

# Хроматографическое определение содержания жирных кислот в различных биологических средах при атеросклеротических повреждениях

Н. И. Ткачева<sup>1</sup>, С. В. Морозов<sup>1,2</sup>, Е. М. Стахнёва<sup>3</sup>, В. С. Шрамко<sup>3</sup>, Ю. И. Рагино<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск

## Абстракт

*В обзоре проведен анализ литературных данных, связанных с ролью жирных кислот при заболеваниях с атеросклеротическими повреждениями. Приводятся результаты экспериментальных исследований в этой области, подтверждающие, что исследования жирных кислот являются перспективной развивающейся областью исследований.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, жирные кислоты, биомаркеры, хроматографические профили, обзор.

## Chromatographic determination of the content of fatty acids in different biological environments at atherosclerotic damages

N. I. Tkacheva<sup>1</sup>, S. V. Morozov<sup>1,2</sup>, E. M. Stakhneva<sup>3</sup>, V. S. Shramko<sup>3</sup>, Yu. I. Ragino<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

## Abstract

*The review analyzes the literature related to the role of fatty acids in diseases with atherosclerotic damage. The results of experimental research in this area, confirming that the study of fatty acids is a promising emerging area of research.*

**Keywords:** atherosclerosis, fatty acids, biomarkers, chromatographic profiles, review.

## Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы – ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт – являются причиной более 50% смертей населения развитых стран. Все эти болезни – следствие атеросклеротического поражения стенок кровеносных сосудов, характеризующегося повреждением эндотелиального слоя с отложением в нем липидов и образованием атеросклеротических бляшек, приводящих к сужению просвета сосуда и нарушению поступления в ткани сердца кислорода и питательных веществ. Поэтому нарушения липидного обмен-

на рассматривают как один из основных факторов риска развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [1–2]. Основные липиды плазмы крови человека – холестерин (ХС), эфиры холестерина (ЭХС), триглицериды (ТГ), фосфолипиды (ФЛ) и длинноцепочечные жирные кислоты (ЖК) в составе ТГ, ЭХС и ФЛ. О нарушении липидного обмена можно судить на основании изменения содержания липидов крови, обнаружения окисленных производных. Роль холестерина и триглицеридов в развитии и прогрессировании атеросклероза изучена достаточно хорошо. Значение жирных кислот в развитии и формировании

патологий сердечно-сосудистой системы было показано еще в 70–80 годы, но интенсивное развитие исследования по выявлению роли жирных кислот в патогенезе этих заболеваний получили в последние два десятилетия, что связано с развитием инструментальных методов анализа [3–5].

Одна из главных проблем в клинической практике – позднее выявление атеросклероза, когда бессимптомный процесс, связанный с образованием холестеринных бляшек, переходит в прогрессирующее течение болезни. В этой связи возрастает необходимость в новых технологиях диагностики заболевания с целью выявления болезни на ранних стадиях протекания, поиск целевых маркеров для применения в клинической практике.

Новые технологии в изучении сердечно-сосудистых заболеваний в последние годы приводят к пониманию молекулярных механизмов патологических процессов, идентификации диагностических и прогностических биомаркеров заболеваний и выявлению новых терапевтических мишеней.

Исследования липидного профиля, в частности профиля жирных кислот, являются перспективными для выявления биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний и разработки методов клинической диагностики заболеваний для раннего выявления пациентов с высоким риском заболевания, наблюдения за процессом развития и лечения заболевания.

### Анализ литературных данных

Для исследования уровней жирных кислот пациентов с выявленными атеросклеротическими повреждениями используют различные биологические среды – атероматозные бляшки, ткани сосудов, жировую ткань, кровь и клетки (мембраны) крови, спинномозговую жидкость.

### Атеросклеротические бляшки

Оценка жирнокислотного состава атеросклеротических бляшек может представлять интерес с точки зрения понимания процессов образования бляшек, их развития и стабильности, а также для понимания патогенеза атеросклероза в целом. Кроме того, такие данные могут быть полезными при разработке путей лечения и предотвращения атеросклероза.

В работе Pettinella C. et al. [6] проведен анализ жирных кислот атеросклеротических бляшек сонных артерий методом жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии. Образцы атеросклеротических бляшек получены при эндартерэктомии сонных артерий пациентов. Идентифицировали 10 жирных кислот в виде триметиламиноэтиловых эфиров – миристиновую, пальмитиновую, стеариновую, олеиновую, линолевою,  $\alpha$ -линоленовую,  $\gamma$ -линоленовую, арахидоновую, эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты.

Показано, что жирнокислотный состав бляшек сонной артерии варьируется в зависимости от пациента и развития патологии. В большинстве бляшек преобладают линолевая, олеиновая, пальмитиновая и стеариновая кислоты.

Анализ жирнокислотного состава атеросклеротических бляшек у пациентов с ишемической болезнью сердца [7] показал, что основные жирные кислоты атеросклеротических бляшек – пальмитиновая, олеиновая и линолевая кислоты, стеариновая и арахидоновая кислоты составляют 7%, оставшиеся ЖК – ниже 5% от общего количества кислот.

В работе Waddington E. et al. [8] методом ВЭЖХ в атеросклеротических бляшках человека идентифицированы продукты окисления жирных кислот, которые могут представлять интерес для изучения патогенеза атеросклероза. Образцы атеросклеротических бляшек были получены у 10 пациентов (возраст  $73 \pm 5$  лет) во время каротидной эндартерэктомии. Результаты анализа подтверждают наличие многих продуктов окисления, таких как гидроксипроизводные октадекадиеновой кислоты, 9-оксооктадекадиеновая кислота, 15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, 11-гидрокси-эйкозатетраеновая кислота. Также идентифицированы 5,6-дигидроксиэйкозатетраеновая кислота (в трех образцах из десяти) и 11-оксоэйкозатетраеновая кислота (в 9 образцах из десяти), ранее не обнаруженные в атеросклеротических бляшках. Уровень 9-оксооктадекадиеновой кислоты составил  $0,04 \pm 0,01$  нг/мкг, гидроксипроизводных октадекадиеновых кислот –  $0,51 \pm 0,17$  нг/мкг, 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты  $0,66 \pm 0,24$  нг/мкг, 11-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты  $0,84 \pm 0,24$  нг/мкг.

