерозом та кардіометаболічним ризиком. Крос-секційне дослідження за участю 699 хворих довело, що індекс Castelli I є найкращим гендер-специфічним предиктором схильності до ССЗ у жінок [18]. Випробування за участю 9078 осіб показало, що індекс Castelli I асоціювався з виникненням ЦД 2 типу більш тісно, ніж ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, ЗХС, що робить цей показник у край важливим маркером ризику. Збільшення Castelli I асоціювалося зі зростанням ризику ЦД 2 типу на 42% [2].

Результати й обговорення

Враховуючи численність обстежених та відсутність єдиної нозології, цілком очікувано медіани більшої кількості проаналізованих показників знаходилися у межах норми. Однак, спостерігали одну з ознак проатерогенної дисліпідемії: концентрація ЛПНЩ перевищувала норму і становила 4,0(3,3;4,8) ммоль/л при референтних значеннях лабораторії РОКЛДЦ 2,74-3,08 ммоль/л, отже, вибірка 1140 осіб віком 33-63 років характеризувалася надмірною масою тіла та зростанням ЛПНЩ, що вимагає проведення більш поширених популяційних досліджень. Показники кореляційних зв'язків проаналізованих розрахункових параметрів ліпідограми подано у табл. 1.

Передовсім, слід відзначити зв'язок усіх проаналізованих співвідношень з концентрацією глюкози крові. Окрім глюкози, задіяність у всіх кореляціях ліпідних співвідношень спостерігалася тільки для рівня ЛПВЩ, який безпосередньо використовується у всіх розрахункових показниках. Ця знахідка додатково підкреслює важливість утримання рівня глюкози в межах норми для хворих із ССЗ або їх факторами ризику.

Кореляції ІА, КА, індексів Castelli завжди

були односкерованими, водночас, як зв'язки М/ЛПВЩ відрізнялися за знаком (крім кореляції з ЛПВЩ) (табл. 1).

Оскільки стаття у базі даних дослідження було закодовано за двійковою системою, обернені зв'язки ІА, КА та індексу Castelli I зі статтю свідчать про більшу вираженість проатерогенної дисліпідемії в чоловіків. Позитивні кореляції усіх співвідношень, окрім М/ЛПВЩ, із масою тіла, площею тіла та ІМТ вкотре підтверджують несприятливу роль ожиріння у розвитку хвороб серцево-судинної системи.

Цікаво, що ми виявили удвічі більше кореляційних зв'язків сонографічного розміру лівої долі печінки із індексами ліпідограми, ніж правої долі (4 та 2, відповідно). Наявність на верхній поверхні лівої долі печінки так званого "відбитку серця" - *impressio cardiaca hepatis* - дозволяє припустити, що за умов збільшення розмірів серця тиск на ліву долю печінки може зростати та, відповідно, шляхом деформації збільшувати її лінійний розмір, вимірюваний при УЗД.

За нашими результатами, ІА показав найбільшу кількість істотних кореляційних зв'язків (30), серед яких виявилися і в край важливі кореляції з показниками ЕхоКГ (розмірами аорти та лівого передсердя, абсолютними та відносними товщинами стінок лівого шлуночка, кінцеводіастолічним та кінцевосистолічним розмірами, кінцевосистолічним об'ємом, ударним об'ємом, хвилинним об'ємом крові, масою міокарду ЛШ та її індексованою величиною). Збільшення усіх параметрів ЕхоКГ паралельно зі зростанням ІА є свідченням негативного впливу проатерогенної дисліпідемії на розміри серця, а саме, індукції збільшення як товщини стінок, так і розмірів камер. Відсутність зв'язку ліпідних співвідношень з фракцією викиду може свідчити про первинність структурних змін серця, водночас, як його функція за рахунок компенсаційних механізмів тривалий час підтримується на задовільному рівні. ІА є єдиним із проаналізованих індексів, який характеризувався кореляціями із рівнями обох трансаміназ, однак, не мав зв'язку із показником ГГТ.

