

© АВЕРЬЯНОВА И.В., 2021

Аверьянова И.В.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ (ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН) У ЗДОРОВЫХ ЮНОШЕЙ И МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

ФГБУН Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения РАН (НИЦ «Арктика» ДВО РАН), 685000, г. Магадан, Россия

В настоящее время большое внимание исследователей привлекают заболевания, напрямую связанные с метаболическими нарушениями, особое место среди которых занимают сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные нарушением жирового обмена (дислипидемией). Целью данной работы явилось изучение возрастной динамики и степени выраженности дислипидемии основных характеристик липидного обмена в различных возрастных группах (в группе юношей и группе мужчин). В исследовании приняли участие 55 мужчин, (средний возраст 36,8±0,8 лет) и 147 юношей (18,7±0,8 лет) из числа европеоидов – уроженцев и постоянных жителей Магаданской области. Исследование основных показателей липидного обмена в сыворотке крови выполнялось колориметрическим фотометрическим методом с использованием АУ 680 (Beckman Coulter, США). Полученные нами данные показали, что по мере увеличения возраста от группы юношей к группе мужчин отмечается значимое увеличение уровня всех показателей липидограммы, с повышением процента встречаемости дислипидемии, что наблюдается на фоне увеличения расчетных индексов, отражающих степень атерогенности липидного профиля. В целом, проведенные исследования выявили более благоприятный липидный профиль в группе юношей, тогда, как результаты биохимического профиля у жителей Севера более старшей возрастной группы (мужчины), характеризовались увеличением основных характеристик и индексов, отражающих степень атерогенности липидного профиля, что можно расценивать как весьма тревожный фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также как предиктор риска развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: мужчины; юноши; Северо-Восток России; липидный профиль; дислипидемии; риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Для цитирования: Аверьянова И.В. Возрастные изменения биохимических показателей крови (липидный обмен) у здоровых юношей и мужчин, проживающих в условиях Севера. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (12): 728-732. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-12-728-732>

Для корреспонденции: Аверьянова Инесса Владиславовна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. физиологии экстремальных состояний; e-mail: Inessa1382@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «северного типа» на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер АААА-А21-121010690002-2).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.04.2021

Принята к печати 13.04.2021

Опубликовано 22.12.2021

Averyanova I. V.

AGE-RELATED BLOOD BIOCHEMICAL CHANGES (LIPID METABOLISM) IN HEALTHY YOUNG AND MATURE MEN LIVING UNDER THE NORTH CONDITIONS

Scientific Research Center "Arktika", Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (SRC «Arktika» FEB RAS), 685000, Magadan, Russia

Metabolic disorders (dyslipidemias) are currently crucial since they develop cardiovascular diseases. The work was aimed at studying age dynamics and its correlation with severity of dyslipidemia in basic lipid metabolism variables (in different age groups). Materials and methods: Examinees were Caucasians born and permanently residing in Magadan region: 55 mature men and 147 young men (mean ages were 36.8±0.8 and 18.7±0.8 yr, respectively). Blood serum lipid metabolism was examined by colorimetric and photometric method using AU 680 (Beckman Coulter, USA). Results: The data of obtained lipidogram showed dependence of rise in all indicators on subjective older age with higher percentage of dyslipidemia and increase in calculated indices reflecting degree of the lipid profile atherogenicity. Conclusion: Overall, the North study revealed a safer lipid profile in group of younger men, while biochemical picture of older residents demonstrated increased values. Lipid atherogenicity is a very alarming factor in developing cardiovascular diseases, and a predictor of risks for metabolic syndrome.

Key words: mature and young men; North-East of Russia; lipid picture; dyslipidemia; risks for cardiovascular diseases.

For citation: Averyanova I.V. Age-related blood biochemical changes (lipid metabolism) in healthy young and mature men living under the North conditions. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (12): 728-732. (in Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-12-728-732>

For correspondence: Averyanova Inessa Vladislavovna, Biological Candidate, Leading Researcher, Laboratory for Physiology of Extreme States; Inessa1382@mail.ru

Information about authors:

Averyanova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The work has been fulfilled with Arktika Scientific Research Center, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, under the financial support of the Russian Federation budget within the framework of the project "Study of intersystem and intrasystem mechanisms involved in developing functional and adaptive reserves of the northern type man at different stages of ontogenesis under discomfort and extreme conditions of residence with the determination of health integral informative indices" (registration number; AAAA-A21-121010690002-2).

