

# ОБРАТНЫЙ ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРИНА ИЗ КЛЕТОК: ПОСТРОЕНИЕ И АНАЛИЗ РЕГРЕССИОННЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

*Е. Б. Яровая, Д. Г. Важкий, В. А. Метельская*

ГНИЦ профилактической Медицины Минздрава РФ

В работе в группах мужчин с низким и высоким уровнем ХС ЛВП проведен пошаговый регрессионный анализ, имеющий целью построение математической модели, описывающей процесс первого этапа обратного транспорта ХС, а именно его акцепцию с клеточных мембран. В качестве переменных анализировали основные показатели системы обратного транспорта холестерина из клеток периферических тканей, включая уровни липидов, аполипротеинов и активности основных ферментативных процессов. Получены уравнения, позволяющие по уровню апобелка AI рассчитать активность акцепции ХС у каждого индивидуального пациента.

*Ключевые слова: обратный транспорт холестерина, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛВП), аполипротеин (апо) AI, регрессионные модели.*

Stepwise discriminant analysis was performed in groups of middle-aged men with low and elevated high density lipoprotein (HDL) cholesterol (n=30 in each group). Mathematics models for cholesterol efflux calculation have been constructed. Apolipoprotein AI plasma concentrations appeared to be the most powerful parameter for prediction of the cholesterol acception activity as the first step of reverse cholesterol transport process.

*Key words: reverse cholesterol transport, high density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein (apo) AI, regression models.*

## 1. Введение

Транспорт липидов в организме, в том числе холестерина (ХС), носит направленный характер. Липопротеиды, содержащие в качестве основного белкового компонента аполипротеин (апо) В, обеспечивают доставку холестерина к тканям, тогда как апо AI-содержащие липопротеиды высокой плотности (ЛВП) осуществляют перенос ХС из периферических тканей в печень для его дальнейшего выделения из организма, т. е. обратный транспорт ХС. Эффективность процесса обратного транспорта ХС зависит от ряда факторов, в частности от химического состава ЛВП, их способности акцептировать ХС из клеток периферических тканей, скорости эстерификации акцептированного ХС под действием фермента лецитин:холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) и скорости переноса эфиров холестерина к апопротеин (апо) В - содержащим липопротеидам [1-4]. Первый этап обратного транспорта ХС - связывание свободного (неэстерифицированного) ХС с акцепторными частицами, в том числе, с липопротеидами, и его выход из плазматической мембраны клеток, в свою очередь, является многостадийным процессом. Наряду с пассивной диффузией

свободного ХС в водную фазу, активный транспорт ХС из клеток осуществляется рецепторным путем через взаимодействие с так называемым АТФ-связывающим кассетным транспортером (АВСА1) [5, 6], когда молекулы свободного ХС связываются непосредственно с аполипротеинами (в основном, группы А) или фосфолипидами (ФЛ), либо через взаимодействие со скэвэнджер-рецептором гепатоцитов (SR-B1) [6, 7]. Эти процессы во многом зависят от белково-липидного состава акцепторных частиц, их размера и количества [8].

Результаты, полученные нами ранее [9], в совокупности с данными других авторов [10] позволяют говорить, с одной стороны, о высокой значимости полной характеристики активности системы ЛВП, а с другой – о необходимости поиска показателей, которые, являясь доступными для лабораторного определения, служили бы информативными маркерами эффективности функционирования этой системы.

В связи с этим целью настоящей работы было построить регрессионные модели, позволяющие оценивать способность сыворотки крови индуцировать акцепцию ХС из клеток периферических тканей у мужчин с разным уровнем ХС ЛВП.

