

Спектр жирных кислот, липидов и маркеров воспаления у больных с коронарным атеросклерозом

Я. В. Полонская¹, В. С. Шрамко¹, С. В. Морозов², Е. И. Черняк², А. М. Чернявский³, Ю. И. Рагино¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск

² ФГБУ «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» Сибирское отделение Российской академии наук, г. Новосибирск

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск

Абстракт

Цель. Изучение взаимосвязей между ненасыщенными жирными кислотами (ННЖК), показателями липидного обмена и маркерами воспаления при коронарном атеросклерозе (КА).

Материалы и методы. В исследование были включены 40 мужчин в возрасте 38–66 лет. Основная группа – 30 пациентов с коронароангиографически верифицированным КА. В контрольную группу были включены 10 относительно здоровых мужчин. В сыворотке крови изучали пальмитолеиновую (С 16:1), олеиновую (С 18:1), линолевою (С 18:2 (ω-6)), α-линоленовую (С 18:3 (ω-3)), γ-линоленовую (С 18:3 (ω-6)), арахидоновую (С 20:4 (ω-6)), эйкозапентаеновую (С 20:5 (ω-3)) и докозагексаеновую (С 22:6 (ω-3)) кислоты. Выполнили расчет коэффициента полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) класса ω-6/ω-3. Определяли концентрации фактора некроза опухоли – α (ФНО-α), интерлейкина-1β (ИЛ-1β), ИЛ-6, ИЛ-8, с-реактивного белка (СРБ), холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Результаты. У пациентов с коронарным атеросклерозом выявлено достоверное увеличение содержания мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) на 18,2% ($p < 0,01$), ТГ, продуктов ПОЛ, ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ, а также снижение ПНЖК и ЛПВП. В группе мужчин с КА коэффициент ω-6 ПНЖК / ω-3 ПНЖК был в 1,6 раза выше (10,9/1 (84,23/7,74); $p < 0,05$), чем в группе контроля. Корреляционный анализ выявил множественные связи между исследуемыми кислотами; с маркерами воспаления – С 16:1, С 18:1 и С 18:3 (ω-6); с уровнем ТГ – С 16:1, С 18:1, С 18:2, С 18:3 (ω-6), С 20:5 и С 22:6; с ХС – С 16:1, С 18:1, С 18:2 и С 18:3 (ω-3). Выявлена связь С 16:1 и С 18:1 с наличием коронарного атеросклероза.

Заключение. При коронарном атеросклерозе наблюдаются выраженные изменения в жирнокислотном составе и сопровождаются изменениями показателей липидного спектра и маркеров воспаления.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, жирные кислоты, маркеры воспаления, липидный обмен.

Spectrum of fatty acids, lipids and markers of inflammation in patients with coronary atherosclerosis

Ya. V. Polonskaya¹, V. S. Shramko¹, S. V. Morozov², E. I. Chernyak², A. M. Chernyavskiy³, Yu. I. Ragino¹

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

² N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry Of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named acad. E. N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Center for surgery of aorta, coronary and peripheral arteries, Novosibirsk, Russia

Abstract

Research purpose. Study of the balance of unsaturated fatty acids and their associations with indicators of lipid metabolism and markers of inflammation in men with coronary atherosclerosis.

Material and Methods. The study included 40 men aged 38–66 years. The basic group – 30 patients

with verified coronary angiographic coronary atherosclerosis. The control group included 10 healthy men. In the serum was studied palmitoleic (16:1), oleic (18:1), linoleic (18:2 (ω -6)), α -linolenic (18:3 (ω -3)), γ -linolenic (18:3 (ω -6)), arachidonic (20:4 (ω -6)), eicosapentaenoic (20:5 (ω -3)) and docosahexaenoic (22:6 (ω -3)) acids. We calculated the coefficient ω -6/ ω -3 polyunsaturated fatty acids. Determined the concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), C-reactive protein (CRP), cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins (HDL), peroxide oxidation of lipid.

