

УДК 616.12-008+612.123+616.61-008.6]-06-085-092

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ОКИСЛЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ С ФАКТОРАМИ РИСКА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5 СТАДИИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ МЕТОДОМ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ

Газзаева С.А., Ремизов О.В., Астахова З.Т., Авсарагова А.З.

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: avsaragova.angela@mail.ru

Целью данного исследования является оценка факториального окружения окисленных липопротеидов низкой плотности у больных, находящихся на гемодиализе, а также выявление взаимосвязи окисленных липопротеидов низкой плотности в крови с признаками метаболических и гемодинамических расстройств, поражением сосудистой стенки и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование с ретроспективным анализом сердечно-сосудистых осложнений были включены 103 пациента с хронической болезнью почек различного генеза 5Д стадии, которым проводилось лечение гемодиализом. Определяли лабораторные параметры липидограммы: липопротеиды различной плотности, окисленные липопротеиды низкой плотности с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. В ходе эхокардиографического исследования оценивалась выраженность кальцификации клапанов сердца, с помощью рентгенографии – кальцификация брюшного отдела аорты. Скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны оценивалась с помощью сфигмографии. Установлено, что уровень окисленных липопротеидов низкой плотности ассоциировался с холестерином липопротеидов низкой плотности, а также показано содружественное повышение уровней окисленных липопротеидов низкой плотности с липопротеидами. Обнаружена связь уровня окисленных липопротеидов низкой плотности с явлениями сосудистой и клапанной кальцификации, а также ожирением и абдоминальным жиротложением. По мере увеличения концентрации окисленных липопротеидов низкой плотности возрастал риск выявления кальцификации аорты и клапанов сердца, периферического и коронарного атеросклероза и его исходов, комбинированной точки в виде инфаркта миокарда, мозгового инсульта и хронической сердечной недостаточности. Полученные результаты показали, что высокий уровень окисленных липопротеидов низкой плотности в крови негативно влияет на функционирование сосудистой стенки, способствует атеросклеротическим поражениям и кальцификации. Повышение концентрации окисленных липопротеидов низкой плотности происходит у больных с расстройствами липидного обмена и формированием дислипидемии IIa типа.

Ключевые слова: окисленные липопротеиды низкой плотности, гемодиализ, сердечно-сосудистые осложнения, дислипидемия, кальцификация сосудов

RELATIONSHIP BETWEEN OXIDIZED LOW-DENSITY LIPOPROTEIN LEVELS AND RISK FACTORS AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA AND STAGE 5 CHRONIC KIDNEY DISEASE RECEIVING RENAL REPLACEMENT THERAPY BY HEMODIALYSIS

Gazzaeva S.A., Remizov O.V., Astakhova Z.T., Avsaragova A.Z.

FSBI HPE «North Ossetian State Medical Academy» MOH Russia, Vladikavkaz, e-mail: avsaragova.angela@mail.ru

The aim of this study was to evaluate the factorial environment of oxidized low-density lipoproteins in patients undergoing hemodialysis, as well as to identify the relationship of oxidized low-density lipoproteins in the blood with signs of metabolic and hemodynamic disorders, vascular wall damage and the development of cardiovascular diseases. The study with a retrospective analysis of cardiovascular complications included 103

patients with chronic kidney disease of various origins, stage 5D, who were treated with hemodiafiltration. Laboratory parameters of the lipidogram were determined: lipoproteins of various densities, oxidized low-density lipoproteins using solid-phase enzyme immunoassay. The severity of heart valve calcification was assessed during an echocardiographic study, and calcification of the abdominal aorta was assessed using radiography. The carotid-femoral pulse wave velocity was estimated using sphygmography. It was found that the level of oxidized low-density lipoproteins was associated with low-density lipoprotein cholesterol, and a concomitant increase in the levels of oxidized low-density lipoproteins with lipoproteins was shown. A relationship was found between the level of oxidized low-density lipoproteins and the phenomena of vascular and valvular calcification, as well as obesity and abdominal fat deposition. As the concentration of oxidized low-density lipoproteins increased, the risk of detecting calcification of the aorta and heart valves, peripheral and coronary atherosclerosis and its outcomes, a combined point in the form of myocardial infarction, cerebral stroke and chronic heart failure increased. The results showed that a high level of oxidized low-density lipoproteins in the blood negatively affects the functioning of the vascular wall, contributes to atherosclerotic lesions and calcification. An increase in the concentration of oxidized low-density lipoproteins occurs in patients with lipid metabolism disorders and the formation of type IIa dyslipidemia.

