

# Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца

Н.А. Дорошук, В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Г.И. Хеймец, А.Д. Дорошук, М.Д. Смирнова, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучить влияние окислительного стресса и длины теломеров в хромосомах лейкоцитов крови у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

**Материалы и методы.** У 119 больных ИБС в ходе обследования определены уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (ок-ЛНП) плазмы крови и длина теломеров в ядерных клетках крови. По прошествии 5 лет провели телефонный опрос пациентов (или их родственников) для получения данных о наличии ССО. Определение длины теломеров проводили при помощи количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, уровень ок-ЛНП определяли иммунохимическим методом.

**Результаты.** Установили, что уменьшение длины теломеров у больных ИБС увеличивает риск последующего развития ССО. Выявлена сильная негативная корреляция между уровнем ок-ЛНП и длиной теломеров в группе обследованных больных с ИБС, у которых через 5 лет наблюдались ССО.

**Заключение.** Больные с ИБС с короткой длиной теломеров и высоким уровнем ок-ЛНП имеют повышенный риск ССО в течение 5 лет.

**Ключевые слова:** длина теломеров, окислительно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, окислительный стресс, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Дорошук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К. и др. Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 20–24. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200588

## Telomere length as a biomarker of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease

N.A. Doroshchuk, V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, G.I. Kheimets, A.D. Doroshchuk, M.D. Smirnova, I.E. Chazova

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Aim.** To study the effect of oxidative stress and telomere length in the chromosomes of blood leukocytes in patients with coronary heart disease (CHD) on the development of cardiovascular complications.

**Materials and methods.** In 119 patients with CHD, the level of oxidatively modified low-density lipoproteins (ox-LDL) in blood plasma and the length of telomeres in nuclear blood cells were determined during the examination. After 5 years, a telephone survey of patients (or their relatives) was conducted to obtain data on the presence of cardiovascular complications. Telomere length was determined using quantitative real-time PCR, and the level of ox-LDL was determined by immunochemical method.

**Results.** It was found that reducing the length of telomeres in patients with CHD increases the risk of subsequent development of cardiovascular complications. A strong negative correlation was found between the level of ox-LDL and telomere length in the group of examined CHD patients who had cardiovascular complications after 5 years.

**Conclusion.** CHD patients with short telomere length and high levels of ox-LDL have an increased risk of cardiovascular complications during 5 years.

**Keywords:** telomere length, oxidatively modified low-density lipoproteins, oxidative stress, coronary heart disease

For citation: Doroshchuk N.A., Lankin V.Z., Tikhaze A.K., et al. Telomere length as a biomarker of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 20–24. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200588

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

МДА-ЛНП – липопротеиды низкой плотности, модифицированные малоновым диальдегидом

ок-ЛНП – окислительно-модифицированные липопротеиды низкой плотности

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

Важной задачей современной кардиологии является поиск диагностических тестов, а также биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что при патологиях сердечно-сосудистой системы происходит развитие окислительного стресса [1–3], в качестве одного из маркеров которого можно рассматривать уменьшение длины теломеров в ядерных клетках крови [3, 4]. Действительно, нами и другими авторами показано, что уменьшение длины теломеров происходит как при ишемической болезни сердца (ИБС) [5, 6], так и при сахарном

диабете 2-го типа, являющемся фактором риска ИБС и атеросклероза [7, 8].

Теломеры – концевые участки хромосом, представленные высококонсервативными шестинуклеотидными повторами (TTAGGG), которые связаны с белками шелтеринового комплекса, служат главным образом для поддержания стабильности генома. Деление соматических клеток сопровождается естественным укорочением теломеров за счет концевой недорепликации ДНК [9]. При достижении критической длины теломеров клетка вступает в репликативное

Число сердечно-сосудистых инцидентов у больных ИБС (n=119), развившихся в течение последующих 5 лет после определения у них исходных параметров окислительного стресса – длины теломеров в хромосомах ядерных клеток крови и уровня ок-ЛНП плазмы крови