Количественное определение основных продуктов окисления жирных кислот в атеросклеротических бляшках сонной артерии для определения связи между уровнями этих соединений и наличием или отсутствием цереброваскулярных симптомов (проверка гипотезы – могут ли специфические продукты окисления арахидоновой или линолевой кислот быть маркерами нестабильности бляшек) было проведено в работе Waddington E. et al. [9]. Исследуемая группа – 50 человек, атеросклеротические бляшки получены во время каротидной эндартерэктомии. Используя определенные критерии по цереброваскулярным симптомам, были определены две группы пациентов: асимптоматические – 17 человек со средним возрастом  $72 \pm 2$  года, и симптоматические – 29 человек в возрасте  $68 \pm 2$  года.

По гистологическому составу и структуре атеросклеротические бляшки были отнесены к типу V (с подкатегориями Va, Vb и Vc) и VI в соответствии с классификацией Американской ассоциации сердца (American Heart Association).

Методом газовой хроматографии количественно определены основные продукты окисления жирных кислот в различных типах атеросклеротических бляшек из сонной артерии (табл. 1).

При сравнении абсолютных количеств основных жирных кислот в бляшках у симптоматических

**Таблица 1.** Уровни продуктов окисления жирных кислот в различных типах атеросклеротических бляшек (Waddington E. et al., 2003) ( $M \pm m$ )

Продукты окисления жирных кислот	Классификация бляшек			
	Va <sup>a</sup> (n = 9), нг/мкг	Vb <sup>b</sup> (n = 10), нг/мкг	Vc <sup>c</sup> (n = 4), нг/мкг	VI <sup>d</sup> (n = 24), нг/мкг
<b>5,6-дигидроксиэйкозатетраеновая к-та</b>	0,5 ± 0,10	0,7 ± 0,10	1,9 ± 0,80	0,6 ± 0,10
<b>13-оксооктадекадиеновая к-та</b>	01 ± 0,02	0,2 ± 0,05	0,1 ± 0,10	0,2 ± 0,10
<b>9-оксооктадекадиеновая к-та</b>	1,2 ± 0,30	2,1 ± 0,60	3,0 ± 1,00	3,2 ± 1,10
<b>11-оксоэйкозатетраеновая к-та</b>	0,7 ± 0,20	1,2 ± 0,50	1,1 ± 0,30	0,6 ± 0,10
<b>Гидроксиоктадекадиеновые к-ты</b>	11,4 ± 4,40	15,3 ± 3,90	28,3 ± 8,40	13,0 ± 2,60
<b>15-гидроксиэйкозатетраеновая к-та</b>	2,8 ± 1,00	4,5 ± 1,60	7,4 ± 3,20	3,2 ± 0,80
<b>11-гидроксиэйкозатетраеновая к-та</b>	4,2 ± 1,40	6,6 ± 2,40	7,8 ± 3,70	4,5 ± 1,20

Примечание: <sup>a</sup> – многослойная фиброатерома; <sup>b</sup> – фиброзные бляшки с выраженным кальцинозом; <sup>c</sup> – фибролитические бляшки с минимумом липидных ядер или их полным отсутствием; <sup>d</sup> – ложные бляшки с признаками тромбоза.

пациентов концентрации пальмитиновой, олеиновой, линолевой и арахидоновой кислот составили соответственно  $533 \pm 86$ ,  $757 \pm 96$ ,  $716 \pm 95$ ,  $248 \pm 35$  мкг/г ткани и были существенно ниже, чем у асимптоматических пациентов, –  $629 \pm 159$ ,  $891 \pm 193$ ,  $919 \pm 207$ ,  $266 \pm 49$  мкг/г ткани соответственно. Но содержание стеариновой кислоты у симптоматических пациентов выше, чем у асимптоматических, –  $167 \pm 26$  мкг/г ткани и  $147 \pm 29$  мкг/г ткани соответственно.

При сравнении суммарных уровней продуктов окисления линолевой и арахидоновой кислот для симптоматических и асимптоматических пациентов, не было выявлено существенных различий:  $\Sigma$  продуктов окисления арахидоновой кислоты  $12,7 \pm 2,8$  нг/мкг исходной кислоты у симптоматических пациентов и  $7,9 \pm 1,7$  нг/мкг исходной кислоты у асимптоматических;  $\Sigma$  продуктов окисления линолевой кислоты  $19,3 \pm 3,7$  нг/мкг исходной кислоты у симптоматических пациентов и  $14,1 \pm 3,0$  нг/мкг исходной кислоты у асимптоматических.

Исследование показало, что атеросклероз связан с существенным окислительным разрушением липидов, однако уровни продуктов окисления жирных кислот вряд ли могут быть маркерами нестабильности атеросклеротических бляшек.

Работа Stachowska E. et al. [10] посвящена выявлению транс-изомеров жирных кислот в атеросклеротических бляшках. Исследуемая группа пациентов – 21 человек (возраст 45–76 лет), из них 19 мужчин, 2 женщины. Все пациенты прооперированы по поводу атеросклероза брюшной аорты, подвздошной артерии или бедренной артерии. В группе выявлены: диабет – 2 человека, повышенное артериальное давление – 6 человек, курящие –

10 человек, курившие ранее – 8 человек, никогда не курившие – 3 человека. Все пациенты регулярно употребляли с пищей химически очищенные растительные масла.

Хроматографический анализ метиловых эфиров жирных кислот из атероматозных бляшек показал наличие трансмоно- и трансполиненасыщенных жирных кислот. Группа мононенасыщенных жирных кислот: преобладают транс-изомеры олеиновой кислоты (основной компонент – элаидиновая кислота (транс-9-C18:1)), эпизодически – транс-изомер пальмитолеиновой кислоты (транс-9-C16:1), группа полиненасыщенных жирных кислот: основной компонент – сопряженный диен линолевой кислоты – цис-9, транс-11-C18:2.

В работе Stachowska E. et al. [11] изучен жирнокислотный состав атероматозных бляшек и жировой ткани у больных атеросклерозом. Определено содержание транс-изомеров ненасыщенных жирных кислот в атероматозных бляшках и жировой ткани. Образцы бляшек были получены у 31 пациента в процессе операции на брюшной аорте, подвздошной или бедренной артерии, пораженных атеросклерозом. Для исследования были отобраны образцы развитых атероматозных бляшек, содержащих макроскопическую кашицу на разрезе, и небольшие образцы (<20 мг) подкожной жировой ткани брюшины.

Анализ жирных кислот в виде метиловых эфиров проведен методом газовой хроматографии. В жировой ткани преобладают следующие кислоты: насыщенные жирные кислоты – пальмитиновая кислота (21,29%), мононенасыщенные жирные кислоты – олеиновая кислота (40,57%), полиненасыщенные жирные кислоты – линолевая кислота омега-6 (14,16%), линоленовая кислота омега-3

(0,94%). Эти же кислоты преобладают в атероматозных бляшках: насыщенные – пальмитиновая кислота (20,64%), мононенасыщенные – олеиновая кислота (29,85%), полиненасыщенные – линолевая кислота омега-6 (16,56%), линоленовая кислота омега-3 (0,76%).