Keywords: oxidized low-density lipoproteins, hemodiafiltration, cardiovascular complications, dyslipidemia, vascular calcification

Введение. Липопропротеиды (ЛП) плазмы крови, в силу их тесного взаимодействия с эндотелиальными клетками и высокой восприимчивости к окислительной модификации, являются идеальными биологическими «сенсорами» окислительного стресса в артериальной стенке [1-3]. Липопропротеиды низкой плотности (ЛПНП) как основные переносчики холестерина (ХС) в крови, содержащие соответствующее количество полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) - основного субстрата для перекисного окисления липидов, являются одной из молекулярных мишеней окислительного стресса, развивающегося в том числе при уремии [4; 5].

Окисленные ЛПНП (окЛПНП) способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, образованию, прогрессированию и нестабильности атеросклеротических бляшек [6-8].

Основными механизмами реализации влияния окЛПНП на сосудистую стенку являются: хемотаксическое привлечение и активация моноцитов/макрофагов в артериальной стенке посредством индукции экспрессии молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), быстрое поглощение окЛПНП макрофагами с последующим образованием пенистых клеток, стимуляция миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) в интима сосуда, цитотоксичность в отношении эндотелиальных клеток, стимуляция адгезии и агрегации тромбоцитов путем снижения эндотелиальной продукции оксида азота [9; 10].

На терминальных стадиях хронической болезни почек (ХБП) активация оксидативного стресса в разы повышает интенсивность образования окЛПНП, причем повышенный уровень окЛПНП является фактором риска развития атеросклероза у больных на перитонеальном диализе, с почечным трансплантатом или гемодиализе, то есть сохраняет свою роль независимо от метода заместительной почечной терапии [11-13].

Целью данного исследования являются оценка факториального окружения окисленных липопропротеидов низкой плотности у больных, находящихся на лечении

гемодиафильтрацией, а также выявление взаимосвязи окисленных липопротеидов низкой плотности в крови с признаками метаболических и гемодинамических расстройств, поражением сосудистой стенки и развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы исследования. Исследование было одномоментным, когортным, с ретроспективным анализом сердечно-сосудистых осложнений. Все проведенные исследования соответствовали стандартам этического комитета СОГМА по экспериментам на человеке и Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. Пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериям включения соответствовали пациенты с ХБП различного генеза 5Д стадии, находящиеся на лечении хронической гемодиафильтрацией (ГДФ), у которых проводилось исследование липидного профиля крови до старта заместительной почечной терапии (ЗПТ) и в процессе диализного лечения на фоне приема статинов или без их назначения.

Формирование внутригрупповых страт и подходы к рандомизации групп – свободный сплошной набор пациентов. В исследование не включались пациенты детского возраста с иными вторичными формами дислипидемии, кроме ХБП (патология щитовидной железы, нефротический синдром, болезни печени), пациенты с наследственными дислипидемиями.

В исследование было включено 103 пациента в возрасте $61,9 \pm 12,9$ года (лиц мужского пола было 65, женского – 38). У всех пациентов была ХБП 5Д стадии и проводилась терапия ГДФ на протяжении от 2 лет до 21 года (в среднем $7,9 \pm 3,3$ года). Продолжительность ХБП составила в среднем $17,4 \pm 3,3$ года (от 6 до 33 лет). Артериальная гипертензия (АГ) регистрировалась у 77 пациентов, сахарный диабет (СД) – у 51 пациента.

Фиксировались сердечно-сосудистые осложнения, которые уже развились за период получения пациентами лечения ГДФ. Ряд осложнений анализировался самостоятельно либо в составе комбинированных точек. Учитывались следующие осложнения: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2 или более ФК со сниженной или умеренно сниженной систолической функцией (15 событий: 7 – 2ФК, 8 – 3ФК); инфаркт миокарда (ИМ) (14 событий); хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС) со стабильной стенокардией (3 события); мозговой инсульт (МИ, 5 событий); чрескожное коронарное вмешательство в виде ангиопластики со стентированием (ЧКВ/стентирование) (9 событий); признаки периферического атеросклероза (10 событий: 4 – стеноз почечных артерий, 6 – атеросклероз бедренных артерий).

