

Л. Б. Гайковая, Г. А. Кухарчик, А. Т. Бурбелло, Т. В. Вавилова

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И. И. Мечникова Росздрава

Введение. В настоящее время не вызывает сомнения, что воспаление, апоптоз, окислительный стресс и нарушение свертывания крови являются важными звеньями патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ). Механизм действия препаратов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), в основном обусловлен их влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты (АК) по конкурентному типу на циклооксигеназо-липоксигеназном уровне с возможной модификацией спектра простагландинов и лейкотриенов [1]. Существует много работ, посвященных клиническому применению омега-3 ПНЖК, в которых их действие оценивают по конечным точкам — показателям выживаемости, смертности от ИБС, числу случаев повторного ИМ [2]. Из лабораторных методов в литературе имеются работы по определению гиполипидемического, противовоспалительного и антиагрегантного эффектов омега-3 ПНЖК [3, 4]. Работ, посвященных лабораторной оценке эффективности многофакторного действия омега-3 ПНЖК, а также безопасности их применения при сочетанной терапии у кардиологических больных практически нет.

Принимая во внимание участие различных патофизиологических процессов при сердечно-сосудистой патологии, лечение и вторичная профилактика ИМ должны быть направлены на устранение электрической нестабильности сердца, ишемии, повышенной свертываемости крови, предупреждение ремоделирования. Для этих целей применяют комбинированную терапию: бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антиагреганты, статины. Мембраны клеток являются составной частью кардиомиоцитов и клеток проводящей системы сердца. Было установлено, что электрическую нестабильность сердца, вызванную ишемией, можно уменьшить путем встраивания длинноцепочечных омега-3 ПНЖК в мембраны клеток миокарда. В исследовании GISSI-Prevenzione было показано [5], что применение высокоочищенных омега-3 ПНЖК в составе фармакотерапии больных, перенесших ИМ, обеспечивает достоверное снижение относительного риска общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертности. Омега-3 ПНЖК были включены в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных ОИМ с подъемом сегмента ST [6], предотвращению внезапной сердечной смерти [7], лечению больных стабильной стенокардией [8], а также в рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца по вторичной профилактике сосудистых осложнений атеросклероза [9]. В настоящее время возникает проблема по оценке действия омега-3 ПНЖК при сочетанном применении с другими препаратами стандартной терапии ИБС — антикоагулянтами и антиагрегантами, антиоксидантами, статинами, препаратами, улучшающими энергетические процессы.

Одновременно с появлением новых данных о патогенезе ИБС появилась необходимость в создании и развитии в практике новых направлений в лабораторной медицине. Мощным импульсом для создания новых лабораторных технологий явилась разработка диагностических тестов с использованием моноклональных антител. С помощью современных технологий, лаборатории определяют широкий набор гематологических, биохимических, иммунологических и коагулологических показателей на высокотехнологичном оборудовании.

Эффекты омега-3 ПНЖК и препаратов стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, применяемых одновременно — множественны, с взаимным пересечением зон их терапевтической ответственности, с проявлением синергизма или антагонизма фармакологического действия. Следовательно, возникает необходимость определить лабораторные тесты, позволяющие оценить эффективность и безопасность применения такой комбинации у кардиологических больных.

Цель работы: обосновать выбор современных лабораторных методов исследования и сроки их проведения для оценки эффективности применения омега-3 ПНЖК с учетом их многофакторного действия при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В задачи исследования входило: определить значимость лабораторных методов для оценки противовоспалительного, антитромботического, антиоксидантного и мембраностабилизирующего действий омега-3 ПНЖК при сердечно-сосудистых заболеваниях и установить оптимальные сроки лабораторного обследования кардиологических больных.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены больные с установленным диагнозом ИБС с дисфункцией миокарда I и II функционального класса по NYHA (61 человек) и с впервые возникшим ИМ (143 человека). Диагноз ИМ был подтвержден клиническими, инструментальными (ЭКГ, ЭХОКГ) и лабораторными методами (МВ фракция креатинфосфокиназы — КФК-МВ, тропонин Т, миоглобин). Достоверным биохимическим критерием ИМ считалось увеличение КФК-МВ в 2 и более раз (25 ед.), миоглобина в 2–2,5 раза (30 ед.), тропонина Т до 2 и более раз. Возраст больных колебался от 16 до 70 лет.