Received 05.04.2021
Accepted 13.04.2021
Publisher 22.12.2021

Введение. В настоящее время большое внимание исследователей привлекают заболевания, напрямую связанные с метаболическими нарушениями, особое место среди которых занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные нарушением жирового обмена (дислипидемией) [1]. Дислипидемия - это многофакторное заболевание, возникающее в результате взаимодействия генетических факторов, образа жизни и факторов окружающей среды [2]. Нарушение регуляции метаболизма холестерина неразрывно связано со здоровьем сердечно-сосудистой системы, и по этой причине холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) обычно используются в качестве биомаркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4]. Уровни общего холестерина в плазме крови, ЛПНП и ЛПВП являются давно установленными золотыми стандартными факторами риска развития ССЗ [5]. В частности, повышение, как общего, так и ЛПНП, приводит к увеличению риска ССЗ, в то время как, наоборот, повышение ЛПВП приводит к снижению риска ССЗ [6-8]. Данные Фрамингемского исследования свидетельствуют о возрастных изменениях основных характеристик липидного профиля, так наблюдается постепенное повышение уровня ЛПНП от начального значения, равного 2,59 ммоль/л у 15-19-летних юношей до 3,70 ммоль/л у 60-64-летних мужчин [10]. Наиболее вероятной причиной этого является то, что увеличение возраста приводит к нарушению регуляции обмена холестерина во всем организме [11]. Метаболизм холестерина во всем организме регулируется рядом факторов, включая синтез холестерина, всасывание холестерина в кишечнике, поглощение холестерина печенью (известный как обратный транспорт холестерина), экскрецию холестерина, выработку желчных кислот и деконъюгацию кишечной микрофлорой и последующую экскрецию. Изменения любого из этих механизмов могут нарушать регуляцию метаболизма холестерина [12].

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы явилось изучение возрастной динамики и степени выраженности дислипидемии основных показателей липидного обмена в различных возрастных группах (юноши, мужчины).

Материал и методы. В исследованиях приняли участие 55 мужчин трудоспособного возраста (средний возраст $36,8 \pm 0,8$ лет) из числа европеоидов, проживающих на территории Магаданской области, обследуемые в рамках программы научного мониторинга психофизиологического состояния лиц трудоспособного возраста в условиях Северо-Востока России «Арктика. Человек. Адаптация», проводимой на базе НИЦ «Арктика» ДВО РАН (г. Магадан). Средние соматометрические характеристики обследуемых мужчин имели следующие числовые величины: длина тела составила $180,5 \pm 0,9$ см, масса

тела была равна $84,1 \pm 1,1$ кг и индекс массы тела (ИМТ) был равен $25,8 \pm 0,5$ кг/м². Также были обследованы 147 юношей из числа европеоидов ($18,7 \pm 0,8$ лет) со следующими антропометрическими характеристиками (длина тела - $179,0 \pm 0,5$ см, масса тела $70,4 \pm 0,7$ кг, индекс массы тела - $21,9 \pm 0,2$ кг/м²).

Содержание общего холестерина (ОХС, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л) определялось колориметрическим фотометрическим методом с использованием АУ 680 (Beckman Coulter, США). Для оценки атерогенного потенциала липидного профиля были рассчитаны следующие показатели: отношение общего холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности: ОХС/ЛПВП и показатель отношения холестерина липопротеинов низкой плотности к холестерину липопротеинов высокой плотности: ЛПНП/ЛПВП. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по следующей формуле: $КА = (ОХС - ЛПВП) / ЛПВП$ [13]. Дислипидемию анализируемых характеристик определяли исходя из критериев Российских рекомендаций VII пересмотра 2020 г. [14] и на основе доклада экспертов NCEP [15].

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации (2013) [16]. Протокол исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУН ИБПС ДВО РАН (№001/019 от 29.03.2019 г.). У всех обследуемых было получено письменное информированное согласие до включения в исследование.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 7.0». Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилки. Результаты параметрических методов обработки представлены в виде среднего значения (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). Статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0.05; 0.01; 0.001 [17].

