

# Роль маркеров окислительного метаболизма липопротеидов в определении отдаленного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

С. А. Бернс, Е. А. Шмидт, Т. А. Хомякова, О. А. Нагирняк, О. В. Чувичкина, О. Е. Авраменко, О. Л. Барбараш

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

## Абстракт

**Цель.** Изучить взаимосвязь маркеров окислительного метаболизма липопротеидов с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в течение года наблюдения.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 159 пациентов с ОКСбпST. Средний возраст больных в выборке составил  $61,0 \pm 9,19$  года. Среди обследованных пациентов – 61% мужчин и 39% женщин. Всем пациентам на 10-е сутки госпитализации производилось определение окисленных липопротеидов низкой плотности (окЛПНП) и антител к окЛПНП в сыворотке крови. Период наблюдения составил  $12 \pm 4$  месяца. Все пациенты были разделены на две группы: с благоприятным ( $n=123$ ) и неблагоприятным ( $n=35$ ) исходом (смерть от сердечно-сосудистой причины, нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда (ИМ)).

**Результаты.** У пациентов с неблагоприятным исходом уровень окЛПНП в сыворотке крови был значительно выше. Установлено, что повышение уровня окЛПНП более 2,4 мкг/мл увеличивает риск наступления неблагоприятного исхода в течение года наблюдения у больных ОКСбпST в 10 раз (ОШ=10,4; 95% ДИ 2,38–45,7;  $p < 0,0001$ ). По уровню антител к окЛПНП различий в группах выявлено не было.

**Заключение.** Повышенный уровень окЛПНП более 2,4 мкг/мл в госпитальном периоде может быть рассмотрен как лабораторный маркер неблагоприятного годового прогноза у больных ОКСбпST.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, окисленные липопротеиды низкой плотности, антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности, прогноз.

## The role of markers of lipoproteins oxidative metabolism in determining the long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation

S.A. Berns, E.A. Schmidt, T.A. Khomyakov, O.A. Nagirnyak, O.V. Chuvichkina, O.E. Avramenko, O.L. Barbarash

FGBI "Research Institute of complex problems of cardiovascular disease", Kemerovo, Russia

## Abstract

**Aim.** To examine the relationship of oxidative metabolism of lipoproteins markers with the development of adverse outcomes in non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes (NSTEMI-ACS) during one year of follow-up.

**Methods and Materials.** A total of 159 patients with NSTEMI-ACS have been included in the study. The average age of patients was  $61.0 \pm 9.19$  years. Among the patients studied was 61% of men and 39% women. Determination of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) and antibodies to ox-LDL serum in all patients was fulfilled by the 10th day of hospitalization. Follow-up was  $12 \pm 4$  months for the study group. All patients were divided into two groups: with a favorable ( $n=123$ ) and unfavorable ( $n=35$ ) outcomes (death from cardiovascular causes, unstable angina (UA), myocardial infarction (MI)).

**Results.** *The ox-LDL level in serum was significantly higher in patients with unfavorable outcome. It was found that increased levels of ox-LDL more than 2.4 mkg/ml increases the risk of an unfavorable outcome for the year in patients with NSTEMI-ACS more than 10 times (OR=10.4, 95% CI: 2.38–45.7; p<0.0001). The differences in the levels of antibodies to ox-LDL in the groups were not found.*

**Conclusion.** *The elevated levels of ox-LDL more than 2.4 mkg/ml in hospital period can be laboratory markers of adverse prognosis in patients with NSTEMI-ACS.*

**Keywords:** *non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, oxidized low-density lipoprotein, antibodies to oxidized low-density lipoprotein, prognosis.*

## Введение

Несмотря на современные достижения медицины, последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения вышли на первое место среди причин заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидизации и смертности населения в экономически развитых странах. Особенно настораживает, что эта проблема затрагивает лиц молодого и среднего возраста [1, 2]. В связи с этим прогнозирование рисков ССЗ и, как следствие, их профилактика являются приоритетным направлением в развитии отечественной и зарубежной медицины [3].