В качестве комбинированных точек анализировались следующие: периферический атеросклероз + МИ (13 событий); ХИБС / стенокардия + ЧКВ / стентирование + ИМ (17 событий); ИМ + МИ + ХСН (17 событий).

Причины развития ХБП: диабетическая нефропатия – у 51 пациента, тубулоинтерстициальные нефриты и гломерулонефриты – у 36, гипертоническая нефропатия – у 13, поликистозная болезнь почек – у 3 больных. Только 45 пациентов получали статины: 41 – аторвастатин, 4 – розувастатин.

Наиболее распространенной формой дислипидемии был IIa тип по Фридриксену (82%), IIb тип наблюдался у 14% пациентов, III тип – у 2%, IV тип – у 2% больных.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включавшее общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины до и после ГДФ, мочевины, кислоты, параметры электролитного обмена, % снижения уровня мочевины во время ГДФ, фосфор, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), кальций общий). Исследовали параметры липидограммы, выполненные как до старта ЗПТ, так и в ходе проведения исследования иммуноферментным методом: общий холестерин (ОХС), ХС-ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ХС-нелПВП (холестерин, не связанный с ЛПВП), триацилглицериды (ТАГ, триглицериды). Определяли в крови содержание ЛП(а) – комплекса липопротеина низкой плотности и белка аполипопротеина – латексным турбидиметрическим методом, а окЛПНП – твердофазным иммуноферментным анализом. Рассчитывали индекс атерогенности ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и предложенный нами индекс $(\text{ХС-нелПВП}/\text{ХС-ЛПВП}) \cdot \text{ЛП(а)}$. Также в ходе исследования определяли концентрацию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в крови.

В ходе эхокардиографического исследования оценивали выраженность кальцификации клапанов сердца по полуколичественной шкале оценки степени кальциноза для структур сердца согласно Национальным рекомендациям. Диагностику кальцификации брюшного отдела аорты осуществляли с помощью боковой обзорной рентгенографии брюшной полости. Степень кальцификации определяли с использованием шкалы Каурпила, позволяющей оценивать степень тяжести кальцификации на уровне каждого отдельного сегмента.

Оценку нутритивного статуса проводили, определяя индекс массы тела (ИМТ) (по формуле – масса тела пациента (кг)/рост пациента (метр²)), окружность плеча (ОП, см), окружность талии (ОТ, см), толщину кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ, см), объем мышц плеча (ОМП, см), уровень трансферрина крови, сыровоточного альбумина и абсолютное содержание лимфоцитов в крови. Выраженность нутритивных расстройств с оценкой степени белково-энергетической недостаточности (БЭН) определяли по методу Bilbrey G.L., Cohen T.L. [14]. Скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (СРПВ, м/с) оценивали с помощью сфигмографии.

Размер выборки определялся по методу К.А. Отдельновой [15]. Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoftInc., США). Характер распределения количественных признаков в исследованной группе пациентов на ГДФ определялся методом Колмогорова - Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Использовались методы описательной статистики, а также корреляционный и логит-регрессионный виды анализа. Нулевую гипотезу отвергали при величине критерия значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Концентрация окЛПНП в обследованной когорте составила $116 \pm 42,7$ МЕ/л и колебалась от 88 до 154 МЕ/л; при том, что нормальные значения окЛПНП в крови не превышают 120 МЕ/л. Практически половина пациентов имела повышенные значения данного показателя. Был проведен корреляционный анализ, позволивший выявить взаимосвязи окЛПНП с целым рядом изученных параметров (табл. 1).

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи окЛПНП с параметрами липидного и других видов обмена, а также гемодинамическими факторами

