

УДК 616.1+612.397.23+612.123+612.111.6+612.111.19+616-008.9+612.015

А.Н. ОСИПЕНКО

К ВОПРОСУ ОБ УЧАСТИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

В обзоре проведен анализ сведений о роли отдельных жирных кислот в атерогенезе. Приводятся результаты экспериментальных исследований в этой области.

Введение

Изучению механизмов атеросклероза посвящены многочисленные публикации [1-14]. Для углубления представлений об атерогенезе используются различные методологические подходы, что позволило достичь значительного успеха в понимании стадий и механизмов этого процесса. Вместе с тем до настоящего времени существует много вопросов, касающихся различных этапов формирования атеросклероза, а противоречивость теорий требует дальнейшего исследования наиболее вероятных участников этого процесса [1-5, 8, 9, 11-18].

1. Роль баланса между мононенасыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами в атерогенезе

Нарушение баланса жирных кислот (ЖК) было обнаружено при анализе эфиров холестерина (ЭХС), извлеченных из плазмы крови животных, испытывающих дефицит эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Было установлено увеличение относительного уровня триеновой дигомо- γ -линоленовой кислоты, уменьшение уровня линолевой кислоты и увеличение мононенасыщенных пальмитолеиновой и олеиновой ЖК. При этом не отмечалось изменений в содержании насыщенных пальмитиновой и стеариновой кислот [12]. Для объяснения этого явления выдвинуто предположение о том, что в основе изменения баланса жирных кислот при дефиците ПНЖК лежит увеличенный синтез мононенасыщенных ω -9 жирных кислот и ω -9 триеновой дигомо- γ -линоленовой кислоты. Было показано, что синтез клетками эндогенных ω -9 мононенасыщенных жирных кислот и дигомо- γ -линоленовой ЖК при внутриклеточном дефиците эссенциальных ω -3 и ω -6 жирных кислот является процессом адаптации, позволяющим клеткам существовать при невозможности активного поглощения клетками эссенциальных ПНЖК [9, 15, 18].

В основе этого процесса лежит активация ферментов десатураз. Так, на клеточных культурах было показано непосредственное влияние ПНЖК на активность этих клеточных ферментов. При этом дигомо- γ -линолевая кислота является специфической полиненасыщенной кислотой, уровень которой возрастает у животных при дефиците эссенциальных ПНЖК. При достаточном количестве ω -3 и ω -6 жирных кислот в рационе синтез ω -9 дигомо- γ -линоленовой ЖК оказывается конкурентно ингибированным [9, 12, 15, 17, 18].

При анализе плазмы крови больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и атеросклерозом установлены схожие изменения в балансе жирных кислот, выделенных из фракции эфиров холестерина плазмы крови. Эти изменения также сопровождались увеличением относительного уровня триеновой дигомо- γ -линоленовой и мононенасыщенных пальмитолеиновой и олеиновой кислот, уменьшением уровня линолевой ЖК. Увеличение относительного уровня насыщенных жирных кислот ЭХС (пальмитиновая и стеариновая), в отличие от их мононенасыщенных форм (оле-

иновая и пальмитолеиновая кислоты), как и при дефиците ПНЖК, не наблюдалось [12].

Возник вопрос, является ли накопление дигомо- γ -линоленовой кислоты у пациентов с атеросклерозом следствием существующего у них дефицита эссенциальных ПНЖК. Кроме того, было показано, что при фатальном инфаркте миокарда отмечается еще более высокий относительный уровень олеиновой ЖК, низкий уровень линолевой кислоты и пониженный относительный уровень арахидоновой ЖК в ЭХС плазмы крови. Была установлена отрицательная корреляция между мононенасыщенными кислотами и линолевой кислотой в составе ЭХС. Этот динамический баланс между эссенциальной ПНЖК и мононенасыщенными кислотами при атеросклерозе, по мнению некоторых авторов, является следствием различного влияния этих соединений на клеточные десатуразы [12].

