

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Власов А. А.¹, Саликова С. П.¹, Гриневич В. Б.¹, Быстрова О. В.², Осипов Г. А.², Заплата А. А.¹

Цель. Изучить динамику уровня эйкозапентаеновой (ЭПК), докозагексаеновой (ДГК), арахидоновой (АК) и линолевой (ЛК) жирных кислот (ЖК), омега-3 индекса, соотношения омега-3/омега-6 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) в крови больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в стадии декомпенсации под действием стандартного лечения.

Материал и методы. Исследовали содержание 22 ЖК в крови больных ХСН в стабильной стадии (СХСН, n=12), при декомпенсации (ДХСН, n=24) и после ее купирования (КХСН, n=24). Рассчитывали омега-3 индекс (отношение суммы ЭПК и ДГК к сумме всех ЖК) и отношение суммы ЭПК и ДГК к сумме АК и ЛК.

Результаты. Показатели ЭПК, ДГК, омега-3 индекса в группе ДХСН были ниже показателей группы СХСН (0,085 [0,06;0,17] vs 0,26 [0,15;0,4] ммоль/мл, p=0,0005; 0,37 [0,16;0,62] vs 0,84 [0,55;1,10] ммоль/мл, p=0,004; 1,11 [0,65;2,11] vs 2,44 [1,80;3,71]%, p=0,0008, соответственно). После купирования декомпенсации ХСН уровни ЭПК, ДГК, омега-3 индекса возрастали и составили 0,16 [0,11;0,21] ммоль/мл, p=0,0016; 0,46 [0,35;0,76] ммоль/мл, p=0,045; 1,74 [1,14;2,42]%, p=0,043, соответственно.

Статистически значимых различий между содержанием АК и ЛК в крови больных групп ДХСН и СХСН не выявлено. На фоне лечения наблюдался прирост концентрации АК (3,40 [2,56;4,91] ммоль/мл, p=0,011) и тенденция к увеличению ЛК (9,13 [5,08;11,28] ммоль/мл, p=0,09).

Динамика соотношения омега-3/омега-6 свидетельствовала о превалировании доли омега-6 ПНЖК у всех обследованных, особенно при декомпенсации ХСН. После купирования синдрома задержки жидкости у пациентов это соотношение изменялось за счет роста уровня омега-3 ПНЖК.

Заключение. При декомпенсации ХСН наблюдается значимое снижение в крови пациентов омега-3 индекса, концентрации ЭПК и ДГК. Стандартная терапия декомпенсации ХСН способствует увеличению содержания в крови больных ЭПК, ДГК, АК, омега-3 индекса. Окончательные механизмы выявлен-

ной динамики ПНЖК у пациентов с ХСН, в том числе на фоне лечения, до конца не определены, что требует проведения дальнейших исследований.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 27–31
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-27-31>

Ключевые слова: арахидоновая кислота, докозагексаеновая кислота, линолевая кислота, омега-3 индекс, полиненасыщенные жирные кислоты, хроническая сердечная недостаточность, эйкозапентаеновая кислота.

¹ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург; ²Международный Аналитический Центр ИОХ РАН, Москва, Россия.

Власов А. А.* — адъюнкт 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), Саликова С. П. — д.м.н., доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), Гриневич В. Б. — д.м.н., профессор, зав. 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), Быстрова О. В. — к.х.н., н.с. ООО “Интерлаб”, Осипов Г. А. — д.б.н., профессор, в.н.с. отдела исследований и разработок ООО “Интерлаб”, Заплата А. А. — студентка 4 курса.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vlasovandrej@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖК — жирные кислоты, ЛЖ — левый желудочек, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 09.09.2017

Рецензия получена 10.12.2017

Принята к публикации 24.12.2017

DYNAMICS OF THE POLYUNSATURATED FATTY ACIDS VALUES IN THE BLOOD OF CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

Vlasov A. A.¹, Salikova S. P.¹, Grinevich V. B.¹, Bystrova O. V.², Osipov G. A.², Zaplatina A. A.¹

Aim. To assess the dynamics of levels of eicosapentaenoic (EPA), docosahexaenoic (DHA), arachidonic (AA) and linoleic (LA) fatty acids (FA), omega-3 index, relation of omega-3/omega-6 polyunsaturated FA (PUFA) in the blood of decompensated chronic heart failure (CHF) patients under the standard management.

