

Разработка калькулятора для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза

Е. В. Каштанова^{1,2}, Я. В. Полонская¹, И. Н. Яковина², Н. А. Баннова², Ю. И. Рагино¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск

² Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск

Абстракт

Целью данного исследования было разработать калькулятор для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), включающий значимые биохимические показатели, характеризующие основные патогенетические звенья коронарного атеросклероза.

Материалы и методы. В исследование было включено 288 мужчин с ишемической болезнью сердца (из них 200 с ИБС на фоне коронарного атеросклероза, верифицированного данными коронароангиографии) и 312 мужчин без ИБС. У всех пациентов определяли биохимические показатели. Оценка риска развития коронарного атеросклероза проводилась с использованием логико-математического метода.

Результаты. В основу логико-математической модели положен ранее разработанный нами лабораторно-диагностический комплекс, в который вошли следующие показатели: исходный уровень продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности (ЛНП), резистентность ЛНП к окислению, концентрации в крови базального инсулина, С-реактивного белка, апопротеина (апо) А1 и апоВ, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности. Для полученной обобщенной модели выполнялись ее тестирование на реальных данных и оценка, предполагающая расчет характеристик диагностической точности, специфичности и чувствительности.

Заключение. Данная модель представляет собой универсальную схему обработки лабораторных показателей, которая учитывает специфику разнородных диагностических данных и позволяет упростить процедуру анализа значений диагностических признаков.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; риск; коронарный атеросклероз; лабораторная диагностика.

Список сокращений: апо – апопротеин, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ПОЛ – перекисное окисление липидов, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды.

Development of a calculator for laboratory diagnosis of the risk assessment of coronary atherosclerosis

E. V. Kashtanova^{1,2}, Ya V. Polonskaya¹, I. N. Yakovina², N. A. Bannova², Yu. I. Ragino¹

¹ Scientific Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk state technical University, Novosibirsk, Russia

Summary

The aim of this study was to develop a calculator for the laboratory diagnostics of risk of development of coronary atherosclerosis and ischemic heart disease including relevant biochemical parameters, characterizing the basic pathogenetic links of coronary atherosclerosis.

Materials and methods. The study included 288 men with coronary heart disease (200 diagnosis of coronary artery disease was verified by coronary angiography data) and 312 men without coronary artery disease. All patients were determined biochemical parameters. Risk assessment of coronary atherosclerosis was performed using the logical-mathematical method.

Results. *The basis of the logical-mathematical model is based on the previously developed laboratory-diagnostic complex, which included the following parameters: initial level of POL products in LDL, LDL resistance to oxidation, blood concentration of basal insulin, hsCRP, apoA1 and apoB, TG and HDL-cholesterol. For the resulting generalized model performed its testing on real data and assessment, involving the calculation of the characteristics of diagnostic accuracy, specificity and sensitivity.*

Conclusion. *This model represents a generic pattern processing laboratory parameters, which takes into account the specificity of the heterogeneous diagnostic data and simplify analysis of values of diagnostic features.*

Keywords: *coronary heart disease; risk; coronary atherosclerosis; laboratory diagnosis.*

List of abbreviations. *Apo – apoprotein, CHD – coronary heart disease, CH-HDL – cholesterol high density lipoprotein, LDL – low-density lipoproteins, POL – lipid peroxidation, CRP – C-reactive protein, TG – triglycerides.*

Введение

Коронарный атеросклероз является патоморфологической основой ишемической болезни сердца (ИБС), распространенность и смертность от осложнений которой остаются крайне высокими в России, в частности в Сибири [1; 2]. Одним из основных направлений в профилактике ИБС является совершенствование методов для раннего выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе и с бессимптомными формами коронарного атеросклероза, с целью проведения профилактических мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания.

В последние годы во многих зарубежных и российских публикациях подчеркиваются комплексный характер и большое значение таких звеньев атерогенеза, как дислиппротеинемия, воспаление, окисление, дисфункция эндотелия и др. [3; 4; 5]. Показано, что не только гиперхолестеринемия, преимущественно за счет повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, но и гипертриглицеридемия, а также сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности играют важную роль в развитии ИБС и независимо ассоциируются с коронарным атеросклерозом.