Острый коронарный синдром (ОКС) – одна из форм ИБС, значительно увеличивает риск развития неблагоприятных исходов [4]. До 70% всех ОКС приходится на нестабильную стенокардию (НС) и инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST [5]. В настоящее время достаточно хорошо изучены традиционные факторы риска развития острых коронарных событий и связанных с ними осложнений. В последние годы актуальность приобретает изучение новых биомаркеров и факторов риска, в частности таких, как окисленные липопротеиды низкой плотности (окЛПНП) и антитела к ним [4, 6–10].

ОкЛПНП быстрее, чем холестерин (ХС), связываются с эндотелиальными рецепторами и транспортируются в эндотелий. Кроме того, доказано, что окЛПНП обладают прямым цитотоксическим действием на моноциты и эндотелиальные клетки, следствием чего является высвобождение лизосомальных ферментов во внеклеточное пространство интимы, что способствует прогрессированию атеросклеротического поражения [11]. Образование антител к окЛПНП, которые захватываются клетками артериальной стенки, является дополнительным фактором повреждения артерий. Клиническая и прогностическая значимость антител к окЛПНП до сих пор дискутируется. Так, у больных ИБС концентрация антител к окЛПНП может быть как повышенной [12], так и пониженной [13] по сравнению с группой здоровых доноров. Тем не менее ряд авторов полагают, что антитела к окЛПНП могут быть

маркером нестабильности атеросклеротической бляшки [14]. Представляется интересным использование показателей окислительного метаболизма липопротеинов в качестве прогностических маркеров у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST).

Цель – изучить взаимосвязь маркеров окислительного метаболизма липопротеидов (окисленных ЛПНП и антител к ним) с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с ОКСбпST в течение года наблюдения.

## Материалы и методы исследования

В 2009–2010 гг. на базе НИИ КПССЗ был создан регистр пациентов с ОКСбпST, в который вошло 415 больных. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после подписания пациентом информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Критериями включения являлись НС IIIВ, IIIС классов по классификации E. Braunwald и Q-необразующий ИМ, развившиеся в течение 24 часов до госпитализации. К критериям исключения относились: наличие тяжелой соматической патологии (онкологических, системных и психических заболеваний), элевация сегмента ST по данным электрокардиографии, отсутствие подписанного информированного согласия на проведение исследования. Для изучения прогностической роли окЛПНП и антител к ним была создана выборка пациентов (n=159), не отличавшихся от остальных больных регистра по основным клинико-анамнестическим показателям. Период наблюдения, в течение которого оценивался прогноз у пациентов, составил 12±4 месяца начиная с момента выписки из стационара после индексного ОКС.

Критерием деления на группы послужило наличие неблагоприятных исходов в течение срока наблюдения: случаи смерти от сердечно-сосудистой причины, госпитализации по поводу НС и ИМ. Плановые реваскуляризации миокарда в данном исследовании не являлись неблагоприятным исходом заболевания. В группу с наличием неблагоприятных исходов (группа II) были включены 35 пациентов. Нефатальный ИМ наблюдался

у 5 (3,14%) пациентов, госпитализация по поводу НС – у 28 (17,6%) пациентов, смертельный исход по причине ИМ зафиксирован у 2 (1,25%) пациентов. Пациенты, имевшие благоприятный исход, вошли в I группу (n=123).

Для определения концентрации продуктов окислительного метаболизма липопротеинов (и антител к ним) на 10-е сутки госпитализации использовалась сыворотка крови, взятая из периферической вены. Оценку содержания окЛПНП и антител (человеческого IgG) проводили иммуноферментным анализом наборами производства Biomedica, Австрия. Референсные значения, определенные в группе здоровых добровольцев (20 человек), возраст которых был от 35 до 55 лет, составили: антитела к окЛПНП – 263 мЕд/мл (стандартный диапазон – от 37 до 1200 мЕд/мл), окЛПНП – 1,0 мкг/мл (стандартный диапазон – 0–10 мкг/мл).

