УДК 616.13.002.2-007.64

Чугунова С.А., Николаева Т.Я.

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА С РИСКОМ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОГО СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова", Якутск, Российская федерация

Аннотация. *В настоящее время результаты исследований взаимосвязи липидного профиля с риском аневризматического субарахноидального кровоизлияния (аСАК) носят разнонаправленный характер, демонстрируя ассоциацию заболевания как с высоким (J.V. Lindbohm et al., 2016), так и с низким уровнем холестерина (L. Xie et al., 2017; X. Liu et al., 2018).*

Цель исследования. *Изучить ассоциацию липидного профиля сыворотки крови с риском аневризматического субарахноидального кровоизлияния.*

Материал и методы. *Проведен сравнительный анализ средних значений общего холестерина сыворотки крови (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в группе из 471 индивидуумов, включающей пациентов аСАК в острой стадии (Региональный сосудистый центр, Якутск) (n=192; 28,1% мужчины) и контрольную группу (n=279; 26,9% мужчин) (p =0,834). Средний возраст пациентов 52,5 ± 12,6 лет, контрольной группы – 52,1 ± 6,9 (p =0,649).*

Результаты. *Среди пациентов мужского пола средний уровень ОХС составил 4,58±1,26 против 5,36±0,84 ммоль/л в контрольной группе (p < 0,001); ТГ – 1,16±0,71 против 1,06±0,57 (p = 0,086); ЛПНП – 3,18±0,99 против 3,11±0,77 (p =0,054); ЛПВП – 1,17±0,48 против 1,39±0,46 (p =0,738), соответственно. Среди пациентов женского пола ОХС составил 4,96±1,25 против 5,63±0,88 в контрольной группе (p <0,0001); ТГ – 1,14±0,62 против 1,16±0,60 (p =0,639); ЛПНП – 3,40±1,09 против 3,18±0,86 (p =0,003); ЛПВП – 1,27±0,45 против 1,61±0,55 (p =0,019), соответственно.*

Заключение. *Низкий уровень ОХС у мужчин и женщин, а также низкий уровень ЛПВП и повышенный уровень ЛПНП у женщин ассоциированы с риском аСАК.*

Ключевые слова. *Субарахноидальное кровоизлияние, фактор риска, холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности*

Chugunova S.A., Nikolaeva T.Ya.

ANALYSIS ON THE ASSOCIATION OF LIPID SPECTRUM INDICATORS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE RISK

North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation; Russia, Yakutsk

Annotation. *Currently, the results of studies on relationship between lipid profile and aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) risk are multidirectional, demonstrating the association with both high (J.V. Lindbohm et al., 2016) and low cholesterol level (L. Xie et al., 2017; X. Liu et al., 2018).*

The aim of the research. *To estimate the association of serum lipid profile with aneurysmal subarachnoid hemorrhage risk.*

Material and methods. *It was provided a comparative analysis of mean values of serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL) in the group of 471 persons including acute aSAH patients (Regional Vascular Center, Yakutsk) (n=192; 28.1% men) and the control group (n=279; 26.9% men) (p=0.834). The average age of patients was 52.5 ± 12.6 years, of the control group – 52.1 ± 6.9 (p=0.649).*

Results. *Among male, TC level in patients was 4.58 ± 1.26 vs. 5.36 ± 0.84 mmol/l in the control group (p<0.001); TG – 1.16 ± 0.71 vs.1.06 ± 0.57 (p=0.086); LDL – 3.18 ± 0.99 vs. 3.11 ± 0.77 (p=0.054); HDL – 1.17 ± 0.48 vs.1.39 ± 0.46 (p=0.738), respectively. Among female, TC in patients was 4.96 ± 1.25 vs.5.63 ± 0.88 in the control group (p<0.0001); TG – 1.14 ± 0.62 vs. 1.16 ± 0.60 (p=0.639); LDL – 3.40 ± 1.09 vs. 3.18 ± 0.86 (p=0.003); HDL – 1.27 ± 0.45 vs. 1.61 ± 0.55 (p=0.019), respectively.*

Conclusion. *Total cholesterol low levels in men and women, as well as low HDL and elevated LDL levels in women are associated with the aSAH risk.*