В некоторых исследованиях отмечалось, что у животных увеличение в диете количества олеиновой кислоты ускоряет появление признаков дефицита эссенциальных ПНЖК и вызывает увеличение уровня холестерина плазмы крови. Кроме того, мононенасыщенные жирные кислоты могут препятствовать нормальному метаболизму линолевой и линоленовой кислот, в основном не путем влияния на процессы десатурации, а замещая их в sn-2 положении фосфолипидов [12]. Следует отметить, что, по нашим данным, даже очень высокое относительное содержание олеиновой кислоты в липидах плазмы крови не приводит к достоверному увеличению этой кислоты в эритроцитарных фосфолипидах [6].

Тем не менее, оказалось трудным признать, что изменения в составе жирных кислот эфиров холестерина возникают в связи с низким алиментарным поступлением ПНЖК, так как они выявлялись у различных пациентов вне зависимости от того, на какой диете они находились [12]. Кроме того, некоторые гипополипидемические препараты (производные фиброевой кислоты) значительно увеличивают активность 9-десатуразы [15].

В целом по результатам ряда исследований высказаны аргументы в пользу того, что существует множество факторов, способных вызвать в животном организме увеличение скорости образования олеиновой ЖК из стеариновой и пальмитолеиновой из пальмитиновой путем стимулирования десатуразной активности. В числе таких факторов названы переедание, углеводная диета, инсулин, но не белки или насыщенные жиры [9, 12, 15, 18].

Было показано, что потребность животных в эссенциальных ПНЖК может изменяться в зависимости от числа потребляемых калорий, количества потребляемых углеводов и белков, а так же от уровня андрогенов, инсулина и холестерина. Сообщалось, что потребность в ПНЖК может зависеть от наличия стрессов, высокого содержания в рационе кальция, низкого содержания цинка и магния [12].

2. Роль насыщенных жирных кислот липопротеидов плазмы крови в атерогенезе

Тем не менее, ни одно из вышеупомянутых исследований не объясняет установленный в некоторых работах [3, 6] факт увеличения уровня насыщенных жирных кислот (НЖК) общих липидов плазмы крови у пациентов с ИБС и атеросклерозом.

Кроме того, другие авторы отмечали значительное увеличение риска развития атеросклеротических осложнений у лиц, в основном употребляющих с пищей НЖК. Так, в некоторых литературных источниках содержится информация о том, что добавление в пищу 1 г. пальмитиновой кислоты способствует большему повышению в крови уровня холестерина, чем добавление 2 г. ненасыщенных жирных кислот – его снижению [9, 10].

Для объяснения проатерогенного влияния НЖК некоторыми учеными высказана мысль, что насыщенные жиры хотя и не обладают свойством напрямую снижать относительный уровень эссенциальных ПНЖК крови, но могут влиять на потребность организма в ПНЖК, повышая общую калорийность пищи [12].

Кроме того, были опубликованы и еще более отличные точки зрения. Так, высказывалось мнение [10], согласно которому высокой способностью понижать уровень липидов в плазме крови обладает именно олеиновая ЖК, менее активна в этом плане линолевая и еще меньшей активностью обладает линоленовая ПНЖК. Следовательно, триглицериды, содержащие линолевые и особенно линоленовые ЖК, гидролизуются с меньшей скоростью, а значит, липопротеиды более длительно циркулируют в крови. В этом случае в крови могут накапливаться окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), являющиеся эндогенными патогенами. В связи с этим ряд исследователей считает биологически необоснованным использование α -линоленовой кислоты с целью профилактики атеросклероза [10]. Что, однако, противоречит результатам исследования, в котором анализировалась связь между количеством суточного потребления α -линоленовой кислоты и риском фатального и нефатального инфаркта. Установлено, что у пациентов, в суточном рационе которых было высокое содержание α -линоленовой кислоты, риск внезапной смерти был на 40% ниже. Сообщалось о дозозависимой взаимосвязи между употреблением α -линоленовой кислоты и риском развития фатального инфаркта миокарда [8].