В исследовании Mas S. et al. [12] при исследовании изменения относительного содержания молекул ( $m/z$ ) неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в атеросклеротических бляшках у пациентов с диабетом 2 типа обнаружено, что содержание пальмитиновой кислоты (C16:0) у пациентов с диабетом достоверно выше, чем в контрольных образцах, и составляло  $0,211 \pm 0,036$  и  $0,144 \pm 0,033$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме того, содержание олеиновой (C18:1) и линоленовой (C18:2) также значительно выше в группе больных и составляло  $0,184 \pm 0,078$  и  $0,135 \pm 0,034$ , что на 74% и 63% больше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). При этом содержание общего холестерина и триглицеридов существенно не отличалось. Кроме того, был проведен сравнительный анализ содержания НЭЖК в стенке сосудов и в плазме крови. Общая концентрация НЭЖК в плазме крови пациентов с заболеванием оказалась выше, чем в контрольных образцах, и составила  $24,37 \pm 20,16$  против  $14 \pm 5,73$  мг/дл соответственно ( $p < 0,05$ ). Но корреляционных связей между уровнем плазменных НЭЖК и уровнем НЭЖК в артериальной стенке найдено не было. Сумма НЭЖК ткани коррелировала с гликемией, а не с уровнем плазменных НЭЖК. Авторы высказали предположение, что данным результатам способствовало местное воспаление.

Таким образом, жирные кислоты атеросклеротических бляшек представлены:

- насыщенными жирными кислотами – пальмитиновая кислота C16:0 (основной компонент);

- мононенасыщенными жирными кислотами – олеиновая кислота C18:1 (основной компонент);
- полиненасыщенными жирными кислотами – линолевая кислота C18:2 (основной компонент);
- окисленными (гидрокси-, оксо-) производными полиненасыщенных жирных кислот:
  - линолевой C18:2;
  - арахидоновой C20:4;
- транс-изомерами ненасыщенных жирных кислот:
  - мононенасыщенной олеиновой кислоты – транс-9-C18:1 (элаидиновая кислота, основной компонент);
  - полиненасыщенной линолевой кислоты – сопряженный диен цис-9, транс-11-C18:2.

### Ткани сосудов

Методом ВЭЖХ проведен анализ профилей жирных кислот в аорте внутренней грудной артерии у пациентов с ИБС [13]. В исследовании участвовала группа пациентов (21 человек) – 13 мужчин и 8 женщин (возраст от 43 до 61 года) с клиническими симптомами ИБС, подтвержденными ангиографическим исследованием. Операционным путем получены 39 образцов: 21 – сегменты аорты, 18 – сегменты грудной артерии. Методом жидкостной хроматографии высокого разрешения осуществлен анализ жирных кислот (табл. 2).

В образцах аорты уровни ненасыщенных жирных кислот – олеиновой кислоты (C18:1 омега-9), эйкозапентаеновой кислоты (C20:5 омега-3), линоленовой кислоты (C18:3 омега-3), докозатриеновой кислоты (C22:3 омега-3) и элаидиновой кислоты (C18:1 транс) – были ниже, чем в артериях, а уровни насыщенных жирных кислот – пальмитиновой (C16:0) и стеариновой (C18:0) – были выше. Также в образцах аорты содержится более высокое

**Таблица 2.** Состав жирных кислот аорты и внутренних грудных артерий (Bahrami G. et al., 2006) ( $M \pm SD$ )

Жирные кислоты	Аорта, %	Внутренние грудные артерии, %
<b>C22:3 омега-3</b>	$1,5 \pm 1,0$	$2,0 \pm 2,5$
<b>C18:0</b>	$6,8 \pm 2,3$	$6,0 \pm 3,2$
<b>C18:1 транс</b>	$6,8 \pm 2,0$	$9,1 \pm 2,5$
<b>C18:1 омега-9</b>	$23,9 \pm 6,9$	$29,1 \pm 6,2$
<b>C16:0</b>	$23,2 \pm 2,4$	$20,3 \pm 4,6$
<b>C20:4 омега-6</b>	$3,8 \pm 1,7$	$2,7 \pm 1,5$
<b>C18:2 омега-6</b>	$10,1 \pm 2,3$	$8,2 \pm 4,0$
<b>C20:5 омега-3</b>	$2,3 \pm 1,5$	$2,5 \pm 1,9$
<b>C18:3 омега-3</b>	$5,2 \pm 1,8$	$6,6 \pm 2,3$
<b>C14:0</b>	$4,1 \pm 1,4$	$4,5 \pm 1,9$

соотношение арахидоновой кислоты (C20:4 омега-6) и линолевой кислоты (C18:2 омега-6) по сравнению с их соотношением во внутренних артериях.

В работе Bahrami G. et al. [14] исследован состав жирных кислот в аорте и жировой ткани у пациентов с различной степенью атеросклероза. Были исследованы две группы пациентов – 21 пациент (13 мужчин, 8 женщин) с ИБС (ангиографически документированы) в возрасте 41–63 лет и со средним индексом массы 25,2 кг/м<sup>2</sup> и 21 (12 мужчин, 9 женщин) пациент без клинических симптомов заболевания со средним возрастом 51,1 и индексом массы тела 24,1 кг/м<sup>2</sup>. У пациентов первой группы ангиографически документированы двух- или трехсосудистые поражения, им были показаны операции на открытом сердце по коронарному шунтированию. В процессе операции были отобраны небольшие фрагменты артерий (~10–15 мг) и подкожной грудной жировой ткани. Пациентам второй группы (без ИБС) были проведены операции по замене аортального клапана в связи с ревматической недостаточностью аортального клапана. Также в процессе операции были отобраны небольшие фрагменты стенки аорты и подкожной грудной жировой ткани. Анализ образцов проведен методом жидкостной хроматографии высокого разрешения.

В образцах аорты пациентов с ИБС уровни ненасыщенных жирных кислот – олеиновой (C18:1 омега-9), эйкозапентаеновой (C20:5 омега-3), линоленовой (C18:3 омега-3) и элаидиновой (C18:1 транс) кислот – были ниже, а уровни насыщенных жирных кислот – пальмитиновой (C16:0) и стеариновой (C18:0) кислот, а также омега-6 кислот – линолевой (C18:2 омега-6) и арахидоновой (C20:4 омега-6) кислот – были выше, чем уровни соответствующих кислот образцов пациентов без ИБС. Подобные отличия (за исключением арахидоновой кислоты) в уровнях жирных кислот наблюдались для образцов жировой ткани обеих групп.