Keywords: *Subarachnoid hemorrhage, risk factor, cholesterol, low density lipoproteins, high density lipoproteins*

Влияние липидов сыворотки крови на риск развития аневризм сосудов головного мозга и субарахноидального кровоизлияния в настоящее время остается недостаточно изученным. Взаимосвязь уровня липидов сыворотки с риском инсульта в настоящее время трактуется неоднозначно [1]. Известно, что гиперхолестеринемия ассоциирована с риском развития ишемического инсульта [2]. Для риска геморрагического инсульта роль липидного профиля не столь очевидна. Опубликованы данные, что низкий уровень общего холестерина сыворотки крови является предиктором внутримозгового кровоизлияния (ВМК) [2] и ассоциирован с неблагоприятным исходом заболевания [3]. С другой стороны, повышенный уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также низкий уровень липопротеинов высокой плотности увеличивают риск развития ВМК [4]. Риск развития аневризматического субарахноидального кровоизлияния (аСАК), по данным публикаций последних лет, может быть ассоциирован как с высокими [5], так и с низкими показателями общего холестерина [6, 7]. Другим важным аспектом иссследований липидного профиля при аСАК является изучение его влияния на исходы заболевания и перспективы применения гиполипидемических препаратов в лечении последствий вазоспазма. Было показано, что применение гиполипидемических препаратов, а также высокий уровень липопротеинов высокой плотности значимо обратно ассоциированы с риском разрыва аневризмы [8]. Статины снижают риск развития вазоспазма и отсроченного неврологического дефицита при субарахноидальном кровоизлиянии [9]. Таким образом, изучение взаимосвязи риска аСАК с показателями липидного спектра является актуальным для профилактики и лечения заболевания.

Цель исследования: изучить ассоциацию липидного спектра сыворотки крови с риском аневризматического субарахноидального кровоизлияния.

Материал и методы исследования. Исследование проведено в группе из 471 индивидуумов, состоящей из пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (аСАК) (n = 192 (54 мужчины (28,1%) и 138 женщин (71,9%)) и контрольной группой (n = 279 (75 мужчин (26,9%) и 204 женщины (73,1%)). Критерии включения в группу аСАК: пациенты с субарахноидальным кровоизлиянием на фоне разрыва аневризмы сосудов головного мозга в острой стадии, не принимавшие до заболевания гиполипидемические препараты, госпитализированные в Региональный сосудистый центр (Якутск). Диагноз аСАК был подтвержден данными неврологического осмотра, нейровизуализацией (МРТ или КТ головного мозга), для верификации наличия и локализации аневризмы проводилась церебральная субтракционная панангиография (100%). Критерии включения в контрольную группу: здоровые добровольцы, не имеющие клинических и анамнестических данных за перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения любого типа, сопоставимые по возрасту группе больных аСАК. Все лица контрольной группы не принимали ранее гиполипидемические препараты. Исследуемые группы были сопоставимы по гендерному составу (p = 0,834). Средний возраст пациентов аСАК составил 52,5 ± 12,6 лет; контрольной группы – 52,1 ± 6,9 лет (p = 0,649). Средний возраст мужчин в группе пациентов с аСАК составил 48,8 ± 10,9 лет; в контрольной группе – 51,7 ± 7,1 (p = 0,065). Средний возраст женщин в группе пациентов с аСАК и в контрольной группе составил 53,9 ± 13 лет и 52,2 ± 6,9 лет, соответственно (p = 0,110).

Всем участникам исследования были проведены исследования липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин сыворотки (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Забор крови для исследования липидного профиля осуществлялся из локтевой вены в утренние часы спустя 10-12 часов после последнего приема пищи. Определение концентрации ОХС и ТГ производилось ферментативным колометрическим методом, ЛПВП и ЛПНП – прямым ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе «BeckmancoulterAU480»

(США). Все лица, включенные в работу, подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (протокол № 37 от 25.12.2014 г.).

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 13.0 (StatSoft, США). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных признаков, не подчиняющихся законам нормального распределения, использовался непараметрический метод U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения количественных признаков с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. Все количественные признаки в сравниваемых группах описывались средними арифметическими и стандартным отклонением (среднеквадратичное отклонение). Сравнение частот качественных признаков проводилось с использованием точного критерия Фишера. Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез приняли за p <0,05.