Кроме того, были представлены данные, что олеиновая кислота является ингибитором перекисного окисления липидов – одного из ведущих, по мнению большинства исследователей, факторов атерогенеза [10].

Указывалось, что олеиновая кислота активирует рецепторное поглощение клетками ЖК в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и активирует гидролиз триглицеридов. Преинкубация фибробластов с арахидоновой и эйкозапентаеновой ПНЖК выявляет сходную, но более выраженную активность. Напротив, чем выше в триглицеридах уровень пальмитиновой кислоты, тем медленнее происходит по-

глошение клетками липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), формируя гипертриглецидемию. Вслед за ЛПОНП клетки медленно поглощают и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) переносящие ЖК в составе эфиров холестерина [9, 10]. Следствием блокады рецепторного эндоцитоза ЛПНП является повышение содержания холестерина в сыворотке крови. По утверждению ряда авторов, одновременно должно возрастать содержание ПНЖК в составе ЭХС плазмы крови, а в клетках формироваться их дефицит [9]. Тем не менее, по нашим данным, относительный уровень полиненасыщенных ЖК в липидах плазмы крови, за исключением дигомо- γ -линоленовой кислоты, у пациентов с атеросклерозом не выше, чем у здоровых добровольцев. Что касается линолевой ПНЖК липидов плазмы крови, то ее относительный уровень существенно ниже, чем у здоровых добровольцев [6].

Кроме того, в других работах есть указание, что постгепариновая липопротеидлипаза активнее гидролизует те триглицериды, у которых у второго атома углерода глицерина этерифицирована не олеиновая мононенасыщенная жирная кислота, а линолевая [1]. Также существуют данные, что повышенное образование эфиров холестерина с насыщенными и мононенасыщенными ЖК увеличивает время их нахождения в кровотоке в составе ЛПНП, вследствие чего увеличивается количество их окисленных форм и развивается гиперхолестеринемия [5].

В поддержку мнения об олеиновой кислоте как о веществе, препятствующем развитию атеросклероза, приводятся сведения о позднем развитии атеросклероза у населения, в рацион которого входит значительное количество оливкового масла [10]. В этой связи некоторые исследователи полагают, что олеиновая ЖК является наилучшим вариантом для замещения избытка НЖК в пище людей из регионов с низким содержанием эссенциальных ПНЖК в рационе [9].

По-видимому, для того, чтобы объяснить отсутствие значительного отрицательного эффекта со стороны мононенасыщенных жирных кислот при высоком их поступлении с пищей некоторые исследователи предположили, что конкуренция между мононенасыщенными кислотами и ПНЖК в большей степени проявляется, когда мононенасыщенные ЖК синтезируются в организме, чем в том случае тогда, когда они поступают с пищей. При этом лишь небольшая часть этих кислот достигает внутриклеточных зон, в которых происходят процессы десатурации и этерификации [12].

3. Роль полиненасыщенных жирных кислот различных классов в атерогенезе

В последние годы широко обсуждается роль ω -3 и ω -6 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике атеросклероза и ишемической болезни сердца. Эссенциальность этих ЖК определяется тем, что они являются производными незаменимых линолевой и α -линоленовой кислот. Кроме того, показано, что значительное потребление α -линоленовой ЖК не приводит к