Приблизно однакову кількість кореляцій продемонстрували індекс Castelli I та КА (17 та 18 відповідно), дещо більше - 23 - індекс Castelli II, причому серед додаткових зв'язків цього ін-

Кореляційні зв'язки індексів та співвідношень лінідограми

Показник	Моноцити/ ЛПВЩ	ІА	Castelli I	Castelli II	КА
Стать	-	-0,157	-0,113	-	-0,107
Зріст	-	0,115	-	-	-
Вага	-	0,282	0,157	0,176	0,161
ІМТ	-	0,240	0,121	0,186	0,126
Площа поверхні тіла	-	0,273	0,159	0,152	0,159
САТ	-	-	-0,158	-	-0,159
Еритроцити	-	0,134	0,154	0,134	0,152
Базофіли	0,149	-	-	-	-
Еозинофіли	-	-	-	0,125	-
ШОЕ	-	-	-	0,152	-
Глюкоза	-0,134	0,210	0,192	0,200	0,190
Білірубін прямий	-	-	-0,252	-0,239	-0,252
АЛТ	-	0,205	-	-	-
АСТ	-	0,165	-	-	-
ГГТ	0,169	-	-0,223	-0,215	-0,223
Креатинін	0,173	-	-	-	-
ЗХС	-0,139	-	0,295	0,320	0,293
ТГ	-	0,696	0,304	0,325	0,307
ЛПВЩ	-0,178	-0,473	-0,559	-0,434	-0,561
ЛПНЩ	-	0,117	0,290	0,454	0,291
Печінка права	-	0,176	-	0,161	-
Печінка ліва	-	0,375	0,317	0,255	0,289
ПЗ головка	-	0,317	-	-	-
ПЗ тіло	-	0,334	-	-	-
Аорта	-	0,214	0,133	0,121	0,127
Ліве передсердя	-	0,222	-	0,112	-
МШП	-	0,270	0,143	0,178	0,148
ЗСЛШ	-	0,277	0,134	0,164	0,138
ВТСЛШ	-	0,188	-	0,137	-
ВТМШП	-	0,185	-	0,144	0,106
ВТЗСЛШ	-	0,177	-	0,120	-
КСР	-	0,131	-	-	-
КДР	-	0,127	-	-	-
КСО	-	0,127	-	-	-
УО	-	0,110	-	-	-
Маса міокарду ЛШ	-	0,206	-	-	-
іММЛШ	-	0,175	-	0,106	-
МШ А	0,130	-	-	-	-
ХОК	-	0,110	-	-	-

САТ - систолічний артеріальний тиск, ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів, АЛТ - аланін амінотрансфераза, АСТ - аспаратамінотрансфераза, ГГТ - гамма-глутамілтрансфераза, ПЗ - підшлункова залоза, МШП - міжшлункова перетинка, ЗСЛШ - задня стінка лівого шлуночка, ВТСЛШ - відносна товщина стінки лівого шлуночка, ВТЗСЛШ - відносна товщина задньої стінки лівого шлуночка, КСР - кінцево-систолічний розмір, КСО - кінцево-систолічний об'єм, УО - ударний об'єм, ЛШ - лівий шлуночок, іММЛШ - індексована маса міокарду лівого шлуночка, ХОК - хвилинний об'єм крові, МШ А - максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ

дексу переважно були параметри ЕхоКГ (відносні товщини стінок, розмір лівого передсердя). Найменша кількість кореляційних зв'язків (7), більша кількість із яких представляла зв'язки із лабораторними параметрами, була виявлена для М/ЛПВЩ. Однак, тільки цей індекс характеризувався кореляцією з МШ А, яка віддзеркалює градієнт тиску між ЛП та ЛШ під час пізньої систоли та є показником податливості ЛШ та скоротливої функції ЛП.