Результаты и их обсуждение. В обследованной группе пациенстов с аСАК были диагностированы разорванные аневризмы, явившиеся причиной субарахноидального кровоизлияния, следующих локализаций: передняя соединительная артерия-передняя мозговая артерия – 62 случая (32,3%); средняя мозговая артерия – 80 (41,7%); внутренняя сонная артерия – 39 (20,3%); артерии вертебро-базилярной системы – 11 (5,7%), в том числе позвоночная артерия – 3 (1,6%), базиллярная артерия – 7 (3,6%), задняя мозговая артерия – 1 (0,5%). Средние значения показателей липидного спектра в группе больных аСАК и в контрольной группе представлены в Таблице. При сравнительном анализе показателей установлено, что средний уровень ОХС у больных аСАК был значимо ниже, чем в контрольной группе (p < 0,0001). Средние уровни ТГ между обследуемыми группами не имели значимых различий (p = 0,191), в то время как средний уровень ЛПНП в группе больных аСАК был значимо выше в сравнении с контрольной группой (p < 0,0001), а показатели ЛПВП, напротив, были ниже (p = 0,034).

Таблица

Показатели липидного спектра в группе больных аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием и в контрольной группе

	Группа аСАК (n = 192)	**Контрольная группа (n = 279)**	***p***
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л			
общая группа	4,85 ± 1,26	5,55 ± 0,87	<0,0001
мужчины	4,58 ± 1,26	5,36 ± 0,84	0,001
женщины	4,96 ± 1,25	5,63 ± 0,88	0,0001
Триглицериды, ммоль/л			
общая группа	1,15 ± 0,65	1,13 ± 0,60	0,191
мужчины	1,16 ± 0,71	1,06 ± 0,57	0,086
женщины	1,14 ± 0,62	1,16 ± 0,60	0,639
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л			
общая группа	3,34 ± 1,07	3,16 ± 0,84	<0,0001
мужчины	3,18 ± 0,99	3,11 ± 0,77	0,054
женщины	3,40 ± 1,09	3,18 ± 0,86	0,003
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л			
общая группа	1,25 ± 0,46	1,55 ± 0,53	0,034
мужчины	1,17 ± 0,48	1,39 ± 0,46	0,738
женщины	1,27 ± 0,45	1,61 ± 0,55	0,019

Полученные результаты сопоставимы с данными исследования [7], проведенного в китайской популяции, в котором также средний уровень ОХС у пациентов с САК был ниже,

чем в контрольной группе (4,52 ± 1,38 против 5,11 ± 0,86 (ммоль/л) (p <0,001)), как и уровень ЛПВП (1,23 ± 0,46 против 1,44 ± 0,32 (ммоль/л) (p < 0,001)), соответственно. Результаты проведенного нами исследования также сопоставимы с данными работы [6], в которой оценили ассоциацию уровня холестерина с риском геморрагического инсульта, в том числе ВМК и САК, в Восточной Азии в сравнении с другими популяциями. У жителей Восточной Азии была обнаружена значимая ассоциация низкого уровня ОХС с риском САК.

В проведенном исследовании после разделения группы по гендерному признаку было установлено, что среди мужчин средний уровень ОХС был значимо меньше у больных аСАК в сравнении с контрольной группой (p < 0,001). При этом в других показателях липидного спектра различий между исследуемыми группами не было установлено: ТГ (p = 0,086), ЛПНП (p = 0,054), ЛПВП (p = 0,738). У женщин значимые различия установлены для ОХС (p< 0,0001), а также для ЛПВП (p = 0,019), значения которых были значимо меньше в группе больных аСАК. Средние значения ЛПНП, напротив, были значимо выше среди больных аСАК в сравнении с контрольной группой (p = 0,003). Для ТГ не было получено значимых различий между исследуемыми группами (p = 0,639) (Таблица).