Результаты представленных нами исследований показывают значимую роль в диагностике факторов риска развития ИБС и коронарного атеросклероза не только липидных, воспалительных и метаболических биомаркеров, но и показателей, характеризующих окислительные изменения липопротеинов низкой плотности [6; 7; 8].

Применяемые в настоящее время шкалы для стратификации коронарного риска не учитывают основные патогенетические механизмы, связывающие окислительные изменения липопротеинов с сердечно-сосудистыми осложнениями.

На сегодняшний день лабораторной диагностики коронарного атеросклероза практически не существует. Но исследования в этой области активно проводятся во многих странах.

Целью данного исследования было разработать калькулятор для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза и ИБС, включающий значимые биохимические показатели, характеризующие основные патогенетические звенья коронарного атеросклероза.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 600 мужчин. Первую группу обследованных составили пациенты с ишемической болезнью сердца: а) 200 мужчин в возрасте от 38 до 70 лет с ИБС на фоне коронарного атеросклероза, верифицированного данными коронароангиографии; б) 88 мужчин с ИБС, верифицированной стандартизованными валидизированными международными эпидемиологическими критериями (кардиологический опросник Роуз) и клинико-функциональным (запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду) критерием. Вторую группу обследованных составили 312 мужчин 47–73 лет популяционной выборки Октябрьского района г. Новосибирска без ишемической болезни сердца. В программу обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, диетологический опрос, история хронических заболеваний и употребления медикаментов, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, 3-кратное измерение артериального давления, спирометрия, запись электрокардиограммы с расшифровкой по Миннесотскому коду.

У всех пациентов кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС) и глюкозы в сыворотке крови определяли ферментативными методами с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest на биохимическом анализаторе «Фотометр 5010+». Показатель ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС) рассчитывался по формуле Фридвальда.

Уровни апопротеина А1 (апоА1) и апоВ измеряли иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов DiaSys (Германия). Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISAs определяли в сыворотке крови уровни С-реактивного белка (вЧСРБ) (тест-системы Biomerica), базального иммунореактивного инсулина (тест-системы Axis-Shield) на иммуноферментном анализаторе Multiscan EX (Финляндия). Окислительную резистентность ЛНП *in vitro* оценивали оригинальным способом, разработанным в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (Рагино Ю.И., Душкин М.И., 1998). Определение концентрации α -токоферола в ЛНП проводили по собственному способу (Рагино Ю.И., Душкин М.И., Каштанова Е.В., 2001). Определение окислительной модификации аполипопротеинов ЛНП (ок-апоЛНП) проводили спектрофотометрическим методом (Рагино Ю.И. и соавт., 2007).

Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программ SPSS for Windows (версия 10.05) с оценкой для каждой переменной среднего значения (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки средней (m), минимального и максимального значений, перцентилей от 5% до 95%, а также в программах STATISTICA и Microsoft Excel. В статистическом анализе использовали методы экспертного оценивания (метод Дельфи) и логико-математические методы для получения формализованного представления деревьев решений.

Результаты

Оценка риска развития коронарного атеросклероза проводилась с использованием логико-математической модели, которая объединила в себе наиболее информативные окислительные, липидно-липопротеиновые, воспалительные и метаболические биохимические показатели, характеризующие основные патогенетические звенья коронарного атеросклероза.

Проведенные нами ранние исследования показали значимые отличия некоторых биохимических показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца (коронарным атеросклерозом) и пациентов без ИБС [9]. Так, при исследовании липидно-липопротеиновых показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца и без ИБС нами не было выявлено статистически значимых различий в уровнях общего ХС и ЛНП-ХС. С другой стороны, показатель ЛВП-ХС был ниже в 1,6 раза, а ТГ – выше в 1,4 раза у лиц с ИБС в сравнении с популяционной группой без ИБС ($p < 0,05$). При ИБС концентрация в крови апоА1 была ниже в 1,3 раза, а апоВ – выше в 1,35 раза в сравнении с популяционной группой лиц без ИБС ($p < 0,05$). Также у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом значительно выше уровень СРБ (в 5,1 раза).