Material and methods. The values of 22 FA were assessed in stable CHF (SCHF, n=12) and decompensated CHF (DCHF, n=24) and after decompensation treatment. The omega-3 index was calculated (relation of the sum of EPA and DHA to the sum of all FA) and relation of the sum of EPA and DHA to the sum of AA and LA.

Results. Values of EPA and DHA, omega-3 index in DCHF group were lower in SCHF (0,085 [0,06;0,17] vs 0,26 [0,15;0,4] mM/mL, p=0,0005; 0,37 [0,16;0,62] vs 0,84 [0,55;1,10] mM/mL, p=0,004; 1,11 [0,65;2,11] vs 2,44 [1,80;3,71]%, p=0,0008, respectively). After the treatment of DCHF, levels of EPA and DHA, omega-3 index raised, and reached 0,16 [0,11;0,21] mM/mL, p=0,0016; 0,46 [0,35;0,76] mM/mL, p=0,045; 1,74 [1,14;2,42]%, p=0,043, respectively.

Statistically significant differences of AA and LA in the blood of SCHF and DCHF were not found. With the treatment, there was increase of AA value growth (3,40 [2,56;4,91] mM/mL, p=0,011) and tendency of LA increase (9,13 [5,08;11,28] mM/mL, p=0,09).

Dynamics of omega-3/omega-6 relation witnessed the predominant part of omega-6 of PUFA in all participants, especially in DCHF. After treated fluid retention syndrome in patients this relation changed due to the raise of omega-3 PUFA.

Conclusion. In the DCHF there is significant increase of omega-3 index in the blood, concentrations of EPA and DHA. Standard therapy of CHF decompensation supports the increase of EPA, DHA, AA, omega-3 index. Mechanisms of the revealed PUFA dynamics in CHF patients, including the treatment outcomes, are subject for further investigation.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 27–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-27-31>

Key words: arachidonic acid, docosahexaenoic acid, linoleic acid, omega-3 index, polyunsaturated fatty acid, chronic heart failure, eicosapentaenoic acid.

¹S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, Saint-Petersburg;

²International Center for Analytics of RAS, Moscow, Russia.

Значение полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) для гомеостаза организма человека не вызывает сомнений. В многочисленных исследованиях было установлено, что применение омега-3 ПНЖК

может быть полезным у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2]. Окончательные механизмы положительного влияния омега-3 ПНЖК на процессы ремоделирования миокарда,

функциональное состояние сердца, а также прогноз больных ХСН не выяснены. Наиболее изучены системные противовоспалительные и антитромботические эффекты докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот. Показана их роль в предотвращении неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН [3, 4]. Омега-3 индекс эритроцитов периферической крови, отражающий содержание омега-3 ПНЖК в кардиомиоцитах, рассматривается как фактор прогноза сердечно-сосудистых событий [5, 6]. Исследованиями последних лет установлено, что прогностическое значение имеет не только содержание в крови омега-3, но и омега-6 ПНЖК [4, 7-9]. Вопросы изучения динамики ПНЖК при декомпенсации ХСН, а также на фоне ее лечения, остаются мало освещенными.

Цель исследования: изучить динамику уровня докозагексаеновой, эйкозапентаеновой, арахидоновой и линолевой кислот, омега-3 индекса и отношения омега-3 к омега-6 ПНЖК (омега-3/омега-6) в периферической крови больных ХСН в стадии декомпенсации на фоне стандартного лечения.

Материал и методы

Обследовано 36 пациентов с ХСН I-IV функциональных классов (ФК). В основную группу включены 24 больных с декомпенсацией ХСН (ДХСН) и после ее купирования (компенсированная ХСН (КХСН)). Контрольную группу составили 12 пациентов со стабильным течением ХСН (СХСН). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и этиологии ХСН. Критериями исключения из исследования явились возраст старше 75 лет, наличие острых и хронических заболеваний в стадии обострения, злокачественных новообразований, сахарного диабета, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, острого коронарного синдрома и нарушения мозгового кровообращения в последние 6 месяцев, а также применение ПНЖК в виде биологически активных добавок и лекарственных препаратов. Всем наблюдаемым проводились стандартное обследование и терапия ХСН согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [1].

