



ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЛІПІДНИМ ПРОФІЛЕМ ТА КЛІТИННИМ СКЛАДОМ КРОВІ

Дзісь Є.І.¹ ORCID: 0000-0003-2064-4957

Томашевська О.Я.¹ ORCID: 0000-0002-2164-9285

Петрух А.В.² ORCID: 0000-0003-3996-7887

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Кафедра внутрішньої медицини № 2

² Діагностичний центр "Медіс", м. Львів, Україна

Ключові слова: холестерол, ліпопротеїни, тригліцериди, клітини крові, тромбоцит

Для цитування: Дзісь Є.І., Томашевська О.Я., Петрух А.В. Взаємозв'язки між ліпідним профілем та клітинним складом крові. Львівський медичний часопис. 2022. Т. 28. № 3-4. С. 97-113.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.97>

Для кореспонденції: Томашевська Олександра Яремівна, д.мед.наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна, e-mail: le.tomash@gmail.com

Стаття надійшла: 9.10.2022 **Прийнята до друку:** 26.11.2022

RELATIONSHIPS BETWEEN LIPID PROFILE AND COMPLETE BLOOD CELL COUNT PARAMETERS

Yevhen Dzis¹ ORCID: 0000-0003-2064-4957

Oleksandra Tomashevska¹ ORCID: 0000-0002-2164-9285

Andriy Petrukh² ORCID: 0000-0003-3996-7887

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Department of Internal Medicine No. 2

² "Medis" Diagnostic Center, Lviv, Ukraine

Keywords: cholesterol, lipoproteins, triglycerides, blood cells, platelets

For citation: Dzis Y, Tomashevska O, Petrukh A. Relationships between lipid profile and complete blood cell count parameters. *Acta Medica Leopoliensia*. 2022;28(3-4):97-113. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.97>

For correspondence: Oleksandra Tomashevska, MD, Ph.D., DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, e-mail: le.tomash@gmail.com

Received: November 9, 2022 **Accepted:** December 26, 2022

Реферат

Мета. Враховуючи те, що клітини крові відіграють важливу роль як в атерогенезі, так і в обміні ліпідів, у роботі було поставлено за мету оцінити особливості взаємозв'язків між ліпідним профілем та клітинним складом крові.

Матеріал і методи. В дослідження було включено 475 осіб (245 жінок і 230 чоловіків), яким одночасно проводилися визначення клінічного аналізу крові та ліпідного профілю, а саме: загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ). Статистичне опрацювання отриманих даних здійснювали за допомогою пакету програм "Statistica for Windows 6.0" (Statsoft, USA).

Результати. Підвищення рівнів ЗХС і ХС-ЛПНЩ асоціювалося із збільшенням кількості лімфоцитів і

Abstract

Aim. Given that blood cells play an important role in both atherogenesis and lipid metabolism, the research aimed to assess the specifics of the relationship between the parameters of the blood lipid spectrum and the complete blood count (CBC).

Materials and Methods. A total of 475 individuals (245 female and 230 male) were included in the study, who simultaneously underwent CBC and determination of lipid profile, namely: total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG). Statistical processing of the obtained data was carried out using the "Statistica for Windows 6.0" software package (Statsoft, USA).

Results. An increase in levels of TC and LDL-C was associated with an increase in the count of lymphocytes and erythrocytes. A rise in VLDL-C and, accordingly, TG

еритроцитів, а ХС-ЛПДНЩ і, відповідно, ТГ, як і зниження рівня ХС-ЛПВЩ, поєднувалися із зростанням у крові загальної кількості лейкоцитів без суттєвої зміни співвідношення їх форм та збільшенням ШОЕ. Кількість тромбоцитів була пов'язана прямим зв'язком з рівнем ХС-ЛПНЩ та зростала у разі поєднання підвищених рівнів ХС-ЛПНЩ і ТГ.

Обговорення. Отримані результати свідчать про те, що в основі утилізації надлишку ліпопротеїнів лежать імунні реакції різного типу. Підвищення рівнів ХС-ЛПДНЩ і ТГ асоціюється з розвитком неспецифічної лейкоцитарної реакції, а ХС-ЛПНЩ - з більш специфічною тромбоцитарно-лімфоцитарною відповіддю. Одночасне зростання показників ХС-ЛПНЩ і ТГ може бути пов'язане з розвитком як специфічних, так і неспецифічних імунних реакцій. Підвищення рівня ХС-ЛПВЩ, очевидно, призводить до зниження напруженості реакцій природженого й адаптивного імунітету. Отже, ліпідний профіль пацієнтів слід оцінювати з урахуванням показників клітинного складу крові, особливо в процесі гіполіпідемічного лікування.

Висновки. Атерогенний ліпідний профіль асоціюється із збільшенням кількості всіх клітин крові, що відображає специфічні й неспецифічні імунні реакції у відповідь на підвищені рівні різних груп ліпідів. В обміні ліпідів важливу роль відіграють тромбоцити. **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дослідження є фрагментом планової наукової роботи кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему "Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки", № держреєстрації: 0122U000165.

Вступ

З'ясування різних аспектів етіопатогенезу серцево-судинних хвороб (ССХ) атеросклеротичного походження не втрачає своєї актуальності, бо вони й надалі залишаються провідною причиною неповносправності та смертності в цивілізованих країнах.

В основі розвитку ССХ лежать розлади ліпідного обміну, а саме гіперхолестеролемія за рахунок холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [12]. Слід зауважити, що на відміну від ЛПНЩ ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) мають антиатерогенні властивості. Щодо ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), до складу яких входять переважно тригліцериди (ТГ), то їх значення в розвитку та перебігу атеро-

levels, as well as a decrease in the level of HDL-C, were associated with an increase in the total leukocyte count in the blood without a significant change in the ratio of their different types, and an increase in erythrocyte sedimentation rate. The count of platelets was directly related to the level of LDL-C and increased in the case of a combination of elevated levels of LDL-C and TG.

Discussion. The obtained results indicate that the disposal of excess lipoproteins is based on various types of immune reactions. An increase in the levels of VLDL-C and TG is associated with the development of a nonspecific leukocyte reaction, and an increase in LDL-C levels is associated with a more specific platelet-lymphocytic response. A simultaneous increase in LDL-C and TG levels can be associated with the development of both specific and non-specific immune reactions. An increase in the level of HDL-C leads to a decrease in the intensity of innate and adaptive immune responses. Therefore, the lipid profile of patients should be evaluated by taking into account the blood cell counts, especially in the process of hypolipidemic treatment.

Conclusions. An atherogenic lipid profile is associated with increased counts of all blood cells, reflecting specific and nonspecific immune reactions in response to elevated levels of various lipid groups. Platelets play an important role in lipid metabolism.

Connection of the research with scientific programs, plans, and topics. The study is a fragment of the planned scientific research of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University: "Peculiarities and markers of the course of internal diseases under conditions of combination with metabolic syndrome and metabolically associated fatty liver disease", state registration number: 0122U000165.

склерозу остаточно не з'ясоване [29]. Спричинені гіперхолестеролемією запально-склеротичні зміни й атеротромбоз призводять до звуження просвіту артерій, що, разом з переважною локалізацією процесу, швидкістю й ступенем зниження органного кровоплину або загального кровообігу, визначає нозологічну форму хвороби.

Морфологічним наслідком хронічного запалення артерій великого кола кровообігу еластичного й м'язово-еластичного типу є атеросклеротичні бляшки, в основі формування яких лежать як неспецифічні, так і специфічні імунні реакції [19]. До складу атеросклеротичних бляшок входять макрофаги, піністі й гладком'язові клітини, а також лімфоцити. Однак, у започаткуванні й прогресуванні атеро-

склеротичного запалення провідна роль належить моноцитам і тромбоцитам. Моноцити як попередники системи мононуклеарних фагоцитів у процесі екстравазації трансформуються в макрофаги й піністі клітини, становлячи більшу частину клітинних елементів атеросклеротичних бляшок. Щодо тромбоцитів, то в пацієнтів з ССХ спостерігається підвищення їх активація, хоча значення цього феномену в атерогенезі до кінця не з'ясовано [22].

