УДК 616-005.4:616.13-002.2

Османкулова Г.Э., Мамасаидова С.Ш., Дуйшеналиева М.Т., Норузбаева А.М.

УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А2 И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ

Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М.Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

***Резюме. Цель исследования**. Изучить взаимосвязь между концентрацией липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) (массой) и дисфункцией эндотелия у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с различной степенью атеросклеротического поражения сонных артерий (СА). **Материал и методы.** Обследованы 145 больных с ИБС, в возрасте от 39 до 65 лет. Все пациенты разделены на 2 группы: 1 группа – Лп-ФЛА2<210 нг/мл; 2 группа – Лп-ФЛА2>210 нг/мл. **Результаты.** Выраженность атеросклеротического поражения СА, как по общему количеству, так и по площади атеросклеротических бляшек (АСБ), была одинаковой независимо от концентрации Лп-ФЛА2, и при этом выявлено достоверное снижение толщины интимы-медиа (ТИМ) СА в диастолу (p<0,05), у больных с уровнем Лп-ФЛА2<210 нг/мл, чем у больных с уровнем Лп-ФЛА2>210 нг/мл. При оценке параметров пробы с реактивной гиперемией и пробы с нитроглицерином разница процента прироста диаметра плечевой артерии между пациентами двух групп была недостоверной (p<0,10).*

***Ключевые слова:** липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, ишемическая болезнь сердца, сонные артерии, дисфункция эндотелия, реактивная гиперемия.*

Osmankulova G.E., Mamasaidova S.Sh., Duishenalieva M.T., Noruzbaeva A.M.

THE LEVEL OF LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH VARYING DEGREES OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS

***Summary. Aim.** To study of the relationship between the concentration of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) (the mass), and endothelial dysfunction in patients with stable coronary heart disease (CHD) with varying degrees of atherosclerotic carotid arteries (CA). **Subjects and methods.** The examined number 145 patients with CHD, at the age of 39 to 65 years. All patients were divided into 2 groups : group 1 – Lp-PLA2<210 ng/mL; group 2 – Lp-PLA2>210 ng/mL. **Results.** The severity of atherosclerotic lesions of CA, both the total number and area of atherosclerotic plaques, was the same regardless of the concentration of Lp-PLA2, while there was a significant decrease in the intima-media thickness (IMT) CA during diastole (p<0,05) in patients with levels of Lp-PLA2<210 ng/ml than in patients with levels of Lp-PLA2>210 ng/mL. In assessing the options test with reactive hyperemia and test with nitroglycerin the difference of percent growth in the brachial artery diameter between the two patient groups was nonsignificant (p<0,10).*

***Keywords:** lipoprotein–associated phospholipase A2, coronary heart disease, carotid arteries, endothelial dysfunction, reactive hyperemia.*

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с атеросклерозом остаются основной причиной смертности во всем мире, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении. Известно, что воспаление играет ключевую роль в развитии дисфункции эндотелия, в инициации и прогрессировании атеросклероза, сопровождается повышением провоспалительных маркеров. Одним из них является липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2) – энзим, который участвует в гидролизе фосфолипидов в частицах холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) с образованием провоспалительных и проатерогенных продуктов, в частности, лизофосфатидилхолина и окисленных неэстерифицированных жирных кислот [16]. Последние являются сильнейшими хематтрактантами для макрофагов и лимфоцитов, вследствие чего возникает каскад биохимических последовательных реакций с развитием сосудистого иммунного воспаления и дисфункции эндотелия [3]. Повышенные уровни Лп-ФЛА2 ассоциировались с увеличением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и увеличением смертности [11]. Полагают, что на-

рушение эндотелиальной функции предшествует атеросклеротическому поражению интимы, ее дисфункция может быть определена с помощью оценки способности к вазодилятации и толщины интимы-медиа (ТИМ) стенки сосудов [14, 15]. Данные о взаимосвязи уровня Лп-ФЛА2 с эндотелиальной дисфункцией ограничены [9]. В связи с чем выявление ассоциации концентрации Лп-ФЛА2, как провоспалительного сосудистого маркера, с дисфункцией эндотелия представляется актуальным. Учитывая первостепенное значение дисфункции эндотелия в сердечно-сосудистом континууме, изучение механизмов ее развития во взаимосвязи с маркерами воспаления приобретает важное практическое значение.