Осложнения	Число больных, абс. (%)	Длина теломеров, относительные единицы	Ок-ЛНП, ед./л
Без осложнений	85 (71,4)	60,8±7,6	65,98±1,9
Все осложнения	34 (28,4)	51,6±6,5*	73,07±4,6*
ОНМК	7 (5,9)	53,9±6,3*	74,33±6,8*
ИМ	21 (17,6)	51,7±6,8*	71,84±2,6*
Сердечно-сосудистая смерть	6 (5,1)	49,4±4*	73,04±3,9*

\*p<0,05 по сравнению с группой без ССО.

старение, за которым следует апоптоз [10]. Укорочение длины теломеров выявили при различных состояниях организма, характеризующихся наличием окислительного стресса: при действии неблагоприятных факторов окружающей среды (таких, как загрязнение атмосферы, волны летней жары и т.п.) [11, 12], курении [13], а также при старении и возрастных патологиях [14]. Окислительный стресс сопровождается деструкцией молекул ДНК и накоплением конечного продукта этого процесса – 8-гидроксигуанидина, который обнаруживается в плазме крови и моче больных [15], причем показано, что теломерная часть ДНК наиболее подвержена окислительной деструкции по сравнению с геномной [16, 17]. Исходя из того что укорочение длины теломеров при заболеваниях сердечно-сосудистой системы может быть связано с проявлениями окислительного стресса, **цель исследования** – исследовать возможности использования такого параметра, как длина теломеров, в качестве биомаркера для прогноза последующих осложнений при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

## Материалы и методы

В исследование включены 119 больных ИБС в возрасте от 53 до 67 лет (40% мужчин), проходивших обследование в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Диагноз ИБС ставился на основании наличия в анамнезе стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризации миокарда. В ядерных клетках крови определяли длину теломеров, а в плазме крови – уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (ок-ЛНП) в качестве показателя, свидетельствующего о выраженности окислительного стресса. По прошествии 5 лет после окончания исследования проведен телефонный опрос пациентов (или их родственников) о сердечно-сосудистых осложнениях (ССО), возникших у них за эти годы, таких как смерть от сердечно-

сосудистых причин, ИМ и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Для выделения ДНК из ядерных клеток крови использовали набор «ДНК-Экстрен-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Длину теломеров определяли методом количественной полимеразной цепной реакции [16] в реальном времени на амплификаторе BIO-RAD CFX 96 Real-Time System (Сингапур). Исследование каждого образца повторяли 3 раза. Внутренним контролем, относительно которого определяли длину теломерного повтора, служил ген альбумина. Расчет относительной длины теломеров производили на основании формулы  $2^{(-\Delta Ct)}$ :

$$\Delta Ct = Ct_{\text{теломеров}} - Ct_{\text{альбумина}},$$

где  $Ct_{\text{теломеров}}$  – пороговый цикл теломерного повтора,  $Ct_{\text{альбумина}}$  – пороговый цикл гена альбумина. Результаты представлены как процент к калибратору. В качестве калибратора использовали ДНК, выделенную из клеток линии HeLa. Поскольку во всех группах больных нет достоверных возрастных различий, нормирование длины теломеров по возрасту не проводили. Уровень ок-ЛНП в плазме крови определяли иммунохимическим методом с использованием тест-наборов Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция); измерения проводили на планшетном спектрофотометре Bio Tek EL808 (США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS 22. Результаты представлены в виде среднего значения и ошибки среднего. При групповых сравнениях применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления корреляции между длиной теломеров и уровнем ок-ЛНП применяли метод корреляционного анализа по Спирмену. Прогностическую значимость оценивали по площади под кривой при ROC-анализе. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