## 2. Материалы и методы

Статистический анализ и построение регрессионных моделей проводили в двух группах мужчин-москвичей в возрасте 40-59 лет, у которых уровень ХС ЛВП в течение 5 последних лет оставался либо стабильно повышенным (ХС ЛВП $\geq$ 50 мг/дл), либо стабильно сниженным (ХС ЛВП $\leq$ 40 мг/дл). Отметим, что при применении непарного t-критерия (при уровне значимости 0,05) достоверного различия по возрасту в рассматриваемых группах не выявлено (средний возраст составлял в группах с повышенным и сниженным ХС ЛВП 53,0 $\pm$ 6,9 лет и 51,1 $\pm$ 7,0, соответственно). Ранее в рамках проекта ИНТАС (№ 96-1635) в группах с низким и высоким уровнем ХС ЛВП нами был проведен сравнительный анализ основных показателей липидного профиля крови, а также состава ЛВП и функциональной активности основных этапов процесса обратного транспорта ХС.

Кровь для анализа брали из кубитальной вены утром натощак. Уровень общего ХС [11], триглицеридов [12] и ХС ЛВП [13] определяли с помощью наборов "Human" (Германия) на автоанализаторе "Airone-200" (Италия). Концентрацию ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда [14] (уровень ТГ у всех пациентов в обеих группах был ниже 400 мг/дл). Количество апо АI в сыворотке определяли методом иммунонефелометрии на автоанализаторе ("Behring", Германия), используя поликлональные антитела той же фирмы. Количественное определение уровня белков апо АII, апо АIV и апо АI-содержащих частиц ЛВП проводили методом иммуноэлектрофореза с использованием тест-наборов Гидрагель ("Sebia", Франция) [15-16]. Количество апо АI:апо АII-содержащих частиц ЛВП рассчитывали как разницу между общим количеством апо АI и количеством апо АI-содержащих частиц ЛВП. Свободный ХС определяли ферментным методом с помощью наборов фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия). Содержание этерифицированного ХС ЛВП рассчитывали по разнице между общим и свободным ХС ЛВП.

Определение ХС-акцепторной способности сывороток проводили по методу [3], оценивая выход радиоактивно меченного [ $^3$ H]-холестерина из клеток культивируемой гепатомы крысы ли-

нии Fu5AH. (Подробно метод описан в работе [17]). Процент акцепции ХС из клеток рассчитывали на основе количества радиоактивного ХС, вышедшего в среду инкубации, отнесенного к суммарному содержанию радиоактивной метки в клетках и среде инкубации.

Определение способности сывороток индуцировать последующие этапы обратного транспорта ХС, а именно: эстерификацию акцептированного клеточного ХС и перенос эфиров ХС на апо В-содержащие липопротеиды, проводили по методу [3]. После экстракции липидов из клеточной среды меченые ХС и эфиры ХС разделяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в смеси гексан-диэтиловый эфир-уксусная кислота (130:30:1.5) на пластинах с силикагелем ("Merck", Германия). Степень эстерификации радиоактивного клеточного ХС рассчитывали как процент, определенный из соотношения этерифицированного ХС и общего меченого ХС, содержащегося в клеточной среде.

Для определения эффективности переноса этерифицированного ХС ЛНП липопротеидам низких плотностей последние осаждали смесью 12 мМ раствора фосфовольфрамата натрия и 0.5 М раствора MgCl<sub>2</sub>. Липиды экстрагировали и проводили ТСХ, как описано выше. Степень переноса эфиров ХС оценивали в процентах, исходя из соотношения общего количества меченых эфиров ХС, содержащихся в осадке, к общему количеству меченых эфиров ХС среды.

Каждый результат представляет собой среднее из трех измерений.

Статистический анализ. Проверка на нормальность переменных, входящих в модель, проводилась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Информативность каждого показателя в определении эффективности выхода ХС из клеток оценивалась прямым шаговым регрессионным методом (с включением переменных, характеризующих систему обратного транспорта ХС ЛВП) [18, 22]. Значения минимума F-включения и F-удаления выбирались в соответствии с правилами, изложенными в монографиях [18, 22] при уровне значимости  $\alpha=0,05$ . Сравнение двух линейных регрессионных уравнений проводилось стандартным методом, описанным в монографии [23] и реализованным пакетах прикладных статистических программ STATISTICA 5.5, SAS 6.0.