Цель исследования – изучение взаимосвязи между концентрацией Лп-ФЛА2 (массой) и дисфункцией эндотелия у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с различной степенью атеросклеротического поражения сонных артерий (СА).

Материал и методы. В исследование были включены 145 больных со стабильным течением ИБС, стенокардией напряжения функциональный класс II-III, в возрасте от 39 до 65 лет, среди которых мужчины составили 49% (n=72), женщины – 51% (n=73). Всеми пациентами было оформлено письменное информированное соглашение на участие в исследовании. Критериями исключения явились наличие острого коронарного синдрома (ОКС) в течение последних 6 месяцев, хроническая сердечная недостаточность ФК IV (по классификации NYHA), сложные нарушения ритма, заболевания щитовидной железы, заболевания крови, хроническая печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания, наркотическая или алкогольная зависимость, женщины в период беременности и кормления грудью.

Все пациенты в зависимости от уровня (массы) Лп-ФЛА2 были рандомизированы на 2 группы: 1 группа – с уровнем Лп-ФЛА2<210 нг/мл; 2 группа – с уровнем Лп-ФЛА2>210 нг/мл. Отграничивающей точкой или клиническим порогом уровня Лп-ФЛА2 для принятия решения о переоценке степени риска для пациента было принято значение уровня Лп-ФЛА2, измеренного по массе более 210 нг/мл. Считается, что повышение уровня Лп-ФЛА2 выше этого значения является независимым фактором сердечно-сосудистого риска [11].

Клинически оценивались: уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД); частота сердечных сокращений (ЧСС); глюкоза сыворотки крови натощак; липидный спектр: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС ЛПНП, триглицериды (ТГ); коэффициент атерогенности (КА); масса Лп-ФЛА2; электрокардиография (ЭКГ); эхокардиография; дуплексное сканирование СА. Проводилась оценка параметров в сравниваемых группах: липидного спектра; концентрации Лп-ФЛА2; индекса резистивности сосудов; ТИМ; наличия и степени выраженности атеросклеротического поражения СА; пробы с реактивной гиперемией; пробы с нитроглицерином.

Концентрация липидов (ОХ, ХС ЛПВП, ТГ) определялась фотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Sinchron CX-DELTA» фирмы «Becman», США; глюкозы крови (глюкозооксидазный метод). Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда: ЛПНП=ОХ – (ТГ/2,2) – ЛПВП [7]. КА рассчитывали по формуле: КА=(ОХ-ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП [1]. Концентрация (масса) Лп-ФЛА2 определялась с помощью «PLAC» теста фирмы «DiaDexus» (США) в формате «ELISA».

Проба с реактивной гиперемией проводилась по методике Gelenmajer D.S. [8] с созданием с помощью манжеты сфигмоманометра давления, на 50 мм рт. ст. превышающего САД пациента. Продолжительность окклюзии плечевой артерии составляла 5 мин. с повторным определением диаметра последней через 90 сек после декомпрессии. Измерение плечевой артерии осуществлялось на ультразвуковом аппарате «Phillips» (США), в режиме двумерного ультразвукового сканирования, датчиком с частотой 7,5 Мгц. Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2-5 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R на ЭКГ. По результатам измерений рассчитывали процент расширения плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию. Эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали по расширению диаметра плечевой артерии (%ΔD), которую рассчитывали по формуле:

$\%\Delta D = 100\% \times D_1 - D_0 / D_0$, где D_1 – величина диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии, D_0 – исходный диаметр плечевой артерии [18].