Враховуючи суттєву різницю у кількості

кореляцій, зокрема, із показниками ЕхоКГ, ми вважаємо, що найточнішим прогностичним маркером ССЗ є розрахунковий ІА. Обчислення цього показника здатне забезпечити чітку стратифікацію хворих відповідно до їх кардіоваскулярного ризику, особливо за умов перебування значень прямих лабораторних показників (ЗХС, ЛПВЩ) у межах норми. Активне впровадження розрахунку ІА замість традиційного для вітчизняних закладів охорони здоров'я КА

Перспективними напрямками подальших

досліджень є аналіз абсолютних значень та кореляційних зв'язків різних індексованих показників ліпідограми у різних підгрупах учасників (за статтю, віком, ступенем та тривалістю АГ, розміром фракції викиду).

Висновки

1. Проаналізовані індекси та розрахункові показники ліпідограми (М/ЛПВЩ, ІА, КА, Castelli I, Castelli II) корелюють із клінічними, лабораторними та інструментальними показниками.
2. ІА має найбільшу кількість асоціацій, у т.ч., із структурними параметрами ЕхоКГ, що робить його найкращим для прогностичної оцінки не тільки ліпідного метаболізму, а й стану серця.
3. Асоціації усіх проаналізованих індексів із рівнем глюкози крові підтверджує важливість її нормалізації для лікування та профілактики ССЗ.
4. За умов нормальних абсолютних значень показників ліпідограми розрахунок ІА дозволяє визначити рівень атерогенності крові і визначити групу пацієнтів, які потребують статинотерапії. Перспективним є вивчення діагностичного та прогностичного значення індексів (М/ЛПВЩ, ІА, КА, Castelli I, Castelli II) за умов різних форм ішемічної хвороби серця.