Показатель	r (Spearman)	Показатель	r (Spearman)
Возраст	0,17	ТАГ до ЗПТ, ммоль/л	-0,12
Длительность ХБП	-0,03	Креатинин, мкмоль/л	-0,06
Длительность ГДФ	0,13	Мочевая кислота	0,15
ОХС, ммоль/л	0,62*	% ↓ мочевины, ммоль/л	0,15
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,71*	Общий белок, г/л	0,13
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,04	Ферритин, мкг/л	0,01
ХС-нелПВП, ммоль/л	0,56*	Гемоглобин, г/л	-0,03
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	-0,25*	Паратгормон, пг/мл	-0,03
ТАГ, ммоль/л	-0,21*	Фосфор, ммоль/л	-0,06
ЛП(а), ммоль/л	0,69*	СД	0,08
Степень кальцификации клапанов	0,21*	Осмотичность плазмы	0,06
Число случаев кальцификации клапанов	0,22*	ГГТП, нмоль/с*л	-0,18
Степень кальцификации аорты	0,20*	СРБ, мг/л	0,02
Число случаев кальцификации аорты	0,21*	НbA1с, %	0,08
Кальцификация	0,29*	ИМТ, кг/м ²	0,22*
ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,45*	Альбумин, г/л	-0,01
(ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП)*ЛП(а)	0,68*	Трансферрин, г/л	-0,15
ОХС до ЗПТ, ммоль/л	0,05	ОТ*1,175(ПК), см	0,26*
ХС-ЛПНП до ЗПТ, ммоль/л	0,07	ТКЖСТ, см	0,18
ХС-ЛПВП до ЗПТ, ммоль/л	-0,03	ОП, см	0,20*
ХС-ЛПОНП до ЗПТ, ммоль/л	-0,19*	ОМП, см	0,20*

ХС-неЛПВП до ЗПТ, ммоль/л	0,02	БЭН, %	-0,03
---------------------------	------	--------	-------

Примечания: * - $p < 0,05$; ОХС – общий холестерин, ЛПНП - липопротеиды низкой плотности, ЛПВП - липопротеиды высокой плотности, ХС-неЛПВП - холестерин, не связанный с ЛПВП, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ТАГ – триацилглицериды, ЛП(а) – комплекс липопротеина низкой плотности и белка аполипопротеина, ЗПТ - заместительная почечная терапия, СД – сахарный диабет, ГГТП СРБ - С-реактивный белок, HbA1c – гликированный гемоглобин, ИМТ - индекс массы тела, ОТ*1,175(ПК) ТКЖСТ - толщина кожно-жировой складки над трицепсом, ОП - окружность плеча, ОМП - объем мышц плеча, БЭН - белково-энергетическая недостаточность.

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

Было показано, что уровень окЛПНП ассоциировался с уровнем ХС-ЛПНП, что вполне закономерно, поскольку ХС-ЛПНП является основой для окислительной модификации с образованием окисленных форм. Отрицательная корреляционная связь с уровнями ХС-ЛПОНП и ТАГ объясняется тем, что уровень окЛПНП повышался преимущественно при IIa типе дислипидемии, при котором отмечается рост ХС-ЛПНП и сохранение нормальных значений ХС-ЛПОНП и ТАГ. Было также показано содружественное повышение уровней окЛПНП с ЛП(а).

Важной находкой являлось обнаружение связи уровня окЛПНП с сосудистой и клапанной кальцификацией, что отражает возможную роль окЛПНП в развитии кальцификации наравне с известными факторами у больных с уремической интоксикацией (гиперфосфатемией, гиперпаратиреозом, увеличением уровня в крови фактора роста фибробластов 23 (FGF-23 – fibroblast growth factor-23), эндотелиальной дисфункцией и др.). Также повышенный уровень окЛПНП в крови коррелировал с ожирением и абдоминальным отложением жира.

На рисунке 1 представлены примеры графического изображения взаимосвязи окЛПНП и ЛП(а), а также ХС-ЛПНП.