Все пациенты методом случайной выборки были разделены на 2 группы — контрольную (81 больной), получавшую традиционную терапию (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиагреганты, статины), и основную (123 пациента), получавшую в дополнение к традиционной терапии омега-3 ПНЖК: Полиен, содержащий не менее 25% эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК), в дозе 3 г в сутки в течение двух месяцев или Омакор®, содержащий 46% ЭПК, 38% ДГК и 4 мг α -токоферола, в дозе 1 г в сутки в течение одного месяца. Повторные курсы терапии проводили через 6 месяцев (основная группа). Кроме того, в исследование была включена группа здоровых лиц (10 человек).

С целью выявления методов, наиболее адекватно отражающих виды фармакологического действия и эффекты омега-3 ПНЖК, и для определения сроков обследования, пациентам были проведены иммунологические, биохимические и коагулологические исследования.

Провоспалительные цитокины (IL-6, TNF- α) определяли с помощью иммуноферментного анализа; маркер апоптоза (CD95) — методом непрямой иммунофлуоресценции; окислительно-восстановительное равновесие оценивали по состоянию неферментных систем — тиолдисульфидной (SH- и SS-группы) [10] и аскорбатной [11], перекисному окислению липидов (ПОЛ) и по концентрации малонового диальдегида (МДА) [12]. Функциональную активность тромбоцитов определяли с помощью стандартной АДФ-индуцированной агрегатометрии.

Концентрацию цитокинов в крови у пациентов с ИМ определяли с использованием иммуноферментных тест-систем («ProCon IL-6» и «ProCon — TNF α », Россия) на иммуноферментном анализаторе открытого типа «Sanofi Diagnostic Pauster» (Франция) в 1-е сутки ИМ, через 2 недели, 2, 6 и 12 месяцев. Содержание CD95+лимфоцитов в крови оценивали с использованием моноклональных антител в люминесцентном микроскопе в те же сроки, кроме 1-х суток. Окислительно-восстановительное равновесие оценивали с применением биохимических методов — дважды (исходно и через 2 недели). Для оценки антиагрегантного действия проводили исследования функции тромбоцитов крови. АДФ-индуцированную агрегацию исследовали классическим фотооптическим методом Born'a в динамике до начала приема препаратов и через 1 месяц.

Статистическая обработка материала проводилась с применением стандартных пакетов программ (Statistica 6,0 Excel MS XP).

Результаты исследования. В работе представлены результаты лабораторных тестов, по которым оценка многофакторного действия омега-3 ПНЖК является наиболее эффективной.

При анализе концентраций интерлейкинов TNF- α и IL-6 у пациентов с ИБС установлено повышение этих показателей по сравнению со здоровыми. У больных ИМ в контрольной группе содержание IL-6 колебалось от 88,4 пкг/мл до 102 пкг/мл, тогда как в норме оно обычно не превышает 5 пкг/мл [13]. Уровень TNF- α , по нашим данным, составил от 195 до 201 пкг/мл, и у здоровых лиц — не превышает 50 пкг/мл. При оценке действия омега-3 ПНЖК в течение года нами было выявлено, что у пациентов с ИБС, получавших омега-3 ПНЖК, достоверное снижение IL-6 наблюдалось уже на 6-й месяц, тогда как у пациентов контрольной группы этот показатель имел тенденцию к снижению только к концу года (табл. 1).

Таблица 1. Концентрация IL-6 (пкг/мл) в крови у пациентов основной и контрольной групп с ИМ в течение года (M $\pm$ m)

Группы	Сроки обследования				
	1–3 день	2 недели	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
КГ	102,0 $\pm$ 10,1	131,5 $\pm$ 13,9	131,1 $\pm$ 18,6	104,2 $\pm$ 12,5	80,3 $\pm$ 12,5
ОГ	105,2 $\pm$ 15,4	119,0 $\pm$ 12,5	137,1 $\pm$ 11,8	75,4 $\pm$ 9,1*	61,8 $\pm$ 8,4*

* — достоверные изменения при $p < 0,05$ при сравнении с данными на 1–3 сутки ИМ.