Коронарная ангиография (КАГ) проводилась на ангиографической установке INNOVA 3100 (США) по методике M. Judkins.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA 6.0, MedCalc. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна – Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Определение прогностически значимого уровня окЛПНП проводили с помощью ROC-анализа. Анализ риска наступления неблагоприятного исхода с определением отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом (ОШ 95% ДИ) проводили с помощью логистической регрессии. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

## Результаты

Средний возраст больных в выборке ( $M \pm s$ ) составил  $61,0 \pm 9,19$  года. Среди обследованных пациентов – 61% (n=97) мужчин и 39% (n=62) женщин. Курильщики – 71 пациент (45%), 54 пациента (34%) перенесли ранее ИМ, 17 (11%) – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Сахарный диабет (СД) 2-го типа выявлен у 27 (17%), артериальная гипертензия (АГ) – у 139 (88%), стенокардия в анамнезе – у 120 (75%) исследуемых больных. У 60 (38%) пациентов в анамнезе выявлялась гиперхолестеринемия. В течение первых суток госпитализации КАГ выполнена 141 пациенту (89%). Чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с имплантацией металлического сетчатого эндопротеза в симптомсвязанную коронарную артерию (КА) в день госпитализации подверглись 70 (44%) пациентов. Средний уровень общего ХС при поступлении составил  $5,6 \pm 1,42$  ммоль/л, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) –  $1,14 \pm 0,31$  ммоль/л,

ЛПНП –  $3,41 \pm 1,30$  ммоль/л, триглицеридов (ТГ) –  $1,94 \pm 1,12$  ммоль/л. На момент выписки 84 пациента (53%) имели окончательный диагноз ИМ без элевации сегмента ST, а 75 (47%) пациентов выписаны с диагнозом НС. Пациенты на госпитальном этапе и в течение года наблюдения получали терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, аспирин, блокаторы кальциевых каналов,  $\beta$ -блокаторы, нитраты, диуретики, двойную дезагрегантную терапию (аспирин и клопидогрель) в случае проведенного интервенционного вмешательства на КА. Статистически значимых различий в консервативной терапии между пациентами в изучаемых группах не было как на госпитальном этапе, так и в течение года наблюдения. Изучаемые группы пациентов статистически не различались по основным клинико-anamnestическим признакам (табл. 1). Следует отметить, что экстренные процедуры ЧКВ в течение года наблюдения были только в группе II, что обусловлено наличием повторных госпитализаций с НС и ИМ.

Предварительно был проведен анализ уровней изучаемых лабораторных показателей в группах пациентов, выделенных в зависимости от окончательного диагноза. Установлено, что уровень окЛПНП (2,89 (1,70; 4,00) против 2,80 (1,92; 4,39) мкг/мл;  $p > 0,05$ ) и антител к окЛПНП (157,5 (109,5; 282,0), 181,5 (99,6; 311,5) мЕд/мл;  $p > 0,05$ ) не различались у пациентов, выписанных с диагнозом ИМ и НС соответственно.

Уровень окЛПНП в выборке больных ОКСбпST был значимо ( $p < 0,05$ ) выше у пациентов I и II групп по сравнению с референсным значением данного показателя. При сравнении групп было выявлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом уровень окЛПНП был значимо выше и составил 3,67 мкг/мл против 2,70 мкг/мл ( $p = 0,01$ ). Уровень антител к окЛПНП в обеих группах был более низким в сравнении с референсным значением данного показателя, но между изучаемыми группами уровень антител к окЛПНП статистически не различался и составил 179,0 мЕд/мл и 175,0 мЕд/мл соответственно (рис. 1).