Results. In patients with coronary atherosclerosis found a significant increase in the content of monounsaturated fatty acids – 18.2% ($p < 0.01$), triglyceride, peroxidation products, IL-6, IL-8 and CRP; and decrease in polyunsaturated fatty acids and HDL. In men with coronary atherosclerosis, the ratio of ω -6/ ω -3 polyunsaturated fatty acids was 1.6 times higher (10.9/1 (84.23/7.74); $p < 0.05$) than in the control group. Correlation analysis revealed multiple relationships between the studied acids; with markers of inflammation – 16:1, 18:1 and 18:3 (ω -6); triglycerides level – 16:1, 18:1, 18:2, 18:3 (ω -6), 20:5 and 22:6; with cholesterol – 16:1, 18:1, 18:2 and 18:3 (ω -3). Found a link palmitoleic (16:1) and oleic (18:1) with the presence of coronary atherosclerosis.

Conclusion. In coronary atherosclerosis observed pronounced changes in fatty acid composition and is accompanied by changes in lipid profile and markers of inflammation.

Keywords: coronary atherosclerosis, fatty acids, markers of inflammation, lipid metabolism.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания – атеросклероз и связанные с ним болезни, прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают первое место по частоте осложнений и смертности как среди населения в Российской Федерации, так и в большинстве развитых стран мира [1, 4]. Нарушение обмена липидов, липопротеинов, жирных кислот (ЖК), а также системное воспаление и окислительный стресс считаются основными факторами, ведущими к развитию атеросклероза [5, 6].

В последнее время активно изучается влияние насыщенных жирных кислот (НЖК) и ННЖК на развитие многих заболеваний, особенно атеросклеротического генеза, а также большое внимание уделяется отношению ω -6 ПНЖК к ω -3 ПНЖК [3]. Чем ниже коэффициент ω -6 ПНЖК / ω -3 ПНЖК, тем меньше риск развития многих хронических, и особенно сердечно-сосудистых, заболеваний [10].

В работах Казумаса Ямагиши показана обратная зависимость между высокими показателями ω -6 ПНЖК и риском сердечной недостаточности, а также установлена связь НЖК с более высоким риском развития ишемического инсульта [7, 8]. Как показывают исследования, повышение уровня ω -3 ПНЖК снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Тем не менее в настоящее время доказательств роли жирных кислот в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний недостаточно, они нуждаются в дальнейшем изучении [9]. Поэтому целью нашего исследования было изучение спектра жирных кислот и исследование взаимосвязей между показателями липидного обмена, маркерами воспаления и жирными кислотами у мужчин с коронарным атеросклерозом (КА).

Материалы и методы

Исследование проведено в рамках программы совместных научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (НИИТПМ), ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ и ФГБУ «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» СО РАН. Проведение исследования было одобрено этическими комитетами учреждений. В исследование были включены 40 мужчин в возрасте 38–66 лет. В основную группу вошли 30 человек с ИБС, коронароангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий, со стабильной стенокардией напряжения, без острого коронарного синдрома, поступивших на лечение в клинику ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ. Критериями исключения были инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, острые и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, почечная недостаточность, активные заболевания печени, онкологические заболевания. В контрольную группу были включены 10 относительно здоровых мужчин, проходивших обследование в клинике ФГБНУ «НИИТПМ». Согласно данным клинико-функциональных исследований ИБС у них не выявлена. Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании. Забор крови у пациентов опытной и контрольной групп проводился из локтевой вены в утренние часы с предварительной паузой в употреблении пищи 10–12 ч., для получения сыворотки.

Во всех образцах после экстракции и метанолиза проводилось изучение жирно-кислотного состава методами высокоэффективной капиллярной газожидкостной хроматографии на хроматографе

Agilent Technologies (AT) 6890N с пламенно-ионизационным детектором и хромато-масс-спектрометрии на хроматографе AT 6890N с масс-селективным детектором AT 5975N. В исследование были включены: пальмитолеиновая (С 16:1), олеиновая (С 18:1), линолевая (С 18:2 (ω -6)), α -линоленовая (С 18:3 (ω -3)), γ -линоленовая (С 18:3 (ω -6)), арахидоновая (С 20:4 (ω -6)), эйкозапентаеновая (С 20:5 (ω -3)) и докозагексаеновая (С 22:6 (ω -3)) жирные кислоты. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ; а ХС, ТГ и ХС-ЛПВП – энзиматическим методом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета SPSS 13.0 for Windows. В таблицах представлены медиана (Me), 25-я и 75-я перцентили. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий между средними значениями оценивали с использованием критерия Манна – Уитни. Корреляционные связи оценивали с помощью критериев Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с КА в сравнении со здоровыми людьми наблюдаются значительные изменения