Содержание TNF- α у пациентов контрольной группы повышалось ко 2-й неделе и особенно к 2 месяцам и только к концу года незначительно снижалось. В группе пациентов, получавших омега-3 ПНЖК, отмечено снижение концентрации TNF- α уже ко 2-й неделе и особенно к концу года (табл. 2).

Таблица 2. Концентрация TNF- α (пкг/мл) в крови у пациентов основной и контрольной групп с ИМ в течение года (M $\pm$ m)

Группы	Сроки обследования				
	1–3 день	2 недели	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
КГ	201,2 $\pm$ 49,3	217,9 $\pm$ 54,6	332,5 $\pm$ 45,0*	203,0 $\pm$ 41,9	190,0 $\pm$ 53,7
ОГ	195,6 $\pm$ 30,2	178,2 $\pm$ 61,1**	156,1 $\pm$ 35,9**/**	148,0 $\pm$ 48,8**/**	113,0 $\pm$ 32,9**/**

* — достоверные изменения при $p < 0,05$ при сравнении с данными на 1–3 сутки ИМ,

** — достоверные изменения при $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Таким образом, нами установлено, что противовоспалительное действие омега-3 ПНЖК можно оценивать по изменению концентрации IL-6 и TNF- α в разные сроки: на 2-й неделе терапии по изменению концентрации TNF- α — ранний маркер, и через 6 месяцев после начала терапии по изменению содержания IL-6 — поздний маркер.

По результатам динамического исследования экспрессии CD95 на лимфоцитах в крови у пациентов с ИМ, которые получали различную лекарственную терапию, в группе пациентов, получавших омега-3 ПНЖК, отмечалось отсутствие изменений показателей данного критерия в течение времени наблюдения. В группе сравнения через 2 месяца значение данного показателя было достоверно выше, чем в основной группе. В сроки 6 и 12 месяцев после ИМ различий между сравниваемыми группами и при сравнении с данными на 2-й неделе после ИМ не регистрировалось (табл. 3).

Таблица 3. Количество CD95+лимфоцитов (%) в крови у пациентов основной и контрольной групп с ИМ в течение года (M±m)

Группы	Сроки обследования			
	2 недели	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
КТ	17,4 ± 6,2	25,3 ± 4,1*	15,5 ± 3,1	17,0 ± 3,5
ОГ	17,3 ± 4,1	15,0 ± 5,4	17,5 ± 3,6	20,8 ± 4,1

* — достоверные изменения при $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Таким образом, омега-3 ПНЖК оказывали ингибирующее действие на экспрессию CD95 на лимфоцитах, которое проявлялось только в первые 2 месяца терапии.

АДФ-индуцированная агрегация изучалась с использованием различных доз агониста для сравнительной оценки чувствительности тромбоцитов больных с ИМ к различным дозам индуктора и выявление доз АДФ, которые наиболее достоверно отражают состояние клетки у разных групп пациентов. При анализе агрегатограмм на дозе индуктора АДФ 10 мкМ было выявлено снижение степени агрегации тромбоцитов. На фоне приема омега-3 ПНЖК у пациентов степень агрегации тромбоцитов снижалась с $61,5 \pm 8,4\%$ до $47,5 \pm 6,1\%$. Снижение дозы индуктора вдвое (5 мкМ) вело к уменьшению степени агрегационного ответа в группах до и после приема препарата ($50,1 \pm 7,7\%$ и $39,9 \pm 9,5\%$ соответственно). Дальнейшее двукратное снижение дозы индуктора (2,5 мкМ) не выявляло различий между подгруппами ($36,5 \pm 10,6\%$ и $34,9 \pm 9,5\%$, соответственно).

Таким образом, после приема омега-3 ПНЖК в составе базисной терапии в течение 1 месяца у пациентов наблюдалось эффективное, но безопасное снижение агрегационной способности тромбоцитов при исследовании доз АДФ-индуктора 10 и 5 мкМ.