Изучение уровня окЛПНП у пациентов в зависимости от структуры неблагоприятного исхода показало, что величина данного лабораторного показателя значимо выше у пациентов с повторным ИМ ( $p = 0,04$ ) по сравнению с уровнем данного показателя в других изучаемых подгруппах (рис. 2).

Статистически значимых различий уровня антител к окЛПНП среди пациентов с различными исходами выявлено не было.

С помощью ROC-анализа определен прогностически значимый уровень окЛПНП – более 2,4 мкг/мл (площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,568; чувствительность – 76,5%, специфичность – 39,5%). В результате проведения логистической регрессии установлено, что повышение уровня окЛПНП более 2,4 мкг/мл увеличивает риск наступления неблагоприятного исхода в течение

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от исхода на годовом этапе (n=159)

Группы Признаки	Группа I (n=123)	Группа II (n=35)	p
<b>Клинико-anamнестические характеристики</b>			
Возраст, годы (M±m)	62,53±9,74	60,0±7,24	0,76
Артериальная гипертензия, n (%)	107 (87)	32 (91)	0,35
Мужчины, n (%)	75 (61)	21 (60)	0,91
Сахарный диабет, n (%)	23 (19)	4 (11)	0,23
Курение активное и в анамнезе, n (%)	54 (44)	16 (46)	0,84
Стенокардия в анамнезе, n (%)	92 (75)	27 (77)	0,77
ПИКС в анамнезе, n (%)	39 (32)	15 (43)	0,21
ОНМК в анамнезе, n (%)	10 (8)	6 (17)	0,11
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,76±4,47	29,41±5,23	0,98
Толщина КИМ, мм	1,0±0,2	0,9±0,2	0,71
<b>Показатели липидного профиля</b>			
Общий холестерин, ммоль/л, (M±m)	5,58±1,28	5,81±1,45	0,39
ЛПНП, ммоль/л, (M±m)	3,37±0,99	3,35±1,45	0,48
ЛПВП, ммоль/л, (M±m)	1,15±0,25	1,26±0,48	0,32
Триглицериды, ммоль/л, (M±m)	2,29±1,15	2,1±0,91	0,84
<b>Ангиографические особенности коронарного русла</b>			
КГ в госпитальном периоде, n (%)	109 (89)	32 (91)	0,45
ЧКВ госпитально, n (%)	13 (11)	4 (11)	0,51
Наличие стенозов КА	96 (88)	29 (91)	0,48
Наличие стенозов трех КА >50%	33 (32)	10 (33)	0,53
Поражение трех КА	45 (41)	12 (38)	0,43
<b>Процедуры реваскуляризации миокарда в течение года наблюдения</b>			
ЧКВ экстренно, n (%)	0 (0)	7 (21)	–
ЧКВ плановое, n (%)	10 (9)	0 (0)	–
Плановое КШ, n (%)	17 (14)	6 (17)	0,45

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; КШ – коронарное шунтирование; КА – коронарная артерия; КГ – коронарография; КИМ – комплекс интима-медиа; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; M±m – среднее значение и стандартное отклонение.