При исследовании окислительно-антиоксидантных показателей нами не было отмечено статистически значимых различий в содержании в ЛНП α -токоферола и окислительно модифицированных аполипопротеинов между группой пациентов с ИБС и популяционной группой мужчин без ИБС. Показатель исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП был в 2 раза выше, а резистентность ЛНП к окислению – в 1,3 раза ниже у лиц с ИБС и коронарным атеросклерозом в сравнении с популяционной группой мужчин без ИБС ($p < 0,05$).

У всех мужчин также исследовались биомаркеры углеводного обмена – уровни в крови глюкозы и базального инсулина. По уровню глюкозы плазмы между обследуемыми двумя группами мужчин различий не было обнаружено. Концентрация же базального инсулина у мужчин с ИБС и коронарным атеросклерозом оказалась выше в 1,3 раза, чем в популяционной выборке мужчин без ИБС ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом в сравнении с популяционной выборкой без ИБС из исследуемого комплекса липидно-липопротеиновых, углеводных, воспалительных и окислительных биомаркеров в крови оказались повышенными ТГ, апоВ, вЧСРБ, базальный инсулин и исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и сниженными – ЛВП-ХС, апоА1 и резистентность ЛНП к окислению.

На следующем этапе статистической обработки результатов были применены корреляционный и ассоциативный (в модели GLM) анализы связи исследуемых биомаркеров между собой, с наличием у мужчин ИБС и коронарного атеросклероза. Значимые корреляционные связи ($p < 0,01$) факта наличия у мужчин ИБС и коронарного атеросклероза были выявлены с 8 из 13 исследованных нами биомаркеров, а именно с исходным уровнем продуктов ПОЛ в ЛНП, резистентностью ЛНП к окислению, концентрациями в крови базального инсулина, вЧСРБ, апоА1 и апоВ, ТГ и ЛВП-ХС.

Достоверность корреляционных связей подтвердили выявленные в модели GLM значимые ($p < 0,001$) ассоциации указанных биомаркеров (в модели – независимые определяющие переменные) с фактом наличия ИБС и коронарного атеросклероза (в модели – зависимая переменная): стандартизованные коэффициенты В для исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП, резистентности ЛНП к окислению, базального инсулина, вЧСРБ, апоА1 и апоВ, ТГ и ЛВП-ХС были равны 0,347; 0,329; 0,489; 0,622; 0,529; 0,251; 0,319 и 0,343 соответственно.

Наконец, оценка относительного риска ИБС и коронарного атеросклероза в таблицах сопряженности показала отношение шансов (ОШ) для уровня в крови базального инсулина > 15 мкМЕ/мл = 4,5 (95% доверительный интервал, ДИ, 1,1–12,6), для уровня вЧСРБ > 2 мг/л = 6,2 (ДИ 2,1–16,3), для уровня апоА1 < 110 мг/дл = 5,2 (ДИ 1,0–13,8),

для уровня апоВ >155 мг/дл = 4,1 (ДИ 1,2–11,9), для уровня ТГ >150 мг/дл = 4,9 (ДИ 1,1–17,1), для уровня ЛВП-ХС <40 мг/дл = 4,5 (ДИ 1,1–15,2). В целом, при оценке всего комплекса выявленных значимых лабораторно-биохимических биомаркеров в отношении риска коронарного атеросклероза и ИБС определено ОШ = 2,8 (95% доверительный интервал 1,0–7,7).

Таким образом, в основу логико-математической модели вошли следующие показатели: исходный уровень ПОЛ в ЛНП, резистентность ЛНП к окислению, концентрации в крови базального инсулина, в СРБ, апоА1 и апоВ, ТГ и ЛВП-ХС.

Для уточнения условий границы «норма – патология», позволяющей оценить фактор риска развития коронарного атеросклероза (ИБС) по каждому обозначенному показателю, нами были построены результирующие гистограммы.

Можно отметить, что увеличение частоты встречаемости ИБС для показателя апоА1 наблюдается в диапазоне, не превышающем верхнюю границу 180 мг/дл.