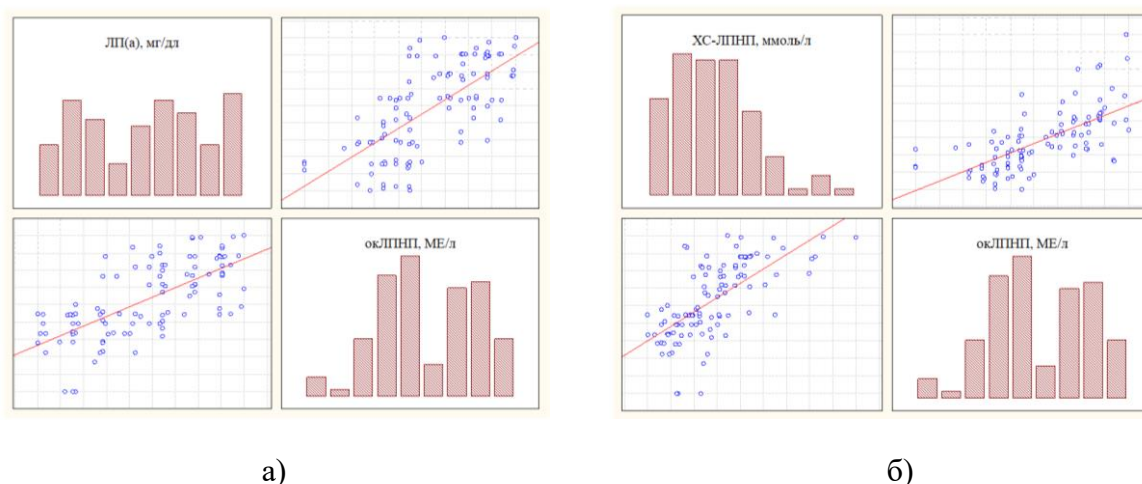


Рис. 1. Графическое изображение: а) корреляционная взаимосвязь окЛПНП и ЛП(а); б) корреляционная взаимосвязь окЛПНП и ЛПНП

Источник: составлено авторами.

В ходе проведения логит-регрессионного анализа оценивали влияние повышенной концентрации окЛПНП в крови на вероятность выявления сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений (табл. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что уровень окЛПНП у больных на ГДФ оказался статистически связанным практически со всеми изученными событиями.

Таблица 2

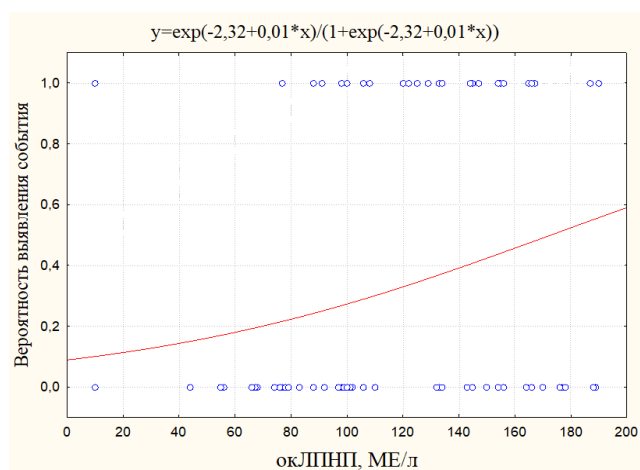
Вероятность выявления комбинированной точки в зависимости от уровня окЛПНП

Комбинированная точка	Const B	Estimate (оценка)	OR (range)	χ^2	p
Кальцификация	-2,32	0,01	11,22	61,9	0,009
Периферический атеросклероз+МИ	-4,46	0,02	34,4	35,8	0,01
ЧКВ/стентирование	-7,47	0,04	766,9	24,5	0,0005
ИМ	-5,99	0,03	262,5	33,9	0,0002
МИ	-6,99	0,03	197,6	17,5	0,02
ХИБС+ЧКВ/стентирование+ИМ	-6,03	0,03	383,3	37,0	<0,001
ИМ+МИ+ХСН	-4,73	0,03	157,9	47,4	<0,001

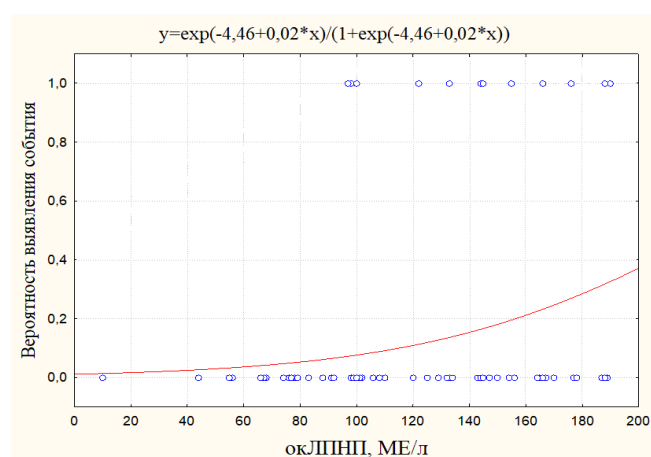
Примечания: МИ - мозговой инсульт, ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство, ИМ - инфаркт миокарда, ХИБС - хроническая ишемическая болезнь сердца, ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

По мере роста концентрации окЛПНП возрастал риск выявления кальцификации аорты и клапанов сердца, периферического (рис. 2) и коронарного атеросклероза и его исходов (рис. 3), комбинированной точки в виде ИМ+МИ+ХСН (рис. 4).