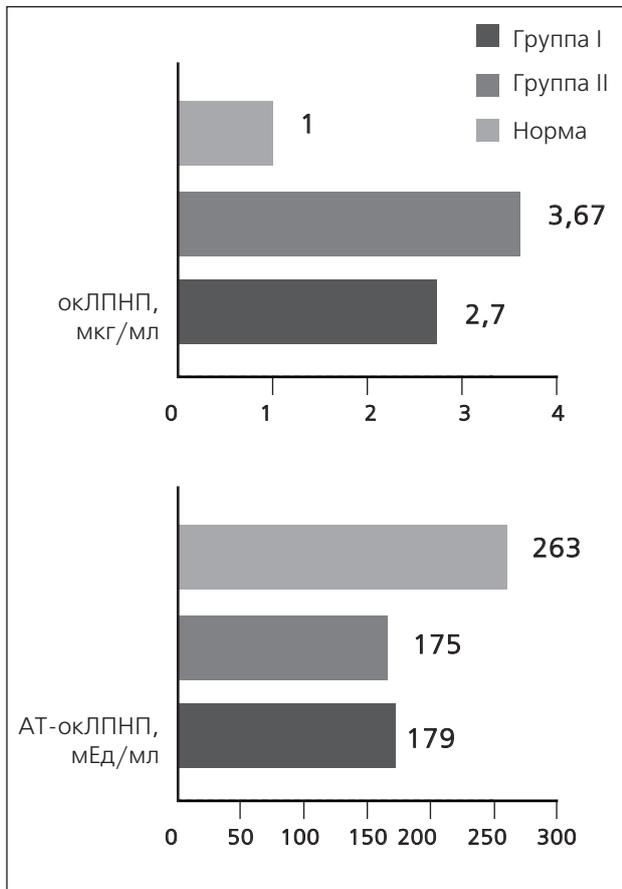
года наблюдения у больных ОКСбпST в 10 раз (ОШ=10,4; 95% ДИ 2,38–45,7; p<0,0001).

## Обсуждение

Ранее были опубликованы данные, полученные в исследовании Е. В. Фефеловой и соавторов (2013),

где наблюдалось статистически значимое повышение уровня окЛПНП у лиц с ИБС в сравнении с группой условно здоровых [15]. В еще одном исследовании, выполненном W.M. Куи (2012), также показано, что повышенный уровень окЛПНП определяет неблагоприятный прогноз у больных ИБС [16, 17]. По нашему мнению, повышение

**Рис. 1.** Уровни окисленных липопротеидов низкой плотности и антител к ним в изучаемых группах больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

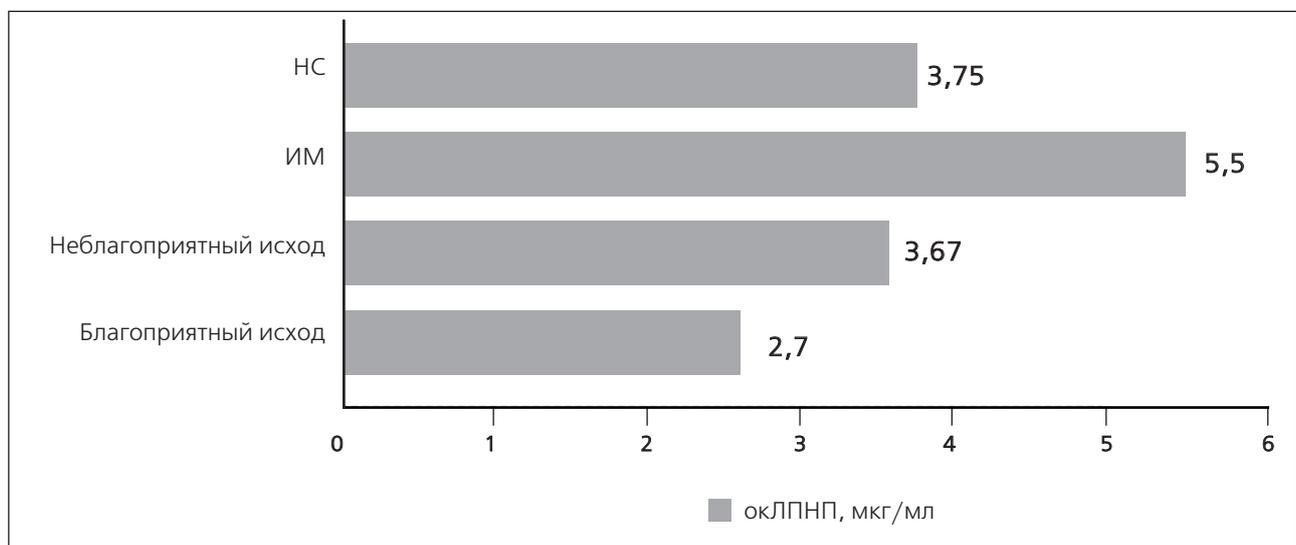


Примечание: окЛПНП – окисленные липопротеиды низкой плотности; АТ-окЛПНП – антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности.