У больных ИБС, по сравнению со здоровыми, до начала терапии выявлено снижение SH-групп на 42% и повышение SS-групп на 5,5% в общей фракции. Такая же тенденция наблюдалась и в небелковой фракции, но менее выраженная. Коэффициент SH/SS снижался как в общей, так и небелковой фракции, соответственно на 59% и 60%.

При традиционной терапии содержание восстановленных форм в общей фракции возрастало, в то время как в небелковой фракции снижалось. Соответственно, количество окисленных групп в небелковой фракции снижалось, а в общей возрастало. Соотношение восстановленных и окисленных форм имело тенденцию к возрастанию. Учитывая, что существуют данные о том, что ПНЖК при поступлении в организм могут индуцировать ПОЛ, омега-3 ПНЖК назначали в сочетании с антиоксидантами (аевитом и аскорбиновой кислотой). Терапия с добавлением омега-3 ПНЖК и антиоксидантов приводила к повышению содержания SH-групп как в общей фракции, так, в отличие от традиционной терапии, и в небелковой фракции. При этом прирост SH-групп в общей фракции был более выраженным, чем в контроле (7,4% и 5,1%, соответственно). Лечение омега-3 ПНЖК с антиоксидантами повышало количество дисульфидных групп,

причем более выражено в небелковой фракции — на 11,8%. При оценке коэффициента SH/SS выявлено достоверное повышение его в общей фракции и тенденция к повышению в небелковой фракции.

Состояние аскорбатной системы оценивали по содержанию восстановленных форм, окисленных форм, суммарного количества аскорбиновой кислоты и коэффициента, отражающего соотношение восстановленных и окисленных форм. У больных ИБС по сравнению со здоровыми выявили снижение содержания восстановленных форм на 63%, суммарного количества аскорбиновой кислоты на 30% и снижение коэффициента соотношения восстановленных и окисленных форм на 42%. Однако, на фоне терапии препаратом омега-3 ПНЖК существенных изменений в аскорбатной системе не выявлено. Содержание восстановленных, окисленных и суммарных форм аскорбиновой кислоты на фоне лечения в обеих группах, как и до начала терапии, было снижено.

При определении концентрации МДА у всех пациентов до лечения выявлено повышение содержания МДА в крови на 17,7%. При терапии, как традиционными средствами, так и омега-3 ПНЖК, содержание МДА практически не изменялось.

Обсуждение. Согласно современным представлениям о патогенезе ИБС, одним из механизмов, участвующих в их развитии, являются процессы воспаления, нарушение реакций иммунного ответа и апоптоза. По данным ряда авторов [14], при сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдается гиперпродукция цитокинов и различные иммунологические нарушения. Развитие постинфарктной воспалительной реакции обусловлено факторами воспаления (в частности, провоспалительными цитокинами — IL-1, TNF- α), действием протеолитических ферментов — металлопротеиназ, расщепляющих молекулы внеклеточного матрикса, что приводит к его дегенерации [15].

Исходя из данных литературы [16], мы выбрали маркеры воспаления IL-6 и TNF- α , каждый из которых показывает процесс воспаления в динамике. Поскольку TNF- α изменяется в начале процесса воспаления, а IL-6 — характеризует хроническое воспаление, то для оценки воспаления при ИБС нами использовались оба цитокина.

По результатам наших исследований у пациентов, получавших омега-3 ПНЖК, концентрация TNF- α и IL-6 в крови была значительно ниже по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию, что свидетельствует о противовоспалительном действии препаратов омега-3 ПНЖК [17, 18]. Нами установлено, что снижение TNF- α можно оценивать на 2-й неделе, а IL-6 — только через 6 месяцев.

Апоптоз — запрограммированная гибель клетки — начинается с изменения мембраны клетки, что является основным отличием апоптоза от некроза. Клетка воспринимает сигналы с помощью рецепторного аппарата в результате контакта сигнальных молекул с наружной частью белка рецептора, причем, последний претерпевает структурные изменения. Структурная перестройка захватывает внутриклеточную часть молекулы рецептора. Изменения активности рецепторной молекулы приводит к активации фермента и запуску апоптоза. Основными рецепторами, воспринимающими сигнал к апоптозу клетки, являются рецепторы к TNF и CD95. Учитывая, что омега-3 ПНЖК влияют на текучесть мембраны клеток, мы сделали вывод о возможности оценки мембраностабилизирующего действия омега-3 ПНЖК по количеству экспрессированных рецепторов CD95 на поверхности лимфоцитов. По нашим данным, при ишемии миокарда было выявлено повышение количества лимфоцитов с экспрессированными на их поверхности рецепторами CD95, которые являются признаками готовности клетки к апоптозу.