в жирно-кислотном составе сыворотки крови (табл. 1). При изучении суммарного содержания МНЖК и ПНЖК было выявлено достоверное различие в процентном содержании МНЖК, суммарный процент этих кислот у пациентов с КА был статистически достоверно ($p < 0,01$) выше на 18,2%, чем в группе контроля. Концентрация пальмитолеиновой кислоты у пациентов с атеросклерозом была в 3,3 раза выше, чем в контрольной группе, а олеиновой – выше в 2,2 раза ($p < 0,01$). Снижение фракции ПНЖК в основной группе в среднем на 18,2% произошло за счет уменьшения содержания ω -6 арахидоновой кислоты в 1,36 раза ($p < 0,05$), также отмечена тенденция к снижению ω -3 α -линоленовой кислоты в 1,98 раза ($p = 0,058$).

Специалисты из Вашингтонского центра генетики, питания и здоровья предполагают, что коэффициент, характеризующий соотношение ω -6 ПНЖК / ω -3 ПНЖК, должен приближаться в идеале к 1. Высокое значение этого коэффициента приводит к развитию многих заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические, воспалительные, аутоиммунные и др.), в то время как увеличение доли ω -3 ПНЖК и, соответственно, уменьшение коэффициента ω -6 ПНЖК / ω -3 ПНЖК оказывает противоположный эффект. Например, при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний коэффициент ω -6 ПНЖК / ω -3 ПНЖК, равный

Таблица 1. Содержание жирных кислот у пациентов с коронарным атеросклерозом и в группе контроля

ЖК	Пациенты с КА, мг/дл Me (25%; 75%)	Контрольная группа, мг/дл Me (25%; 75%)
МНЖК		
пальмитолеиновая (С 16:1)	7,5 (5,22; 9,35)**	2,26 (1,65; 3,28)
олеиновая (С 18:1)	79,64 (54,59; 92,57)**	36,32 (29,72; 48,81)
Омега-3 ЖК		
α -линоленовая (С 18:3 (ω -3))	3,25 (2,66; 3,51)	6,42 (1,22; 8,29)
эйкозапентаеновая (С 20:5 (ω -3))	1,23 (0,77; 2,18)	1,41 (1,1; 1,82)
докозагексаеновая (С 22:6 (ω -3))	3,26 (1,94; 4,61)	3,48 (2,73; 6,57)
Омега-6 ЖК		
линолевая (С 18:2 (ω -6))	74,82 (56,55; 96,63)	63,65 (58,55; 91,16)
γ -линоленовая (С 18:3 (ω -6))	0,66 (0,41; 1,23)	0,77 (0,44; 1,06)
арахидоновая (С 20:4 (ω -6))	8,75 (6,09; 11,58)*	11,88 (8,73; 14,89)
Сумма МНЖК	48,7%**	30,5%
Сумма ПНЖК	51,3%**	69,5%
ω -6 ПНЖК / ω -3 ПНЖК	10,9/1*	6,75/1

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; КА – коронарный атеросклероз; ЖК – жирные кислоты; МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

4/1, ассоциировался с 70%-ным снижением общей смертности [10, 11]. В ходе нашего исследования в основной группе указанный коэффициент был значительно выше и составил 10,9/1, что не противоречит литературным данным, так как в эту группу были включены больные с ИБС, документированным коронарным атеросклерозом. При этом

и в контрольной группе данный коэффициент тоже был высоким, что может свидетельствовать о риске развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В сыворотке крови больных с КА наблюдается сложная картина корреляционных взаимосвязей между исследуемыми жирными кислотами (табл. 2).

Таблица 2. Корреляционные связи жирных кислот по Спирмену

	C 16:1	C 18:1	C 18:2	C 18:3 (ω-3)	C 18:3 (ω-6)	C 20:4	C 20:5
Пальмитолеиновая (C 16:1)	–	r=0,87**	r=0,53**	r=0,79**	r=0,65**		
Олеиновая (C 18:1)	r=0,87**	–	r=0,63**	r=0,80			
**	r=0,67**	r=0,37*	r=0,36*				
Линолевая (C 18:2 (ω-6))	r=0,53**	r=0,63**	–	r=0,81**	r=0,64**	r=0,86**	r=0,79**
α-линоленовая (C 18:3 (ω-3))	r=0,79**	r=0,80**	r=0,81**	–			r=0,67*
γ-линоленовая (C 18:3 (ω-6))	r=0,65**	r=0,67**	r=0,64**		–	r=0,62**	r=0,52**
Арахидоновая (C 20:4 (ω-6))		r=0,37*	r=0,86**		r=0,62**	–	r=0,91**
Эйкозапентаеновая (C 20:5 (ω-3))		r=0,36*	r=0,79**	r=0,67*	r=0,52**	r=0,91**	–
Докозагексаеновая (C 22:6 (ω-3))	r=0,41*	r=0,45*	r=0,75**	r=0,87**	r=0,52**	r=0,83**	r=0,92**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ЖК – жирные кислоты.