**Таблица 1.** Характеристика системы транспорта холестерина у мужчин с разным уровнем ХС ЛВП (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего)

Показатель (мг/дл)	Группа I (n = 30) (ХС ЛВП $\geq$ 50 мг/дл)	Группа II (n = 30) (ХС ЛВП $\leq$ 40 мг/дл)
Общий холестерин	226 $\pm$ 6.7	218 $\pm$ 6.1
Триглицериды	101 $\pm$ 9.5 <sup>a</sup>	159 $\pm$ 5.5
Холестерин ЛВП	58 $\pm$ 1.6	36 $\pm$ 0.8
Свободный холестерин ЛВП	9.9 $\pm$ 0.5	11.6 $\pm$ 0.4
Эфиры холестерина ЛВП	82.1 $\pm$ 2.7 <sup>a</sup>	40.7 $\pm$ 1.2
Холестерин ЛНП	148 $\pm$ 6.3	150 $\pm$ 6.1
Апо В	115 $\pm$ 2.9	123 $\pm$ 3.1
Апо AI	133 $\pm$ 3.2 <sup>a</sup>	101 $\pm$ 2.4
Апо AII	33 $\pm$ 1.3 <sup>a</sup>	23.9 $\pm$ 0.93
Апо AIV	24.6 $\pm$ 1.66	23.1 $\pm$ 1.03
ЛП AI	62 $\pm$ 2.7 <sup>a</sup>	44 $\pm$ 1.3
ЛП AI:AII	72 $\pm$ 1.7 <sup>a</sup>	58 $\pm$ 2.4
Фосфолипиды ЛВП	111 $\pm$ 3.0 <sup>a</sup>	90 $\pm$ 3.1
Триглицериды ЛВП	8.8 $\pm$ 1.61	9.7 $\pm$ 1.8
Акцепция ХС (%)	36.9 $\pm$ 1.22 <sup>a</sup>	31.5 $\pm$ 0.74
Эстерификация ХС (%)	7.0 $\pm$ 0.44	8.8 $\pm$ 0.3
Активность переноса эфиров ХС (%)	46.0 $\pm$ 2.7	49.0 $\pm$ 2.0

<sup>a</sup>  $P < 0.05$  при сравнении групп

**Таблица 2.** Результаты пошагового анализа в группе с низким уровнем ХС ЛВП

Показатель	Значения критерия F		
	Исходный 0-й шаг	После исключения уровня ln AI (1-й шаг)	После исключения уровня ln AIV (2-й шаг)
ln AI	<b>6.743</b>	-	-
ln AII	4.746	0.917	1.969
ln AIV	5.744	<b>5.257</b>	-
ln ХС <sub>св</sub>	2.390	0.828	1.055
ln ЭХС	0.414	0.176	0.037
ln ФЛ	1.370	0.103	0.835
ln ТГ ЛВП	3.007	1.349	1.296