По результатам нашего исследования в группе больных, принимавших омега-3 ПНЖК, наблюдалась тенденция к снижению степени экспрессии CD95 на Т-лимфоцитах через 2 месяца после ИМ, в то время как в другой группе этот показатель уве-

личивался. Разница между пациентами, принимавшими и не принимавшими омега-3 ПНЖК, была достоверна. В дальнейшем, в обеих группах наблюдалась тенденция к повышению степени экспрессии CD95 на Т-лимфоцитах. Представляется, что высокая степень готовности Т-лимфоцитов к апоптозу, характеризуемая экспрессией CD95 в ранние сроки (2 недели) ИМ вполне объяснима, так как идут активные процессы воспаления, как в миокарде, так и в области атеросклеротической бляшки. На фоне приема омега-3 ПНЖК снижается количество CD95+ лимфоцитов, что расценивается нами как мембраностабилизирующий эффект действия омега-3 ПНЖК. Оценка эффективности мембраностабилизирующего эффекта, по нашим данным, может быть проведена через 2 месяца, так как только через 2 месяца после начала лечения разница между опытной и контрольной группами по количеству CD95+ лимфоцитов была достоверной. По нашему мнению, по механизму действия омега-3 ПНЖК с мембраностабилизирующим действием коррелирует антиаритмический эффект, так как электрическая стабильность кардиомиоцитов напрямую связана с проницаемостью мембран и потоком ионов. Исходя из этого о проявлении антиаритмического действия омега-3 ПНЖК, вероятно, можно судить в эти же сроки. Данное предположение об антиаритмической эффективности омега-3 ПНЖК подтверждаются показателями ЭКГ и данными литературы [19].

Исследование антиагрегантной активности тромбоцитов, по нашему мнению, необходимо проводить не ранее, чем через 15 дней от начала приема омега-3 ПНЖК и не позже, чем через 1 месяц. Срок 15 суток мы указываем, исходя из продолжительности жизни тромбоцита у здоровых людей в 9–10 дней.

Оценка антиоксидантного действия омега-3 ПНЖК проводилась по изменению окислительно-восстановительного равновесия тиолдисульфидной системы. По нашим данным, при ИБС происходит повышение SH-групп до 9,6 мкмоль/мл в общей фракции и 1,4 мкмоль/мл в небелковой фракции, и увеличение коэффициента SH/SS более чем в 3 раза. Результаты нашего исследования показали, что изменения соотношения восстановленных и окисленных форм при назначении омега-3 ПНЖК наблюдались в тиолдисульфидной системе, а не в аскорбатной и не ранее, чем через 2 недели. Особая роль тиоловых соединений обусловлена высокой и избирательной способностью сульфгидрильных (SH-) групп легко вступать в разнообразные химические превращения. Все основные биологические функции связаны с тиосодержащими белками, которые принимают участие в процессах обмена веществ, регуляции проницаемости клеточных мембран, мышечного сокращения, клеточного деления и роста, функционирования различных рецепторов и других проявлений основных свойств и особенностей живых систем [20]. Изменения тиолдисульфидной системы носят волнообразный характер и зависят от дозы и времени воздействия стрессорного фактора. По данным литературы [21], наиболее значимыми для оценки соотношения тиолдисульфидных форм в эксперименте были сроки (когда стрессорное воздействие задавалось самими экспериментаторами) 10, 20 и 30 дней или 7 и 30 дней. Выбранные нами сроки оценки антиоксидантного действия омега-3 ПНЖК, обусловлены не только изменением тиолдисульфидного равновесия, но и временем метаболизма омега-3 ПНЖК в организме.