значительному увеличению ω -3 докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот в плазме крови [17]. Оба типа полиненасыщенных ЖК принимают участие в важнейших физиологических процессах, формируя эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены и т.п.). При этом принято считать, что свободные ω -6 кислоты в основном трансформируются в ω -6 эйкозаноиды, которые в основном являются агонистами сигнальных рецепторов, поддерживающих местное и системное воспаление. Так, синтезируемые из арахидоновой кислоты (полиненасыщенной ω -6 кислоты) с участием фермента 5-липоксигеназы лейкотриены являются провоспалительными медиаторами. Вторая группа веществ – производных арахидоновой ЖК, поддерживающих местное и системное воспаление – это простагландины, синтезируемые с помощью фермента циклооксигеназы [8, 11]. Метаболизм производных арахидоновой кислоты контролируется по механизму обратной связи при достаточном поступлении в организм ω -3 ПНЖК. Последние конкурируют с арахидоновой ЖК за включение в состав клеточных мембран [8, 15, 17, 18]. Считается, что ω -3 ПНЖК преимущественно являются предшественниками эйкозаноидов и других биологически активных веществ с противовоспалительными свойствами. Показано, что повышенное содержание в биологических жидкостях и тканях ω -3 ПНЖК сопровождается снижением синтеза веществ с провоспалительными свойствами (фактора некроза опухоли, интерлейкина 1, провоспалительных лейкотриенов и простагландинов) [11]. Особенно большое значение имеет факт ингибирования ω -3 ПНЖК метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоксан A_2 , усиливающего тромбогенный потенциал цельной крови и сосудистой стенки. При повышенном содержании ω -6 ПНЖК и высокой активности фермента 5-липоксигеназы формируется большое количество провоспалительных эйкозаноидов, которые усиливают хроническое воспаление интимы сосуда, сосудистую проницаемость, миграции и сократительную активность ГМК. Связь между активацией метаболизма арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному пути и прогрессированием атеросклероза была установлена в ряде экспериментальных моделей. Выявлено, что примерно у 6% населения имеется полиморфизм гена 5-липоксигеназы, который ассоциирован с более ранними атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки. Эпидемиологические исследования так же показали, что население, употребляющее продукты с высоким содержанием ω -3 ПНЖК, имеет более низкую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9, 11].

Некоторые исследователи связывают воспалительный процесс в стенках артерий с дефицитом эссенциальных ПНЖК и вызванным этим синдромом патологической компенсации, при котором организм синтезирует эйкозаноиды из ω -9 дигомо- γ -линоленовой ПНЖК, синтезируемой в животных клетках из олеиновой кислоты. По их мнению, именно эта ЖК может активировать сокращение гладкомышечных клеток (ГМК), инициировать гиперагрегацию тромбоцитов и поддерживать воспаление [9]. Однако в других литературных источниках есть указания на то, что ω -9 жирные кислоты не могут служить в качестве субстрата для синтеза эйкозаноидов, а синтез простагландинов и

тробоксанов группы 1 осуществляется за счет ω -6 дигомо- γ -линоленовой ПНЖК являющейся метаболитом ω -6 линолевой [18].

В целом необходимо отметить, что взаимодействия ω -3, ω -6 и ω -9 на уровне клеток остается мало изученным [18]. Кроме того, в наших работах не получено свидетельств существования дефицита ω -3 докозагексановой или ω -6 арахидоновой кислот в плазме крови и в эритроцитах у пациентов с ИБС и атеросклерозом [6].

4. Роль жирных кислот сосудистой стенки в атерогенезе

Установленное нарушение баланса ЖК в плазме крови при атеросклерозе вызвало интерес исследователей и к вопросу изучения роли ЖК сосудистых миоцитов в формировании атеросклеротического поражения артериальных сосудов.

Исследования показали, что холестерин, в том числе в форме соединений с жирными кислотами, является преобладающим липидом, накапливающимся в атеросклеротических бляшках [5, 13]. Принято считать, что холестерин практически полностью попадает из кровотока в составе липопротеидов, нативные и модифицированные формы которых обнаруживаются в атеросклеротических сосудах, а не образуется за счет локального синтеза [4, 5, 9, 13]. Причиной накопления холестерина, по мнению ряда исследователей, является отсутствие путей его метаболизма клетками артериальной стенки, кроме образования его эфиров с жирными кислотами и незначительной химической деградации. Процессы этерификации холестерина направлены в основном на образование олеата холестерина [5, 13]. Показано, что свободный ХС активирует микросомальный фермент АХАТ, катализирующий образование эфира жирной кислоты с холестерином. Образовавшиеся эфиры, в отличие от свободного холестерина, не включаются в липидный бислой клеточных мембран, а накапливаются в цитоплазме в виде мелких жировых капель [5].