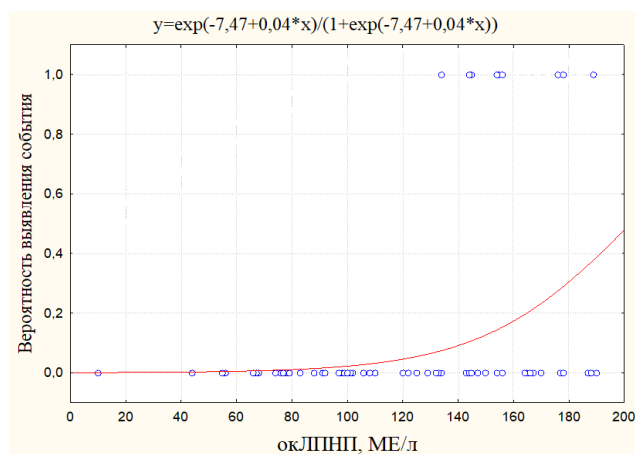
а)



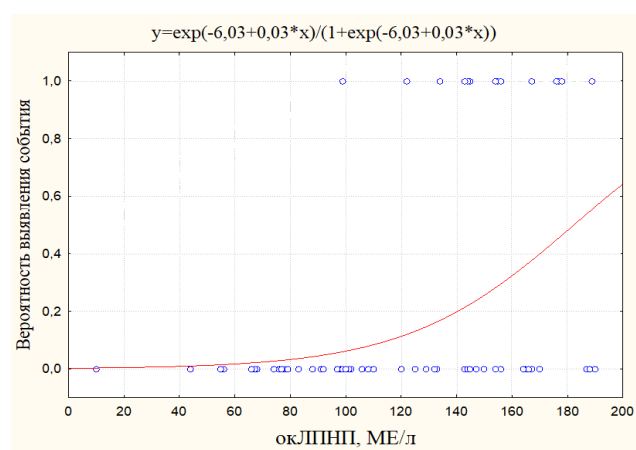
б)

Рис. 2. Графики вероятности события: а) вероятность выявления кальцификации аорты и/или клапанов сердца в зависимости от уровня окЛПНП; б) вероятность выявления периферического атеросклероза+МИ в зависимости от уровня окЛПНП

Источник: составлено авторами.



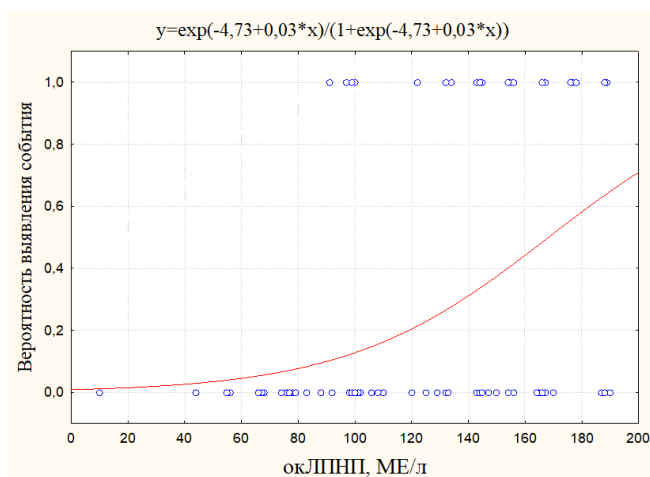
а)



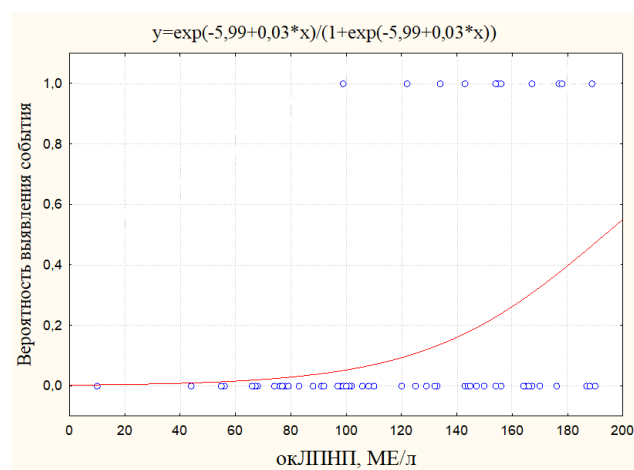
б)