Результаты. В табл. 1 представлены основные показатели липидного обмена в группах юношей и мужчин из числа постоянных жителей Севера. Из приведенных данных видно, что в группе юношей отмечались значимо более низкие показатели основных характеристик липидного профиля, тогда как у обследованных мужчин все проанализированные показатели липидограмм на статистически значимую величину были выше относительно лиц более молодого возраста. При этом в группе мужчин было зафиксировано значимое увеличение расчетных индексов, отражающих степень атерогенности липидного профиля, относительно обследованных юношей. Анализ индивидуальных отклонений липидного профиля относительно нормативных величин представ-

лен в табл. 2. Показано, что изменения в характеристиках липидного обмена в виде гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, повышения ЛПНП и снижения ЛПВП отмечено у 6 %, 2 %, 4 %, 8 % юношей. Тогда, как для группы мужчин была характерна более высокая частота встречаемости нарушений липидограмм, которая проявлялась гипертриглицеридемией у 22 % обследуемых, гиперхолестеринемией, выявленной в 61 % случаев, повышением ЛПНП у 80 % мужчин и снижением ЛПВП у 2% мужчин.

Обсуждение. Полученные в нашем исследовании средние уровни общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов среди мужчин составили $5,83 \pm 0,09$ ммоль/л, $3,90 \pm 0,09$ ммоль/л и $1,37 \pm 0,10$ ммоль/л. Тогда, как в группе юношей вышеперечисленные характеристики были на статистически значимую величину ниже, чем в выборке мужчин, и были равны $3,47 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$), $1,66 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$) и $0,80 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$), соответственно. Полученные результаты показали, что среднее значение триглицеридов для группы мужчин составляло $1,37$ ммоль/л (диапазон $0,45-3,83$ ммоль/л), а у 22 % было выявлено превышение относительно нормативного диапазона (выше $1,77$ ммоль/л). Известно, что высокие уровни триглицеридов сыворотки крови натошак предсказывают долгосрочный риск развития диабета у здоровых мужчин среднего возраста, тогда, как более низкий уровень триглицеридов, напротив, связывают со снижением риска развития диабета [18-21]. Показано, что высокие уровни триглицеридов также являются частью «порочного метаболического круга», повышающего риск развития диабета [18], так как гипертриглицеридемия связана с повышением концентра-

ции свободных жирных кислот в плазме крови, снижением чувствительности к инсулину и увеличением выработки глюкозы печенью [22, 23].

Известно, что нарушение регуляции метаболизма холестерина неразрывно связано с сердечно-сосудистой системой, и по этой причине холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) обычно используются в качестве биомаркеров риска ССЗ [3]. Руководящие принципы ESC 2016 г. рекомендуют уровень ЛПНП ниже 3 ммоль/л для лиц с низким риском развития ССЗ [10]. В нескольких крупных метаанализах проспективных эпидемиологических исследований сообщалось о непрерывной логарифмической линейной связи между абсолютной величиной уровня ЛПНП в плазме крови и риском развития ССЗ [24]. Например, было высказано предположение, что увеличение потребления пищевого холестерина является одним из факторов, ответственных за повышение уровня ЛПНП в сыворотке крови с возрастом [25]. Полученные результаты показали, что 4% обследованных юношей и 80% мужчин имели уровень ЛПНП, превышающий референсный нормативный диапазон, равный 3,0 ммоль/л, что в полной мере согласуется с результатами других исследований, где отмечается, что как сам уровень, так и степень выраженности дислипидемии относительно концентрации ЛПНП увеличивается с возрастом в различных группах населения [26, 27].

Полученные нами данные показали, что по мере увеличения возраста от группы юношей к группе мужчин, отмечалось значимое увеличение уровня ЛПВП с одновременным снижением процента встречаемо-

Таблица 1

Показатели липидного обмена у жителей Севера двух возрастных групп (M ± m)

| Показатели | Магаданская область | | Уровень значимости различий, <i>p</i> |
|---------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------------|
| | Юноши (n=147) | Мужчины (n=55) | |
| ОХС, ммоль/л | $3,47 \pm 0,06$ | $5,83 \pm 0,09$ | <0.001 |
| ТГ, ммоль / л | $0,80 \pm 0,04$ | $1,37 \pm 0,10$ | <0.001 |
| ЛПВП, ммоль/л | $1,29 \pm 0,03$ | $1,42 \pm 0,05$ | <0.01 |
| ЛПНП, ммоль / л | $1,66 \pm 0,05$ | $3,90 \pm 0,09$ | <0.001 |
| КА, усл. ед. | $1,91 \pm 0,11$ | $3,32 \pm 0,17$ | <0.001 |
| ОХС/ЛПВП, усл. ед. | $2,91 \pm 0,11$ | $4,32 \pm 0,17$ | <0.001 |
| ЛПНП/ЛПВП, усл. ед. | $1,45 \pm 0,08$ | $2,92 \pm 0,11$ | <0.001 |