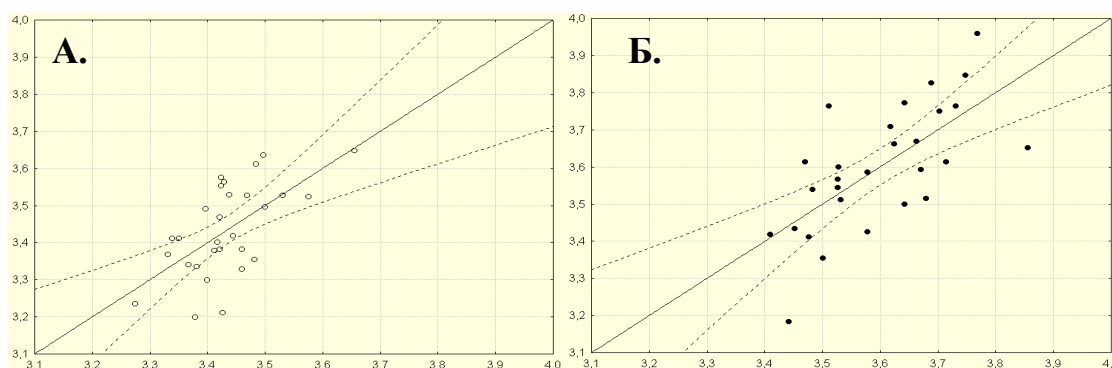
$F_{вкл} = F_{0,95}(1, 22) = 4,3$

### 3. Результаты

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика системы транспорта ХС в группах с низким и высоким уровнем ХС ЛВП.

На первом этапе в анализ включили лишь те

переменные, которые характеризуют количество и состав ЛВП, т.е. уровни в сыворотке крови апо AI, апо AII, апо AIV, а также концентрацию, входящих в состав ЛВП свободного ХС (ХС<sub>св</sub>), и его эфиров (ЭХС), ФЛ и ТГ.



**Рис. 1.** Диаграмма рассеяния наблюдаемых значений относительно предсказанных моделью (1) для группы пациентов с ХС ЛВП  $\leq 40$  мг/дл (А) и моделью (2) для группы пациентов с ХС ЛВП  $\geq 50$  мг/дл (Б). Размерность оси абсцисс и оси ординат совпадает с размерностью акцепции ХС (%). Пунктирными линиями отмечены 95% доверительные интервалы для линии прогноза.

После проведения логарифмического преобразования показателей оказалось, что все переменные, рассматриваемые при построении модели, распределены по нормальному закону в обеих группах. В табл. 2 и 3 приведены результаты прямой пошаговой регрессии, которая послужила методом отбора наиболее информативных показателей по их важности для предсказания способности акцептировать ХС из клеток периферических тканей для групп с низким и высоким и уровнем ХС ЛВП. Как видно из табл. 2, величина F-критерия на 0-м шаге анализа оказалась наибольшей для натурального логарифма апо AI ( $\ln AI$ ), т. е. уровень в крови этого аполипротеина отобран как наиболее информативный показатель оценки интенсивности выхода ХС из клеток в группе лиц с низким уровнем ХС ЛВП. После исключения на 1-м шаге линейного вклада уровня натурального логарифма концентрации апо AI (AI) следующим по информатив-

ности показателем оказался уровень натурального логарифма концентрации апо AIV (AIV). После исключения вклада этого параметра величина критерия для остальных признаков снизилась ниже критического значения ( $F_{\text{вкл}} = F_{0,95}(1,22) = 4.3$ ).

Обозначим символом С акцепцию ХС (%) с клеточных мембран. Полученные оценки коэффициентов регрессии позволяют составить уравнение:

$$\ln C = 0,47 \ln AI + 0,16 \ln AIV + 0,80 \quad (1)$$

Аналогичный анализ для группы с высоким уровнем ХС ЛВП (Табл. 3) показал, что на первом шаге в модель также вошла переменная  $\ln AI$ , на втором шаге -  $\ln AIV$ ; в результате было получено следующее уравнение регрессии:

$$\ln C = 1,11 \ln AI - 0,18 \ln AIV - 1,26 \quad (2)$$

На рис. 1 приведены диаграммы рассеяния, позволяющие оценить соответствие реальных