Сравнение составов жирных кислот аорты и жировой ткани для пациентов с ИБС показало, что уровни насыщенных жирных кислот – пальмитиновой (C16:0) и стеариновой (C18:0) кислот, ненасыщенных жирных кислот – олеиновой (C18:1 ω9), эйкозапентаеновой (C20:5 омега-3) и арахидоновой (C20:4 омега-6) выше, а уровни линоленовой (C18:3 омега-3) и линолевой (C18:2 омега-6) кислот ниже в образцах аорты, уровни элаидиновой (C18:1 транс) кислоты практически одинаковы. При сравнении составов жирных кислот аорты и жировой ткани для пациентов без ИБС наблюдаются подобные отличия в уровнях кислот, за исключением арахидоновой кислоты, – ее уровень в жировой ткани выше.

Таким образом, для тканей сосудов с атеросклеротическими повреждениями наблюдаются следующие изменения в профилях жирных кислот по сравнению с контролем:

- повышение уровней насыщенных жирных кислот – пальмитиновой C16:0 и стеариновой C18:0 кислот;
- повышение уровней омега-6 кислот – линолевой C18:2 и арахидоновой C20:4 кислот;
- понижение уровней ненасыщенных жирных кислот – олеиновой (C18:1 омега-9), эйкозапентаеновой (C20:5 омега-3), линоленовой (C18:3 омега-3) и элаидиновой (C18:1 транс).

## Кровь

Кровь наиболее часто используется для анализа уровней жирных кислот при атеросклеротических повреждениях.

Так, Chen X. et al. [15] исследовали жирнокислотный состав плазмы крови пациентов с атеросклерозом в сравнении с составом контрольной группы. В исследовании участвовали 16 пациентов с атеросклерозом и 28 здоровых пациентов. Для всех участников исследования получены детальные медицинские истории, оценка физического состояния, гематологические и биохимические профили. В исследовании методом ГХ/МС были определены профили плазмы крови здоровых субъектов и пациентов с атеросклерозом. Выявлены следующие изменения в уровнях жирных кислот: уровень пальмитиновой кислоты (C 16:0) вырос в 8 раз, уровень стеариновой кислоты (C 18:0) вырос в 3 раза, уровень монолинолеатглицерина (C 18:2) вырос в 3 раза у пациентов с атеросклерозом по сравнению с уровнями кислот в контрольной группе.

Эти жирные кислоты были определены как потенциальные биомаркеры в клинической диагностике атеросклероза. При изучении жирнокислотного состава плазмы крови пациентов с ишемической болезнью сердца методом газо-жидкостной хроматографии [7] показано, что наблюдается увеличение содержания пальмитиновой и олеиновой кислот и существенное снижение уровней полиненасыщенных жирных кислот (омега-6- и омега-3-семейств) в плазме крови в группе больных пациентов по сравнению с контрольной группой.

Салаховой Л.Р. и др. [16] было проведено сравнительное исследование содержания жирных кислот у больных с документированным атеросклерозом сонных артерий и пациентов без атеросклероза сонных артерий. В группе пациентов было обследовано 109 человек с ИБС и признаками атеросклероза сонных артерий, 57 мужчин (52,3%), 52 женщины (47,7%), средний возраст составлял 59,9 ± 1,5 (от 41 до 79 лет). В группу контроля вошли 16 человек (8 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст 57,1 ± 4,0) без клинических проявлений ИБС, без ультразвуковых признаков атеросклероза сонных артерий, с уровнем общего холестерина <5,2 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) <3,0 ммоль/л. Всем участникам проводили

**Таблица 3.** Уровни жирных кислот в капиллярной крови (Салахова Л. Р., 2007) ( $M \pm SD$ )

Жирная кислота	Пациенты с атеросклерозом сонных артерий, %	Группа контроля, %
Пальмитиновая	34,6 ± 5,3	26,7 ± 3,2
Стеариновая	14,2 ± 2,3	14,6 ± 3,3
Олеиновая	18,6 ± 3,2	17,7 ± 3,2
Линолевая	22,4 ± 4,1	23,5 ± 5,1
Альфа-линоленовая	0,5 ± 0,3	0,9 ± 0,4
Арахидоновая	5,7 ± 2,2	9,0 ± 4,6
Эйкозапентаеновая	3,0 ± 2,4	4,2 ± 1,7
Докозагексаеновая	1,1 ± 0,9	2,7 ± 2,5
Сумма НЖК	48,8 ± 5,4	41,3 ± 5,2
Сумма МНЖК	51,2 ± 5,4	58,0 ± 4,3
Сумма ПНЖК	32,6 ± 5,7	40,4 ± 5,6

Примечание: НЖК – насыщенные жирные кислоты, МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

физикальное обследование (в том числе аускультацию сосудов шеи), биохимический анализ крови с определением показателей липидного профиля (общий ХС, липопротеины высокой плотности (ЛВП), ЛНП, триглицериды), ультразвуковое исследование сонных артерий в доплеровском режиме для выявления признаков атеросклероза.

В капиллярной крови методом газовой хроматографии идентифицировали восемь жирных кислот – две насыщенные жирные кислоты (пальмитиновая и стеариновая) и шесть ненасыщенных жирных кислот – мононенасыщенная жирная кислота – олеиновая, полиненасыщенные жирные кислоты – линолевая и арахидоновая (группа омега-6) и альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты (группа омега-3).

Сравнение уровней жирных кислот у пациентов с атеросклерозом сонных артерий с уровнями кислот у пациентов контрольной группы показало, что изменение уровней кислот выражается в увеличении содержания насыщенных жирных кислот (за счет увеличения уровня пальмитиновой кислоты) и снижении уровня ненасыщенных жирных кислот (главным образом омега-3-альфа-линоленовой, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и арахидоновой кислот) (табл. 3).

В работе Alshatwi A. A. et al. [17] проведено сравнение уровней омега-3 и омега-6 жирных кислот в сыворотке крови у пациентов с ИБС с уровнями кислот контрольной группы. Содержание омега-3 жирных кислот у пациентов с ИБС составило:  $\alpha$ -линоленовой кислоты – 3,04 ± 0,75 мкг/дл, эйкозапентаеновой кислоты – 3,33 ± 2,04 мкг/дл, докозагексаеновой

кислоты – 6,50 ± 1,79 мкг/дл. В группе контроля – 3,4 ± 0,50 мкг/дл, 4,19 ± 1,79 мкг/дл и 9,78 ± 2,47 мкг/дл соответственно. Уровень омега-6 жирных кислот у больных с ИБС составил: линолевой кислоты – 35,99 ± 8,9 мкг/дл, арахидоновой кислоты – 7,58 ± 1,09 мкг/дл. В контроле – 36,26 ± 9,83 мкг/дл и 6,8 ± 1,31 мкг/дл соответственно.