Рис. 3. Графики вероятности события: а) вероятность выявления ЧКВ/стентирования в зависимости от уровня окЛПНП; б) вероятность выявления ХИБС+ЧКВ/стенокардия+ОИМ в зависимости от уровня окЛПНП

Источник: составлено авторами.



а)



б)

Рис. 4. Графики вероятности события: а) вероятность выявления ИМ+МИ+ХСН в зависимости от уровня окЛПНП; б) вероятность выявления ИМ в зависимости от уровня окЛПНП

Источник: составлено авторами.

Следует заметить, что отмечалось статистически значимое влияние уровня окЛПНП на вероятность выявления ИМ вне связи с другими событиями (рис. 4). Это, в свою очередь, указывает на необходимость учета повышенного уровня окЛПНП у больных на ГДФ в качестве возможного фактора риска развития ИМ.

Вероятным выводом из данного факта является то, что окЛПНП обладает статистически значимым негативным влиянием на функционирование сосудистой стенки,

как в виде ее атеросклеротического поражения, так и кальцификации у больных на ГДФ. Значимый рост вероятности ИМ происходил при значениях окЛПНП более 150 МЕ/л.

Также было показано статистически значимое влияние высокого уровня окЛПНП на вероятность выявления МИ вне ассоциации с другими исходами. Как и в случае с ИМ и комбинированными точками, риск выявления МИ возрастал при уровне окЛПНП более 150 МЕ/л.

Для использования полученных данных в реальной клинической практике были разработаны номограммы, позволяющие прогнозировать вероятность сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня окЛПНП в крови (табл. 3).

Таблица 3

Номограммы прогнозирования вероятности выявления сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня окЛПНП в крови

Сердечно-сосудистое событие	окЛПНП, МЕ/л							
	20	60	100	120	150	160	170	180
Риск кальцификации аорты и/или клапанов, %	12	18	29	36	44	47	50	53
Риск атеросклероза+МИ, %	3	7	9	12	16	19	23	29
Риск ЧКВ/стентирования, %	1	3	5	7	16	18	23	30
Риск ХИБС+ЧКВ/стенокардия+ОИМ, %	1	3	7	10	26	32	40	48
Риск ИМ+МИ+ХСН, %	3	8	12	21	36	44	50	58
Риск ИМ, %	1	2	6	9	20	27	33	40
Риск МИ, %	1	2	4	6	8	9	12	18

Примечания: МИ - мозговой инсульт, ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство, ХИБС - хроническая ишемическая болезнь сердца, ОИМ - острый инфаркт миокарда, ИМ - инфаркт миокарда, ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

Как видно из таблицы 3, при значении окЛПНП 60 МЕ/л риск выявления, например, кальцификации аорты и/или клапанов сердца составляет 18%, тогда как при значении окЛПНП 180 МЕ/л – возрастает существенно до 53%.

Следует заметить, что окЛПНП играют важную роль в формировании атеросклероза. Проведенное исследование не только подтвердило это у больных на ГДФ, но и подчеркнуло важность оценки данного параметра в связи с рядом обстоятельств, способствующих окислению ЛПНП. В частности, при уремической интоксикации явления окислительного стресса значимо усиливаются. Важным является факт взаимосвязи повышенного уровня окЛПНП в крови с вероятностью выявления целого ряда признаков сосудистого поражения,

как атеросклеротического генеза, так и вследствие кальцифицирующих процессов в сосудистой стенке на фоне уремии. Значения окЛПНП выше 150 МЕ/л следует рассматривать в качестве фактора риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на ГДФ.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень окЛПНП в крови обладает наиболее негативным влиянием на функционирование сосудистой стенки, как в качестве ее атеросклеротического поражения, так и кальцификации у больных на ГДФ. Повышение концентрации окЛПНП происходит у больных в содружестве с расстройствами липидного обмена и формированием дислипидемии IIa типа, ожирением и абдоминальным жиротложением. Уровень окЛПНП можно рассматривать в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП 5Д стадии, находящихся на лечении ГДФ.