Кроме того, у пациентов в венозной периферической крови определяли содержание двадцати двух ЖК: арахидоновой, арахидиновой, бегеновой, гадоленовой, докозагексаеновой, докозапентаеновой, докозатетраеновой, лауриновой, лигноцериновой, линолевой, маргариновой, миристиновой, олеиновой, пальмитиновой, пальмитоолеиновой, пентадециловой, стеариновой, тетракозеновой, трикоциловой, эйкозациеновой, эйкозапентаеновой, эйкозатриеновой. Омега-3 индекс рассчитывали как отношение суммы ЖК группы омега-3 (докозагексаеновой и эйкозапентаеновой) к сумме всех ЖК, выраженное в процентах [6]. Определяли также соотношение суммы концентраций основных представителей ЖК

группы омега-3 (докозагексаеновой и эйкозапентаеновой) к сумме кислот группы омега-6 (арахидоновой и линолевой).

Пациенты группы ДХСН обследовались в первые 3 дня от поступления в стационар и после купирования синдрома задержки жидкости (в среднем на 12 день), пациенты контрольной группы — однократно, при очередном плановом визите.

Для забора, транспортировки и хранения крови использовали вакутейнеры, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту. Образцы замораживали до проведения анализа при температуре минус 80° С. ЖК анализировали в виде метиловых эфиров с помощью газового хромато-масс-спектрометра Маэстро-2 (Интерлаб, Россия).

Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Полученные данные были обработаны с помощью программ Microsoft Office Excel, Statistica for Windows 13.0. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали Т-критерий Вилкоксона для связанных и U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. Пороговый уровень значимости (р) принимался равным 0,05.

Результаты

Среди пациентов основной группы преобладали мужчины с ХСН IIБ–III стадии, III-IV ФК. У 63% больных данной группы регистрировалась фибрилляция предсердий. В большинстве случаев определялись снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), повышение систолического давления в легочной артерии, признаки дезадаптивного ремоделиро-

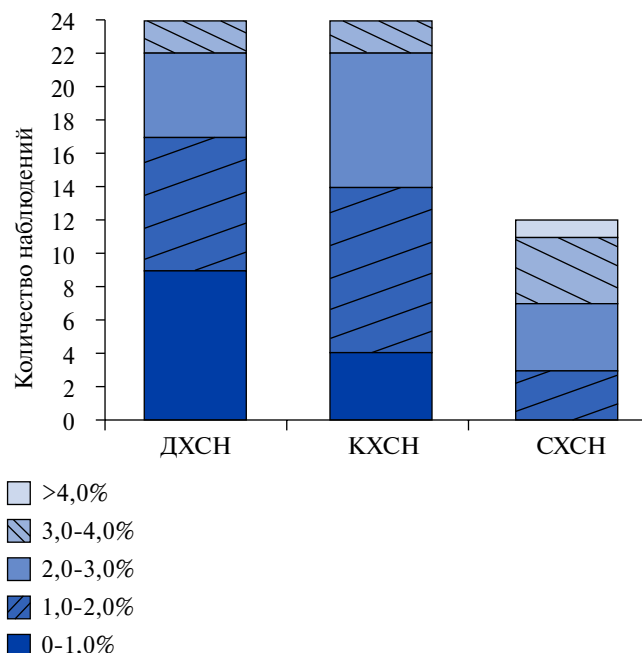


Рис. 1. Распределение пациентов по уровню омега-3 индекса.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	ДХСН	КХСН	СХСН
Количество пациентов (n)	24	24	12
Возраст, лет	63 [59;70]	63 [59;70]	61 [56;67]
Мужчин/женщин, n	20/4	20/4	9/3
Индекс массы тела, кг/м ²	30,5 [26,6;33,9]*	27,8 [24,8;32,4]	28,5 [24,6;32,0]
Ишемическая болезнь сердца, n	18	18	10
Гипертоническая болезнь, n	16	16	9
Дилатационная кардиомиопатия, n	5	5	2
Гипертрофическая кардиомиопатия, n	1	1	0
Стадия ХСН, n			
II А	3	3	7
II Б	17	17	4
III	4	4	1
ФК, n	4 [3;4]* [†]	2 [2;3] [†]	2 [1;2]
I	0	1	4
II	3	13	6
III	7	10	2
IV	14	0	0
Баллов по ШОКС	13 [10;16]* [†]	6 [4;7,8]	4,5 [2;5]
Фибрилляция предсердий, n	15	13	6
Фракция выброса ЛЖ (Simpson), %	39,2 [29,5;52,8]	-	41,5 [40,1;57,5]
СДЛА, мм рт.ст.	52,5 [45,3;71,3] [†]	-	38,0 [32,8;45,8]
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n	3	-	3
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n	6	-	4
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n	15	-	5
ИАПФ (БРА), n	24	24	12
БАБ, n	20	24	12
АМКР, n	19	23	9
Фуросемид парентерально, n	23	0	0
Диуретики внутрь, n	24	20	6
Дигоксин, n	13	9	4

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой КХСН, [†] — $p < 0,05$ в сравнении с группой СХСН.