уровня окЛПНП на госпитальном этапе у пациентов с ОКСбпST более чем в 3 раза по сравнению с референсными значениями данного показателя может характеризовать его как лабораторный маркер дестабилизации ИБС. Не выявлено статистически значимых различий в уровне окЛПНП на госпитальном этапе у пациентов в зависимости от исходного диагноза. Так, повышение уровня окЛПНП выше референсных значений более чем вдвое наблюдалось как у пациентов с НС, так и с ИМ без подъема ST. Однако высокий уровень окЛПНП у пациентов, которые впоследствии были повторно госпитализированы с ИМ, дает основание рассматривать данный лабораторный показатель как предиктор неблагоприятного течения заболевания. Кроме того, по данным нашего исследования, повышенный уровень окЛПНП способен увеличивать риск развития неблагоприятных исходов в 10 раз, при этом его показатель должен превышать 2,4 мкг/мл. Безусловно, представленное исследование имеет ограничения в связи с небольшой выборкой пациентов, и, на наш взгляд, есть все основания продолжать изучение данного лабораторного показателя в когорте пациентов с нестабильными формами ИБС.

Отсутствие различий между уровнем антител к окЛПНП, определенных на госпитальном этапе, в группах пациентов с неблагоприятными исходами и без таковых может быть связано с неоднозначной ролью антител к окЛПНП, обсуждаемой в литературе. Согласно аутоиммунной гипотезе, окисляясь, ЛПНП приобретают антигенные свойства, вызывая усиленную продукцию антител к окЛПНП. Формирующиеся иммунные комплексы запускают дальнейший каскад патогенетических событий. Однако имеющиеся данные об уровне аутоантител

**Рис. 2.** Медианы уровня окисленных липопротеидов низкой плотности в зависимости от вида неблагоприятного исхода у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST



Примечание: НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда; окЛПНП – окисленные липопротеиды низкой плотности.

к оКЛПНП у больных атеросклерозом и здоровых людей противоречивы, однозначной связи между уровнем аутоантител к оКЛПНП и атеросклерозом не обнаружено. В исследованиях японских ученых титр антител к оКЛПНП зависел от степени прогрессирования атеросклеротического процесса. Наблюдалось статистически значимое повышение аутоантител к оКЛПНП у пациентов с прогрессированием атеросклероза по данным КАГ через шесть месяцев наблюдения по сравнению с пациентами, у которых степень атеросклероза КА уменьшилась или оставалась прежней [14, 18].

В еще одной работе показано, что пограничный и высокий уровни антител к оКЛПНП служат предиктором раннего развития ИБС и более тяжелого течения заболевания. Так, титр антител к оКЛПНП имел прямую корреляционную зависимость со степенью выраженности коронарной обструкции [12]. Похожие данные описывают Т.И. Гавриленко и соавторы (2011), показавшие, что аутоиммунизация у больных ИБС проявляется сенсibilизацией лимфоцитов к тканям сосудистой стенки и сопровождается выраженным увеличением уровня антител к оКЛПНП, что способствует развитию ИМ и дисфункции левого желудочка по данным эхокардиографии [19].

В проведенном нами исследовании выявлен более низкий уровень антител к оКЛПНП у пациентов с ОКСбпСТ по сравнению с группой здоровых доноров. В литературе имеются данные: чем ниже

уровень антител к оКЛПНП, тем выше риск смерти от ИБС, что объясняется антиатерогенным влиянием антител к оКЛПНП [16]. В российском исследовании, выполненном О. Н. Огурковой и соавторами (2008), пониженный уровень антител к оКЛПНП наблюдался у больных ИБС по сравнению с группой условно здоровых доноров [13], что совпадает с результатами настоящего исследования. Г.Т. Лютфалиева (2011) также полагает, что антитела к оКЛПНП обладают протективными свойствами, а повышение их концентрации в крови связано со снижением общего ХС, ТГ, ЛПНП [20].