Підґрунтям розкриття важливого значення тромбоцитів не лише в розвитку атеротромбозу, але й в утворенні атеросклеротичного нальоту послужило виявлення в них рецепторів до ліпопротеїнів: CD36 (SR-BIII), SR-BI, SR-BII, LOX-1, ApoER2 і CXCL16, завдяки яким вони здатні зв'язувати, поглинати й переносити ліпопротеїни [10]. Втім показано, що залежно від щільності ліпопротеїни різноскеровано впливають на активність тромбоцитів [8]. На відміну від ЛПВЩ, які опосередковано через SR-BI сприяють нормалізації адгезивно-агрегаційної активності тромбоцитів, ЛПНЩ та їх окислені форми, зв'язуючись з SR-BII, потужно її підвищують [4]. Про важливе значення популяції тромбоцитів у патогенезі ССХ може свідчити й те, що їх сумарний рецепторний потенціал до ліпопротеїнів, враховуючи співвідношення кількості клітин у кровообігу, в сотні разів перевищує моноцитарний. Свідченням важливої ролі тромбоцитів у підтримці цілісності внутрішньої оболонки артерій, навіть за фізіологічних умов, є те, що в процесі проходження крові через артеріальне русло до венозного їх популяція значно зменшується, найправдоподібніше через постійне зуживання, передусім у місцях низького напруження зсуву стінок судин [30]. У процесі зв'язування й модифікації ліпопротеїнів тромбоцити взаємодіють з лейкоцитами, опосередковуючи взаємозв'язки між імунними, гемостатичними та регенераторними реакціями [28].

Мета праці: враховуючи те, що клітинам крові, зокрема тромбоцитам, відводиться важлива роль в атерогенезі, а їх реакції залежать від стану обміну ліпідів, у роботі було

поставлено за мету оцінити особливості взаємозв'язків між показниками ліпідного профілю та клітинного складу крові (КСК).

Матеріал і методи

У роботі використано базу даних медичної лабораторії діагностичного центру "Медіс" (Львів) 2020 року, що містила нумерацію результатів аналізів без персональних даних осіб, яким вони проводилися. Критеріями включення в дослідження були всі випадки з одночасно проведеним визначенням клінічного аналізу крові та ліпідного профілю. Таким чином у дослідження включено результати аналізів 475 осіб: 245 жінок і 230 чоловіків. Оскільки в базі даних лабораторії не зберігалася інформація про вік обстежених і не фіксуються їх діагнози, та беручи до уваги те, що їм визначався ліпідний профіль крові, можна вважати, що це переважно були дорослі особи з ССХ атеросклеротичного походження або чинниками ризику їх розвитку, обстежувані амбулаторно (тобто не з гострими станами). Когорта обстежених була прийнятною для дослідження, бо нашою метою була оцінка загальних закономірностей у зв'язках між окремими фракціями ліпідів та КСК незалежно від стану здоров'я.

Оцінка показників ліпідного обміну здійснювалася на підставі аналізу рівня в крові загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), холестеролу ЛПВЩ (ХС-ЛПВЩ) і ТГ. Визначення показників ліпідного обміну проводилося на автоматичному аналізаторі Cobas 6000 (біохімічний модуль c501) ROCHE, Hitachi High Technologies Corporation (Tokyo, Japan) з використанням реактивів фірми ROCHE (Швейцарія). На підставі отриманих результатів розраховували рівень холестеролу ЛПДНЩ (ХС-ЛПДНЩ). Дослідження КСК здійснювалося за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора MINDRAY 6000 (Китай).

Для статистичного опрацювання отриманих даних було використано пакет програм "Statistica for Windows" (Statsoft, USA). Лабораторні показники порівнювали за допомо-

гою U-критерію Манна-Вітні, їх подано в тексті й таблиці як "медіана (міжквартильний інтервал)". Для з'ясування кореляційних зв'язків визначали критерій τ (тау) Кендалла.

Результати

Показники досліджуваних параметрів ліпідного профілю та КСК в обстежених осіб подано у Табл. 1. Аналізуючи отримані дані, можна констатувати, що міжквартильні інтервали цих показників відповідали референтним значенням або були близькі до них.

Статистичне опрацювання досліджуваних даних виявило як спільні, так і відмінні взаємозв'язки між різними показниками ліпідного профілю та КСК в осіб досліджуваної групи (Табл. 2).

Результати визначення асоціацій ліпідів крові з показниками КСК дозволили виявити різноскеровані кореляційні зв'язки трьох умовно виділених груп ліпідів: перша - ЗХС і ХС-ЛПНЩ, друга - ХС-ЛПВЩ, третя - ХС-ЛПДНЩ і ТГ. Хоча між показниками КСК та рівнями ліпідів першої й третьої груп простежувалися деякі подібні асоціації.

Щодо першої групи ліпідів, ХС-ЛПНЩ і ЗХС, в якій частка ХС-ЛПНЩ значно переважає, то їх рівень значущо позитивно

корелював з абсолютною кількістю лімфоцитів і тромбоцитів, а також з концентрацією гемоглобіну й гематокритом.

Рівні ХС-ЛПВЩ та третьої групи ліпідів (ТГ, які транспортуються ЛПДНЩ, та ХС-ЛПДНЩ) значущо корелювали з абсолютною кількістю всіх клітин крові, крім тромбоцитів, а також з концентрацією гемоглобіну, гематокритом і швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ). Ці взаємозв'язки були різноскерованими, а саме: з рівнями ХС-ЛПВЩ - негативні кореляції, а з рівнями ХС-ЛПДНЩ і ТГ - позитивні. Відомо, що низький рівень ХС-ЛПВЩ і підвищений рівень ТГ поєднуються в метаболічному синдромі, який є суттєвим чинником ризику розвитку ССХ і цукрового діабету 2-го типу, тому їхні різноскеровані зв'язки з клітинами крові виглядають закономірними.

Із іншого боку, простежувалися значущі кореляційні зв'язки загальної кількості лейкоцитів, абсолютної кількості гранулоцитів, зокрема нейтрофілів, моноцитів, еритроцитів та ШОЕ з рівнями ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ і ТГ. Абсолютна кількість лімфоцитів корелювала значущо з рівнями всіх ліпідів, а кількість тромбоцитів - лише з рівнями ЗХС і ХС-ЛПНЩ. Концентрація гемоглобіну

Таблиця 1

Показники ліпідного профілю та клітинного складу крові в обстежених осіб

Показники	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній квартиль	Верхній квартиль
ЗХС, ммоль/л	5,40	2,38	11,23	4,58	6,27
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,34	1,02	8,53	2,62	4,10
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,29	0,48	2,55	1,04	1,55
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,67	0,08	3,95	0,50	0,92
ТГ, ммоль/л	1,32	0,35	7,70	0,98	1,88
Еритроцити $\times 10^{12}/л$	4,74	2,65	6,66	4,39	5,09
Гемоглобін, г/л	144,0	70,0	181,0	132,0	154,0
Гематокрит, %	43,8	20,6	57,6	40,7	46,9
Тромбоцити $\times 10^9/л$	229,0	76,0	466,0	192,0	274,0
Лейкоцити $\times 10^9/л$	6,10	2,40	15,40	5,09	7,50
Лімфоцити $\times 10^9/л$	2,05	0,40	9,26	1,69	2,44
Моноцити $\times 10^9/л$	0,41	0,09	1,46	0,28	0,55
Гранулоцити $\times 10^9/л$	3,66	1,21	12,79	2,88	4,69
Нейтрофіли $\times 10^9/л$	3,48	0,66	12,64	2,70	4,49
Базофіли $\times 10^9/л$	0,00	0,00	0,15	0,00	0,00
Еозинофіли $\times 10^9/л$	0,11	0,00	1,91	0,07	0,24
ШОЕ, мм/год.	9,0	2,0	58,0	5,0	15,0

ЗХС - загальний холестерол, ТГ - тригліцериди, ХС-ЛПВЩ - холестерол ліпопротеїнів високої щільності, ХС-ЛПНЩ - холестерол ліпопротеїнів низької щільності, ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між показниками клітинного складу крові та ліпідного профілю