Результаты нашего исследования в отношении ЛПВП сопоставимы с данными проспективного популяционного исследования [10], в котором был изучен липидный профиль у 543 больных с аСАК в Финляндии. Согласно данному исследованию, низкий уровень ЛПВП ассоциирован с риском САК у женщин. Также было установлено, что увеличение уровня ЛПНП и низкий уровень ЛПВП повышают риск САК у мужчин. Но, в отличие от результатов проведенного нами исследования, повышенный уровень ОХС увеличивал риск САК у мужчин [10]. Кроме того, результаты нашего исследования не совпадают с данными ряда исследований, в которых показано, что повышенный уровень холестерина ассоциирован с риском аСАК. Согласно систематическому обзору [5], проведенному с целью уточнения взаимосвязи между липидным профилем и САК, высокий уровень ОХС увеличивает риск САК у мужчин, тогда как роль ЛПВП остается неясной.

Полученные в нашем исследовании данные о взаимосвязи повышенного уровня ЛПНП и низкого уровня ЛПВП с риском аСАК, вероятно, обусловлены влиянием атеросклеротических изменений в сосудистой стенке на развитие аневризмы. Известно, что в патогенезе атеросклероза ключевым фактором являются дислипидемии, при которых основные изменения заключаются в повышении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемии или недостаточной концентрации в крови антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности [11]. Гиперхолестеринемия и повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности обуславливают развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, повышение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности является обязательным условием для развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [12]. Роль атеросклероза в патогенезе аневризм сосудов головного мозга в настоящее время остается неясной. Известно, что для экстракраниальных аневризм атеросклероз является одним из ключевых патогенетических механизмов. Например, атеросклероз является одним из факторов риска развития аневризмы брюшного отдела аорты [13]. Weng L.C и соавт. сообщили, что высокий уровень холестерина в плазме крови и холестерина липопротеинов низкой плотности ассоциированы с повышенным риском развития аневризм брюшного отдела аорты [14]. Можно предположить, что развитие аневризм церебральной и экстракраниальной локализации имеют схожие патогенетические механизмы. По мнению некоторых авторов расширение сосудов любой локализации следует рассматривать как системное состояние, а не как локальный процесс [15]. О роли атеросклероза в патогенезе заболевания свидетельствуют опубликованные данные о том, что размер церебральной аневризмы коррелирует со степенью атеросклеротических изменений [16]. Гистопатологические исследования показали наличие утолщения стенок неразорванных интракраниальных аневризм, сопровождающиеся атеросклерозом, неоваскуляризацией и инфильтрацией макрофагов [17]. Вместе с тем, установленная в проведенном исследовании ассоциация низкого уровня ОХС с риском

аСАК, сопоставимая с данными ряда исследований [6, 7], свидетельствует о механизмах развития аневризм, которые остаются к настоящему времени неясными.

Выводы. В проведенном исследовании установлены значимые различия в липидном профиле между больными с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием и группой здорового контроля, что указывает на вовлеченность процессов атерогененеза в образование церебральных аневризм. Низкий уровень общего холестерина у мужчин, а также низкий уровень общего холестерина и липопропротеинов высокой плотности, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности у женщин ассоциированы с риском аневризматического субарахноидального кровоизлияния.

Проведение исследования поддержано Государственным контрактом ГБУ “Академия наук Республики Саха (Якутия)” № 6512 от 06.09.2017 г. “Многофакторное исследование состояния здоровья коренного и пришлого населения Республики (Саха) с целью оптимизации региональных программ по улучшению качества жизни жителей республики с учетом территориальных, этнических особенностей в условиях современного социально-экономического развития”.

Литература:

1. Yi S.W., Shin D.H., Kim H., Yi J.J., Ohrr H. Total cholesterol and stroke mortality in middle-aged and elderly adults: A prospective cohort study. Atherosclerosis. 2018. 270. 211-217. doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2017.12.003.
2. Yaghi S., Elkind M.S. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. Stroke. 2015. 46 (11). 3322-28. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011164.
3. Chen Y.W., Li C.H., Yang C.D., Liu C.H., Chen C.H., Sheu J.J.., Lin S.K., Chen A.C., Chen P.K., Chen P.L., Yeh C.H., Chen J.R, Hsiao Y.J., Lin C.H., Hsu S.P., Chen T.S., Sung S.F., Yu S.C., Muo C.H., Wen C.P., Sung F.C., Jeng J.S., Hsu C.Y. Taiwan Stroke Registry Investigators. Low cholesterol level associated with severity and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage: Results from Taiwan Stroke Registry. PLoS ONE. 2017. 12 (4). e0171379
4. Lučić-Prokin A., Čuzdi A., Zivanović Z., Sekarić J., Kokai Zekić T., Popović N., Novaković-Paro J. Dyslipidemia as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage. Med Glas (Zenica). 2014. 11 (1). 31-6.
5. Lindbohm J.V., Kaprio J., Korja M. Cholesterol as a Risk Factor for Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. PLoS One. 2016 Apr 1411(4). e0152568. doi: 10.1371/journal.pone.0152568. eCollection 2016.
6. Xie L., Wu W., Chen J., Tu J., Zhou J., Qi X., Yin X. Cholesterol Levels and Hemorrhagic Stroke Risk in East Asian Versus Non-East Asian Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurologist. 2017. 22 (4). 107-15. doi: 10.1097/NRL.0000000000000126.
7. Liu X., Zhan W., Wu Q., Wang F., Yang B., Ou Q. Polymorphism and plasma levels of apolipoprotein E and the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a Chinese population: a case-control study. Lipids Health Dis. 2018. 17 (1). 115. doi: 10.1186/s12944-018-0755-z.
8. Can A., Castro V.M., Dligach D., Finan S., Yu S., Gainer V., Shadick N.A., Savova G., Murphy S., Cai T., Weiss S.T., Du R. Lipid-Lowering Agents and High HDL (High-Density Lipoprotein) Are Inversely Associated With Intracranial Aneurysm Rupture. Stroke. 2018. 49 (5). 1148-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019972
9. Akhigbe T., Zolnourian A., Bulters D. Cholesterol-Reducing Agents for Treatment of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. World Neurosurg. 2017. 101. 476-85. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.125.
10. Lindbohm J., Korja M., Jousilahti P., Salomaa V., Kaprio J. Adverse lipid profile elevates risk for subarachnoid hemorrhage: A prospective population-based cohort study. Atherosclerosis. 2018. 274. 112-19. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.011.

11. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 1 (2). 48-5.
12. Бенимецкая К.С., Атюков П.А., Астраков С.В., Рагино Ю.И. Новые возможности гиполипидемической терапии. Сибирское медицинское обозрение. 2017. № 4 (106). 65-81.
13. Kim H.W., Stansfield B.K. Genetic and Epigenetic Regulation of Aortic Aneurysms. Biomed Res Int. 2017. 2017. 7268521. doi: 10.1155/2017/7268521.
14. Weng L.C., Roetker N.S., Lutsey P.L., Alonso A., Guan W., Pankow J.S., Folsom A.R., Steffen L.M., Pankratz N., Tang W. Evaluation of the relationship between plasma lipids and abdominal aortic aneurysm: A Mendelian randomization study. PLoS One. 2018. 13(4). e0195719. doi: 10.1371/journal.pone.0195719.
15. Yetkin E., Ozturk S. Dilating Vascular Diseases: Pathophysiology and Clinical Aspects. Int J Vasc Med. 2018. 9024278. doi: 10.1155/2018/9024278.
16. Kosierkiewicz T.A., Factor S.M., Dickson D.W. Immunocytochemical studies of atherosclerotic lesions of cerebral berry aneurysms. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 1994. 53 (4). 399-406.
17. Shimonaga K., Matsushige T., Ishii D., Sakamoto S., Hosogai M., Kawasumi T., Kaneko M., Ono C., Kurisu K. Clinicopathological Insights From Vessel Wall Imaging of Unruptured Intracranial Aneurysms. Stroke. 2018. 49 (10). 2516-19. doi: 10.1161/ STROKEAHA. 118.021819.