В течение 5 лет у 85 участников исследования (71,4% из 119 пациентов исходной группы) не выявили ССО; ИМ перенес 21 человек, ОНМК – 7 человек, сердечно-сосудистая смерть зафиксирована в 6 случаях (см. таблицу). В группе обследованных, у которых через 5 лет выявлены ССО, исходная длина теломеров статистически значимо ниже (на 15%), а исходный уровень ок-ЛНП, напротив, ста-

Сведения об авторах:

Дорожук Наталья Александровна – к.м.н., науч. сотр. отд. биохимии свободнорадикальных процессов. ORCID: 0000-0003-2258-6463

Тихазе Алла Карловна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд. биохимии свободнорадикальных процессов. ORCID: 0000-0003-3870-9923

Хеймец Григорий Иосифович – к.б.н., ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики. ORCID: 0000-0003-3672-1820

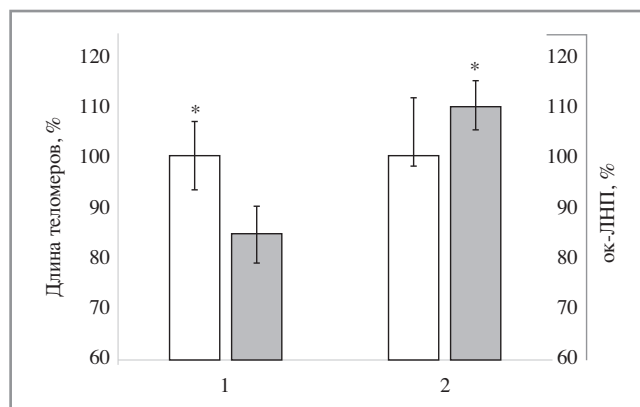
Дорожук Александр Дмитриевич – к.б.н., науч. сотр. отд. биохимии свободнорадикальных процессов. ORCID: 0000-0002-1547-4693

Смирнова Мария Дмитриевна – д.м.н., ст. науч. сотр. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий. ORCID: 0000-0001-6515-3882

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, проф., д.м.н., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0001-5215-4894

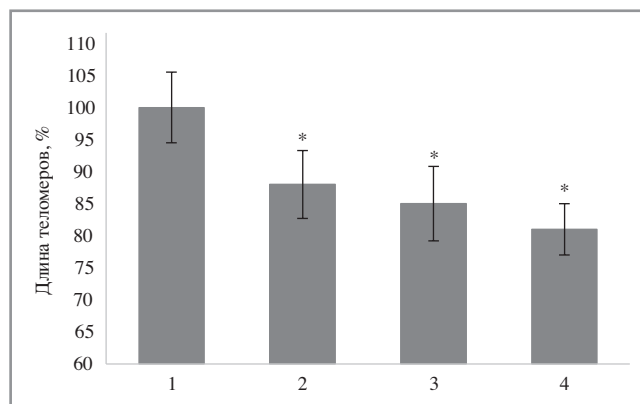
Контактная информация:

Ланкин Вадим Зиновьевич – д.б.н., проф., гл. науч. сотр., рук. отд. биохимии свободнорадикальных процессов. Тел.: +7(916)313-31-88; e-mail: lankin0309@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8018-0296



**Рис. 1.** Исходная длина теломерных повторов хромосом (1) и исходный уровень ок-ЛНП (2) в крови обследованных больных ИБС, у которых в течение последующих 5 лет не возникло сердечно-сосудистых инцидентов (светлые столбики, принято за 100%), а также в группе больных ИБС, у которых в течение 5 лет выявлены ССО: ОНМК, ИМ и летальные случаи (темные столбики).

\*Различия между группами без ССО и с ССО статистически достоверны при  $p < 0,05$ .