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность (Д — декомпенсированная, К — компенсированная, С — стабильная), АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ШОКС — шкала оценки клинического состояния Мареева В. Ю. [1].

вания ЛЖ, причем у 63% пациентов отмечалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Пациенты контрольной группы не имели признаков задержки жидкости. У них несколько реже встречалась фибрилляция предсердий. На фоне проводимого лечения у пациентов с декомпенсацией ХСН наблюдалась положительная динамика клинического состояния, происходило значимое снижение массы тела за счет активного диуреза. Летальных исходов на госпитальном этапе не было (табл. 1).

Установлено, что омега-3 индекс был низким у всех больных и колебался от 0,33% до 4,0% в группе ДХСН и от 1,39% до 5,16% в группе СХСН. Величина омега-3 индекса у всех пациентов с декомпенсацией ХСН и у 92% — со стабильным течением ХСН не превышала 4% (рис. 1).

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что у больных ХСН в стадии декомпенсации регистрировались более низкие показатели омега-3 индекса, докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот по сравнению с больными ХСН стабильного течения. После купирования декомпенсации ХСН отмечалось существенное их повышение (табл. 2).

Не выявлено статистически значимых различий между группами ДХСН и СХСН по содержанию в крови больных арахидоновой и линолевой кислот, концентрация которых на фоне лечения увеличивалась (табл. 2).

Динамика соотношения омега-3/омега-6 свидетельствовала о превалировании доли омега-6 ПНЖК во всех группах, особенно при декомпенсации ХСН. После купирования синдрома задержки жидкости

Таблица 2

Показатели ПНЖК в крови больных ХСН

Показатель	ДХСН	КХСН	СХСН	ДХСНvsКХСН	ДХСНvsСХСН	КХСНvsСХСН
Омега-3 индекс, %	1,11 [0,65;2,11]	1,74 [1,14;2,42]	2,44 [1,80;3,71]	p=0,043	p=0,0008	p=0,0098
ДГК, ммоль/мл	0,37 [0,16;0,62]	0,46 [0,35;0,76]	0,84 [0,55;1,10]	p=0,045	p=0,004	p=0,048
ЭПК, ммоль/мл	0,085 [0,06;0,17]	0,16 [0,11;0,21]	0,26 [0,15;0,4]	p=0,0016	p=0,0005	p=0,021
АК, ммоль/мл	2,74 [1,80;4,15]	3,40 [2,56;4,91]	3,42 [2,42;4,62]	p=0,011	p=0,25	p=0,76
ЛК, ммоль/мл	6,70 [4,92;9,44]	9,13 [5,08;11,28]	7,27 [6,75;11,88]	p=0,09	p=0,19	p=0,9
Омега-3/омега-6	1/22,94 [12,87;36,32]	1/15,63 [11,71;25,32]	1/12,25 [8,25;14,82]	p=0,035	p=0,003	p=0,042

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность (Д — декомпенсированная, К — компенсированная, С — стабильная), АК — арахидоновая кислота, ДГК — докозагексаеновая кислота, ЭПК — эйкозапентаеновая кислота, ЛК — линолевая кислота.

у пациентов, это соотношение изменялось за счет роста уровня омега-3 ПНЖК (табл. 2).