Нормальной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией считали ее дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра. Признаком эндотелиальной дисфункции считали расширение плечевой артерии менее 10%.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ приложения Microsoft – Statistica 8.0. Оценка распределения нормальности переменных определялась по критериям Шапиро-Уилка. Для установления статистической значимости различий при сравнении результатов для переменных с нормальным распределением использовался t-критерий Стъюдента, а для переменных с непараметрическим распределением – метод Колмогорова-Смирнова. Полученные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением и как 95% доверительный интервал (ДИ) для переменных с непараметрическим распределением. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования. Сравниваемые группы по полу, антропометрическим данным, уровням САД и ДАД были сопоставимы. Они различались между собой по возрасту и уровню гликемии натощак в пользу 2 группы – с уровнем Лп-ФЛА2 более 210 нг/мл. В то же время отмечались различия при оценке параметров липидного спектра. Так, во 2 группе концентрации ОХ ($p<0,001$), ХС ЛПНП ($p<0,001$) и КА были статистически значимо выше, чем среди пациентов 1 группы (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов с ИБС, разделенных на группы в зависимости от уровня Лп-ФЛА2

Показатель	1 гр.–Лп-ФЛА2<210 нг/мл (n = 59)	2 гр.–Лп-ФЛА2>210 нг/мл (n = 86)	*p* *
Возраст (годы)	54,8 ± 5,9	58,2 ± 3,89	<0,005
Мужч./Женщ., n (%)	28/31 (47% / 53%)	44/42 (51% / 49%)	н.з.
САД (мм рт.ст.)	146,3 ± 28,17	145,9 ± 30,01	н.з.
ДАД (мм рт.ст.)	88,6 ± 14,23	88,7 ± 16,46	н.з.
ИМТ (кг/м^2)	30,46 ± 5,59	29,01 ± 4,14	н.з.
ОТ (см)	89,4 ± 11,8	90,8 ± 11,1	н.з.
Ожирение, n (%)	41 (69%)	50 (58%)	н.з.
Курение, n (%)	17 (29%)	35 (41%)	н.з.
Отягощенная наследственность, n(%)	28 (47%)	39 (45%)	н.з.
ОХ (ммоль/л)	4,02 ± 0,9	5,1 ± 1,19	< 0,001
ТГ (ммоль/л)	1,88 ± 0,8	1,86 ± 0,89	н.з.
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,9 ± 0,27	0,93 ± 0,23	н.з.
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,17 ± 0,6	3,28 ± 1,02	< 0,001
КА	3,69 ± 1,2	4,67 ± 1,6	< 0,001
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,9 ± 1,34	5,4 ± 1,8	< 0,05

Примечания: (в этой и следующих таблицах): *- тест Kolmogorov-Smirnov; p – статистическая значимость различий; н.з. – не значимо. Лп-ФЛА2-липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2; ИМТ-индекс массы тела; ОТ-объем талии; ИБС-ишемическая болезнь сердца; ОХ-общий холестерин; ТГ-триглицериды; ХС ЛПВП-холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП-холестерин липопротеинов низкой плотности; КА-коэффициент атерогенности.

При оценке параметров проб с реактивной гиперемией разница процента прироста диаметра плечевой артерии между пациентами двух групп была незначимой ($p<0,10$) (рис. 1).