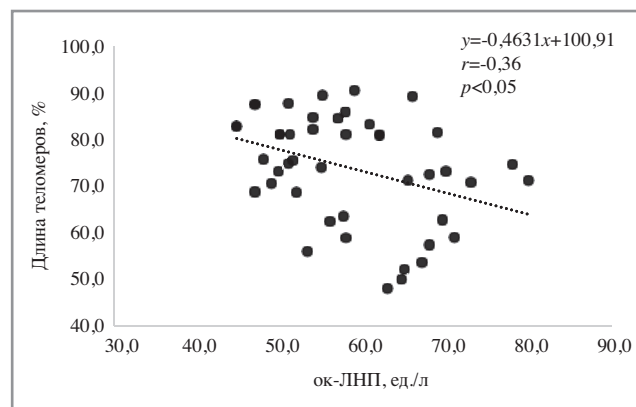


**Рис. 2.** Исходные значения длины теломерных повторов хромосом в группе обследованных с различными сердечно-сосудистыми событиями, возникшими в течение 5 лет: 1 – без осложнений, 2 – ОНМК, 3 – ИМ, 4 – сердечно-сосудистая смерть.

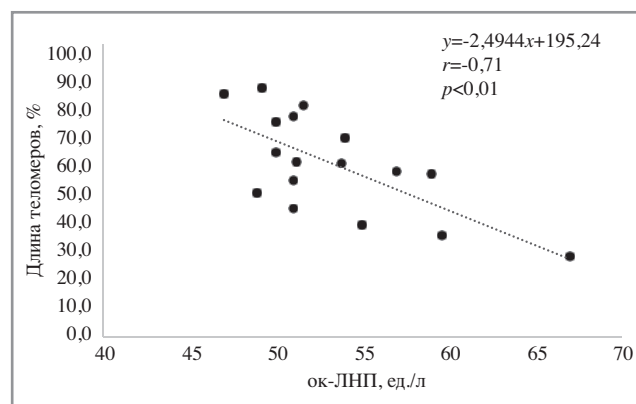
\*Показатели в группах 2–4 статистически достоверно отличаются от показателя группы 1 (без ССО) при  $p < 0,05$ .

статистически значимо выше (на 11%), чем у тех участников исследования, у которых в течение 5 лет каких-либо ССО не выявили (**рис. 1**). Сравнение исходной средней длины теломер в группах больных ИБС с отсутствием и наличием ССО в течение последующих 5 лет показало, что в группе с ОНМК исходная средняя длина теломер короче на 11%, в группе с ИМ – на 15%, а в группе с летальным исходом – на 19% (**рис. 2**). В то же время такого рода зависимости между исходным уровнем ок-ЛНП при обследовании пациентов и развитием у них ССО в течение 5 лет не установили (**см. таблицу**).

Ранее нами обнаружена обратная зависимость между уровнем ок-ЛНП и длиной теломер у пациентов с различным риском сердечно-сосудистых заболеваний и больных ИБС [5]. В данном исследовании в группе пациентов без развившихся через 5 лет ССО отмечена умеренная обратная корреляция между длиной теломер и уровнем ок-ЛНП ( $r = -0,36$ ;



**Рис. 3.** Корреляционная зависимость между исходной длиной теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов и исходным уровнем ок-ЛНП плазмы крови у больных с ИБС, у которых в течение 5 лет после обследования не возникло ССО.



**Рис. 4.** Корреляционная зависимость между исходной длиной теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов и исходным уровнем ок-ЛНП плазмы крови у больных ИБС, у которых в течение 5 лет после обследования зафиксированы различные (ОНМК, ИМ, летальный исход) ССО.

$p < 0,05$ ); **рис. 3**, тогда как у пациентов с зарегистрированными через 5 лет ССО (ОНМК, ИМ и сердечно-сосудистая смерть), напротив, выявлена тесная негативная корреляционная связь между исходной длиной теломер и исходным уровнем ок-ЛНП ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,05$ ); **рис. 4**.