На основании выполненного исследования можно сделать выводы о необходимости лабораторной оценки многофакторного действия омега-3 ПНЖК, их эффективности и безопасности с указанием оптимальных сроков обследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что у пациентов с ИМ, получающих омега-3 ПНЖК, для оценки противовоспалительного действия необходимо через 2 недели определять концентрацию TNF- α и через 6 месяцев — IL-6, а мембраностабилизирующего —

через 2 месяца определять содержание CD95+ лимфоцитов в крови. Антитромботическое действие омега-3 ПНЖК рекомендуется оценивать через 1 месяц по степени АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов крови; а антиоксидантное действие — по концентрации SH- и SS-групп тиолдисульфидной системы на 2-й неделе после начала терапии препаратами омега-3 ПНЖК.

Таким образом, лабораторная оценка эффективности и безопасности терапии омега-3 ПНЖК важна для практической кардиологии и оценки их множественных эффектов. Эти исследования необходимо проводить в определенные сроки с использованием оптимального набора лабораторных тестов.

Литература

1. Бурбелло А. Т. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Фармакология. Клиническое применение. СПб: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2005. 304 с.
2. Перепеч Н. Б. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот — дополнительная возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца // Сердце. 2007, том 6. № 2(34). С. 64–68.
3. Кухарчук В. В., Сумароков А. Б., Каминный А. И., Бурячковская Л. И., Учитель И. А., Широкова Т. Е., Мазур Н. А. Клеточные и биохимические предпосылки применения омега-3 ПНЖК для профилактики и лечения ИБС // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 4. С. 290.
4. Перова Н. В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005, 4(4), С. 112–118.
5. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial // Lancet. 1999; 354: 447–455.
6. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2008. 29, 2909–2945.
7. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического общества (под ред. проф. Н. А. Мазур). М., 2003. 148 с.
8. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // Eur Heart J 2006; 27: 1341–1381.
9. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Europace. 2006. 8(9): 746–837.
10. Соколовский В. В., Белозерова Л. А., Огурцова Р. Е. Количественное определение тканевых дисульфидных групп обратным амперометрическим титрованием // Вопросы мед. химии. 1977. Т. 23. № 5. С. 709–712.
11. Beytler E. Red cell metabolism // A material of biochemical methods. 1975. № 8. P. 122.
12. Андреева Л. Н., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекиси липидов в тесте с тиобарбитуратовой кислотой // Лабораторное дело. 1988. № 11. С. 27.
13. Kanda T., Inoue M., Kotajima N. Et al. Circulating interleukine-6 and interleukine-6 receptors in patients with and recent myocardial infarction // Cardiology. 2000. Vol. 93. P. 191–196.

14. Богова О. Т., Чукаева И. И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // Российский кардиологический журнал. 2003. № 4. С. 95–98.
15. Бойцов С. А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2005. Т. 6. № 2. С. 78–83.
16. Мазуров В. И., Столов С. В., Линецкая Н. Э. Изменение продукции некоторых провоспалительных цитокинов у больных различными вариантами ИБС // Медицинская иммунология. 1999. Т. 1. № 5. С. 53–59.
17. Бурбелло А. Т., Гайковая Л. Б. Омега-3 ПНЖК. 15-летний опыт клинического применения при различных патологических состояниях // Клиническая фармакология и терапия. 2009. № 6. С. 135–137.
18. Гайковая Л. Б. Комплексная лабораторная оценка действия омега-3 ПНЖК у больных инфарктом миокарда // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11. № 4–5. С. 467.
19. Антонченко И. В., Татарский Б. А., Родионов В. А., Баталов Р. Е., Савенкова Г. М., Борисова Е. В., Бисерова И. Н., Попов С. В. Использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. 2009. № 53. С. 5–11.
20. Соколовский В. В. Тиолдисульфидная система в реакции организма на факторы окружающей среды. СПб.: Наука, 2008. 112 с.
21. Соколовский В. В., Гончарова Л. Л., Киселева Н. Н., Макарова И. Н., Родионова Л. П. Антиоксидантная система организма при шумовом стрессе // Вопросы мед. химии. 1987. Т. 33. № 6. С. 111–113.

Статья поступила в редакцию 15 июня 2010 г.