Таким образом, у пациентов с ИБС уровень омега-3 жирных кислот ниже, чем у пациентов без признаков заболевания.

Исследованию профиля жирных кислот в плазме больных с ИБС и здоровых людей посвящена работа китайских исследователей [18]. Группу пациентов с ИБС (стеноз основных коронарных артерий >50%) составили 23 человека (15 мужчин, 8 женщин) со средним возрастом 72,6 ± 10,4, а группу контроля – 25 человек (16 мужчин и 9 женщин) со средним возрастом 72,3 ± 7,8. Уровень ОХС в группе пациентов с ИБС составил 3,7 ± 1,0 ммоль/л, а содержание триглицеридов (ТГ) – 1,2 ± 0,6 ммоль/л. В группе контроля эти показатели составили 4,0 ± 0,5 ммоль/л и 1,1 ± 0,5 ммоль/л соответственно. Методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии получен хроматографический профиль жирных кислот в образцах крови и выявлены потенциальные биомаркеры коронарных заболеваний сердца. Были идентифицированы 21 жирная кислота, выявлен ряд потенциальных биомаркеров ИБС. Высказано предположение, что изменение в уровнях омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот может оказывать основное влияние на развитие процесса – высокие уровни омега-6 (C20:4) жирных кислот и низкие уровни омега-3 (C22:6, C20:5) приводят к атерогенному состоянию.

В работе Sun L. et al. [19] изложены результаты исследования по выявлению связи между коронарной болезнью сердца и соотношением пальмитиновой и олеиновой кислот в сыворотке крови. Характеристика групп пациентов: две группы – пациенты (101 человек) с ИБС и вторая группа (129 человек) без заболевания, контрольная. Пациенты с заболеванием были разделены на две подгруппы – с нефатальной коронарной болезнью сердца (коронарная ангиография коронарных артерий – стеноз <50%) и фатальной коронарной болезнью сердца (коронарная ангиография коронарных артерий – стеноз >70%).

Соотношение сывороточных жирных кислот – пальмитиновой и олеиновой, являющихся основными среди насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот сыворотки крови, – было определено методом газовой хроматографии. Показано, что соотношение сывороточных незатерифицированных кислот – пальмитиновой и олеиновой – связано с коронарным заболеванием сердца. Соотношение пальмитиновая/олеиновая в группе пациентов с коронарным заболеванием сердца (без разделения на фатальные и нефатальные) значительно выше соотношения кислот у пациентов контрольной группы. При сравнении данных для пациентов с фатальным коронарным заболеванием сердца наблюдается также существенно более высокое соотношение кислот по сравнению с данными для контрольной группы, в то же время уровень соотношения кислот для группы пациентов с нефатальным коронарным заболеванием сердца существенно ниже уровня соотношения кислот для пациентов контрольной группы.

В работе Алексеевой О.П. с соавторами [20] представлен сравнительный анализ содержания жирных кислот липидов крови и слюны у больных ИБС с измененными и неизменными коронарными артериями. Были обследованы 60 больных с ИБС. Пациенты выделены в две группы – первая группа в составе 27 пациентов (19 мужчин и 8 женщин) с кардиальным синдромом X (КСХ), вторая группа – 30 пациентов (22 мужчины и 8 женщин) со стенозирующим коронарным атеросклерозом II–III степени – группа атеросклеротической стенокардии (АСС). Контрольная группа – 20 практически здоровых человек (14 мужчин и 6 женщин). Диагноз «ИБС» поставлен на основании общепринятых критериев, включая данные коронарографии. Жирные кислоты липидов крови и слюны определяли методом газовой хроматографии.

У больных со стенозирующим коронарным синдромом как в слюне, так и в крови более высокое содержание насыщенных жирных кислот липидов и низкое полиненасыщенных жирных кислот – эйкозаеновой, эйкозодиеновой, эйкозатриеновой, арахидоеновой, эйкозопентаеновой кислот. Особенно велики различия в количественных показателях уровней арахидоеновой, эйкозопентаеновой и клупанодоеновой (C22:5 омега-3) кислот.

Так, содержание указанных кислот почти в 3 раза больше у пациентов контрольной группы и более чем в 2 раза больше у больных с кардиальным синдромом X по сравнению с группой пациентов со стенозирующим коронарным синдромом. У больных с кардиальным синдромом X содержание полиненасыщенных жирных кислот сопоставимо со значениями контрольной группы. Сравнение уровней насыщенных жирных кислот показывает, что у пациентов со стенозирующим коронарным синдромом повышен уровень насыщенных жирных кислот – главным образом пальмитиновой и стеариновой кислот.

Исследованиям по оценке связи между составом жирных кислот липопротеинов высокой плотности и ангиографически документированной ИБС посвящена работа M. Noori et al. [21]. Группа пациентов – 212 человек (151 мужчина, 61 женщина), возраст – старше 60 лет. По результатам коронарной ангиографии пациенты с минимальными поражениями артерий имели стеноз <40%, пациенты с существенными поражениями артерий – стеноз >50%. Среди пациентов с существенными поражениями сосудов 36 человек имели трехсосудистое поражение, 39 – двухсосудистое поражение и 42 пациента – однососудистое поражение; 95 пациентов отнесены к группе с минимальными поражениями сосудов. Жирнокислотный состав фосфолипидов был определен методом газо-жидкостной хроматографии (табл. 4).

У пациентов с существенным поражением артерий существенно ниже уровни линолевой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, а соотношение насыщенных/полиненасыщенных жирных кислот выше, чем для пациентов с минимальным поражением артерий.

Таким образом, при заболеваниях с атеросклеротическими повреждениями жирнокислотный состав крови меняется по сравнению с контролем следующим образом.

Плазма крови:

- повышение уровня насыщенных жирных кислот (главным образом за счет пальмитиновой кислоты);
- снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот (преимущественно омега-3 кислот –  $\alpha$ -линоленовой, эйкозопентаеновой и докозагексаеновой кислот).

Сыворотка крови:

- снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот (преимущественно омега-3 кислот –  $\alpha$ -линоленовой, эйкозопентаеновой и докозагексаеновой кислот);
- повышение соотношения пальмитиновой и олеиновой кислот.