Для оценки прогностической значимости определения длины теломерной ДНК и уровня ок-ЛНП в качестве биомаркеров ССО у пациентов с ИБС использован метод построения ROC-кривых для каждого из этих показателей (**рис. 5, 6** соответственно). Анализ ROC-кривой для определения прогностической значимости такого показателя, как длина теломер, выявил, что площадь под кривой составила  $0,66 \pm 0,06$  (95% доверительный интервал – ДИ 0,554–0,757;  $p = 0,007$ ). При пороговом значении относительной длины теломер, равной 61,4 относительных единиц, чувствительность метода составила 74,3% (95% ДИ 56,7–87,5), а специфичность – 57,1% (95% ДИ 43,2–70,3). При этом значении длины теломер отношение шансов развития сердечно-сосудистых инцидентов составило 3,8 ( $p < 0,05$ ). Таким образом, для лиц в возрасте от 53 до 67 лет при длине теломер, равной или ниже 61,4, вероятность ССО повышается в 3,8 раза (**см. рис. 5**). В то же время анализ ROC-кривой для определения прогностической значимости уровня ок-ЛНП показал

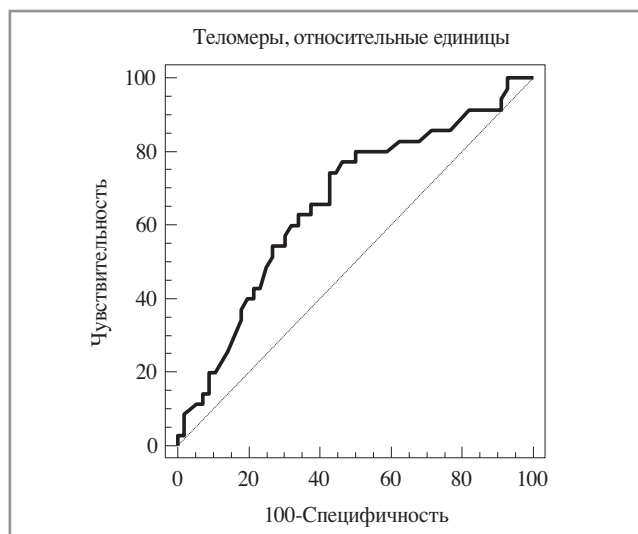


Рис. 5. ROC-кривая для определения прогностической значимости длины теломеров в развитии ССО. Площадь под кривой 0,66; чувствительность 74,3, специфичность 57,1 при длине теломеров менее 61,4 относительных единиц.

(см. рис. 6), что уровень ок-ЛНП не может использоваться в качестве прогностического биомаркера ССО у пациентов с ИБС (площадь под кривой  $0,52 \pm 0,08$ ; 95% ДИ 0,422–0,693;  $p=0,46$ ). При пороговом значении ок-ЛНП 47,9 ед./л чувствительность метода составила 29,6% (95% ДИ 13,8–80,2), а специфичность – 96,5% (95% ДИ 82,2–99,9).

## Обсуждение

Ранее нами показано, что при уменьшении длины теломеров в ядерных клетках крови степень риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE возрастает [5], причем увеличение риска по шкале SCORE ассоциировано также с повышенным уровнем ок-ЛНП, что свидетельствует об интенсификации свободнорадикальных реакций и наличии окислительного стресса при увеличении риска сердечно-сосудистой смерти. В соответствии с этим данные исследования выявили статистически значимую тесную взаимосвязь между длиной теломеров и последующим риском развития серьезных (включая фатальные) сердечно-сосудистых инцидентов (см. рис. 4), тогда как значительной корреляции между уровнем ок-ЛНП у пациентов и последующим развитием у них ССО не выявили (см. рис. 3). В связи с этим следует отметить, что при помощи использованных в наших исследованиях для определения уровня ок-ЛНП тест-наборов Oxidized LDL ELISA фирмы Merco-dia, как показано нами ранее [19], можно проводить определение не любых ок-ЛНП, а исключительно ЛНП, модифицированных малонового диальдегидом (МДА-ЛНП). Именно МДА-ЛНП преимущественно накапливаются при ИБС и атеросклерозе [2, 3], причем нами установлено, что именно МДА-ЛНП могут играть важную роль в молеку-