Изучение распределения пациентов по показателю ЛВП-ХС позволило нам определить условную границу для оценки фактора риска >45 мг/дл, что согласуется с Рекомендациями ВНОК. При значении ЛВП-ХС ниже 45 мг/дл практически не встречаются пациенты без ИБС, их количество значительно увеличивается при повышении уровня данного биомаркера.

Пороговое значение для СРБ, которое вносит поправку для интерпретации результата лабораторного исследования, составило 3 мг/л. При увеличении уровня СРБ выше 3 мг/л наблюдается резкое увеличение числа больных ИБС, а в группе от 0–3 преобладающим является число пациентов без ИБС.

Распределение пациентов по показателю апоВ дало нам основание для определения порогового значения на границе 100 мг/дл, несмотря на то что средний уровень апоВ в группе пациентов без ИБС составил 112,9 мг/дл.

Ориентиром для оценки критического в отношении высокого риска развития ИБС уровня ТГ в крови был уровень 175 мг/дл, так как именно после этого значения резко снижается частота встречаемости пациентов без ИБС.

Нами также были обозначены условные границы для показателей, характеризующих окислительные процессы в ЛНП. Пороговое значение, позволяющее оценить фактор риска развития ИБС для исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП, составило 3 нМ МДА/мг ЛНП, а для показателя, характеризующего резистентность ЛНП к окислению, 30 нМ МДА/мг ЛНП.

Для перечня параметров, на основании значений которых врачом выполняется процедура логического вывода, при их формализации необходимо учитывать следующую важную особенность: значения анализируемых параметров, на основании которых выполняется оценка, измерены в разных

шкалах и имеют различную логику трактовки и различную степень вклада в общую картину. Поэтому для получения оценок для каждого параметра необходимо выполнять процедуры выбора способов оценки степени важности параметров и их нормирования, которые определяются в соответствии с предварительными экспертными рассуждениями, формализуемыми в виде алгоритма логического вывода. На основании этого алгоритма строится логико-математическая модель (ЛММ), представляющая комбинацию неполных деревьев решений и экспертных оценок. При этом в модели учитывается вес каждого параметра, граница «норма – патология», выявленная для каждого параметра, и способ его нормирования в рамках логики рассуждений специалиста. С целью формализации знаний экспертов был использован метод Дельфи.

Для полученной обобщенной модели выполняются ее тестирование на реальных данных и оценка, предполагающая расчет характеристик диагностической точности (Ac), специфичности (Sp) и чувствительности (Se) [10].

Нами было проведено тестирование модели на всем объеме данных о пациентах, включенных в исследование (288 пациентов с ишемической болезнью сердца, из которых 200 мужчин с ИБС на фоне коронарного атеросклероза, верифицированного данными коронароангиографии, и 312 мужчин популяционной выборки без ИБС).

Результат проведенных экспериментов с моделью позволил определить диапазон порогового значения модели. Для задачи скрининга и оценки риска развития ИБС и коронарного атеросклероза было определено пороговое значение 0,6, которое является оптимальным для соотношения тройки параметров Ac – Sp – Se. На рис. 1 представлены графики, позволяющие оценить диагностическую точность, специфичность и чувствительность при изменении порогового значения модели, которое можно изменять в зависимости от поставленной задачи (скрининг, прогноз и т. п.).

В табл. 1 приведены лабораторные данные четырех пациентов. Кроме того, по результатам клинического анамнеза известно, что у пациента № 2 подтвержденный диагноз «ИБС». Лабораторные данные этого пациента отклонялись от условной нормы (рекомендации ВНОК) по следующим показателям: СРБ в 4,54 раза, апоВ – 1,69, ТГ – 1,3 раза больше. По нашей условной границе «норма – патология» СРБ – в 3 раза, апоВ – в 1,3 раза, ТГ в 1,1 раза превышали границы нормы. Уровень ЛВП-ХС в 1,2, а апоА1 в 1,4 раза были ниже условной границы нормы.

Все лабораторные показатели пациента № 1 находились в пределах условной нормы (рекомендации ВНОК, «норма – патология»), кроме незначительного снижения резистентности ЛНП к окислению.