### Эритроцитарные мембраны

В работе [7] методом газо-жидкостной хроматографии исследован жирнокислотный состав

**Таблица 4.** Состав жирных кислот фосфолипидов липопротеинов высокой плотности (Noori M. et al., 2009) ( $M \pm SD$ )

Жирная кислота	% от общего количества жирных кислот	Группа контроля	p
	Пациенты с минимальным поражением артерий, n = 95 чел., %	Пациенты с существенным поражением артерий, n = 117 чел., %	
Пальмитиновая C16:0	31,6 ± 3,8	32,0 ± 2,9	
Пальмитолеиновая кислота C16:1	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,5	
Стеариновая C18:0	14,0 ± 1,8	13,8 ± 1,7	
Олеиновая C18:1 омега-9	10,2 ± 1,7	9,9 ± 1,8	
Линолевая C18:2 омега-6	19,9 ± 3,4	18,9 ± 2,9	0,041
Дигомо-гамма-линолевая кислота C20:3 омега-6	2,3 ± 0,7	2,1 ± 0,7	
Арахидоновая C20:4 омега-6	8,4 ± 1,5	8,1 ± 1,2	
Эйкозапентаеновая C20:5 омега-3	0,63 ± 0,48	0,49 ± 0,41	0,027
Докозагексаеновая C22:6 омега-3	1,1 ± 0,6	0,93 ± 0,46	0,026
НЖК : ПНЖК	1,46 ± 0,31	1,52 ± 0,25	

Примечание: НЖК – насыщенные жирные кислоты, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

эритроцитарных мембран плазмы крови у пациентов с ИБС в сравнении с данными, полученными для контрольной группы. Отмечено, что в эритроцитарных мембранах в группе пациентов увеличено содержание пальмитиновой, олеиновой и пальмитолеиновой кислот и существенно снижен уровень полиненасыщенных жирных кислот (омега-6 и омега-3 семейств) по сравнению с контрольной группой.

Paganelli F. et al. [22] исследовали жирнокислотный состав эритроцитарных мембран у пациентов с ангиографически документированной ИБС и провели сравнение с уровнями жирных кислот контрольной группы (без заболевания). Цель – выявление связи между уровнями жирных кислот эритроцитарных мембран и ИБС. Проведен газохроматографический анализ метиловых эфиров жирных кислот эритроцитарных мембран двух групп пациентов. Содержание жирных кислот эритроцитарных мембран пациентов с заболеванием и контрольной группы приведено в табл. 5.

Сравнение профилей жирных кислот показало, что уровни полиненасыщенных жирных кислот были ниже, а уровни насыщенных и мононасы-

щенных жирных кислот выше в группе пациентов с ишемической болезнью сердца, чем в контрольной группе. Уменьшение омега-3 жирных кислот в группе с заболеванием обусловлено в основном снижением уровней докозапентаеновой и докозагексаеновой кислот.

Сравнение жирнокислотного состава эритроцитов в подгруппах пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом с жирнокислотным составом в контрольной группе проведено Park Y. et al. [23]. Группа с ишемическим инсультом – 34 пациента, группа с геморрагическим инсультом – 34 пациента, контрольная группа – 40 человек. В подгруппе ишемического инсульта были диагностированы атеросклероз большой артерии, окклюзия малых артерий, кардиоэмболизм и др. В подгруппе геморрагического инсульта были диагностированы субарахноидальное кровоизлияние и внутримозговое кровоизлияние.

Эритроцитарные жирные кислоты в виде метиловых эфиров были проанализированы методом газовой хроматографии (табл. 6).

Омега-3-индекс и уровни докозагексаеновой



**Таблица 5.** Содержание жирных кислот эритроцитарных мембран (Paganelli F. et al., 2001) ( $M \pm m$ )

Жирные кислоты (%)	Пациенты с ИБС	Контрольная группа
<b>Пальмитиновая C16:0</b>	19,33 ± 0,27	18,42 ± 0,21
<b>Стеариновая C18:0</b>	16,40 ± 0,27	15,67 ± 0,21
<b>Олеиновая C18:1 омега-9</b>	14,43 ± 0,23	13,57 ± 0,21
<b>Линолевая C18:2 омега-6</b>	8,82 ± 0,31	8,76 ± 0,37
<b><math>\alpha</math>-линоленовая кислота C18:3 омега-3</b>	1,11 ± 0,09	1,44 ± 0,17
<b>Арахидоновая C20:4 омега-6</b>	17,01 ± 0,39	17,37 ± 0,17
<b>Эйкозапентаеновая C20:5 омега-3</b>	0,75 ± 0,03	0,85 ± 0,05
<b>Докозатетраеновая кислота C22:4 омега-6</b>	3,45 ± 0,16	3,81 ± 0,15
<b>Докозапентаеновая кислота C22:5 омега-3</b>	2,99 ± 0,19	3,94 ± 0,12
<b>Докозагексаеновая C22:6 омега-3</b>	4,92 ± 0,25	6,41 ± 0,23

кислоты были существенно ниже в обеих группах пациентов с инсультом по сравнению с соответствующими уровнями в контрольной группе.

Уровни эйкозапентаеновой, докозапентаеновой и арахидоновой кислот были значительно ниже у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с контролем, а уровни  $\alpha$ -линоленовой кислоты были существенно ниже у пациентов с ишемическим инсультом, чем у пациентов с геморрагическим инсультом. Уровни насыщенных кислот, таких как пальмитиновая (C16:0) и стеариновая (C18:0), были существенно выше, а уровни омега-6 полиненасыщенных жирных кислот – C18:2 омега-6 и C18:3 омега-6 – были существенно ниже у пациентов с ишемическим инсультом, чем в группе с геморрагическим инсультом или в контрольной группе. Уровни олеиновой (C18:1 омега-9) кислоты были существенно выше у пациентов с геморрагическим инсультом по сравнению с контролем.

Существенных различий в уровнях транс-жирных кислот в эритроцитах для пациентов с инсультами и контрольной группы не выявлено.

Сравнение уровней эритроцитарных жирных кислот контрольной группы и подтипов ишемического и геморрагического инсультов показало, что омега-3-индекс (эйкозапентаеновая C20:5 омега-3 и докозагексаеновая C22:6 омега-3 кислоты) и уровни докозагексаеновой C22:6 омега-3 кислоты были существенно ниже у пациентов с субарахноидаль-

ным кровоизлиянием и внутримозговым кровоизлиянием (оба подтипа геморрагического инсульта) и у пациентов с окклюзией малых артерий. Уровни эйкозапентаеновой C20:5 омега-3 кислоты были существенно ниже у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием и окклюзией малых артерий. Уровни  $\alpha$ -линоленовой C18:3 омега-3 кислоты были существенно ниже у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, тогда как уровни олеиновой C18:1 омега-9 кислоты были выше у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием и внутримозговым кровоизлиянием. Уровни насыщенных жирных кислот пальмитиновой C16:0 и стеариновой C18:0 были существенно выше у пациентов с атеросклерозом больших артерий и окклюзией малых артерий, уровни арахидоновой C20:4 омега-6 кислоты были существенно ниже у пациентов с окклюзией малых артерий.