При изучении липидного спектра (табл. 3) у пациентов с КА, как и ожидалось, выявлено достоверное повышение уровня триглицеридов в 1,8 раза ($p < 0,05$) и снижение ЛПВП в 1,5 раза ($p < 0,01$). Аналогичные данные были получены нами при проведенных ранее исследованиях [12]. Уровень продуктов ПОЛ вырос в 1,3 раза.

Изучение связи маркеров липидного обмена с изучаемыми кислотами показало прямую связь уровня ТГ с большинством из представленных кислот: пальмитолеиновой, олеиновой, линолевой, γ-линоленовой (ω-6), докозагексаеновой (ω-3) и эйкозапентаеновой кислотами (0,507; 0,661; 0,448; 0,500; $p < 0,01$; 0,441; 0,369; $p < 0,05$). Для линолевой, α-линоленовой, пальмитолеиновой и олеиновой кислот выявлена связь с ХС (0,387; 0,609; $p < 0,05$; 0,504; 0,449; $p < 0,01$).

Среди изученных маркеров воспаления в группе больных с КА повышенными оказались СРБ ($p < 0,05$), ИЛ-6 и ИЛ-8 ($p < 0,01$) в 10,6; 3,1 и 3,84 раза соответственно (табл. 4).

При исследовании взаимосвязей между уровнем отдельных жирных кислот с маркерами воспаления

нами установлена тесная отрицательная корреляционная связь между пальмитолеиновой и олеиновой кислотами – с ФНО-α (-0,444; -0,486; $p < 0,05$); пальмитолеиновой и γ-линоленовой – с СРБ (-0,396; -0,385; $p < 0,05$); докозагексаеновой с ИЛ-6 (-0,361; $p < 0,05$).

Выявлена связь уровня пальмитолеиновой и олеиновой кислот с наличием КА.

Заключение

Таким образом, при КА наблюдаются выраженные изменения в жирно-кислотном составе, которые сопровождаются изменениями показателей липидного спектра и маркеров воспаления.

Было установлено, что в сыворотке крови пациентов с КА значительно выше содержание МНЖК. Выражается это в статистически достоверном повышении уровней пальмитолеиновой и олеиновой кислот. Также было выявлено, что изменение баланса жирных кислот выражается в статистически значимом снижении ННЖК за счет омега-6 ПНЖК – арахидоновой кислоты.

Таблица 3. Липидный спектр у пациентов с коронарным атеросклерозом и в группе контроля

Показатели	Пациенты с КА, Ме (25%; 75%)	Контрольная группа, Ме (25%; 75%)
ХС (мг/дл)	205,05 (170,83; 228,88)	181,5 (148,5; 208,0)
ТГ (мг/дл)	145,8 (121,73; 202,33)*	82,35 (73,38; 96,1)
ХС-ЛПВП (мг/дл)	33,5 (27,5; 39,25)*	49,5 (41,25; 52,25)
ХС-ЛПНП (мг/дл)	127,47 (103,2; 145,01)	110,2 (78,95; 136,25)
Уровень продуктов ПОЛ в ЛПНП после 30 минут окисления	21,63 (13,17; 27,04)**	16,9 (13,2; 21,6)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; КА – коронарный атеросклероз; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ПОЛ – перекисное окисление липидов.

Таблица 4. Маркеры воспаления у пациентов с коронарным атеросклерозом и в группе контроля

Показатели	Пациенты с КА, Ме (25%; 75%)	Контрольная группа, Ме (25%; 75%)
СРБ, мкг/мл	14,34 (2,26; 19,4)**	1,35 (0,42; 4,23)
ФНО- α , пг/мл	2,58 (1,53; 5,0)	2,53 (0,3; 3,36)
ИЛ-1 β , пг/мл	1,3 (0,5; 1,93)	1,35 (0,84; 1,77)
ИЛ-6, пг/мл	7,93 (2,35; 29,01)**	2,55 (2,16; 4,72)
ИЛ-8, пг/мл	7,65 (1,98; 16,95)**	1,99 (1,66; 2,79)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$ по сравнению с контрольной группой; КА – коронарный атеросклероз; СРБ – с-реактивный белок; ФНО- α – фактор некроза опухоли – α ; ИЛ – интерлейкин(ы).