Таблица 2

Частота встречаемости нарушений липидного и углеводного обменов у европеоидов и аборигенов, проживающих в различных регионах Северо-Востока России

| Обследуемые группы | Исследуемые показатели | | | |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | ТГ выше 1,77 ммоль/л | ОХС выше 5,18 ммоль/л | ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л | ЛПНП выше 3,0 ммоль/л |
| Юноши | 6±2 % | 2±1 % | 8±2 % | 4±2 % |
| Мужчины | 22±6 % | 61±7 % | 2±1 % | 80±5 % |
| Уровень значимости различий | <i>p</i> <0,01 | <i>p</i> <0,001 | <i>p</i> <0,01 | <i>p</i> <0,001 |

сти величин ниже нормативного диапазона. Известно, что холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) защищает от развития ССЗ с помощью ряда механизмов, включая усиление обратного транспорта холестерина, а также за счет противовоспалительного и антиоксидантного механизмов [7]. По мнению авторов, низкая концентрация уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) связана с инсулинорезистентностью, заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа (СД2) [28, 29].

Величины коэффициента атерогенности свидетельствуют об увеличении данного показателя в возрастном аспекте: так, среднее значение КА в группе юношей составило $1,91 \pm 0,11$ усл. ед., тогда как в выборке мужчин данный коэффициент значительно превышал значение в группе молодых людей и составил $3,32 \pm 0,17$ усл. ед. При этом нужно указать, что если в группе юношей, превышение нормативного диапазона для данного показателя (более 3 усл. ед.) было выявлено лишь у 8 % обследуемых, то в группе мужчин уже у 61 % обследуемых характеризовался превышением референсного порога.

Заключение. Таким образом, наши результаты подтвердили тот факт, что для мужчин, проживающих в условиях Севера, характерен более атерогенный профиль ЛПНП и ЛПВП, чем у юношей того же региона проживания. Концентрация атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови увеличивалась с возрастом. В целом, проведенные исследования выявили более благоприятный липидный профиль в группе юношей. Таким образом, полученные результаты биохимического профиля у жителей Севера в более старшей возрастной группе (мужчины), проявляющиеся увеличением ОХС, ЛПНП, ТГ, на фоне увеличения индексов, отражающих степень атерогенности липидного профиля, можно расценивать как весьма тревожный фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также как фактор риска развития метаболического синдрома в более старших возрастных группах. Наш вывод согласуется с рекомендациями НСЕР АТР III, которые указывают на то, что мужчины среднего возраста имеют повышенный риск развития ССЗ и должны рассматриваться как группы для более агрессивной первичной профилактики, направленной на оптимизацию характеристик липидного обмена [15].

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2 – 12, 15 – 16, 18 – 29
см. REFERENCES)

1. Рябова Т.И., Попова Т.В., Сиротин Б.З. Инсулинорезистентность у коренного (эвены, ульчи, нанайцы) и пришлого населения Хабаровского края. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012; 4: 12–4.
13. Климов А.Н., Никольчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушение: руководство для врачей. СПб: Питер Ком; 1999.
14. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 1 (38):7–40. DOI: 10.34687/2219-8202. JAD.2020.01.0002.
17. Боровиков В.П. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов (2-е издание)*. СПб: Питер; 2003. https://doi.org/10.1007/978-3-642-60946-6_108.