References:

1. Yi S.W., Shin D.H., Kim H., Yi J.J., Ohrr H. Total cholesterol and stroke mortality in middle-aged and elderly adults: A prospective cohort study. Atherosclerosis. 2018. 270. 211-217. doi: 10.1016 / j.atherosclerosis. 2017.12.003.
2. Yaghi S., Elkind M.S. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. Stroke. 2015. 46 (11). 3322-28. doi: 10.1161 / STROKEAHA.115.011164.
3. Chen Y.W., Li C.H., Yang C.D., Liu C.H., Chen C.H., Sheu J.J., Lin S.K.., Chen A.C., Chen P.K., Chen P.L., Yeh C.H., Chen J.R., Hsiao Y.J., Lin C.H., Hsu S.P., Chen T.S., Sung S.F., Yu S.C., Muo C.H., Wen C.P., Sung F.C., Jeng J.S., Hsu C.Y. Taiwan Stroke Registry Investigators. Low cholesterol level associated with severity and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage: Results from Taiwan Stroke Registry. PLoS ONE. 2017. 12(4). e0171379.
4. Lučić-Prokin A., Čuzdi A., Zivanović Z., Sekarić J., Kokai Zekić T., Popović N., Novaković-Paro J. Dyslipidemia as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage. Med Glas (Zenica). 2014. 11 (1). 31-6.
5. Lindbohm J.V., Kaprio J., Korja M. Cholesterol as a Risk Factor for Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. PLoS One. 2016. 1411(4). e0152568. doi: 10.1371 / journal.pone.0152568.
6. Xie L., Wu W., Chen J., Tu J., Zhou J., Qi X., Yin X. Cholesterol Levels and Hemorrhagic Stroke Risk in East Asian Popus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurologist. 2017. 22 (4). 107-15. doi: 10.1097 / NRL.0000000000000126.
7. Liu X., Zhan W., Wu Q., Wang F., Yang B., Ou Q. Polymorphism and the population of a Chinese population: a case-control study. Lipids Health Dis. 2018. 17 (1). 115. doi: 10.1186/ s12944-018-0755-z.
8. Can A., Castro V.M., Dligach D., Finan S., Yu S., Gainer V., Shadick N.A., Savova G., Murphy S., Cai T., Weiss S.T., Du R. Lipid-Lowering Agents and High HDL (High-Density Lipoprotein) Are Inversely Associated With Intracranial Aneurysm Rupture. Stroke. 2018. 49 (5). 1148-154. doi: 10.1161 / STROKEAHA.117.019972.
9. Akhigbe T., Zolnourian A., Bulters D. Cholesterol-Reducing Substrate Reduction Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. World Neurosurg. 2017. 101. 476-85. doi: 10.1016 / j.wneu.2017.01.125.

10. Lindbohm J., Korja M., Jousilahti P., Salomaa V., Kaprio J. Adverse lipid profile risk for subarachnoid hemorrhage: A prospective population-based cohort study. Atherosclerosis. 2018. 274. 112-19. doi: 10.1016 / j.atherosclerosis.2018.05.011.
11. Aronov D.M., Lupanov V.P. Some aspects of the pathogenesis of atherosclerosis. Ateroskleroz i dislipidemii. 2011. № 1 (2). 48-5. in Russian.
12. Benimetskaya K.S., Atyukov P.A., Astrakov S.V., Ragino Yu.I. New features of lipid-lowering therapy. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2017. 4 (106). 65-81. in Russian.
13. Kim H.W., Stansfield B.K. Genetic and Epigenetic Regulation of Aortic Aneurysms. Biomed Res Int. 2017. 2017. 7268521. doi: 10.1155 / 2017/7268521.
14. Weng L.C., Roetker N.S., Lutsey P.L., Alonso A., Guan W., Pankow J.S., Folsom A.R., Steffen L.M., Pankratz N., Tang W. Evaluation of the relationship: lipoplasty and abdominal aortic aneurysm: A Mendelian randomization study. PLoS One. 2018. 13 (4). e0195719. doi: 10.1371/ journal.pone.0195719.
15. Yetkin E., Ozturk S. Dilating Vascular Diseases: Pathophysiology and Clinical Aspects. Int J Vasc Med. 2018. 2018. 9024278. doi: 10.1155 / 2018/9024278.
16. Kosierkiewicz T.A., Factor S.M., Dickson D.W. Immunocytochemical studies of atherosclerotic lesions of cerebral berry aneurysms. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 1994. 53 (4). 399-406.
17. Shimonaga K., Matsushige T., Ishii D., Sakamoto S., Hosogai M., Kawasumi T., Kaneko M., Ono C., Kurisu K. Clinicopathological Insights From Vessel Wall Imaging of Unruptured Intracranial Aneurysms. Stroke. 2018. 49 (10). 2516-19. doi:10.1161/ STROKEAHA. 118.021819.