## Заключение

В настоящем исследовании проведено предварительное изучение роли оКЛПНП и антител к ним у пациентов с ОКСбпСТ. Определено, что повышение уровня оКЛПНП в крови в госпитальном периоде более 2,4 мкг/мл увеличивает риск наступления неблагоприятного исхода в течение года наблюдения у больных ОКСбпСТ в 10 раз. Снижение уровня антител к оКЛПНП в период индексного ОКС в сравнении с референсными значениями не влияет на отдаленный исход заболевания.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Krjukov N.N., Nikolaevskiy E.N., Poliakov V.P. *Ischemic heart disease (modern aspects of clinic, diagnostics, treatment, preventive maintenance, medical rehabilitation, examinations)*. Monography, Samara, 2010, 17. Russian (Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. *Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы)*. Монография, Самара, 2010, 17).
2. Syrov A.V., Zyryanov S.K. *Anticoagulant therapy in acute coronary syndrome without ST elevation. Aterotromboz*. 2009;2(3):48-59. Russian (Сыров А.В., Зырянов С.К. *Антикоагулянтная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST*. Атеротромбоз. 2009;2(3):48-59).
3. *National guidelines. Russian Scientific Society of Cardiology. Moscow. Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(6):7-14. Russian (Национальные рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6):7-14).
4. Chumakova O.S. *Clinical predictors of adverse outcomes and gene polymorphism of lipid metabolism in patients with coronary heart disease at high risk according to the two-year follow-up. Abstract of dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences, Moscow, 2004, 1-4*. Russian (Чумакова О.С. *Клинические предикторы неблагоприятных исходов и полиморфизм генов системы метаболизма липидов в группе больных с ишемической болезнью сердца высокого риска по данным двухлетнего наблюдения*. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2004, 1-4).
5. Vertkin A.L., Saprygin D.B., Moshina A.V. *Brain natriuretic peptide in acute coronary syndrome non segment elevation ST. Lechaschi vrach journal*. 2006;6. <http://www.lvrach.ru/2006/06/4534097>. Russian (Верткин А.Л., Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. *Мозговой натрийуретический пептид при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST*. Лечащий врач. 2006;6. <http://www.lvrach.ru/2006/06/4534097>).
6. Dhalwal B.S., Steinbrecher U.P. *Scavenger receptors and oxidized low density lipoproteins. Clinica Chimica Acta*. 1999;286(1-2):191-205.
7. Nikitin Yu.P., Dushkin M.I., Ragino Yu.I., Romashchenko A.G., Voevoda M.I. *Some molecular biological mechanisms of atherosclerosis and its complications. Atherosclerosis*. 2008;1:3-10. Russian (Никитин Ю.П., Душкин М.И., Рагино Ю.И., Ромащенко А.Г., Воевода М.И. *Некоторые молекулярно-биологические механизмы атеросклероза и его осложнений*. Атеросклероз. 2008;1:3-10).