Кроме того, по данным исследователей, в клетке происходит и замена радикалов жирных кислот в соединениях с ХС. Отмечается, что если с ЛПНП в клетку поступил линолеат ХС, то после его гидролиза образуется олеат, который служит резервной формой хранения ХС. Физиологический смысл такого процесса заключается в том, что олеиновая кислота менее подвержена перекисному окислению, чем линолевая. Отмечается, что стероидное ядро в ЭХС более устойчиво к окислению, чем в свободном холестерине [5].

Тем не менее, по мнению некоторых исследователей, эфиры олеиновой кислоты и холестерина, образованные в клетках атеромы, составляют лишь пятую часть всех эфиров холестерина, остальное составляют его соединения с ненасыщенными ЖК аналогичными ЭХС плазмы крови [13].

По другим литературным источникам, описывающим отличия липидных полосок от атеросклеротических бляшек, отмечается, что первые содержат в основном линолевые эфиры холестерина, образующиеся, как считается, главным образом местно, а основная форма холестерина в бляшке – олеиновые

эффиры, сходные с таковыми в ЛП плазмы крови [4]. Таким образом, факт увеличения доли олеата холестерина, одного из самых атерогенных липидов, в атеросклеротических бляшках трактуется по-разному: и с позиции его активного образования в клетках атеромы, и с позиции активации проникновения липопротеидов в поврежденную атеросклерозом артерию.

Следует также отметить, что современные данные о метаболизме в фиброзной бляшке все еще недостаточны. При гистохимических исследованиях обычно находят повышение активности ферментов в фиброзной бляшке по сравнению с липидными пятнами [2].

Кроме того, сравнительное изучение содержания липидов в бляшках и липидных пятнах показало, что в бляшках содержится значительно больше свободного холестерина по отношению к содержанию ЭХС. Этот факт в определенной степени входит в противоречие с концепцией о происхождении липидов атеромы из плазмы крови, так как наиболее значительная часть холестерина плазмы крови представлена именно фракцией ЭХС, а не свободным холестерином [13]. Тем не менее, нет убедительных данных, чтобы отнести указанные изменения за счет метаболических сдвигов, связанных с образованием и ростом бляшки или являющихся их причиной [2].

Кроме того, несмотря на утвердившееся мнение, что образование атером связано с поступлением липидов крови, остается неясным, под влиянием каких механизмов происходит проникновение липидов через фиброзную покрывку бляшки. Непонятен и тот факт, почему липиды крови устремляются именно в атерому, проникая через довольно плотную фиброзную покрывку, и вместе с тем имеются в незначительном количестве в неизменной интиме, прилежащей к атероматозной бляшке. По одной из версий, увеличение размеров бляшки происходит из-за накопления в ней липидов, поступающих из прорастающих в нее сосудов [7]. Однако, по другому мнению, количество сосудов не может быть настолько велико, чтобы обусловить обильное накопление липидов в бляшке, а формирование атеромы обусловлено деятельностью гладкомышечных клеток (ГМК), пролиферация которых, с последующим накоплением липидов, является исходной в атеросклеротическом процессе [2].

Сообщалось, что в составе липидов, которые экстрагированы из атероматозной массы стенки коронарной артерии, не найдено эссенциальных ПНЖК; атеромы не содержат ни арахидоновую, ни эйкозапентаеновую, ни докозагексаеновую ЖК. Одновременно в составе липидов атером содержится много эндогенно синтезированной клетками ω -9 дигомо- γ -линоленовой кислоты [13]. По другим данным, при максимальных морфологических изменениях аорты концентрация ПНЖК в ЭХС была значительно выше, чем в неизменной стенке аорты, содержание же насыщенных жирных кислот – ниже [6].