Показники	ЗХС	ХС-ЛПНЩ	ХС-ЛПВЩ	ХС-ЛПДНЩ	ТГ
Лейкоцити×10 ⁹ /л	τ=0,00, p=0,99	τ=-0,02, p=0,51	τ=-0,15, p<0,0001	τ=0,19, p<0,0001	τ=0,20, p<0,0001
Гранулоцити×10 ⁹ /л	τ=-0,03, p=0,30	τ=-0,05, p=0,08	τ=-0,15, p<0,0001	τ=0,15, p<0,0001	τ=0,17, p<0,0001
Нейтрофіли×10 ⁹ /л	τ=-0,03, p=0,34	τ=-0,05, p=0,11	τ=-0,14, p<0,0001	τ=0,15, p<0,0001	τ=0,16, p<0,0001
Моноцити×10 ⁹ /л	τ=-0,05, p=0,08	τ=-0,06, p=0,051	τ=-0,14, p<0,0001	τ=0,14, p<0,0001	τ=0,14, p<0,0001
Лімфоцити×10 ⁹ /л	τ=0,09, p=0,002	τ=0,07, p=0,01	τ=-0,06, p=0,0496	τ=0,16, p<0,0001	τ=0,16, p<0,001
Тромбоцити×10 ⁹ /л	τ=0,12, p=0,0001	τ=0,11, p=0,0003	τ=0,05, p=0,13	τ=0,05, p=0,14	τ=0,04, p=0,24
Еритроцити×10 ¹² /л	τ=0,04, p=0,25	τ=0,05, p=0,11	τ=-0,18, p<0,001	τ=0,19, p<0,0001	τ=0,19, p<0,0001
Гемоглобін, г/л	τ=0,06, p=0,038	τ=0,08, p=0,014	τ=-0,17, p<0,0001	τ=0,19, p<0,0001	τ=0,19, p<0,0001
Гематокрит, %	τ=0,07, p=0,022	τ=0,08, p=0,012	τ=-0,17, p<0,0001	τ=0,19, p<0,001	τ=0,19, p<0,001
ШОЕ, мм/год.	τ=0,03, p=0,296	τ=0,02, p=0,53	τ=-0,07, p=0,016	τ=0,13, p<0,0001	τ=0,09, p=0,002

ЗХС - загальний холестерол, ТГ - тригліцериди, ХС-ЛПВЩ - холестерол ліпопротеїнів високої щільності, ХС-ЛПДНЩ - холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності, ХС-ЛПНЩ - холестерол ліпопротеїнів низької щільності, ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

й гематокрит були взаємопов'язаними з усіма фракціями ліпідів.

Враховуючи те, що в отриманих значущих кореляціях тіснота зв'язків виявилася слабкою (коефіцієнт кореляції коливався від 0,06 до 0,20), для підтвердження отриманих результатів було вивчено показники КСК у групах обстежених з різними рівнями ліпідів крові. Проведено чотири поділи за показниками ЗХС, ХС-ЛПНЩ, ТГ і ХС-ЛПВЩ, у кожному з яких виділялося по дві групи за їх референтними значеннями. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC) 2013 року рівнями ліпідів у крові, які не підвищують сумарного серцево-судинного ризику та можуть вважатися нормальними, є такі: ЗХС ≤4,9 ммоль/л, ХС-ЛПНЩ ≤3 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ ≥1 ммоль/л у чоловіків і ≥1,2 ммоль/л у жінок, ТГ ≤1,7 ммоль/л.

У першому поділі за референтним рівнем ЗХС виділено 1а групу - <5 ммоль/л (n=180, 37,9%) і 1б групу - ≥5,0 ммоль/л (n=295, 62,1%). Другий поділ за рівнем ХС-ЛПНЩ: 2а група - <3,0 ммоль/л (n=180, 37,9%), 2б група - ≥3,0 ммоль/л (n=295,

62,1%). Третій поділ за рівнем ТГ: 3а група - <1,7 ммоль/л (n=323, 68%), 3б група - ≥1,7 ммоль/л (n=152, 32%), а четвертий - за рівнями ХС-ЛПВЩ: 4а група - <1,0 ммоль/л для чоловіків і <1,2 ммоль/л для жінок (n=126, 26,5%), 4б група - ≥1,0 ммоль/л і ≥1,2 ммоль/л (n=349, 73,5%), відповідно.

Порівнюючи дані КСК в осіб, поділених за вмістом ЗХС в крові (перший поділ), встановлено значущі відмінності між групами 1а і 1б, а саме: в 1б групі була більшою кількість у крові тромбоцитів [234 (204-277)×10⁹/л проти 219,5 (175,5-266)×10⁹/л, p=0,005] і лімфоцитів [2,11 (1,75-2,51)×10⁹/л проти 1,93 (1,57-2,36)×10⁹/л, p=0,009], а також вищий гематокрит [44,7 (41,0-47,2)% проти 43,1 (40,25-46,3)%, p=0,020] в порівнянні з особами 1а групи. Не простежувалася різниця між цими групами за рівнем гемоглобіну, на противагу даним кореляційного аналізу.

Такі ж значущі закономірні відмінності між групами спостерігалися в другому поділі, де в осіб 2б групи, а саме з підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ, була більшою кількість тромбоцитів [233 (204-277)×10⁹/л проти 221,5 (175-265,5)×10⁹/л, p=0,004] і лімфоцитів [2,10

(1,73-2,51)×10⁹/л проти 1,98 (1,58-2,40)×10⁹/л, $p=0,0496$], а також еритроцитів [4,82 (4,41-5,13)×10¹²/л проти 4,68 (4,36-5,03)×10¹²/л, $p=0,011$], гематокриту [44,8 (41,1-47,3)% проти 42,9 (40,1-46,1)%, $p=0,003$] і концентрації гемоглобіну [146 (133-155) г/л проти 142 (130-151) г/л, $p=0,003$], ніж у 2а групі. Порівнюючи ці дані з результатами кореляційного аналізу, слід зазначити, що кореляції між рівнем ХС-ЛПНЩ і кількістю еритроцитів не було виявлено.

У третьому поділі в осіб з рівнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (3б група) були значущо вищими показники загальної кількості лейкоцитів [7,0 (5,7-8,1)×10⁹/л проти 6,2 (5,0-7,1)×10⁹/л, $p<0,0001$], абсолютної кількості гранулоцитів [4,17 (3,37-5,25)×10⁹/л проти 3,42 (2,70-4,46)×10⁹/л, $p<0,0001$], зокрема нейтрофільних [4,00 (3,23-4,96)×10⁹/л проти 3,30 (2,51-4,27)×10⁹/л, $p<0,0001$], моноцитів [0,44 (0,30-0,60)×10⁹/л проти 0,40 (0,26-0,54)×10⁹/л, $p=0,021$], лімфоцитів [2,21 (1,79-2,80)×10⁹/л проти 1,98 (1,63-2,34)×10⁹/л, $p=0,0001$] і еритроцитів [4,87 (4,54-5,22)×10¹²/л проти 4,71 (4,36-5,02)×10¹²/л, $p=0,0006$] (а також гематокриту й концентрації гемоглобіну) в порівнянні з особами 3а групи. Значущої різниці між групами 3а і 3б за ШОЕ не було виявлено, на противагу даним кореляційного аналізу. Подібні співвідношення між вказаними гематометричними параметрами простежувалися при порівнянні груп осіб з рівнем ХС-ЛПДНЩ, вищим і нижчим від медіани 0,67 ммоль/л, до чого додалася відмінність за ШОЕ, показники якої були більшими в осіб з рівнем ХС-ЛПДНЩ понад медіану, ніж у тих, хто мав рівень нижчий від медіани [10 (5-18) мм/год. проти 8 (5-13) мм/год., $p=0,031$, відповідно].

У четвертому поділі в осіб 4а групи з низьким рівнем ХС-ЛПВЩ у порівнянні з 4б групою значущо вищими були загальна кількість лейкоцитів [6,7 (5,3-8,1)×10⁹/л проти 6,1 (5,1-7,2)×10⁹/л, $p=0,022$], гранулоцитів [4,08 (3,19-5,12)×10⁹/л проти 3,54 (2,75-4,53)×10⁹/л, $p=0,002$], зокрема нейтрофільних [3,85 (2,99-4,84)×10⁹/л проти 3,38 (2,59-4,34)×10⁹/л, $p=0,003$], моноцитів [0,44 (0,29-0,63)×10⁹/л проти 0,40 (0,28-0,51)×10⁹/л, $p=0,012$] і ШОЕ

[12 (6-23) мм/год. проти 8 (5-13) мм/год., $p<0,0001$]. Значущої різниці між групами 4а і 4б за кількістю лімфоцитів, еритроцитів, рівнем гемоглобіну й гематокритом не було виявлено, на противагу даним кореляційного аналізу. Це може бути пов'язано з тим, що в четвертому поділі враховувалися гендерні особливості референтних значень ХС-ЛПВЩ.

Отже, порівняння параметрів КСК в групах обстежених осіб з референтними значеннями показників ліпідного профілю та з показниками, які виходять за межі референтних (з гіперхолестеролемією, зниженим рівнем ХС-ЛПВЩ, гіпертригліцеридемією), в основному узгоджується з результатами кореляційного аналізу, проведеного між рівнями ліпідів і кількістю клітин крові.