**Таблица 3.** Результаты пошагового анализа в группе с высоким уровнем ХС ЛВП

Показатель	Значения критерия F		
	Исходный 0-й шаг	После исключения уровня $\ln$ апо AI 1-й шаг	После исключения уровня $\ln$ апо AIV 2-й шаг
$\ln AI$	<b>13.307</b>	-	-
$\ln AII$	0.123	0.312	1.303
$\ln AIV$	0.0139	<b>5.618</b>	-
$\ln XС_{\text{св}}$	3.535	1.842	0.784
$\ln ЭХС$	2.942	0.351	0.010
$\ln \Phi Л$	0.203	0.741	0.357
$\ln ТГ ЛВП$	1.865	1.326	0.337

$$F_{\text{вкл}} = F_{0,95}(1, 22) = 4,3$$

данных (кружки) с расчетными показателями  $\ln C$ , вычисленными из полученных регрессионных уравнений (линия). Подставляя в каждое уравнение соответствующие значения для концентрации апобелков AI и AIV, можно рассчитать каков будет натуральный логарифм активности выхода ХС (%) индивидуально для каждого пациента, имеющего, соответственно, низкий или высокий уровень ХС ЛВП.

На втором этапе исследования анализ был проведен с привлечением более широкого набора биохимических параметров, в целом характеризующих систему транспорта ХС в организме, включая уровни общего ХС и ТГ, ХС ЛНП, апо В, а также показателей, позволяющих оценивать степень эстерификации вышедшего из клеток ХС и активность его переноса на апо В-содержащие липопротеиды. Множество переменных для предсказания активности выхода ХС из периферических тканей составили все показатели (кроме ХС ЛВП), представленные в табл. 1. При построении регрессионных моделей на втором этапе придерживались следующих правил. Для каждой переменной, которая претендует на место в модели, должно быть порядка десяти полных наборов наблюдений. Это обозначает, что если мы надеемся получить три предикторных переменных плюс свободный член, то должно быть по меньшей мере тридцать наборов наблюдений ( $n=30$ ) [22]. Все оценки коэффициентов окончательного уравнения должны быть статистически значимы при  $\alpha=0,05$ . В связи с этим из данного множества формировались различные подмножества переменных. Данные подмножества включали в себя как логарифмы показателей, представленных в табл. 1, так и их абсолютные величины. Из-за громоздкости полученных таблиц приведем лишь конечный результат.

Величина F-критерия на 0-м шаге анализа оказалась наибольшей для апо AI (или  $\ln AI$ ) (если апо AI (или  $\ln AI$ ) включался в подмножество, на основании которого строился прогноз), т. е. уровень в крови этого аполипопротеина отобран как наиболее информативный показатель оценки акцепции ХС (%) с клеточных мембран в обеих группах. После исключения на 1-м шаге линейного вклада показателя апо AI величина критерия для остальных признаков (как правило) оказалась ниже критического значения как в группе

с высоким (I), так и в группе с низким уровнем ХС ЛВП (II).

Таким образом, были получены следующие регрессионные уравнения для группы I

$$C = 0,21 AI + 8,49 \quad (3)$$

с коэффициентом корреляции  $R=0,56$  и коэффициентом детерминации  $R^2=0,31$  и для группы II

$$C = 0,16 AI + 15,12 \quad (4)$$

с коэффициентом корреляции  $R=0,55$  и коэффициентом детерминации  $R^2=0,30$ .

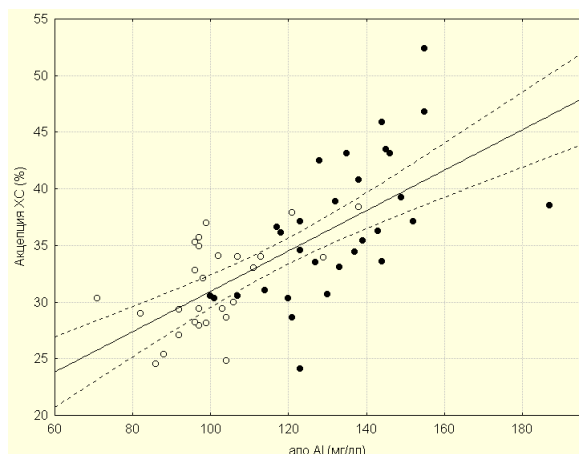
При сравнении регрессионных моделей (3)-(4) не удалось выявить достоверного различия как в коэффициентах при AI, так и в свободных членах уравнений. Это наблюдение позволяет сделать вывод, что зависимость акцепции ХС (%) с клеточных мембран от уровня апо AI может быть описана в обеих группах единой моделью:

$$C = 0,18 AI + 13,13 \quad (5)$$

с коэффициентом корреляции  $R=0,69$  и коэффициентом детерминации  $R^2=0,48$  (рис. 2).