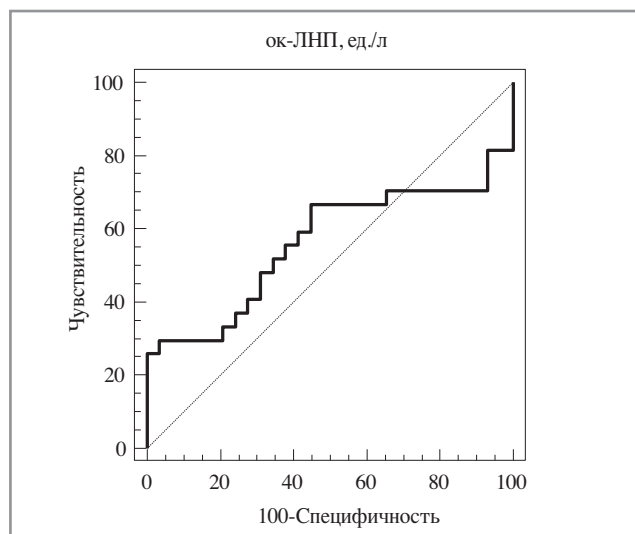


Рис. 6. ROC-кривая для определения прогностической значимости уровня ок-ЛНП в развитии ССО (объяснения приведены в тексте статьи).

лярных механизмах атерогенного повреждения стенки сосудов [20]. Очевидно, что реакции, приводящие к интенсивному образованию свободных радикалов, вызывающих окислительные повреждения и деструкцию молекул ДНК, предшествуют накоплению вторичных продуктов окисления, вызывающих модификацию молекул апопротеина В-100 частиц ЛНП, таких как малоновый диальдегид [2, 3]. Кроме того, МДА-ЛНП достаточно быстро элиминируются из кровотока [21], причем уровень МДА-ЛНП может уменьшаться при действии некоторых гиполипидемических препаратов [22]. Вследствие этого стационарная концентрация МДА-ЛНП априори не может использоваться для долгосрочных прогнозов, что убедительно доказывают приведенные в статье данные (см. рис. 6). Что касается длины теломеров, то этот показатель, несомненно, может существовать в неизменном виде значительно более длительное время и, следовательно, более пригоден в качестве интегрального теста.

## Заключение

Полученные в работе данные свидетельствуют о том, что определенная длина теломеров в ядерных клетках периферической крови может быть предиктором различных ССО. В частности, уменьшение длины теломеров ниже 61,4 относительных единиц у больных ИБС в возрасте 53–67 лет увеличивает риск развития ССО в 2,4 раза (см. рис. 5), причем уменьшение длины теломеров даже на 19% увеличивает, в соответствии с полученными данными, вероятность сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 5 лет (см. таблицу).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 2004;44(2):72-81 [Lankin VZ, Tikhaze AK, Belenkov YuN. Free radical processes in diseases of the cardiovascular system. *Kardiologiia*. 2004;44(2):72-81 (In Russ.)].
2. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Свободнорадикальные процессы играют важную роль в этиологии и патогенезе атеросклероза и диабета. *Кардиология*. 2016;56(12):97-105 [Lankin VZ, Tikhaze AK. Free Radical Processes Play an Important Role in the Etiology and Pathogenesis of Atherosclerosis and Diabetes. *Kardiologiia*.