REFERENCES

1. Ryabova T. I., Popova T. V., Sirotnin B. Z. Insulin resistance among the indigenous (evens, ulchi, nanai) and newly arrived population of the Khabarovskiy kraj. *Dal'nevostochniy meditsinskii zhurnal*. 2012; 4: 12–4. (in Russian)
2. Halcox J.P., Banegas J.R., Roy C., Dallongeville J., De Backer G., Guallar E. et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2017; 17(1): 160. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0591-5>.
3. Morgan A.E., Mooney K.M., Wilkinson S.J., Pickles N.A., Mc Auley M.T. Mathematically modelling the dynamics of cholesterol metabolism and ageing. *Biosystems*. 2016; 145: 19–32. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2016.05.001>.
4. Rosenson R.S. Clinical role of LDL and HDL subclass and apolipoprotein measurement. *ACC Curr. J. Rev*. 2004; 13: 33–7. <https://doi.org/10.1016/j.accreview.2004.04.095>.
5. Appelman Y., Rijn B.B., Haaf M.E., Boersma E., Peter S.A.E. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015;241(1): 211–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.027>.
6. Austin M.A., Breslow J.L., Hennekens C.H., Buring J.E., Willett W.C., Krauss R.M. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988; 260(13): 1917–21. <https://doi.org/10.1001/jama.260.13.1917>.
7. Cooney M.T., Dudina A., De Bacquer D., Wilhelmsen L., Sans S., Menotti A.G et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009; 206 (2):611–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.041>.
8. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C.J. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2020; 41(24):2313–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.
9. Kagan A., Dawber T.R., Kannel W.B., Revotskie N. The Framingham Study: a perspective study of coronary heart disease. *A Federation Proceeding*. 1962; 21: 52–7.
10. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M. J., Drexel H. et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and European atherosclerosis society (EAS). *Eur. Heart J*. 2016; 27:272. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>.
11. Mooney K.M., Mc Auley M.T. Cardiovascular disease and healthy ageing. *J. Int. Cardiol*. 2015; 1(4): 76–8. <https://doi.org/10.15761/jic.1000122>.
12. Morgan A.E., Mooney K.M., Wilkinson S.J., Pickles N.A., Mc Auley M.T. Cholesterol metabolism: a review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation. *Ageing Res. Rev*. 2016; 27:108–24. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.03.008>.
13. Klimov A. N., Nikul'cheva N. G. The exchange of lipids and lipoproteins and its disorders: a guide for doctors. [Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narushenie: rukovodstvo dlya vrachei]. St.Petersburg: Piter Kom; 1999. (in Russian)
14. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2020; 1(38):7–40. DOI: 10.34687/2219-8202. JAD.2020.01.0002. (in Russian)
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–3421. <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>.

16. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
17. Borovikov V. P. *Statistica. The Art of Analyzing Data on a Computer: For Professionals*. St.Petersburg: Piter; 2003. https://doi.org/10.1007/978-3-642-60946-6_108. (in Russian)
18. Skretteberg P.T., Grytten A.N., Gjertsen K., Grundvold I., Kjeldsen S.E., Erikssen J. et al. Triglycerides-diabetes association in healthy middle-aged men: Modified by physical fitness? A long term follow-up of 1962 Norwegian men in the Oslo Ischemia Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;101(2):201-9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.06.001>.
19. Perry I.J., Wannamethee S.G., Walker M.K., Thomson A.G., Whincup P.H., Shaper A.G. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ*. 1995; 310:560-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6979.560>.
20. Tirosh A., Shai I., Bitzur R., Kochba I., Tekes-Manova D., Israeli E. et al. Changes in triglyceride levels over time and risk of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care*. 2008; 31:2032-7. <https://doi.org/10.2337/dc08-0825>.
21. Balkau B., Lange C., Fezeu L., Tichet J., de Lauzon-Guillain B., Czernichow S. et al. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the epidemiological study on the insulin resistance syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2008; 31:2056-61. <https://doi.org/10.2337/dc08-0368>.
22. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997; 46: 3–10. <https://doi.org/10.2337/diab.46.1.3>.
23. Mostaza J.M., Vega G.L., Snell P., Grundy S.M. Abnormal metabolism of free fatty acids in hypertriglyceridaemic men: apparent insulin resistance of adipose tissue. *J. Intern Med*. 1998; 243(4): 265-74. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1998.00298.x>.
24. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E. 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. *European Heart Journal*. 2017; 38(32): 2459–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
25. Duan L.P., Wang H. H., Ohashi A., Wang D.Q. Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc111 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2006; 290 (2): 269-76. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00172.2005>.
26. Abbott D., Garrison R.J., Wilson P.W., Epstein F.H., Castelli W.P., Feinleib M. et al. Joint distribution of lipoprotein cholesterol classes. *The Framingham study. Arteriosclerosis*. 1983; 3: 260–72. <https://doi.org/10.1161/01.atv.3.3.260>.
27. Yang W., Xiao J., Yang Z., Ji L., Jia W., Weng J. et al. Serum lipids and lipoproteins in chinese men and women. *Circulation*. 2012; 125(18): 2212-21. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.065904>.
28. D'Agostino R. B., Pencina M. J., Massaro J. M. Cardiovascular disease risk assessment: insights from Framingham. *Glob. Heart*. 2013; 8(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2013.01.001>.
29. Kelley D.E., Williams K. V., Price J.C., McKolanis T.M., Goodpaster B.H., Thaete F.L. Plasma fatty acids, adiposity, and variance of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011;86(11):5412-9. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.8027>.