Ряд интересных экспериментов был проведен на животных, склонных к развитию атеросклероза. Так, в исследовании, проводившимся на двух видах голубей, было показано, что прием холестерина усугубляет

атеросклероз, но практически не изменяет состав жирных кислот во фракциях фосфолипидов и глицеридов аорты. Более значительное изменение в аортах птиц, получавших с пищей холестерин, касалось баланса жирных кислот во фракции эфиров холестерина. Так, состав жирных кислот, извлеченных из эфиров холестерина аорт голубей, получавших атерогенную диету (в сравнении с голубями группы контроля), характеризовался увеличением доли олеиновой кислоты. При этом, хотя прием холестерина и не вызывал заметного изменения в балансе жирных кислот фосфолипидов и глицеридов, было отмечено пропорциональное увеличение абсолютного содержания жирных кислот в этих фракциях [14].

Кроме этого, ученые провели исследование процессов включения радиоактивного углерода в состав жирных кислот миоцитов аорты. Для этого проводили перфузию аорт в среде, содержащей ацетат- $1\text{-}^{14}\text{C}$.

Результаты проведенных исследований позволили авторам утверждать, что клетки артерий способны синтезировать жирные кислоты *de novo*, используя в качестве предшественника ацетат. Было показано, что алиментарный холестерин стимулирует синтез всех жирных кислот, но наибольшее влияние он оказывает на синтез мононенасыщенных жирных кислот ЭХС. Кроме того, в атеросклеротических артериях синтезируется большее количество ЖК, чем интактных.

Опираясь на тот факт, что увеличение потребляемого с пищей холестерина не оказывает существенного влияния на баланс ЖК фосфолипидов и неполярных глицеридов, но приводит к существенному увеличению относительного содержания олеиновой кислоты в составе ЭХС, исследователи выдвинули предположение о том, что гиперхолестеринемия стимулирует селективное использование олеиновой жирной кислоты в процессах этерификации холестерина в артериальной стенке [14]. Таким образом, это может являться основной причиной увеличения мононенасыщенных жирных кислот в ЭХС при атеросклерозе.

В наших исследованиях удалось установить, что баланс жирных кислот атеросклеротических бляшек обладает значительным сходством с балансом жирных кислот из обладающих нормальной консистенцией других фрагментов этих же сосудов, и значительно отличается от спектра жирных кислот плазмы крови, как здоровых людей, так и людей с патологиями. Это с одной стороны, указывает на наличие достаточно активного метаболизма клеточных элементов бляшки, направленного на поддержание гомеостазиса, а с другой – на тот факт, что основная часть липидов бляшки образована в результате ферментативных процессов, протекающих в гладкомышечных клетках, а не представлена нативными плазменными липидами [7].

Заключение

Несмотря на то, что изучению механизмов атеросклероза посвящены многочисленные публикации, а также несмотря на различие в подходах и достигнутый успех в понимании стадий и механизмов атерогенеза, в на-

стоящее время остаются неизвестными ключевые звенья этого процесса.

Требуют дальнейшего изучения причины изменений в обмене липидов и нарушении баланса жирных кислот при атеросклерозе, поскольку до конца не определена про- и антиатерогенная роль отдельных жирных кислот.