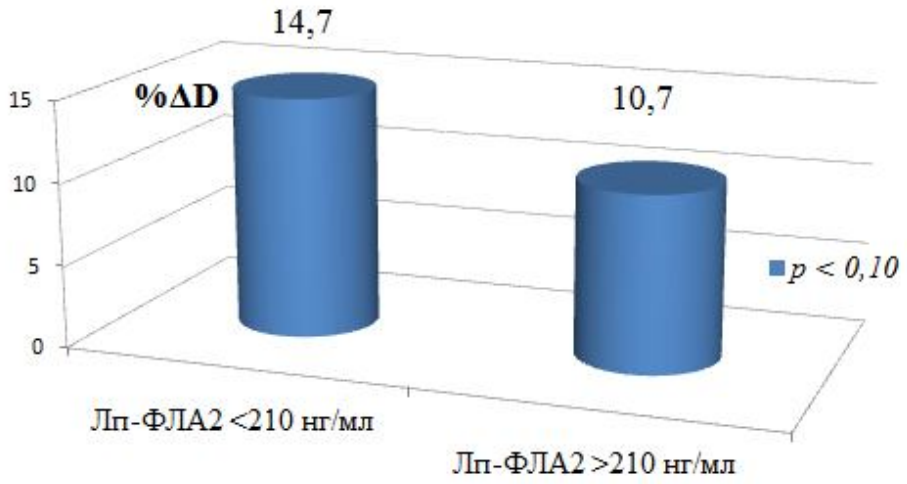

Рис. 1. Оценка параметров пробы с реактивной гиперемией (% прироста диаметра a. brachialis).

При анализе результатов проб с нитроглицерином также не было выявлено отличий в группах с различным содержанием Лп-ФЛА2 (p < 0,10) (табл. 2).

Таблица 2

Оценка параметров пробы с нитроглицерином

Показатель	1 гр.–Лп-ФЛА2<210 нг/мл (n = 59)	2 гр.–Лп-ФЛА2>210 нг/мл (n = 86)	*p* *
% прироста диаметра a. brachialis	8,2 ± 5,7	8,8 ± 5,27	н.з.

Среди показателей дуплексного сканирования СА: количеству, площади АСБ, ТИМ в систолу, справа и слева в обеих группах статистически значимых различий не обнаружено. Сравниваемые группы были также сопоставимы по параметрам внутрисосудистого кровотока (Vs, Vd, s/d, Ri). В то же время у больных 1 группы выявлено снижение ТИМ СА в диастолу (p<0,05) по сравнению с больными 2 группы (табл. 3).

Таблица 3

Показатели дуплексного сканирования СА пациентов с ИБС в зависимости от уровня Лп-ФЛА2

Показатель	1 гр.–Лп-ФЛА2<210 нг/мл (n = 59)	2 гр.–Лп-ФЛА2>210 нг/мл (n = 86)	*p* *
Диаметр ОСАs (см)	0,679 ± 0,09	0,68 ± 0,09	н.з.
Диаметр ОСАd (см)	0,64 ± 0,1	0,619 ± 0,1	н.з.
ТИМs (см)	0,061 ± 0,009	0,062 ± 0,01	н.з.
ТИМd (см)	0,07 ± 0,09	0,08 ± 0,08	<0,05
Утолщение ТИМ, n (%)	26 (44%)	39 (45%)	н.з.
Vs (см/сек)	44,8 ± 8,6	45,03 ± 8,7	н.з.
Vd (см/сек)	11,7 ± 3,01	12,4 ± 2,2	н.з.
s/d ср	3,742 ± 1,01	3,647 ± 0,78	н.з.
Ri ср	0,754 ± 0,132	0,696 ± 0,144	н.з.
Максим. стеноз (%) #	9,7 (7,0-12,6)	9,6 (4,2-14,6)	н.з.
Общая площадь бляшек ($см^2$) #	0,113 (0,071)	0,108 (0,34-0,159)	н.з.
Степень стеноза СА	1,22 ± 0,9	1,47 ± 0,9	н.з.
Каротидный атеросклероз, n (%)	75 (69%)	49 (77%)	н.з.

Примечание: ОСА-общая сонная артерия; ТИМ-толщина интимы-медиа; СА-сонная артерия.

Обсуждение полученных результатов.