#### 4. Обсуждение

Анализируя полученные на первом этапе анализа уравнения (1) и (2), следует отметить, что в обеих группах наиболее информативными показателями, детерминирующими активность выхода холестерина из клеточных мембран, оказались уровни апопротеинов AI и AIV. Однако довольно неожиданным оказался тот факт, что для группы с высоким уровнем ХС ЛВП концентрация апо AIV входит в уравнение (2) со знаком “минус”, тогда как для группы пациентов с гипоальфахолестеринемией концентрация апо AIV входит в уравнение (1) с положительным коэффициентом. Поскольку эффективность первого этапа обратного транспорта ХС в значительной степени зависит от концентрации в крови аполипопротеинов группы А [19], и от количества частиц ЛВП, содержащих эти апобелки [20, 21], в качестве предположения можно высказать следующую гипотезу. При низком уровне ХС ЛВП, когда содержание частиц ЛВП снижено, в акцепции ХС участвуют как частицы,



**Рис. 2.** Регрессионная модель для объединенной группы пациентов.

Незаштрихованные кружки - экспериментальные данные для пациентов с ХС ЛВП  $\leq 40$  мг/дл; заштрихованные кружки - экспериментальные данные для пациентов с ХС отмечены ЛВП  $\geq 50$  мг/дл. Пунктирными линиями 95% доверительные интервалы для линии регрессии.

содержащие apo AI, так и apo AIV-содержащие ЛВП. В то же время, при повышенном уровне ХС ЛВП основной вклад в детерминацию активности процесса акцепции ХС с клеточной мембраны вносит уровень apo AI; иными словами, количества частиц ЛВП, содержащих apo AI, вполне достаточно для обеспечения адекватного удаления избытка ХС с мембраны клетки, а роль apo AIV в такой ситуации остается под вопросом и является предметом дальнейших исследований.

При сравнении моделей, построенных на расширенном множестве переменных и более полно характеризующих систему транспорта ХС в составе липопротеидов, нам не удалось выявить достоверного различия ни в коэффициентах при apo AI, ни в свободных членах уравнений. Следовательно, как для группы I, так и для группы II, наиболее информативным (и единственным) включенным в уравнение показателем оказался уровень в крови основного апобелка ЛВП - apo AI.

Таким образом, на основании проведенного в работе статистического анализа впервые получено уравнение, позволяющее по уровню apo AI в крови характеризовать относительную способность сыворотки индивидуальных пациентов индуцировать выход ХС из клеток перифериче-

ских тканей при любом уровне ХС ЛВП в сыворотке крови.

### Благодарности

Авторы благодарят всех участников международного гранта ИНТАС № 96-1635, при поддержке которого были получены результаты клинико-биохимических исследований (ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ: Мамедов М. Н., Озерова И. Н., Олферьев А. М., Петриченко И. Е., Сердюк А. П.; Институт Пастера, г. Лилль, Франция: Castro G.; Институт здравоохранения, Хельсинки, Финляндия: Jauhainen M.).

Авторы приносят искреннюю признательность проф. Н. В. Перовой и к. физ.-мат. наук А. Д. Дееву за плодотворное обсуждение и ценные замечания по работе.