Результаты настоящего исследования показали, что уровни омега-3 полиненасыщенных жирных кислот существенно ниже у пациентов с обоими типами геморрагического инсульта – субарахноидальным и внутримозговым кровоизлиянием, и также низки только для одного типа ишемического инсульта – окклюзии малых артерий.

Уровни омега-6 полиненасыщенных жирных кислот – линолевой и  $\alpha$ -линоленовой – были ниже, а уровни насыщенных жирных кислот – пальмитиновой и стеариновой – были выше у пациентов

**Таблица 6.** Состав жирных кислот у пациентов с инсультом и контрольной группы (Park Y. et al., 2009) (M ± m)

Кислота/содержание (%)	Пациенты с геморрагическим инсультом	Пациенты с ишемическим инсультом	Контрольная группа
C14:0	0,45 ± 0,03	0,45 ± 0,03	0,48 ± 0,03
C16:0	22,23 ± 0,42	26,73 ± 0,98	22,93 ± 0,39
C18:0	17,15 ± 0,43	21,13 ± 0,87	17,76 ± 0,31
C18:1 омега-9	15,19 ± 0,51	13,96 ± 0,38	13,17 ± 0,28
C18:3 омега-3	0,71 ± 0,21	0,24 ± 0,03	0,44 ± 0,05
C20:5 омега-3	1,32 ± 0,10	1,05 ± 0,11	1,72 ± 0,16
C22:5 омега-3	2,48 ± 0,11	2,12 ± 0,21	2,82 ± 0,11
C22:6 омега-3	7,23 ± 0,35	7,14 ± 0,57	8,83 ± 0,38
Омега-3-индекс (C20:5 омега-3 + C22:6 омега-3)	8,55 ± 0,41	8,19 ± 0,64	10,55 ± 0,48
C18:2 омега-6	11,39 ± 0,47	9,31 ± 0,28	10,97 ± 0,46
C18:3 омега-6	0,18 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,20 ± 0,02
C20:4 омега-6	12,73 ± 0,39	11,12 ± 0,93	13,20 ± 0,44
C16:1 транс-7	0,27 ± 0,04	0,28 ± 0,03	0,33 ± 0,06
C18:1 транс	0,58 ± 0,11	0,44 ± 0,04	0,47 ± 0,04
C18:2 омега-6 транс, транс	0,10 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,13 ± 0,02
C18:2 омега-6 цис, транс	0,06 ± 0,00	0,06 ± 0,00	0,06 ± 0,00
C18:2 омега-6 транс, цис	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,00	0,05 ± 0,01

с ишемическим инсультом. Высокие уровни олеиновой C18:1 омега-9 кислоты повышают риск только геморрагического инсульта.

То есть при заболеваниях с атеросклеротическими повреждениями жирнокислотный состав эритроцитарных мембран меняется по сравнению с контролем следующим образом:

- повышается уровень насыщенных жирных кислот;
- повышается уровень мононенасыщенных жирных кислот;
- снижается уровень полиненасыщенных жирных кислот (омега-3).

### Спинномозговая жидкость

В исследованиях на животных показано, что свободные жирные кислоты в спинномозговой жидкости являются маркерами повреждений мозга. Исследований по оценке уровней жирных кислот в спинномозговой жидкости человека при различ-

ных заболеваниях крайне мало. В работе Pilitsis J. G. et al. [24] методом жидкостной хроматографии высокого разрешения оценены уровни свободных жирных кислот спинномозговой жидкости пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультами (24 человек) по сравнению с уровнями пациентов контрольной группы (73 человека) без признаков заболевания. Геморрагический инсульт – 13 пациентов, ишемический – 11 пациентов. Было проанализировано 60 образцов спинномозговой жидкости, и данные по уровням жирных кислот сравнили с данными, полученными ранее для контрольной группы [25]. Отмечено, что нет различий в уровнях концентраций свободных жирных кислот для пациентов с геморрагическим инсультом и пациентов с ишемическим инсультом.

Концентрации всех свободных жирных кислот в образцах, полученных для группы пациентов с инсультом (в течение 48 часов после инсульта), были существенно выше уровней кислот для контрольной группы. Наблюдается высокий уровень

концентраций полиненасыщенных жирных кислот – арахидоновой, докозагексаеновой и линолевой кислот.

Таким образом, при заболеваниях с атеросклеротическими повреждениями (инсульты различных видов) в спинномозговой жидкости, по сравнению с контролем, повышается уровень всех свободных кислот. Отмечен высокий уровень полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой C20:4 омега-6, докозагексаеновой C22:6 омега-3, линолевой C18:2 омега-6).

## Заключение

Анализ литературных данных показывает, что исследование уровней жирных кислот при заболеваниях с атеросклеротическими повреждениями является перспективной развивающейся областью исследований:

- для исследования уровней жирных кислот пациентов с выявленными атеросклеротическими повреждениями используют различные биологические среды – атероматозные бляшки, ткани сосудов, кровь и клетки (мембраны) крови, спинномозговую жидкость;
- оценка жирнокислотного состава атеросклеротических бляшек может представлять интерес с точки зрения понимания процессов образования бляшек, их развития и стабильности, а также для понимания патогенеза атеросклероза в целом;

- при заболеваниях с атеросклеротическими повреждениями наблюдают изменения профилей жирных кислот крови, эритроцитарных мембран, спинномозговой жидкости;

- для оценки атеросклеротических изменений могут быть использованы суммарные уровни насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, соотношения определенных кислот, например пальмитиновой и олеиновой, уровни омега-3 жирных кислот, уровни омега-6 жирных кислот. Профили жирных кислот могут быть маркерами процессов образования, развития и лечения атеросклеротических повреждений;

- наиболее перспективными объектами для оценки изменений уровней жирных кислот в процессе атеросклероза могут быть выбраны кровь и эритроциты крови (мембраны), благодаря доступности и простым методам отбора исследуемого материала.

## Конфликт интересов

Конфликта интересов нет.