Под дисфункцией эндотелия понимают возникновение функциональных и структурных изменений эндотелиального слоя сосудов, приводящих к нарушению регуляторных механизмов, участвующих в гомеостазе эндотелиальных клеток. Эндотелий сосудов выполняет

не только барьерную функцию, но и является активной эндокринной структурой, где вырабатываются большое количество вазоактивных биологических субстанций, ответственных за процессы обмена веществ, вазоконстрикцию и вазодилатацию. Следствием дисфункции эндотелия является дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией сосудов, развитие атеросклероза, нарушений гемостаза, формирование тромбоза [4]. Лп-ФЛА2 среди всех провоспалительных энзимов является маркером именно сосудистого воспаления и имеет непосредственное отношение к инициации сначала функциональных, а затем структурных изменений эндотелия. Подтверждена роль Лп-ФЛА2 в развитии воспаления с участием иммунных механизмов в сосудистой стенке [17]. Кроме того в экспериментах выявлено массовое накопление Лп-ФЛА2 в нестабильных, склонных к атеротромбозу АСБ с тонкими, неровными покрышками, с некрозом ядра [5, 6, 13]. В ряде клинических исследований подтверждена корреляция уровня Лп-ФЛА2 с рядом факторов сердечно-сосудистого риска, а также с выраженностью атеросклероза СА. Наиболее сильная корреляция отмечалась между активностью Лп-ФЛА2 и ХС ЛПНП, а также соотношением ЛПНП/ЛПВП [2, 19].

В нашей работе также выявлена корреляция между повышенным уровнем Лп-ФЛА2 и содержанием ОХ ($p<0,001$), ХС ЛПНП ($p<0,001$). Кроме того, КА определялся также статистически значимо выше среди пациентов с уровнем Лп-ФЛА2>210 нг/мл. Такая прямая взаимосвязь между Лп-ФЛА2 и атерогенными липидными факторами указывает не только на непосредственное участие Лп-ФЛА2 в атерогенезе, но и может служить определенным маркером развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Особенно с учетом данных о способности Лп-ФЛА2 накапливаться в АСБ и приводить к их нестабильности, а значит к развитию ОКС [10, 12].

При проведении проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином нами не обнаружено достоверных изменений вазодилатации в зависимости от уровня Лп-ФЛА2. Эндотелийзависимая вазодилатация у больных ИБС обеих групп не ассоциировалась с концентрацией Лп-ФЛА2 в сыворотке крови.

Итак, при изучении взаимосвязи между различной концентрацией Лп-ФЛА2 (массой) и дисфункцией эндотелия у больных стабильной ИБС выявлено следующее: 1) группа пациентов с повышенным содержанием Лп-ФЛА2 достоверно отличалась по возрасту (старше), уровню гликемии натощак (выше), содержанию ОХ, ХС ЛПНП и КА по сравнению с пациентами с пониженным уровнем Лп-ФЛА2; 2) выраженность атеросклеротического поражения СА, как по общему количеству, так и по площади АСБ, была одинаковой независимо от концентрации Лп-ФЛА2; 3) при дуплексном сканировании СА у больных с уровнем Лп-ФЛА2 менее 210 нг/мл выявлено достоверное снижение толщины интимы-медиа (ТИМ) СА в диастолу ($p<0,05$), чем у больных с уровнем Лп-ФЛА2 более 210 нг/мл, в то же время при оценке скоростных параметров кровотока достоверных изменений Vs, Vd, s/d, RI среди пациентов обеих групп не обнаружено; 4) при оценке параметров пробы с реактивной гиперемией разница процента прироста диаметра плечевой артерии между пациентами двух групп была недостоверной ($p<0,10$); 5) при проведении проб с нитроглицерином в группах с разным содержанием Лп-ФЛА2 не выявлено достоверных изменений эндотелийнезависимой вазодилатации.