Для визначення впливу на КСК поєднання двох атерогенних чинників, а саме: підвищених рівнів ХС-ЛПНЩ і ТГ, серед обстежених осіб було виокремлено ще дві групи: до 5а групи було включено 134 особи (28,2%) з рівнем ХС-ЛПНЩ $<3,0$ ммоль/л і рівнем ТГ $<1,7$ ммоль/л, а 5б групу склало 106 осіб (22,3%) з показниками ХС-ЛПНЩ $\geq 3,0$ ммоль/л і ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (Табл. 3). За гематометричними показниками в осіб 5б групи в порівнянні з 5а групою спостерігалася значущо більша абсолютна кількість усіх клітин крові, включно з тромбоцитами, за винятком моноцитів.

Результати дослідження свідчать про те, що атерогенний ліпідний профіль асоціюється з певними змінами в КСК, на що слід звертати увагу під час їх інтерпретації та оцінки динаміки змін у процесі перебігу ССХ та лікування пацієнтів.

Обговорення

Між показниками ліпідного профілю та КСК виявлено певні асоціації, що у великій мірі є різноскерованими. Підвищення рівня ЗХС і ХС-ЛПНЩ асоціюється із збільшенням кількості тромбоцитів, лімфоцитів і еритроцитів. Підвищення ж рівня ХС-ЛПДНЩ і, відповідно, ТГ, як і зниження рівня ХС-ЛПВЩ, збігаються із зростанням у крові загальної кількості

Таблиця 3

Порівняння показників клітинного складу крові в осіб з нормальними рівнями ХС-ЛПНЩ і ТГ (5а група) та з поєднанням їх підвищених рівнів (5б група)

Показники	5а група (n=134)	5б група (n=106)	P
Лейкоцити×10 ⁹ /л	6,03 (5,07-7,50)	6,95 (5,80-8,10)	0,0009
Гранулоцити×10 ⁹ /л	3,62 (2,88-4,75)	4,26 (3,19-5,21)	0,009
Нейтрофіли×10 ⁹ /л	3,43 (2,60-4,54)	4,08 (3,06-4,97)	0,009
Моноцити×10 ⁹ /л	0,41 (0,28-0,54)	0,41 (0,30-0,58)	0,48
Лімфоцити×10 ⁹ /л	1,92 (1,58-2,26)	2,20 (1,82-2,56)	0,0001
Тромбоцити×10 ⁹ /л	219,5 (174-265)	231,5 (204-273)	0,035
Еритроцити×10 ¹² /л	4,69 (4,36-5,02)	4,96 (4,65-5,29)	<0,0001
Гемоглобін, г/л	140 (130-149)	149 (141-158)	<0,0001

кості лейкоцитів без суттєвої зміни співвідношення їх форм, збільшенням ШОЕ, а також числа еритроцитів. Поєднання гіперхолестеролемії та гіпертригліцеридемії призводить до зростання абсолютної кількості всіх клітин крові за винятком моноцитів. Таким чином, атерогенний ліпідний профіль асоціюється з підвищенням практично всіх гемоцитометричних показників.

Результати проведеного дослідження узгоджуються з даними літератури про те, що підвищення рівня ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди, супроводжується збільшенням у крові кількості моноцитів і нейтрофілів гранулоцитів, тоді як між рівнем ХС-ЛПВЩ і кількістю лейкоцитів існує негативна кореляція [14, 24]. Збільшення кількості тромбоцитів асоціюється з підвищенням рівня ЗХС і ЛПНЩ [25], а кількість циркулюючих лімфоцитів позитивно корелює з рівнем ЛПНЩ [20].

Щодо еритроцитометричних параметрів, то їх кореляційні зв'язки з ліпідами крові можуть бути спричинені залученням еритроцитів до зворотного транспорту холестеролу з тканин у випадках зниження рівня ХС-ЛПВЩ та модифікацією цитокінового профілю внаслідок зміни спектру ліпопротеїнів крові [18].

Отримані результати свідчать і про те, що референтні значення ліпідограми є не лише критерієм оцінки стану ліпідного обміну, але й межею, яка визначає спрямованість реакцій клітин крові у відповідь на зміну спектру ліпопротеїнів.

Значне зацікавлення, на наш погляд, викликають зміни кількості тромбоцитів, по-

в'язані з модифікаціями ліпідного профілю. Як відомо, збільшення кількості та активація у відповідь на дію різних агоністів є характерною особливістю тромбоцитів [11].

У процесі взаємодії з ЛПНЩ тромбоцити проявляють підвищену адгезивно-агрегаційну активність між собою та іншими клітинами, передусім у місцях ушкодженого ендотелію, створюючи таким чином локально високу концентрацію різних медіаторів, ініціюючи й модулюючи гемостатичні, запальні та імунні реакції [15].

Зв'язування ЛПНЩ тромбоцитами призводить до ініціації запальної реакції через синтез прозапальних цитокінів, зокрема ліганду CD40 (CD40L) й інтерлейкіна (IL) - 1β (IL-1β), вивільнення хемокінів, таких як фактор 4 тромбоцитів і RANTES, та низки прокоагулянтних чинників, що до певної міри скеровано на утилізацію надлишку ЛПНЩ [9]. Розчинний CD40L (sCD40L) опосередковує вивільнення активних форм кисню й азоту. Це призводить до окисдації ЛПНЩ, поглинання тромбоцитами та нагромадження в них окислених ЛПНЩ [12], бо тромбоцити є основним місцем їх знаходження в крові [5]. Слід зауважити, що CD40L вважається значущим прогностичним біомаркером нестабільності перебігу та прогресування ССХ [16].

Вивільнення прозапального й імунорегуляторного цитокіну IL-1 активованими тромбоцитами не лише ініціює адгезію лейкоцитів до ендотелію та їх трансміграцію, але й індукує синтез цитокінів різними клітинами, що в кінцевому результаті може визначати скерованість розвитку реакцій в автоімунно-

му чи автозапальному напрямку [17, 23, 27].

Активовані тромбоцити індукують IL-1 β -залежну секрецію ендотеліоцитами IL-6 і IL-8, хемокіну CCL2, збільшують на ендотеліальних клітинах експресію молекул адгезії ICAM-1, α v β 3 та секрецію ними хемоатрактантного протеїну-1 (MCP-1), чим сприяють залученню в процес моноцитів [13]. Тромбоцити є потужним джерелом трансформувального чинника росту бета (TGF- β), вивільнення якого після їх активації не лише стимулює процеси фізіологічної регенерації ендотелію, але і впливає на формування й клітинний склад атеросклеротичної бляшки [1].

Тромбоцити здатні не лише до поглинання антигенів, але й до презентації їх лейкоцитами [2].

Залучення моноцитів і, як наслідок, утворення циркулюючих та пристінкових моноцитарно-тромбоцитарних агрегатів відбувається через вивільнення тромбоцитами цитокінів і хемокінів IL-1 β , sCD40L, CXCL4 і CCL5 [3]. Це, своєю чергою, призводить до активації моноцитів, посилення продукції хемокінів CCL2, RANTES, експресії тканинного чинника й ініціації генерування тромбіну [6].

Поглинаючи активовані тромбоцити, моноцити набувають запального фенотипу, що проявляється вивільненням прозапальних цитокінів, підвищенням їх адгезивності до ендотелію, екстравазацією та трансформацією в макрофаги і, як результат, розвитком запальної реакції [26].

В умовах гіперліпідемії макрофаги продукують як прозапальні цитокіни фактор некрозу пухлини (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 і IL-18, так і протизапальні - IL-10 і TGF- β , але вони по-різному реагують на окремі фракції ліпопротеїнів. На відміну від холестеролу ТГ викликають чотириразове збільшення базальної секреції IL-1 β макрофагами, а навантаження як холестеролом, так і ТГ призводить до зниження секреції TNF- α , IL-6 та IL-8 [21].

У судинах, схильних до атеросклеротичного ураження, виявляється великий спектр цитокінів, зокрема TNF- α , IL-1, IL-2,

IL-3, IL-6, CXCL8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , M-CSF, TGF- β 1, TGF- β 2 і TGF- β 3 [27], а такі цитокіни, як GM-CSF, IL-3, IL-6, IL-11, FGF4 і SDF-1, можуть стимулювати надпродукцію тромбопоетину й, відповідно, реактивний тромбоцитоз [7].

Отже, отримані результати дослідження узгоджуються з даними літератури про те, що тромбоцити, враховуючи їх поліфункціональність, кількість, швидку відновлюваність популяції та взаємодію з іншими клітинами, мають важливе значення не лише в розвитку атеротромбозу, але й у підтримці холестеролового гомеостазу та ініціації атеросклеротичного запалення і, відповідно, потраплянні атерогенних ліпопротеїнів у стінку судин [12].