### Литература

1. Fielding C.J. Reverse cholesterol transport. *Curr. Opin. Lipidol.* 1991. V. 2. P. 376-378.
2. Francone O.L., Fielding C.J. Initial steps in reverse cholesterol transport: the role of short lived cholesterol acceptors. *Eur. Heart. J.* 1990. V. 11. P. 218-224.
3. de la Llera Moya M., Atger V., Paul J.L. et al. A cell culture system for screening human serum for ability to promote cellular cholesterol efflux. Relations between serum composition and efflux, esterification and transfer. *Arterioscler. Thromb.* 1994. V. 14. P. 1056-1065.
4. Tall A.R. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J. Lipid. Res.* 1993. V. 34. P. 1255-1274.
5. Singaraja R.R., Fievet C., Castro G. et al. Increased ABCA1 activity protects against atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2002. V. 110. P. 35-42.
6. Chen W., Silver D.L., Smith J.D., Tall A.R. Scavenger receptor-BI inhibits ATP-binding cassette transporter 1-mediated cholesterol efflux in macrophages. *J. Biol.Chem.* 2000. V. 275. P 30794-30800.
7. Ji Y., Jian B., Wang N. et al. Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 20982-20985.
8. Fruchart J.-C., Ailhaud G. Apolipoprotein A-containing lipoprotein particles: physiological role, quantification and clinical significance. *Clin. Chem.* 1992. V. 38. P. 793-797.
9. Metelskaya V.A., Lindgren F.T., Nichols A.V. et al. Comparative study of plasma high density lipoproteins in groups of Russian and US males matched by

- HDL-Cholesterol. *Cardiovasc. Risk Factors* 1997. V. 7. P. 1-5.
10. *Syvanne M., Castro G., Dengremont C. et al.* Cholesterol efflux from Fu5AH hepatoma cells induced by plasma of subjects without coronary disease and non-insulin-dependent diabetes: importance of LpAI:AI particles and phospholipid transfer protein. *Atherosclerosis* 1996. V. 127. P. 245-253.
  11. *Roeschlau P., Berndt E., Gruber W.* Enzymatische bestimmung des gesamt cholesterines im serum. *Z Klin. Chem. Klin. Biochem.* 1974. V. 12, P. 226-229.
  12. *Bucolo G.* Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin. Chem.* 1973. V. 19. P. 476-481.
  13. *Assmann G., Schriewer H., Schmitz G., Hagele E.* Quantification of high-density-lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/MgCl<sub>2</sub>. *Clin. Chem.* 1983. V. 29. P. 2025-2029.
  14. *Friedwald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.* Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma without use of a preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972. V. 18. P. 449-456.
  15. *Parra H-J., Mezdour H., Ghalim N. et al.* Differential electroimmunoassay of human Lp AI lipoprotein particles on ready-to-use plates. *Clin. Chem.* 1990. V. 36. P. 1431-1435.
  16. *Bisgaier C.L., Sachdev O.P., Megna L., Glickman R. M.* Distribution of apolipoprotein AIV in human plasma. *J. Lipid Res.* 1985. V. 26. P. 11-25.
  17. *Сердюк А.П., Метельская В.А., Озерова И.Н. и др.* Влияние алкоголя на основные этапы обратного транспорта холестерина. *Биохимия.* 2000. Т. 65 (вып. 11). С. 1551-1557.
  18. *Афифи А., Эйзен С.* Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. М. Мир 1982.
  19. *Lagrost L., Dengremont C., Athias A. et al.* Modulation of cholesterol efflux from Fu5AH hepatoma cells by the apolipoprotein content of high density lipoprotein particles. *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 13004-13009.
  20. *Metelskaya V.A., Dehouck M.-P., Cecchelli R. et al.* Lp AI, but not Lp AI:AI, promotes efflux of cholesterol from bovine aortic endothelial cells. *Cardiovasc. Risk Factors.* 1995. V. 5. P. 189-196.
  21. *Duverger N., Rader D., Ikewaki K. et al.* Characterization of high density apolipoprotein particles AI and AI:AI isolated from humans with cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Eur. J. Biochem.* 1995. V. 227. P. 123-129.
  22. *Дрейнер Н., Смут Г.* Прикладной регрессионный анализ. Т. 2. Москва: Второе издание, "Финансы и статистика", 1987.