Таким образом, в нашем исследовании у больных с верифицированной ИБС, наличием атеросклероза СА выраженность дисфункции эндотелия не имела прямой ассоциации с уровнем Лп-ФЛА2. Возможно, это связано с наличием дисфункции эндотелия с уже явным, далеко зашедшим атеросклеротическим процессом в сосудах. В то же время концентрация Лп-ФЛА2 может активно влиять на процессы дисфункции эндотелия у пациентов с ранними этапами развития атеросклероза. Либо Лп-ФЛА2 не влияет напрямую на дисфункцию эндотелия, а его роль в развитии атеросклероза связана с другими липидными факторами, такими как ОХ, ХС ЛПНП. В любом случае увеличение концентрации Лп-ФЛА2 в сыворотке крови как маркера сосудистого воспаления может служить одним из предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В то же время тесная функциональная связь Лп-ФЛА2 и функции сосудов представляется интересной не только с точки зрения уточнения механиз-

мов нарушения деятельности эндотелия, формирования АСБ, но и имеет определенную клиническую роль.

Литература

1. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
2. Cardiovascular events with increased lipoprotein-associated phospholipase A(2) and low high-density lipoprotein-cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial / S.J. Robins [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2008. – N 28(6). – P. 1172-1178.
3. Dada N. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart disease / N.Dada, N.W. Kim, R.L. Wolfert // Expert Rev Mol Diagn. – 2002. – N 2. – P. 17-22.
4. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications // Prog. Cardiovascular Dis. – 1997. – N 39. – P. 287-324.
5. Effect of temperature on permeation of low density lipoprotein particles through human carotid artery tissues / M.G. Ghosn [et al.] // J. Biophotonics. – 2009. – N 2. – P. 1–9.
6. Expression of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in carotid artery plaques predicts long-term cardiac outcome / J. Herrmann [et.al.] // Eur Heart J. – 2009. – N 30. – P. 2930–2938.
7. Friedewald W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedewald, D.S. Levy, D.S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – N 18. – P. 499-502.
8. Gelenmajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound // J. Cardiovasc. Pharm. – 1992. – N 32. – P. 29-32.
9. Lipoprotein associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans / E.H. Yang [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – N 26. – P. 106–111.
10. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) (Lp-PLA(2)) in acute coronary syndrome: relationship with low-density lipoprotein cholesterol / B. Jabor [et al.] // Can J Cardiol. – 2013. – Dec; 29(12). – P. 1679-1686. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.026. Epub 2013 Oct 2.
11. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies / A. Thompson [et al.] // Lancet. – 2010. – N 375. – P. 1536–1544.
12. Lipoprotein-associated phospholipase A_2 is related to plaque stability and is a potential biomarker for acute coronary syndrome / H. Chung [et al.] // Yonsei Med J. – 2014. – Nov; 55(6). – P. 1507-1515. doi: 3349/ymj.2014.55.6.1507.
13. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis / F.D. Kolodgie [et.al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – N 26. – P. 2523–2529.
14. Lysophosphatidylcholine regulates human microvascular endothelial cell expression of chemokines / G. Murugesan [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2003. – N 35. – P. 1375–1384.
15. Lysophosphatidylcholine-induced modulation of Ca(2+)- activated K(+)channels contributes to ROS-dependent proliferation of cultured human endothelial cells / C.R. Wolfram Kuhlmann [et al.] // J Mol Cell Cardiol.– 2004. – N 36. – P. 675–682.
16. Macphee C.H. Lipoprotein associated phospholipase A2: a novel marker of cardiovascular risk and potential therapeutic target / C.H. Macphee, G.M. Benson, Y. Shi, A. Zalewski // Expert Opin Investig Drugs . – 2005. – N 14. – P. 671–679.
17. McIntyre T.M. The emerging roles of PAF acetylhydrolase / T.M. McIntyre, S.M. Prescott, D.M. Stafforini // J Lipid Res. – 2009. – N 50(suppl). – P. S255–S259.
18. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Gelenmajer [et al.] // Lancet. – 1992. – N 340 (8828). – P. 1111-1115.
19. The epidemiology of Lp-PLA (2): distribution and correlation with cardiovascular risk factors in a population-based cohort / M. Persson [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – N 190. – P. 388-96.