Обсуждаются различные точки зрения, касающиеся количественных изменений отдельных жирных кислот в составе липидов крови или артериальной стенке при патологических процессах в артериальных сосудах.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Братусь, В.В.** Воспаление и проатерогенные нарушения обмена липопротеинов: взаимосвязь и причинно-следственная зависимость / В.В. Братусь, Т.В. Талаева // Украинский ревматологический журнал. – 2002. – № 1(7). – С. 13–22.
2. **Бодрова, О.В.** Атеросклероз / О.В. Бодрова, Н.П. Ларионова. – М. : Крон-пресс, 2000. – 406 с.
3. **Галявич, А.С.** Нарушение обмена жирных кислот при атеросклерозе и возможности его коррекции / А.С. Галявич, Л.Р. Салахова // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 6–9.
4. **Гогин, Е.Е.** Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения / Е.Е. Гогин, Г.Е. Гогин. – М. : Ньюдиамед, 2006. – 254 с.
5. **Климов, А.Н.** Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб. : Питер Пресс, 1995. – 304 с.
6. **Осипенко, А.Н.** Нарушение баланса жирных кислот при ангиопатических состояниях различного генеза / А.Н. Осипенко, Н.В. Акулич, А.В. Марочков, Д.А. Орлов // Молодежь в науке. – 2009: прил. к журн. “Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі”: в 5 ч. Ч. 4. Серия биологических наук; серия медицинских наук / редкол. серии биол. наук : И.Д. Волотовский (гл. ред.), В.И. Парфенов [и др.]; редкол. серии мед. наук: Е.Ф. Конопля (гл. ред.), А.Г. Мрочек [и др.]. – Минск : Беларус. навука, 2010. – С. 414–419.
7. **Осипенко, А.Н.** Баланс жирных кислот в интактных и пораженных атеросклерозом артериях / А.Н. Осипенко, Н.В. Акулич, А.Е. Бирюков // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды VI международной научно-практической конференции. – Витебск : ВГМУ, 2010. – С. 108–111.
8. **Перова, Н.В.** Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии / Н.В. Перова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4. – С. 101–107.
9. **Титов, В.Н.** Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В.Н. Титов, Д.М. Лисицын. – М. ; Тверь : ООО “Издательство «Триада»”, 2006. – 672 с.
10. **Титов, В.Н.** Олеиновая жирная кислота. Олеиновые, линолевые и линоленовые липопротеины низкой плотности / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 3–13.
11. **Шляхто, Е.В.** Полиненасыщенные ω -3 жирные кислоты и их роль в первичной и вторичной профилактике атеросклероза / Е.В. Шляхто, Е.И. Красильникова, Е.Г. Сергеева // Обзоры клинической кардиологии. – 2006. – № 7. – С. 2–12.
12. **Abnormal fatty acid composition and human atherosclerosis / K.J. Kingsbury [et al] // Postgrad Med J. – 1974. – Vol. 50. – P. 425–440.**

13. *Adams, C.W.* The pathogenesis of atherosclerosis / C.W. Adams // J. Clin Pathol (Suppl). – 1973. – Vol. 26. – P. 38–42.
14. *St. Clair, R.W.* Composition and synthesis of fatty acids in atherosclerotic aortas of the pigeon / R.W. Clair St., H.B. Lofland, T.B. Clarkson // J. Lipid Res. – 1968. – Vol. 9. – P. 739–747.
15. *Кржечковская, В.В.* Мембранносвязанный цитохром b_5 и метаболизм липидов (реакции, не связанные с участием цитохрома P-450) / В.В. Кржечковская, А.А. Кубатиев, Ю.И. Наумов // Мембраны, Серия “Критические технологии”, ВИНТИ. – 2004. – № 2(22). – С. 9–21.
16. *Горяев, М.И.* Справочник по газожидкостной хроматографии органических кислот / М.И. Горяев, Н.А. Евдакова. – Алма-Ата : Наука, 1977. – 552 с.
17. Липиды и рак. Очерки липидологии онкологического процесса / М.Г. Акимов [и др.] ; под ред. В.В. Безуглова и С.С. Коновалова. – СПб. : Прайм-ЕВРОЗНАК, 2009. – 352 с.
18. *Назаров, П.Е.* Полиненасыщенные жирные кислоты как универсальные эндогенные биорегуляторы / П.Е. Назаров, Г.И. Мягкова, Н.В. Гроза // Вестник МИТХТ. – 2009. – Т. 4 – № 5. – С. 3–19.

Поступила в редакцию 30.05.2011 г.