Лабораторные показатели пациента № 3 имели отклонения от нормы, рекомендованной ВНОК

Рис. 1. Определение порогового значения модели

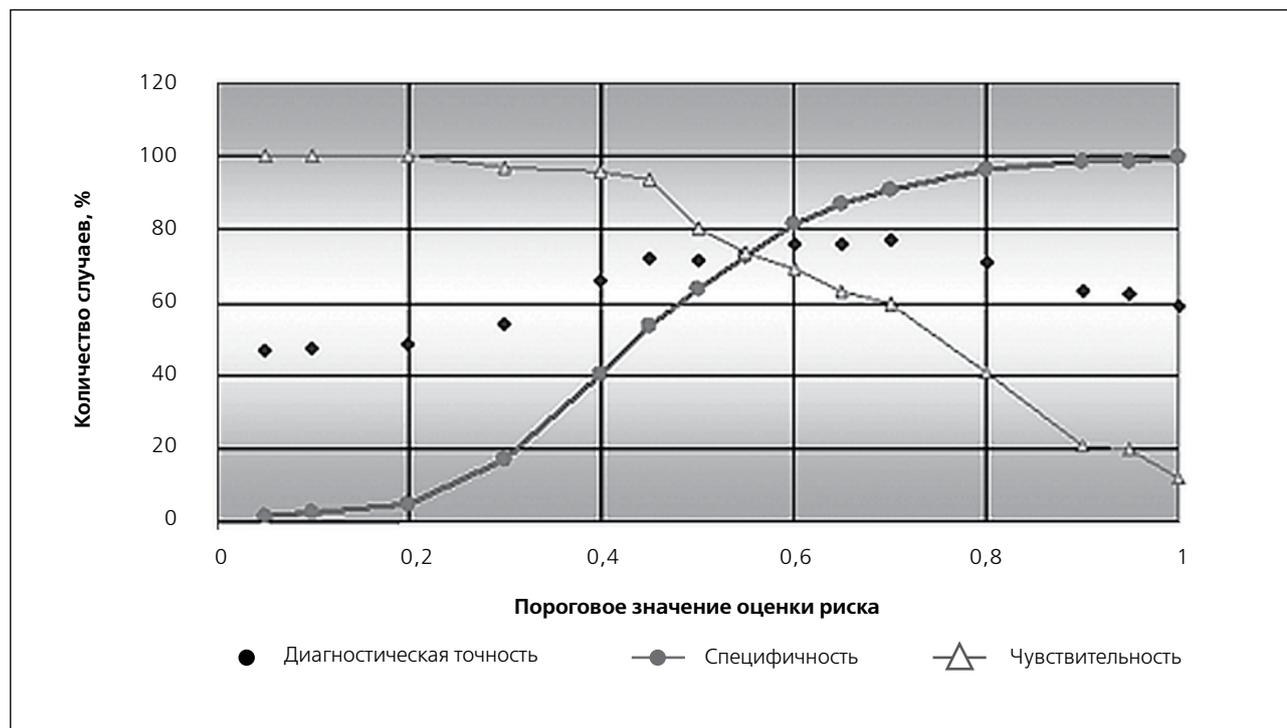


Таблица 1. Исходные показатели лабораторно-диагностической панели (на примере четырех пациентов)

№	исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, нМ МДА/мг белка ЛНП	резистентность ЛНП к окислению, нМ МДА/мг белка ЛНП	инсулин, мк МЕ/мл	СРБ, мг/л	апоА1, мг/дл	апоВ, мг/дл	ЛВП-ХС, мг/дл	ТГ, мг/дл
1	0,5	31,7	6,8	2,21	186,99	83,69	70	105
2	1,8	23,2	1,74	9,07	133,3	169,1	38	195
3	1,3	24,1	3,46	4,98	132,7	93,87	70	59
4	3,8	29,8	2,05	2	122,82	155,0	56	102

Примечание: апо – аполипротеин, ЛВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, МДА – малоновыйдиальдегид, ПОЛ – перекисное окисление липидов, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды.

по показателю СРБ, который был увеличен в 2,5 раза. Сравнение данных показателей с нашими условными границами выявило повышение уровня СРБ в 1,7 раза и снижение апоА1 в 1,4 раза.