## Список литературы

1. *Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations V review. Atherosclerosis and dyslipidemia; 2012; 4:5-52. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии; 2012;4:4-52).*
2. *Dyslipidemia and atherosclerosis. Biomarkers,diagnostics and treatment / edited by R. G. Oganov. Moscow: GEOTAR Medicine; 2009; 15 p. Russian (Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение / под ред. Р.Г. Оганова. – Москва: ГЭОТАР-Медицина,2009; 15 с.).*
3. *Dessm M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villabermosa S, Zenobi R, Castagnola V, Addessi E, Di Daniele N. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated Fatty acids. ISRN Inflammation; 2013; Article ID 191823: 13 pages.*
4. *Titov VN. The high content of palmitic fatty acid in the diet is the main reason for the increase in cholesterol of low density lipoproteins and intima atheromatosis of the arteries. Atherosclerosis and dyslipidemia; 2012;3:48-57. Russian (Титов ВН. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий. Атеросклероз и дислипидемии; 2012;3:48-57).*
5. *Karaman YK, Novgorodtseva TP, Kantur TA, Antoniyuk MV, Zbukova N. In. Role of modification of fatty acid composition of erythrocyte lipids in pathogenesis of arterial hypertension. Cardiology; 2007;10:26-30. Russian (Караман ЮК, Новгородцева ТП, Кантур ТА, Антонюк МВ, Жукова НВ. Роль модификации состава жирных кислот липидов эритроцитов в патогенезе артериальной гипертензии. Кардиология; 2007;10:26-30).*

6. Pettinella C, Lee SH, Ci pollone F, Blair IA. Targeted quantitative analysis of fatty acids in atherosclerotic plaques by high sensitivity liquid chromatography /tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*; 2007;850(1-2):168-76.
7. Lausada NR, Bouillon S, Bouillon F, Tacconi de Gomez Dumm IN. Erythrocyte membrane, plasma and atherosclerotic plaque lipid pattern in coronary disease. *Medicina (B Aires)*; 2007;67(5):451-7.
8. Waddington E, Sienuarine K, Puddey I, Croft K. Identification and quantitation of unique fatty acid oxidation products in human atherosclerotic plaque using high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem*; 2001;292(2):234-44.
9. Waddington EI, Croft KD, Sienuarine K, Latham B, Puddey IB. Fatty acid oxidation products in human atherosclerotic plaque: an analysis of clinical and histopathological correlates. *Atherosclerosis*; 2003;167(1):111-20.
10. Stachowska E, Dolegowska B, Cklubek D, Szumilowicz H, Gutowski P, Turowski R, Samad R. Trans unsaturated fatty acids are components of atheromatous plaque. *Acta Angiol*; 2002;3(8):99-104.
11. Stachowska E, Dolegowska B, Cklubek D, Wesolowska T, Ciecchanowski K, Gutowski P, Szumilowicz H, Turowski R. Dietary trans fatty acids and composition of human atheromatous plaques. *Eur J Nutr*; 2004;43(5):313-8.
12. Mas S, Martínez-Pinna R, Martín-Ventura JL, Perez R, Gomez-Garre D, Ortiz A, Fernandez-Cruz A, Vivanco F, Egido J. Local Non-Esterified Fatty Acids Correlate With Inflammation in Atheroma Plaques of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*; 2010;59(6):1292-301.
13. Babrami G, Ghanbarian E, Masoumi M, Rabimi Z, Rezwani F. Comparison of fatty acid profiles of aorta and internal mammary arteries in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2006;370(1-2):143-6.
14. Babrami G, Masoumi M, Rabimi Z. Co-existence of fatty acids changes in aorta artery and adipose tissue; comparison between CAD and non CAD patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(2):185-90.
15. Chen X, Liu L, Palacios G, Gao J, Zhang N, Li G, Lu J, Song T, Zhang Y, Lv H. Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis. *J Sep Sci*; 2010;33(17-18):2776-83.
16. Salakbova RL, Nikitina EV, Garusov AV. Rapid determination of fatty acids in capillary blood by gas chromatography. *Bulletin of the Kazan technological University*; 2007; 3-4: 27-32. Russian (Салахова ЛР, Никитина ЕВ, Гарусов АВ. Экспрессное определение жирных кислот в капиллярной крови методом газовой хроматографии. *Вестник Казанского технического университета*; 2007;3-4:27-32).
17. Alshatwi AA, Alrefai NA. A Comparison of serum omega - 3 fatty acid concentrations between patients with coronary heart disease and healthy subjects. *Pakistan Journal of Nutrition*; 2007;1(6):72-4.
18. Zheng X, Shen J, Liu Q, Wang S, Cheng Y, Qu H. Plasma fatty acids metabolic profiling analysis of coronary heart disease based on GC-MS and pattern recognition. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*; 2009;2(49):481-6.
19. Sun L, Zhang Y, Wang Q, Zhang H, Xu W, Zhang J, Xiang J, Li Q, Xiang Y, Wang D, Zhang C. Serum palmitic acid-oleic acid ratio and the risk of coronary artery disease: a case-control study. *J Nutr Biochem*; 2011;22(4):311-7.
20. Alekseeva OP, Dolbin IV, Fedorenko AA, Shalenkova MA. Characteristics of fatty acids metabolism in patients with ischemic heart disease with modified and unmodified coronary arteries. *Clinical medicine*; 2010; 6: 35-9. Russian (Алексеева ОП, Долбин ИВ, Федоренко АА, Шаленкова МА. Характеристика обмена жирных кислот у больных ишемической болезнью сердца с измененными и неизменными коронарными артериями. *Клиническая медицина*; 2010;6:35-9).
21. Noori M, Darabi M, Rabimi pour A, Rabbani M, Aslan Abadi N, Darabi M, Gbatrehsamani K. Fatty acid composition of HDL phospholipids and coronary artery disease. *J Clin Lipidol*; 2009;3(1):39-44.
22. Paganelli F, Maixent J-M, Duran M-J, Parbizgar R, Pieroni G, Sennoun S. Altered erythrocyte n-3 fatty acids in Mediterranean patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2001;78(1):27-32.
23. Park Y, Park S, Yi H, Kim HY, Kang S-J, Kim J, Ahn H. Low level of n-3 polyunsaturated fatty acids in erythrocytes is a risk factor for both acute ischemic and hemorrhagic stroke in Koreans. *Nutr Res*; 2009;29(12):825-30.
24. Pilitsis JG, Coplin WM, O'Regan MH, Wellwood JM, Diaz FG, Fairfax MR, Michaela DB, Phillise JW. Measurement of free fatty acids in cerebrospinal fluid from patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *Brain Res*; 2003;985(2):198-201.
25. Pilitsis JG, Diaz FG, Wellwood JM, O'Regan MH, Fairfax MR, Phillis JW, Coplin WM. Quantification of free fatty acids in human cerebrospinal fluid. *Neurochem Res*; 2001;26(12):1265-70.