Література

1. A Novel Marker of Impaired Aortic Elasticity in Never Treated Hypertensive Patients: Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio // K.G. Yayla, U. Canpolat, C. Yayla et al. // *Acta Cardiol Sin.* - 2017. - Vol. 33, №1. - P. 41-49.
2. Associations between non-traditional lipid measures and risk for type 2 diabetes mellitus in a Chinese community population: a cross-sectional study / Q. Song, X.Liu, A.Wang et al. // *Lipids in Health and Disease.* - 2016. - Vol.15. - P. 70. DOI:10.1186/s12944-016-0239
3. Association between oxidized LDL-C, obesity and type 2 diabetes / Njajou O., Kanaya A.M., Holvoet P., Connelly S., Harris T. // *Diabetes Metab. Res.* - 2009. - Vol.25, №8. - P.733-739.
4. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation / Canpolat U., Cetin E.H., Cetin S. et al. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* - 2016. - Vol.22. - P.476-482.
5. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease/ Niroumand Sh., Khajedaluae M., Khadem-Rezaiyan M. et al. // *Med. J. Islam. Repub. Ira.* - 2015. - Vol. 29. - P.240.
6. Atherogenic index of plasma as useful predictor of cardiovascular risk among postmenopausal women in Enugu, Nigeria / Nwagha U.I., Ikekpeazu E.J., Ejezie F.E. et al. // *African Health Sciences Sep.* - 2010. - Vol. 10, №3. - P.248-252.
7. Castelli risk indexes 1 and 2 are higher in major depression but other characteristics of the metabolic syndrome are not specific to mood disorders / Vargas H.O., Nunes S.O., Barbosa D.S. et al. // *Life Sci.* - 2014. - Vol. 102, №1. - P.65-71. doi: 10.1016/j.lfs.2014.02.033.
8. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography / Dobiasova M., Frohlich J., Sedova M., Cheung M.C., Brown B.G. // *J. Lipid. Res.* - 2011. - Vol. 52, №3. - P.566-571. doi: 10.1194/jlr.P011668.
9. Daniels L.B. Lp-PLA2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in apparently healthy older population / L.B. Daniels, G. Laughlin, M.J. Sarno // *J. Am. Col. Cadiol.* - 2008. - Vol.51. - P.913-919.
10. Dobiasova M. Relation between particle size of HDL and LDL Lipoproteins and cholesterol Esterification rate / M. Dobiasova, Z. Urbanova, M. Samanek // *Physiol. Res.* - 2005. - Vol.54. - P.159-165. Режим доступу: <http://www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhkardiografichnoji-otsinky-diastolichnoji-funksijilivogho-shlunochka.aspx>
11. Makoveeva E.A. Indeks aterogennosti kak integralnyj pokazatel porazheniya organa-misheni (serdca) pri gipertonicheskoj bolezni / E.A. Makoveeva // *Universum: medicina i farmakologiya.* - 2013. - № 1. (Маковеева Е.А. Индекс атерогенности как интегральный показатель поражения органа-мишени (сердца) при гипертонической болезни / Е.А. Маковеева // *Universum: медицина и фармакология.* - 2013. - №1. - <https://cyberleninka.ru/article/v/indeks-aterogennosti-kak-integralnyj-pokazatel-porazheniya-organa-misheni-serdtsa-pri-gipertonicheskoj-bolezni>)
12. Mahmud A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely // *Hypertension.* - 2005. - Vol.46. - P.1118-1122.
13. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis / C.M. Chapman, J.P. Beilby, B.M. McQuillan et al. // *Stroke.* - 2004. - Vol.35. - P.1619-1624.
14. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome / M. Serkan Cetin, E.H. Ozcan Cetin, E. Kalender et al. // *Heart, Lung and Circulation.* - 2016. - Vol. 25, №11. - P. 1077-1086. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.023>
15. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction / S.K. Acikgoz, E. Acikgoz, B.Sensoy, S.Topal, S. Aydogdu // *Cardiol. J.* - 2016. - Vol.23, №5. - P. 505-512. DOI: 10.5603/CJ.a2016.0026.
16. Mudhaffar S.K. Atherogenic Index of Plasma (AIP) As a Parameter in Predicting Cardiovascular Risk in Males Compared To the Conventional Dyslipidemic Indices (Cholesterol Ratios) / S.K. Mudhaffar // *Karbala J. Med.* - 2013. - Vol. 6, №1. - P.1506-1513.
17. Nwagha U.I. Atherogenic Index of Plasma: A significant

- indicator for the onset of Atherosclerosis during menopause in hypertensive females of South East Nigeria / Nwagha U.I., Igweh J.C. //Journal of College of Medicine. -2005. -Vol.10, №2.- P.67-71.
18. Olamoyegun M.A. Evaluation of dyslipidemia, lipid ratios, and atherogenic index as cardiovascular risk factors among semi-urban dwellers in Nigeria / Olamoyegun M.A., Oluyombo R., Asaolu S.O. //Ann. Afr. Med. - 2016. - Vol.15, №4. - P.194-199. doi: 10.4103/1596-3519.194280.
 19. Saskin H. High preoperative monocyte count/high-density lipoprotein ratio is associated with postoperative atrial fibrillation and mortality in coronary artery bypass grafting / H. Saskin, K. Serhan Ozcan, S. Yilmaz // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. - 2016. - pii: ivw376. doi: 10.1093/icvts/ivw376.
 20. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis / Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. // JAMA. - 2007. - Vol.297. - P. 499-508.
 21. Tan M.H. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes / Tan M.H., Johns D., Glazer N.B. //Clin. Chem. - 2004. - Vol.50. - P.1184-1188.
 22. Tariq M. Comparative study for Atherogenic Index of Plasma (AIP) in patient with type 1 Diabetes Mellitus, type 2 Diabetes Mellitus, Betathalassemia and Hypothyroidism / Tariq M, Ali Rajab //Int. J. Chem. Res. - 2012. - Vol.2. - P. 1-9.