Лабораторные показатели пациента № 4 отличались от нормы, рекомендованной ВНОК, только по показателю апоВ (выше в 1,55 раза). Сравнение данных показателей с нашими условными границами выявило повышение исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП в 1,3 раза, апоВ в 1,55 раз и снижение уровня апоА1 в 1,5 раза.

Для расчета оценки риска (табл. 2, столбец «риск») используются значения параметров, полученные на основании логики анализа

результатов лабораторных исследований и способов их пересчета относительно заданного экспертом интервального значения «норма – патология». Алгоритм расчета значений позволяет получать оценку степени отличия от условно допустимой нормы. При интерпретации результатов по восьми рассматриваемым параметрам исходные шкалы и различные диапазоны границ «норма – патология» для единообразия и удобства интерпретации изменены в единообразное представление, которое позволяет оценить степень близости к норме (близости к 0).

При формировании оценки риска развития ИБС пересчитанные значения всех параметров учитыва-

Таблица 2. Пересчитанные значения исходных параметров (на примере четырех пациентов)

№	исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП	резистентность ЛНП к окислению	инсулин	СРБ	апоА	апоВ	ЛВП-ХС	ТГ	риск	ИБС
1	0	1,4	0	0,10	0,116	0,184	0	0	0,13	нет
2	0,2	0,4333	0	1,1	1,3	1,5	1,2	1,4	1,11	да
3	0	0,5083	0	1,1	1,3	0,693	0	0	0,57	нет
4	1,1	0,9833	0	0	1,3	1,5	0,73	0	0,66	нет

Примечание: апо – апопротеин, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ПОЛ – перекисное окисление липидов, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды.

Рис. 2. Калькулятор оценки риска развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца

Пациент: Иванов Иван Иванович
Возраст: 56
Диагноз: ИБС

Изменить вес и порог модели

	Исходные	Рассчитанные
ПОЛ0	5,2	1,1
ПОЛ30	45	1,4
Инсулин	4	0
СРБ	9	1,1
апоА1	140	1,3
апоВ	120	1,5
ХС ЛВП	45	1,2
ТГ	190	1,4

Вероятность 165,38

Повышенная активность воспалительного процесса
Атерогенные окислительные изменения липопротеинов

Рассчитать Вывод

Примечание: апоА1 – апопротеин А1, апоВ – апопротеин В, ЛВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ПОЛ 0 – исходный уровень продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности, ПОЛ 30 – резистентность липопротеинов низкой плотности к окислению, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды

ются с весовыми коэффициентами, полученными методом Дельфи.

Таким образом, наибольший риск ИБС по нашему методу рассчитан для пациента № 2 с документированной ИБС (1,1). Наименьший риск у пациента № 1 – 0,13. Расчетные данные модели пациента № 4 превысили пороговое значение 0,6 в 1,1 раза, что указывает на риск развития ИБС. Расчетные данные модели пациента № 3 находятся вблизи порогового значения. Изменение в модели порогового значения в пользу увеличения специфичности или чувствительности может внести этого пациента в группу риска развития ИБС.

Для простоты расчета оценки риска развития ИБС был разработан программный модуль (калькулятор оценки риска развития коронарного атеросклероза и ИБС), позволяющий получить значения оценки с использованием разработанной логико-математической модели (рис. 2).

Пользователь может ввести данные исследований и при нажатии кнопки «Рассчитать» получить результат.

Заключение

На основе результатов исследования пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом в сравнении с популяционной выборкой (без ИБС) из исследуемого комплекса липидно-липопротеиновых, углеводных, воспалительных и окислительных биохимических показателей были выделены наиболее значимые и информативные биомаркеры коронарного атеросклероза, из которых сформирована логико-математическая модель, включающая в себя определение: ТГ, апоВ, СРБ, базального инсулина, ЛВП-ХС, апоА1, исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП и резистентности ЛНП к окислению.