Виявлені асоціації між складом клітин крові та ліпідним профілем обстежуваних осіб свідчить про те, що в основі утилізації надлишку ліпопротеїнів можуть лежати імунні реакції різного типу. Так, підвищення рівня ХС-ЛПДНЩ і ТГ асоціюється з відхиленнями КСК у бік неспецифічної лейкоцитарної реакції, а саме зростанням абсолютної кількості всіх їх форм без зміни їх співвідношення. Щодо ХС-ЛПНЩ, то простежується пряма залежність між їх рівнем у крові та розвитком специфічнішої тромбоцитарно-лімфоцитарної відповіді. Одночасне зростання показників ХС-ЛПНЩ і ТГ супроводжується збільшенням абсолютної кількості всіх клітинних елементів крові, окрім моноцитів, що може свідчити про розвиток як специфічних, так і неспецифічних імунних реакцій, які між собою тісно пов'язані.

Тенденція до оберненої залежності ($\tau=-0,06$, $p=0,051$) між кількістю моноцитів та рівнем ХС-ЛПНЩ (Табл. 2), найімовірніше, може бути зумовленою надмірним зуживанням цих клітин у процесі утилізації надлишку холестеролу в крові.

Рівень ХС-ЛПВЩ є в оберненій залежності до кількості всіх форм лейкоцитів та ШОЕ, і його зростання, правдоподібно, призводить до зниження напруженості реакцій природженого й адаптивного імунітету.

Таким чином, результати проведеного

дослідження свідчать про те, що КСК є пов'язаним з особливостями ліпідного обміну, як з рівнями окремих ліпідів, так і з їх певним поєднанням. На загал, зростання кількості тромбоцитів і лімфоцитів може бути пов'язане з гіперхолестеролемією, а зростання кількості всіх форм лейкоцитів і збільшення ШОЕ - з гіпертригліцеридемією та зниженням концентрації ХС-ЛПВЩ. І, навпаки, зменшення абсолютної кількості всіх клітин крові може бути спричинене підвищенням рівня ХС-ЛПВЩ і зниженням рівня ТГ, а лімфоцитів і тромбоцитів - зниженням рівня ЗХС.

Не дивлячись на те, що показники КСК в осіб з розладами ліпідного обміну й субклінічним перебігом ССХ зазвичай не виходять за межі референтних, діапазон яких є досить широким, їх відповідний аналіз може слугувати додатковим критерієм діагностики та оцінки ефективності лікування цієї категорії пацієнтів, особливо в процесі їх динамічного спостереження.

Втім, слід враховувати, що відхилення показників КСК можуть бути багатофакторними та мати як адаптаційно-компенсаторний, так і патологічний характер. Тому оцінку КСК в пацієнтів з ССХ слід проводити в кожному конкретному випадку з урахуванням як показників обміну ліпідів, так і інших клініч-

них даних, а саме: поширеності й важкості ураження судин атеросклеротичним процесом, ступеня розладів кровопостачання й функції відповідних органів та можливої супровідної патології.

Висновки

1. Атерогенний ліпідний профіль асоціюється із збільшенням кількості всіх клітин крові, що відображає специфічні й неспецифічні імунні реакції у відповідь на підвищені рівні різних груп ліпідів.
2. Тромбоцити беруть активну участь в обміні ліпідів і атерогенезі, про що свідчить пряма кореляція їх кількості з рівнем ХС-ЛПНЩ, а також її зростання в пацієнтів з поєднанням підвищених рівнів ХС-ЛПНЩ і ТГ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні взаємозв'язків між ліпідним профілем і низкою гематологічних індексів та опрацювання практичного застосування виявлених закономірностей, зокрема системи оцінювання параметрів КСК у процесі діагностики ССХ та лікування пацієнтів.

Конфлікт інтересів - немає.

Інформація про фінансування: дослідження проведено власним коштом.

DEVELOPMENT OF SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR DETERMINATION OF LISINOPRIL IN TABLET DOSAGE FORM

Introduction

Elucidation of various aspects of the etiopathogenesis of cardiovascular diseases (CVD) of atherosclerotic origin does not lose its relevance, because these aspects continue to be the leading cause of disability and mortality in civilized countries.

At the basis of the development of CVD, there are disorders of lipid metabolism, namely hypercholesterolemia due to the rise of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (LDL-C) levels [12]. It should be noted that, unlike LDL, high-density lipoproteins (HDL) have antiatherogenic properties. As for very low-density lipoproteins (VLDL), the composition of which includes mainly

triglycerides (TG), their significance in the development and course of atherosclerosis has not been definitively clarified [29]. Inflammatory-sclerotic changes and atherothrombosis caused by hypercholesterolemia lead to the narrowing of the arteries lumen, which, together with the predominant localization of the process, the speed and degree of reduction in organ blood flow or general blood circulation, determines types of CVD.

Atherosclerotic plaques are the morphological consequence of chronic inflammation of arteries of the large circle of blood circulation of the elastic and muscle-elastic type, the basis of which is formed by both non-specific and

specific immune reactions [19]. Atherosclerotic plaques include macrophages, foamy and smooth muscle cells, as well as lymphocytes. However, monocytes and platelets play a leading role in the initiation and progression of atherosclerotic inflammation. Monocytes as precursors of the system of mononuclear phagocytes are transformed into macrophages and foam cells in the process of extravasation, making up the majority of the cellular elements of atherosclerotic plaques. As for platelets, their increased activation is observed in patients with CVD, although the significance of this phenomenon in atherogenesis has not been fully elucidated [22].

The basis for revealing the importance of platelets in the development of atherothrombosis and in the formation of atherosclerotic plaque was the discovery in them of receptors for lipoproteins: CD36 (SR-BIII), SR-BI, SR-BII, LOX-1, ApoER2 i CXCL16, thanks to which they can bind, absorb and transport lipoproteins [10]. However, it has been shown that, depending on the density, lipoproteins affect the activity of platelets in different directions [8]. Unlike HDL, which indirectly through SR-BI contributes to the normalization of the adhesive and aggregation activity of platelets, LDL and their oxidized forms, binding to SR-BII, strongly increase it [4]. The fact that their total receptor potential for lipoproteins, taking into account the ratio of the number of cells in the blood circulation, is hundreds of times higher than that of monocytes can testify to the importance of the platelet population in the pathogenesis of CVD. Evidence of the important role of platelets in maintaining the integrity of the inner lining of arteries, even under physiological conditions, is the fact that during the passage of blood through the arterial flow to the venous flow, their population decreases significantly, most likely due to constant consumption, primarily in places of low shear stress of the vessel walls [30]. In the process of binding and modification of lipoproteins, platelets interact with leukocytes, mediating relationships between immune, hemostatic and regenerative reactions [28].

Aim. Since blood cells, in particular

platelets, play an important role in atherogenesis, and their reactions depend on the state of lipid metabolism, the research aimed to evaluate the relationships between the blood lipid profile and complete blood count (CBC) parameters.

Materials and Methods

The research used the database of the Medical Laboratory of the "Medis" Diagnostic Center (Lviv) in 2020, which contained the numbering of the research results without the personal data of individuals in whom they were conducted. The criteria for inclusion in the study included all cases with simultaneous CBC tests and lipid profile determination. Thus, the study included the results of analyses of 475 individuals: 245 female and 230 male. Since the laboratory database did not store information about the age of the examined persons and did not record their diagnoses, and taking into account the fact that their blood lipid profile was determined, it can be assumed that the analysis involved primarily adults with atherosclerotic CVD or risk factors for their development, examined on an outpatient basis (that is, not with acute conditions). The cohort of subjects was suitable for the study because our goal was to assess common patterns in the associations between some fractions of lipids and the cellular composition of blood, regardless of health status. The assessment of lipid metabolism parameters was carried out based on blood levels of total cholesterol (TC), LDL-C, HDL cholesterol (HDL-C), and TG. Measurements of lipid metabolism parameters were carried out on an automatic Cobas 6000 analyzer (biochemical module c501) ROCHE, Hitachi High Technologies Corporation (Tokyo, Japan) using ROCHE reagents (Switzerland). Based on the obtained results, levels of VLDL cholesterol (VLDL-C) were calculated. CBC tests were carried out using an automatic hematological analyzer MINDRAY 6000 (China).

The "Statistica for Windows" program package (Statsoft, USA) Laboratory data was used for the statistical processing of the obtained data. Parametric data were compared using the

Mann-Whitney U-test, they are presented in the text and tables as "median (interquartile range)". Kendall's τ (tau) test was determined to clarify correlations.