Список литературы

1. Le N.A. Lipoprotein-associated oxidative stress: a new twist to the postprandial hypothesis // *Int J MolSci*. 2014. Vol. 16. Is. 1. P. 401-419. DOI:10.3390/ijms16010401.
2. Belce A., Ozkan B.N., Dumlu F.S., Sisman B.H., Guler E.M. Evaluation of Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers Pre and Post-Treatment in New Diagnosed Atherosclerotic Patients // *Clin Exp Hypertens*. 2022. Vol. 44. Is. 4. P. 320-325. DOI: 10.1080/10641963.2022.2036993.
3. Marsche G., Stadler J.T., Kargl J., Holzer M. Understanding Myeloperoxidase-Induced Damage to HDL Structure and Function in the Vessel Wall: Implications for HDL-Based Therapies // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol.11. Is. 3. P. 556. DOI:10.3390/antiox11030556.
4. Jiang H., Zhou Y., Nabavi S.M., Sahebkar A., Little P.J., Xu S., Weng J., Ge J. Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis // *Front Cardiovasc Med*. 2022. Vol. 9. P. 925923. DOI: 10.3389/fcvm.2022.925923.
5. Chiu T.H., Ku C.W., Ho T.J., Tsai K.L., Yang Y.D., Ou H.C., Chen H.I. Schisanhenol ameliorates oxLDL-caused endothelial dysfunction by inhibiting LOX-1 signaling // *Environ Toxicol*. 2023. Vol. 38. Is. 7. P. 1589-1596. DOI:10.1002/tox.23788.
6. Garcia C., Blesso C.N. Antioxidant properties of anthocyanins and their mechanism of action in atherosclerosis // *Free Radic Biol Med*. 2021. Vol. 172. P. 152-166. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.040.
7. Khatana C., Saini N.K., Chakrabarti S., Saini V., Sharma A., Saini R.V., Saini A.K.

Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Art. № 5245308. DOI: 10.1155/2020/5245308.

8. Maiolino G., Rossitto G., Caielli P., Bisogni V., Rossi G.P., Calò L.A. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts // *Mediators Inflamm*. 2013. 2013. Art. № 714653. DOI: 10.1155/2013/714653.

9. Hofmann A., Brunssen C., Morawietz H. Contribution of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and LOX-1 modulating compounds to vascular diseases // *Vascular Pharmacology*. 2017. S1537-1891(17)30171-4. DOI: 10.1016/j.vph.2017.10.002.

10. Gradinaru D., Borsa C., Ionescu C., Prada G.I. Oxidized LDL and NO synthesis – Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing // *Mech Ageing Dev*. 2015. Vol.151. P. 101-13. DOI: 10.1016/j.mad.2015.03.003.

11. Soltani A., Argani H., Rahimipour H., Soleimani F., Rahimi F., Kazerouni F. Oxidized LDL: As a risk factor for cardiovascular disease in renal transplantation // *J Bras Nefrol*. 2016. Vol.38. Is. 2. P. 147-52. DOI: 10.5935/0101-2800.20160023.

12. Papadea P., Kalaitzopoulou E., Skipitari M., Varemменou A., Papasotiriou M., Papachristou E., Goumenos D., Grune T., Georgiou C.D. Novel oxidized LDL-based clinical markers in peritoneal dialysis patients for atherosclerosis risk assessment // *Redox Biol*. 2023. Vol. 64. 102762. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102762.

13. Rysz J., Gluba-Brzózka A., Rysz-Górczyńska M., Franczyk B. The Role and Function of HDL in Patients with Chronic Kidney Disease and the Risk of Cardiovascular Disease // *Int J MolSci*. 2020. Vol. 21. Is. 2. 601. DOI: 10.3390/ijms21020601.

14. Bilbrey G.L., Gordon L., Cohen T. Identification and treatment of protein calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients // *Dialysis & Transplantation*. 1989. Vol. 18. P. 669-700.

15. Баврина А.П. Основные понятия статистики // *Медицинский альманах*. 2020. № 3 (64). С. 101-111. URL: <https://medalmanac.ru/2020/10/01/%E2%84%96-3-64-2020/> URL:<https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2020/3-64%20сайт.pdf>