Результат проведенных экспериментов с моделью на всем объеме данных о пациентах с установленным диагнозом «ИБС» и без ИБС, которые рассматривались в работе, позволяет определить диапазон порогового значения модели, которое

в зависимости от решаемой задачи (скрининг, прогноз и т. п.) может быть изменено. Для задачи скрининга и оценки риска развития ИБС нами было определено пороговое значение 0,6, которое является оптимальным для соотношения тройки параметров $Ac - Sp - Se$. Для простоты расчета оценки риска развития ИБС был разработан программный модуль «Калькулятор оценки риска развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца», позволяющий получить значения оценки с использованием разработанной логико-математической модели.

Таким образом, данная модель представляет собой универсальную схему обработки

лабораторных показателей, которая учитывает специфику разнородных диагностических данных, позволяет упростить процедуру анализа значений диагностических признаков и оценить риск развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца у пациента.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic tendencies in the Russian Federation: contribution of diseases of the blood circulation system. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(1):5-10. Russian (Оганов РГ, Маленникова ГЯ. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;11(1):5-10).
2. Boytsov SA, Oganov RG. Experience of prophylaxis of cardiovascular diseases in the country. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;9:4-10. Russian (Бойцов СА, Оганов РГ. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране. *Терапевтический архив*. 2012;9:4-10).
3. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J. Lipid Res*. 2009; Suppl: S376-S381.
4. Tabet F, Rye KA. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. *Clin. Sci. (Lond)*. 2009;116(2):87-98.
5. Diagnostics and correction of violations of lipide exchange with the purpose of prophylaxis and treatment of an atherosclerosis. *Rossiyskie rekomendatsii. V peresmotr. Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2012;4:11-17. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации. В пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;4:11-17).
6. Ragino YuI, Krivchun AS, Polonskaya YaV, Sberbakova LV, Sadovskiy EV, Voevoda MI. Communication of oxidizing and antioxidative changes of lipoproteins of low density with coronary heart disease in population of men of Novosibirsk. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;6(104):43-47. Russian (ЮИ, Кривчун АС, Полонская ЯВ, Щербанова ЛВ, Садовский ЕВ, Воевода МИ. Связь окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов низкой плотности с ишемической болезнью сердца в популяции мужчин Новосибирска. *Российский кардиологический журнал*. 2013;6(104):43-47).
7. Berns SA, Schmidt EA, Nomyakova TA, Nagirnyak OA, Chuvichkina OV, Avramenko OE, Barbarash OL. Rol of markers of oxidizing metabolism of lipoproteins in definition of the remote forecast at patients with a sharp coronary syndrome without raising of a st segment. *Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2016;1(22):33-39. Russian (Бернс СА, Шмидт ЕА, Хомякова ТА, Нагирняк ОА, Чувицкина ОВ, Авраменко ОЕ, Барбараш ОЛ. Роль маркеров окислительного метаболизма липопротеинов в определении отдаленного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента st. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;1(22):33-39).
8. Klychnikova EV, Matveev SB, Ryabinin VA, Godkov MA, Golikov AP, Akhmetov VV, Mikbaylov IP. An oxidizing stress, lipide exchange and their interrelation at patients with the heavy course of a hypertension in a combination to a stenosis of carotids. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012;5:20-22. Russian (Клычникова ЕВ, Матвеев СБ, Рябинин ВА, Годков МА, Голиков АП, Ахметов ВВ, Михайлов ИП. Окислительный стресс, липидный обмен и их взаимосвязь у больных с тяжелым течением гипертонической болезни в сочетании со стенозом сонных артерий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;5:20-22).
9. Ragino YuI, Chernyavsky AM, Eremenko NV, Shakhtshneider EV, Polonskaya YaV, Tsimbal SYu, Ivanova MV, Voevoda MI. Key laboratory and diagnostic biomarkers of a coronary atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2011;3:42-46. Russian (Рагино ЮИ, Чернявский АМ, Еременко НВ, Шахтштейнер ЕВ, Полонская ЯВ, Цымбал СЮ, Иванова МВ, Воевода МИ. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза. *Кардиология*. 2011;3:42-46).
10. Oganov RG, edition. *Fundamentals of evidential medicine. Uchebnoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo i dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya vrachev*. M.: Silitseya-Poligraf; 2010. p.136. Russian (Оганов РГ, ред. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. М.: Силитсея-Полиграф; 2010:136).