- 2016;56(12):97-105 (In Russ.)). doi: 10.18565/cardio.2016.12.97-105
3. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. *Curr Aging Sci.* 2017;10(1):18-25. doi: 10.2174/1874609809666160926142640
4. Coluzzi E, Leone S, Sgura A. Oxidative Stress Induces Telomere Dysfunction and Senescence by Replication Fork Arrest. *Cells.* 2019;8(1):E19. doi: 10.3390/cells8010019
5. Дорошук Н.А., Тихазе А.К., Ланкин В.З., и др. Влияние окислительного стресса на длину теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови лиц с различным риском сердечно-сосудистой смерти и больных ИБС. *Кардиологический вестн.* 2017;1:32-6 [Doroshchuk NA, Tikhaze AK, Lankin VZ, et al. The influence of oxidative stress on the length of telomeric repeats in the white blood cell chromosomes of individuals with different risks of cardiovascular death and patients with coronary artery disease. *Kardiologicheskij vestn.* 2017;1:32-6 (In Russ.)].
6. Rezvan A. Telomeres, oxidative stress, and myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3105-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehx305
7. Дорошук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К., и др. Окислительный стресс и укорочение теломеров в лейкоцитах крови больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Кардиологический вестн.* 2016;2:62-7 [Doroshchuk NA, Lankin VZ, Tikhaze AK, et al. Oxidative stress and telomere shortening in leukocytes of the blood of patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Kardiologicheskij vestn.* 2016;2:62-7 (In Russ.)].
8. Willeit P, Raschenberger J, Heydon EE, et al. Leucocyte Telomere Length and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: New Prospective Cohort Study and Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e112483. doi: 10.1371/journal.pone.0112483
9. Bernadotte A, Mikhelson VM, Spivak IM. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence. *Aging (Albany NY).* 2016;8(1):3-11. doi: 10.18632/aging.100871
10. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, et al. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget.* 2017;8(27):45008-19. doi: 10.18632/oncotarget.16726
11. Martens DS, Nawrot TS. Air Pollution Stress and the Aging Phenotype: The Telomere Connection. *Curr Environ Health Rep.* 2016;3(3):258-69. doi: 10.1007/s40572-016-0098-8
12. Дорошук Н.А., Постнов А.Ю., Дорошук А.Д., и др. Прямое повреждающее воздействие на ДНК человека неблагоприятных экологических и климатических факторов. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):72-7 [Doroshchuk NA, Postnov Alu, Doroshchuk AD, et al. Direct human DNA damage by unfavorable environmental and climatic factors. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2014;86(12):72-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2014861272-77
13. Astuti Y, Wardhana A, Watkins J, Wulaningsih W. PILAR Research Network. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res.* 2017;158:480-9. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.038
14. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Curr Aging Sci.* 2014;7(3):161-7. doi: 10.2174/1874609808666150122153151
15. Martínez P, Blasco MA. Heart-Breaking Telomeres. *Circ Res.* 2018;123(7):787-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312202
16. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: Role and Response of Short Guanine Tracts at Genomic Locations. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4258. doi: 10.3390/ijms20174258
17. Wareed A, Lingner J. Impact of oxidative stress on telomere biology. *Differentiation.* 2018;99:21-7. doi: 10.1016/j.diff.2017.12.002
18. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(3):e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027
19. Khlebus E, Kutsenko V, Meshkov A, et al. Multiple rare and common variants in APOB gene locus associated with oxidatively modified low-density lipoprotein levels. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217620. doi: 10.1371/journal.pone.0217620
20. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumskova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low density lipoprotein. *Mol Cell Biochem.* 2012;365(1-2):93-8. doi: 10.1007/s11010-012-1247-5
21. Гречникова М.А., Домогатский С.П., Коновалова Г.Г., и др. Клиренс карбонил-модифицированных липопротеидов из кровотока кроликов. *Бюлл. Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН.* 2016;1(109):104-8 [Grechnikova MA, Domogatsky SP, Konovalova GG, et al. Clearance of carbonyl-modified lipoproteins from the bloodstream of rabbits. *Biull. Vostochno-Sibirskogo NTs SO RAMN.* 2016;1(109):104-8 (In Russ.)].
22. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Вийгимаа М., Чазова И.Е. Ингибитор PCSK9 вызывает снижение уровня окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):27-30 [Lankin VZ, Tikhaze AK, Viigimaa M, Chazova IE. PCSK9 Inhibitor causes a decrease in the level of oxidatively modified low-density lipoproteins in patients with coronary artery diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(9):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890927-30

Поступила 09.06.2020