Повышенный коэффициент ω -6 ПНЖК/ ω -3 ПНЖК свидетельствует о наличии атеросклероза и ИБС.

Корреляционный анализ показал положительные связи отдельных ЖК с уровнями в крови общего ХС ($r > 0,4$; $p < 0,01$) и ТГ ($r > 0,5$; $p < 0,01$), а также отрицательные связи с уровнями ФНО- α ($r < -0,4$; $p < 0,05$), СРБ ($r < -0,385$; $p < 0,05$), ИЛ-6 ($r = -0,361$; $p < 0,05$).

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Martsevich SY. *The treatment of lipid disorders in patients with ischemic heart disease. Doctor; 2005; 4: 42-45. Russian (Марцевич СЮ. Лечение нарушений липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца. Лечащий врач; 2005; 4: 42-45).*
2. Salakbova LR, Nikitina EV, Garusov AV. *Rapid determination of fatty acids in blood by capillary gas chromatography. Vestn. 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. Вестн. Казанского технологического университета; 2007; 3-4: 27-32).*
3. Pristrom MS, Artusbik VV, Semenenkov II. *Changing the fatty acid composition of blood serum as one of the pathogenesis of senile calcined aortic stenosis. Medicine: scientific-practical journal therapeutic; 2013; 3 (31): 44-49. Russian (Пристром МС, Артюшик ВВ, Семенов ИИ. Изменение жирнокислотного состава сыворотки крови как одно из звеньев патогенеза сенильного кальцинированного аортального стеноза. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал; 2013; 3 (31): 44-49).*
4. Shalnova SA, Deev AD, Karpov YuA. *Arterial hypertension and ischemic heart disease in real practice cardiologist. Cardiovascular therapy and prevention; 2009; 5: 73-80. Russian (Шальнова СА, Деев АД, Карпов ЮА. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика; 2009; 5: 73-80).*
5. Osi penko AN, Akulich NI, Klishevich FN. *Fatty acids the blood and their relationship with atherosclerosis. Taurida medical biological Herald; 2012; 15 (3): 197-199. Russian (Осипенко АН, Акулич НВ, Клишевич ФН. Жирные кислоты крови и их взаимосвязи при атеросклерозе. Таврический медико-биологический вестник; 2012; 15 (3): 197-199).*
6. Karpov YuA. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids: application today and prospects for the use in clinical practice. Atmosphere. News of cardiology; 2014; 2: 43-50. Russian (Карпов ЮА. Омега-3 ПНЖК: применение сегодня и перспективы использования в клинической практике. Атмосфера. Новости кардиологии; 2014; 2: 43-50).*
7. Yamagishi K, Hediton JA, Folsom AR. *Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Am J Cardiol. — 2008. — Vol. 156. — No 5. — P. 965-974.*
8. Kazumasa Ya, Aaron RF, Lyn MS. *Plasma fatty acid composition and incident ischemic stroke in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. J Cerebrovasc Dis; 2013; 36 (1): 38-46.*
9. Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Sechi LA. *Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. J Nutr Metab Cardiovasc Dis; 2017; 27(3): 191-200.*
10. Simopoulos AP. *The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. J Exp Biol Med (Maywood); 2008; 233(6): 674-688.*
11. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunisbima T, Sato A, Nozato T, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Terashima M, Michishita I. *Effects of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratios on coronary atherosclerosis in statin-treated patients with coronary artery disease. J Cardiol; 2013, 111 (1): 6-11.*
12. Polonskaya JaV, Kashtanova EV, Murashev IS, Kurguzov AV, Volkov AM, Kamenskaya OV, Cherniavsky AM, Regina YuI. *The relationship of the main indicators of calcium and lipid exchange with atherosclerosis of the coronary arteries. JAD; 2015; 1(18): 24-29. Russian (Полонская ЯВ, Кашианова ЕВ, Мурашев ИС, Кургузов АВ, Волков АМ, Каменская ОВ, Чернявский АМ, Рагино ЮИ. Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий. АиД; 2015; 1(18): 24-29).*