Results

Parameters of the lipid profile and CBC in the examined persons are presented in Table 1. Analyzing the obtained data, it can be stated that the interquartile ranges of these parameters corresponded to the reference values or were close to them.

Statistical processing of the studied data revealed both common and different relationships between various parameters of the lipid profile and CBC in the persons of the study group (Table 2).

The results of determining the associations of blood lipids with CBC parameters allowed us to reveal divergent correlations of three conditionally selected groups of lipids: the first - TC and LDL-C, the second - HDL-C, the third - VLDL-C and TG. Although some similar associations were observed between the parameters of CBC and lipid levels of the first and third groups.

Concerning the first group of lipids, LDL-C and TC, in which the fraction of LDL-C

significantly predominates, their levels were significantly positively correlated with the absolute number of lymphocytes and platelets, as well as with hemoglobin concentration and hematocrit.

The levels of HDL-C and the third group of lipids (TG which are transported by VLDL and VLDL-C) were significantly correlated with the absolute count of all blood cells except platelets, as well as with hemoglobin concentration, hematocrit, and erythrocyte sedimentation rate (ESR). These relationships were in different directions, namely: negative correlations with HDL-C levels, and positive correlations with VLDL-C and TG levels. It is known that low levels of HDL-C and elevated levels of TG are combined in the metabolic syndrome, which is a major risk factor for the development of CVD and type 2 diabetes, so their multidirectional relationships with blood cells seem natural.

On the other hand, there were significant correlations between the total count of leukocytes, the absolute count of granulocytes, in particular neutrophils, monocytes, erythrocytes, and ESR with the values of HDL-C, VLDL-C, and TG. The absolute lymphocyte count correlated significantly with the levels of

Table 1

Parameters of lipid profile and complete blood cell count in the examined persons

Parameters	Median	Minimum	Maximum	Lower Quartile	Upper Quartile
TC, mmol/l	5.40	2.38	11.23	4.58	6.27
LDL-C, mmol/l	3.34	1.02	8.53	2.62	4.10
HDL-C, mmol/l	1.29	0.48	2.55	1.04	1.55
VLDL-C, mmol/l	0.67	0.08	3.95	0.50	0.92
TG, mmol/l	1.32	0.35	7.70	0.98	1.88
Erythrocytes $\times 10^{12}/l$	4.74	2.65	6.66	4.39	5.09
Hemoglobin, g/l	144.0	70.0	181.0	132.0	154.0
Hematocrit, %	43.8	20.6	57.6	40.7	46.9
Platelets $\times 10^9/l$	229.0	76.0	466.0	192.0	274.0
Leukocytes $\times 10^9/l$	6.10	2.40	15.40	5.09	7.50
Lymphocytes $\times 10^9/l$	2.05	0.40	9.26	1.69	2.44
Monocytes $\times 10^9/l$	0.41	0.09	1.46	0.28	0.55
Granulocytes $\times 10^9/l$	3.66	1.21	12.79	2.88	4.69
Neutrophils $\times 10^9/l$	3.48	0.66	12.64	2.70	4.49
Basophils $\times 10^9/l$	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00
Eosinophils $\times 10^9/l$	0.11	0.00	1.91	0.07	0.24
ESR, mm/h	9.0	2.0	58.0	5.0	15.0

ESR - erythrocyte sedimentation rate, HDL-C - high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C - low-density lipoprotein cholesterol, TC - total cholesterol, TG - triglycerides

Table 2

Correlations between parameters of CBC and lipid profile

Parameters	TC	LDL-C	HDL-C	VLDL-C	TG
Leukocytes×10 ⁹ /l	τ=0.00, p=0.99	τ=-0.02, p=0.51	τ=-0.15, p<0.0001	τ=0.19, p<0.0001	τ=0.20, p<0.0001
Granulocytes×10 ⁹ /l	τ=-0.03, p=0.30	τ=-0.05, p=0.08	τ=-0.15, p<0.0001	τ=0.15, p<0.0001	τ=0.17, p<0.0001
Neutrophils×10 ⁹ /l	τ=-0.03, p=0.34	τ=-0.05, p=0.11	τ=-0.14, p<0.0001	τ=0.15, p<0.0001	τ=0.16, p<0.0001
Monocytes×10 ⁹ /l	τ=-0.05, p=0.08	τ=-0.06, p=0.051	τ=-0.14, p<0.0001	τ=0.14, p<0.0001	τ=0.14, p<0.0001
Lymphocytes×10 ⁹ /l	τ=0.09, p=0.002	τ=0.07, p=0.01	τ=-0.06, p=0.0496	τ=0.16, p<0.0001	τ=0.16, p<0.001
Platelets×10 ⁹ /l	τ=0.12, p=0.0001	τ=0.11, p=0.0003	τ=0.05, p=0.13	τ=0.05, p=0.14	τ=0.04, p=0.24
Erythrocytes×10 ¹² /l	τ=0.04, p=0.25	τ=0.05, p=0.11	τ=-0.18, p<0.001	τ=0.19, p<0.0001	τ=0.19, p<0.0001
Hemoglobin, g/l	τ=0.06, p=0.038	τ=0.08, p=0.014	τ=-0.17, p<0.0001	τ=0.19, p<0.0001	τ=0.19, p<0.0001
Hematocrit, %	τ=0.07, p=0.022	τ=0.08, p=0.012	τ=-0.17, p<0.0001	τ=0.19, p<0.001	τ=0.19, p<0.001
ESR, mm/h	τ=0.03, p=0.296	τ=0.02, p=0.53	τ=-0.07, p=0.016	τ=0.13, p<0.0001	τ=0.09, p=0.002

ESR - erythrocyte sedimentation rate, HDL-C - high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C - low-density lipoprotein cholesterol, TC - total cholesterol, TG - triglycerides, VLDL-C - very low-density lipoprotein cholesterol

all lipids, and the count of platelets correlated only with the levels of TC and LDL-C. Hemoglobin concentration and hematocrit correlated with all lipid fractions.

Taking into account the fact that the obtained significant correlations were weak (correlation coefficients between 0.06 and 0.20), to confirm the obtained results, the parameters of CBC in the groups of persons with different levels of blood lipids were studied. The four groupings were made among the examined persons according to the values of TC, LDL-C, TG, and HDL-C, in each of which two groups were distinguished according to their reference values. According to the 2013 guidelines of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology (ESH/ESC), blood lipid values that do not increase overall cardiovascular risk and can be considered normal are the following: TC ≤4.9 mmol/L, LDL-C ≤3 mmol/l, HDL-C ≥1 mmol/l in men and ≥1.2 mmol/l in women, TG ≤1.7 mmol/l.

In the first group according to the reference values of TC, group 1a - <5 mmol/l (n=180, 37.9%) and group 1b - ≥5.0 mmol/l (n=295, 62.1%) were formed. The second grouping according to LDL-C values was the following: group 2a - <3.0 mmol/l

(n=180, 37.9%), group 2b - ≥3.0 mmol/l (n=295, 62.1%). The third grouping by TG values: 3a group - <1.7 mmol/l (n=323, 68%), 3b group - ≥1.7 mmol/l (n=152, 32%), and the fourth grouping by HDL-C values: 4a group - <1.0 mmol/l for men and <1.2 mmol/l for women (n=126, 26.5%), 4b group - ≥1.0 mmol/l and ≥1, 2 mmol/l (n=349, 73.5%), respectively.

Comparing the data of CBC in individuals divided by the TC values in the blood (the first grouping), significant differences were established between groups 1a and 1b, namely: in group 1b there was a greater count of platelets [234 (204-277)×10⁹/l vs 219.5 (175.5-266)×10⁹/l, p=0.005] and lymphocytes [2.11 (1.75-2.51)×10⁹/l vs 1.93 (1.57-2.36)×10⁹/l, p=0.009], as well as a higher hematocrit [44.7 (41.0-47.2)% vs 43.1 (40.25-46.3)%, p=0.020] in comparison with persons of 1a group. There was no difference between these groups in hemoglobin concentration, in contrast to the data of correlation analysis.

The same significant differences between groups were observed in the second grouping, where individuals of group 2b, namely with an increased level of LDL-C, had a higher count of platelets [233 (204-277)×10⁹/l vs 221.5 (175-265.5)×10⁹/l, p=0.004] and lymphocytes [2.10

(1.73-2.51)×10⁹/l vs 1.98 (1.58-2.40)×10⁹/l, p=0.0496], as well as erythrocytes [4.82 (4.41-5.13)×10¹²/l vs 4.68 (4.36-5.03)×10¹²/l, p=0.011], hematocrit [44.8 (41.1-47.3)% vs 42.9 (40.1-46.1)%, p=0.003] and hemoglobin concentration [146 (133-155)g/l vs 142 (130-151) g/l, p=0.003] than in group 2a. Comparing these data with the results of the correlation analysis, it should be noted that no correlation was found between LDL-C values and the erythrocytes count.