8. Lutay M.I. Atherosclerosis: contemporary view at pathogenesis. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2004;1:22-34. Russian (Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. *Украинский кардиологический журнал*. 2004;1:22-34).
9. Sudakov N.P., Niki forov S.B., Konstantinov Yu.M., Klimentov I.V., Novikov M.A., Vepebova S.A. The role of peroxidised lipoproteids in development of mitochondrial disfunction of blood vessels at atherosclerosis. *The Bulletin of Siberian Branch of RAMS*. 2008;4(62):85-9. Russian (Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М., Климентов И.В., Новикова М.А., Лепехова С.А. Роль перекисно-модифицированных липопротеидов в механизмах развития митохондриальной дисфункции сосудов при атеросклерозе. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2008;4(62):85-9).
10. Vladimirov Y.A., Proskurnina E.V. Free radicals and cellular chemiluminescence. *Advances Biological Chemistry*. 2009;49:341-88. Russian (Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. *Успехи биологической химии*. 2009;49:341-88).
11. Ding Z., Fan Y., Deng X. Concentration Polarization of oxidative modification of low-density lipoproteins: its effect on oxidative modification of low-density lipoprotein uptake and apoptosis of the endothelial cells. *ASAIO Journal*. 2010;56:468-74.
12. Urazgildeeva S.A. Autoimmune disorders in patients with atherosclerosis: pathogenetic significance, diagnosis, pharmacological correction. Abstract of the thesis for the degree of Doctor of Medicine. St. Petersburg, 2011. Russian (Уразгильдеева С.А. Аутоиммунные нарушения у больных атеросклерозом: патогенетическое значение, диагностика, фармакологическая коррекция. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург, 2011).
13. Ogurkova O.N., Suslova T.Ye., Levashkina Ye.A., Kulagina I.V., Likhomanov K.S., Kosbelskaya O.A. Changing contents of oxidized-modified low density lipoproteins and antibodies to them in using atorvastatin in coronary artery disease patients. *Siberian Medical Journal*. 2008;4(2):21-3. Russian (Огуркова О.Н., Суслова Т.Е., Левашикина Е.А., Кулагина И.В., Лихоманов К.С., Кошельская О.А. Изменение содержания окисленно-модифицированных липопротеинов низкой плотности и антител к ним при применении аторвастатина у больных с ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;4(2):21-3).
14. Inoue T.I., Uchida T., Kamishirado H., Takayanagi K., Morooka S. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. 2001;37(7):1871-6.
15. Fefelova E.V., Nyshiktuev B.S., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P., Mykhaylichenco S.I., Tsybikov N.N. Influence of smoking and hypertension on the content of oxidized low-density lipoproteins and their antibodies in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Far Eastern Medical Journal*. 2013;1:6-8. Russian (Фефелова Е.В., Хышиктюев Б.С., Максименя М.В., Терешков П.П., Михайличенко С.И., Цыбиков Н.Н. Содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у здоровых лиц и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013;1:6-8).
16. Kyi W.M., Sira judeen K.N.S., Omar J., Zainan A.E. Ethnic difference in serum antibodies to oxidized low density lipoprotein in healthy Malaysian subjects. *Med J Indones*. 2012;21:18-22.
17. Li L., Roumeliotis N., Sawamura T., Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ. Res*. 2004;95(9):877-84.
18. Tsimikas S., Palinski W., Witztum J.L. Circulating Autoantibodies to Oxidized LDL correlate with arterial accumulation and depletion of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(1):95-100.
19. Gavrilenko T.I., Minchenko J.N., Podgainyi E.A. Characteristics of autoimmune processes and opportunities genotyping to determine their risk in patients with coronary heart disease. *Medical Immunology*. 2011;13(4-5):493-4. Russian (Гавриленко Т.И., Минченко Ж.Н., Подгайная Е.А. Характеристика аутоиммунных процессов и возможности генотипирования для определения риска их развития у больных ИБС. *Иммунология сердечно-сосудистой системы. Медицинская иммунология*. 2011;13(4-5):493-4).
20. Ljutfaliev G.T. The role of autoantibodies in the regulation of functional activity transport system of lipids in maintenance of the metabolism of lipids at inhabitants of the european north. *RMNKO*. 2011;3(28):327-30. Russian (Лютфалиева Г.Т. Роль аутоантител в регуляции функциональной активности липидтранспортной системы и в поддержании метаболизма липидов у жителей европейского севера. *РМНКО*. 2011;3(28):327-30).