In the third grouping, persons with a TG level ≥1.7 mmol/l (group 3b) had significantly higher total leukocyte count [7.0 (5.7-8.1)×10⁹/l vs 6.2 (5, 0-7.1)×10⁹/l, p<0.0001], the absolute count of granulocytes [4.17 (3.37-5.25)×10⁹/l vs 3.42 (2.70-4.46)×10⁹/l, p<0.0001], in particular neutrophils [4.00 (3.23-4.96)×10⁹/l vs 3.30 (2.51-4.27)×10⁹/l, p<0.0001], monocytes [0.44 (0.30-0.60)×10⁹/l vs 0.40 (0.26-0.54)×10⁹/l, p=0.021], lymphocytes [2.21 (1.79-2.80)×10⁹/l vs 1.98 (1.63-2.34)×10⁹/l, p=0.0001] and erythrocytes [4.87 (4.54 -5.22)×10¹²/l vs 4.71 (4.36-5.02)×10¹²/l, p=0.0006] (as well as hematocrit and hemoglobin concentration) in comparison with persons of the group 3a. There was no significant difference between groups 3a and 3b according to ESR, in contrast to the data of correlation analysis. A similar relationship between CBC parameters was observed when comparing groups of individuals with VLDL-C values, higher and lower than the median of 0.67 mmol/l, to which a difference in ESR was added, the parameters of which were higher in persons with VLDL-C levels above the median than in those who had a level lower than the median [10 (5-18) mm/h against 8 (5-13) mm/h, p=0.031, respectively].

In the fourth grouping, in individuals of group 4a with low HDL-C values compared to group 4b, the count of leukocytes [6.7 (5.3-8.1)×10⁹/l vs 6.1 (5.1-7.2)×10⁹/l, p=0.022, respectively], granulocytes [4.08 (3.19-5.12)×10⁹/l vs 3.54 (2.75-4.53)×10⁹/l, p=0.002], in particular, neutrophils [3.85 (2.99-4.84)×10⁹/l vs 3.38 (2.59-4.34)×10⁹/l, p=0.003], monocytes [0.44 (0.29-0.63)×10⁹/l vs 0.40 (0.28-0.51)×10⁹/l, p=0.012] and ESR [12 (6-23) mm/h vs 8 (5-13)

mm/h, p<0.0001] were significantly higher. There was no significant difference between groups 4a and 4b in the count of lymphocytes, erythrocytes, hemoglobin concentration, and hematocrit, contrary to the data of correlation analysis. This may be because the fourth division took into account the gender difference in HDL-C reference values.

Therefore, the comparison of parameters of CBC in groups of examined persons with reference values of blood lipids and with values that were beyond the reference limits (with hypercholesterolemia, low HDL-C values, and hypertriglyceridemia) is mainly consistent with the results of correlation analysis conducted between lipid values and the count of blood cells. To determine the effect of the combination of two atherogenic factors on the blood cells, namely elevated values of LDL-C and TG, two groups were distinguished among the examined persons: 134 persons (28.2%) with levels of LDL-C <3.0 mmol/l and TG <1.7 mmol/l were included in the group 5a, and 106 persons (22.3%) with levels of LDL-C ≥3.0 mmol/l and TG ≥1.7 mmol/l were included in the group 5b (Table 3). According to the CBC parameters, a significantly higher absolute count of all blood cells, including platelets, except monocytes, was observed in individuals of group 5b compared to group 5a.

The results of the study indicate that the atherogenic lipid profile is associated with certain changes in the cellular composition of the blood, which should be taken into account during their interpretation and assessment of their changes in the course and management of CVD.

Discussion

Certain associations have been found between parameters of lipid profile and blood cells, which are largely multidirectional. An increase in the level of TC and LDL-C is associated with an increase in the count of platelets, lymphocytes, and erythrocytes. An increase in the level of VLDL-C and, accordingly, TG, as well as a decrease in the level of HDL-C, are associated

Table 3

Comparison of parameters of clinical blood analysis in persons with normal levels of LDL-C and TG (the group 5a) and with a combination of their increased levels (the group 5b)

Parameters	The group 5a (n=134)	The group 5b (n=106)	P
Leukocytes $\times 10^9/l$	6.03 (5.07-7.50)	6.95 (5.80-8.10)	0.0009
Granulocytes $\times 10^9/l$	3.62 (2.88-4.75)	4.26 (3.19-5.21)	0.009
Neutrophils $\times 10^9/l$	3.43 (2.60-4.54)	4.08 (3.06-4.97)	0.009
Monocytes $\times 10^9/l$	0.41 (0.28-0.54)	0.41 (0.30-0.58)	0.48
Lymphocytes $\times 10^9/l$	1.92 (1.58-2.26)	2.20 (1.82-2.56)	0.0001
Platelets $\times 10^9/l$	219.5 (174-265)	231.5 (204-273)	0.035
Erythrocytes $\times 10^{12}/l$	4.69 (4.36-5.02)	4.96 (4.65-5.29)	<0.0001
Hemoglobin, g/l	140 (130-149)	149 (141-158)	<0.0001

with an increase in the total leukocyte count in the blood without a significant change in the ratio of their different types, an increase in ESR and erythrocytes count. The combination of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia leads to an increase in the absolute count of all blood cells except monocytes. Thus, an atherogenic lipid profile is associated with an increase in almost all CBC parameters.

The results of the study are consistent with the literature data, that an increase in levels of lipoproteins rich in triglycerides is accompanied by an increase in the count of monocytes and neutrophilic granulocytes in the blood, while there is a negative correlation between HDL-C levels and total leukocyte count [14, 24]. An increase in platelets count is associated with an increase in the level of TC and LDL [25], and the count of circulating lymphocytes is positively correlated with LDL levels [20]

As for parameters of red blood cells, their correlations with blood lipids can be caused by the involvement of erythrocytes in the reverse transport of cholesterol from tissues in cases of a decrease in HDL-C levels and by the modification of the cytokine profile due to changes in blood lipoprotein levels [18].

The obtained results indicate that the blood lipids' normal ranges are not only a criterion for assessing the state of lipid metabolism but also a border that determines the directionality of the reactions of blood cells in response to changes in the lipoproteins profile. Considerable interest, in our opinion, is caused by changes in the platelet count associated with

modifications of the lipid profile. As is known, an increase in the count and activation in response to the action of acute agonists is a characteristic feature of platelets [11].

In the process of interaction with LDL, platelets exhibit increased adhesive and aggregation activity between themselves and other cells, primarily in places of damaged endothelium, thereby creating a locally high concentration of various mediators, initiating and modulating hemostatic, inflammatory, and immune reactions [15].

The binding of LDL by platelets leads to the initiation of an inflammatory reaction through the synthesis of pro-inflammatory cytokines (CD40L, IL-1 β), the release of chemokines (PF-4, RANTES) and several procoagulant factors, which to a certain extent is directed to the disposal of excess LDL [9]. Soluble CD40 ligand (sCD40L) mediates the release of reactive forms of oxygen and nitrogen. This leads to the oxidation of LDL, absorption by platelets, and accumulation of oxidized LDL in them [12], because platelets are the main place of their presence in the blood [5]. It should be noted that CD40L is considered a significant prognostic biomarker of the instability of the course and progression of CVD [16].

The release of the proinflammatory and immunoregulatory cytokine IL-1 by activated platelets not only initiates the adhesion of leukocytes to the endothelium and their transmigration but also induces the synthesis of cytokines by various cells, which ultimately can determine the directionality of the development of reactions in an autoimmune or autoinflammatory

direction [17, 23, 27].

Activated platelets induce IL-1 β -dependent secretion of IL-6, IL-8, and the chemokine CCL2 by endothelial cells, increase the expression of the adhesion molecules ICAM-1, α v β 3 and the secretion of chemoattractant protein-1 (MCP-1) on endothelial cells, thereby contributing to the involvement of monocytes in the process [13].

Platelets are a powerful source of transforming growth factor beta (TGF- β), the release of which after their activation not only stimulates the processes of physiological regeneration of the endothelium but also affects the formation and cellular composition of atherosclerotic plaque [1].

Platelets are capable not only of absorbing antigens but also of their presentation by leukocytes [2].

The recruitment of monocytes and, as a result, the formation of circulating and parietal monocyte-platelet aggregates occurs due to the release of cytokines and chemokines IL-1 β , sCD40L, CXCL4 and CCL5 by platelets [3]. This, in turn, leads to the activation of monocytes, increased production of chemokines CCL2, RANTES, expression of tissue factor, and initiation of thrombin generation [6].

Absorbing activated platelets, monocytes acquire an inflammatory phenotype, manifested by the release of pro-inflammatory cytokines, an increase in their adhesion to the endothelium, extravasation and transformation into macrophages, and, as a result, the development of an inflammatory reaction [26].

In conditions of hyperlipidemia, macrophages produce pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, and IL-18, as well as anti-inflammatory cytokines IL-10 and TGF- β , but they respond differently to some fractions of lipoproteins. Unlike cholesterol, TG causes a fourfold increase in the basal secretion of IL-1 β by macrophages, and loading with both cholesterol and TG leads to a decrease in the secretion of TNF- α , IL-6, and IL-8 [21].

In vessels prone to atherosclerotic

damage, a wide range of cytokines is detected, in particular TNF- α , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, CXCL8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , M-CSF, TGF- β 1, TGF- β 2 i TGF- β 3 [27], and such cytokines as GM-CSF, IL-3, IL-6, IL-11, FGF4 i SDF-1 can stimulate overproduction of thrombopoietin and, accordingly, reactive thrombocytosis [7].

Therefore, the obtained results of the study are consistent with the data of the literature that platelets, taking into account their multifunctionality, count, rapid regeneration of the population, and interaction with other cells, are important not only in the development of atherosclerosis, but also in the maintenance of cholesterol homeostasis, the initiation of atherosclerotic inflammation, and, respectively, the entry of atherogenic lipoproteins into the vessel wall [12].

The detected associations between the composition of blood cells and the lipid profile of the examined persons indicate that the disposal of excess lipoproteins may be based on various types of immune reactions. Thus, an increase in levels of VLDL-C and TG is associated with deviations in the cellular composition of the blood towards a non-specific leukocyte reaction, namely, an increase in the absolute count of all their different types without changing their ratio. As for LDL-C, there is a direct relationship between their levels in the blood and the development of a more specific platelet-lymphocyte response. The simultaneous increase in LDL-C and TG levels is accompanied by an increase in the absolute count of all blood cells, except for monocytes, which may indicate the development of both specific and non-specific immune reactions, which are closely related to each other.

The tendency towards an inverse relationship ($\tau=-0.06$, $p=0.051$) between the count of monocytes and the level of LDL-C (Table 2) is most likely due to excessive consumption of these cells in the process of utilization of excess cholesterol in the blood. Levels of HDL-C are inversely related to the count of all different types of leukocytes and

ESR, and its growth probably leads to a decrease in the intensity of reactions of innate and adaptive immunity.

Thus, the results of the conducted research indicate that the cellular composition of the blood is related to the peculiarities of lipid metabolism, both with the levels of some lipids and with their certain combinations. In general, an increase in the count of platelets and lymphocytes can be associated with hypercholesterolemia, and an increase in the count of all different types of leukocytes and ESR can be associated with hypertriglyceridemia and low HDL-C levels. Conversely, a decrease in the absolute count of all blood cells can be caused by an increase in HDL-C levels and a decrease in TG levels, and a decrease in lymphocytes and platelets can be caused by low TC levels.

Even though CBC parameters in people with disorders of lipid metabolism and subclinical CVD usually do not go beyond the reference limits, the range of which is quite wide, their appropriate analysis can serve as an additional criterion for diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of this category of patients, especially in the process of their dynamic observation.

However, it should be taken into account that deviations of CBC parameters can be multifactorial and have both an adaptive-compensatory and pathological nature. Therefore, the analysis of CBC of patients with CVD should be carried out in each specific case, taking into account both the parameters of lipid metabolism and other clinical data, namely: the prevalence and severity of damage to vessels by the atherosclerotic process, the degree of disorders of blood supply and functions of the relevant organs, and possible concomitant diseases.

Conclusions

1. An atherogenic lipid profile is associated with an increase in the count of all blood cells, reflecting specific and nonspecific immune reactions in response to elevated levels of various lipid groups.

2. Platelets take an active part in lipid metabolism and atherogenesis, as evidenced by a direct correlation of their count with LDL-C levels, as well as its increase in patients with a combination of elevated levels of LDL-C and TG.

References

1. Ahamed J, Burg N, Yoshinaga K, Janczak CA, Rifkin DB, Collier BS. In vitro and in vivo evidence for shear-induced activation of latent transforming growth factor- β 1. *Blood*. 2008;112(9):3650-60.
2. Ali RA, Wuescher LM, Worth RG. Platelets: essential components of the immune system. *Curr Trends Immunol*. 2015;16:65-78.
3. Badnaya S, Schrottmaier WC, Kral JB, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:571-80.
4. Barale C, Frascaroli C, Senkev R, Cavalot F, Russo I. Simvastatin effects on inflammation and platelet activation markers in hypercholesterolemia. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-11.
5. Chakrabarti S, Varghese S, Vitseva O, Tanriverdi K, Freedman JE. CD40 ligand influences platelet release of Reactive Oxygen Intermediates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2428-34.
6. Corken A, Russell S, Dent J, Post SR, Ware J. Platelet glycoprotein Ib-IX as a regulator of systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:996-1001.
7. de Graaf CA, Metcalf D. Thrombopoietin and hematopoietic stem cells. *Cell Cycle*. 2011;10:1582-9.
8. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, 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. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-72.
9. Ferroni P, Basili S, Davi G. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2003;1:157-69.
10. Ferroni P, Basili S, Santilli F, Davi G. Low-density lipoprotein-lowering medication and platelet function. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35:346-54.
11. Fox J. Cytoskeletal proteins and platelet signaling. *Thromb Haemost*. 2001;86:198-213.
12. Gasecka A, Rogula S, Szarpak L, Filipiak KJ. LDL-cholesterol and platelets: Insights into their interactions in atherosclerosis. *Life*. 2021;11:39.
13. Gawaz M. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115:3378-84.
14. Groenen AG, Baziotti V, van Zeventer IA, et al. Large HDL particles negatively associate with leukocyte counts independent of cholesterol efflux capacity: A cross sectional study in the population-based lifelines

- deep cohort. *Atherosclerosis*. 2022;343:20-7.
15. Kral JB, Schrottmaier WC, Salzmann M, Assinger A. Platelet interaction with innate immune cells. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:78-88.
16. Leonetti S, Tric? D, Nesti L, Baldi S, Kozakova M, Goncalves I, et al. Soluble CD40 receptor is a biomarker of the burden of carotid artery atherosclerosis in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2022;343:1-9.
17. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: Premises, perils, and Perspectives. *Mediat Inflamm*. 2015;2015:1-21.
18. Lopes GP, Munhoz MA, Antonangelo L. Evaluation of relationship between hematocrit and lipid profile in adults. *J Bras Patol Med Lab*. 2018;54.
19. Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med*. 2014;12.
20. Oda E. Longitudinal associations between lymphocyte count and LDL cholesterol in a health screening population. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1:49-53.
21. Persson J, Nilsson J, Lindholm MW. Cytokine response to lipoprotein lipid loading in human monocyte-derived macrophages. *Lipids Health Dis*. 2006;5.
22. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 2007;100:1673-85.
23. Sedlmayr P, Blaschitz A, Wilders-Truschnig M, Tiran A, Dohr G. Platelets contain interleukin-1 alpha and beta which are detectable on the cell surface after activation. *Scand J Immunol*. 1995;42:209-14.
24. Shankar A, Mitchell P, Rohtchina E, Wang JJ. The association between circulating white blood cell count, triglyceride level and cardiovascular and all-cause mortality: Population-based Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2007;192:177-83.
25. Sloan A, Gona P, Johnson AD. Cardiovascular correlates of platelet count and volume in the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol*. 2015;25:492-8.
26. Stephen J, Emerson B, Fox KA, Dransfield I. The uncoupling of monocyte-platelet interactions from the induction of proinflammatory signaling in monocytes. *The J Immunol*. 2013;191(11):5677-83.
27. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006;86:515-81.
28. van der Meijden PE, Heemskerk JW. Platelet biology and functions: New concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2018;16:166-79.
29. van der Stoep M, Korpelaar SJ, Van Eck M. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. *Cardiovasc Res*. 2014;103:362-71.
30. Zilberman-Rudenko J, Itakura A, Wiesenekker CP, et al. Coagulation Factor XI Promotes Distal Platelet Activation and Single Platelet Consumption in the Bloodstream Under Shear Flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(3):510-7.