Обсуждение

По нашим данным, у больных ХСН, независимо от наличия явлений застоя, омега-3 индекс находится в диапазоне низких значений, что согласуется с результатами Гавва Е. М. и др. (2012), показавших колебания омега-3 индекса в пределах 1,12-6,4% у больных с ишемической болезнью сердца и желудочковыми нарушениями ритма [5]. Необходимо отметить, что в вышеуказанной работе ХСН у пациентов наблюдалась менее чем в половине случаев. Уменьшение доли омега-3 ПНЖК в миокарде может способствовать его структурному и электрическому ремоделированию, а также развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, лежащих в основе внезапной сердечной смерти (ВСС) [10]. Показано, что снижение омега-3 индекса менее 4% ассоциируется с максимальным повышением риска ВСС [6], с которой связано около половины летальных исходов больных ХСН [10]. Уровень омега-3 индекса подавляющего большинства обследованных нами пациентов находился в диапазоне прогностически неблагоприятных значений, что, наряду с самим фактом декомпенсации ХСН, снижением фракции выброса ЛЖ, требует активной профилактики ВСС. Вопросы дополнительной стратификации риска в группах низкого омега-3 индекса, а также прогностическое значение его повышения под действием лечения требуют дальнейших исследований.

Дефицит омега-3 ПНЖК в мембранах клеток при сердечно-сосудистых заболеваниях описан многими авторами [1, 2, 11]. Нами установлено, что у пациентов с ХСН наблюдались низкие абсолютные значения ПНЖК. При этом следует отметить, что уровень эйкозапентаеновой кислоты по сравнению с докозагексаеновой демонстрировал наибольшее снижение в период декомпенсации ХСН и более значительный прирост на фоне купирования у больных явлений застоя. Сходные данные были получены и в других работах, в которых указывается, что именно с низким

содержанием эйкозапентаеновой кислоты ассоциировано повышение инцидентности ХСН [8] и ее прогрессирование, связанное с развитием дезадаптивного ремоделирования камер сердца [9].

Механизмы, объясняющие снижение концентрации омега-3 ПНЖК в крови пациентов с ХСН, до конца не ясны. Основным фактором дефицита омега-3 ПНЖК по-прежнему считается алиментарный, хотя другие возможные причины их недостатка продолжают в настоящее время активно изучаться. По мнению Rupp H, et al. (2012), уменьшение омега-3 ПНЖК у пациентов с ХСН может быть обусловлено низкой активностью дельта-5 десатуразы, участвующей в превращении линоленовой кислоты в эйкозапентаеновую. Определенную роль в снижении уровня омега-3 ПНЖК у больных ХСН авторы отводят также развитию инсулинорезистентности и активации симпатoadренальной системы [9]. Alter P, et al. (2016) дефицит ПНЖК при ХСН связывают с застойными явлениями в печени, о чем свидетельствует уменьшение активности псевдохолинэстеразы [12]. Котюжинская С. Г. и др. (2014) считают гипоксию причиной снижения ПНЖК с одновременным повышением насыщенных ЖК в крови пациентов с анемией и гипертиреозом [13]. Можно предположить, что в основе выявленного нами улучшения показателей обмена ПНЖК на фоне успешной терапии декомпенсации ХСН лежит уменьшение гипоксии тканей, застойных явлений в печени и восстановление активности десатураз, а также снижение степени инсулинорезистентности и угнетение симпатoadренальной системы.

Показанное нами увеличение концентрации эйкозапентаеновой кислоты в крови, ассоциированное со стабилизацией состояния пациентов с ХСН, сопоставимо с таковым на фоне приема ее эфиров, на что указывается рядом авторов [14]. Мы не учитывали особенности рациона питания больных, что ограничивает интерпретацию полученных данных, однако, по нашему мнению, этот фактор не мог существенно повлиять на результаты исследования.

Таким образом, выявленная нами динамика уровня омега-3 ПНЖК и омега-3 индекса у пациентов

с декомпенсацией ХСН на фоне стандартного лечения подтверждает гипотезу об эндогенных резервах синтеза омега-3 ПНЖК. Перспективным является изучение воздействия на уровень ПНЖК в крови пациентов с ХСН широко применяемых для ее терапии препаратов: диуретиков, β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Однозначного взгляда на прогностическое значение уровня омега-6 ПНЖК в крови пациентов с ХСН в настоящее время нет. С одной стороны, увеличение их содержания принято связывать с активацией системного воспаления и рассматривать как предиктор развития неблагоприятных событий у пациентов с ХСН [4]. С другой стороны, в некоторых работах было установлено, что снижение концентрации омега-6 ПНЖК приводит к повышению вероятности смерти и ухудшению течения ХСН [7].

Полученное нами увеличение доли омега-6 в общем пуле ПНЖК при декомпенсации ХСН может трактоваться в пользу первой точки зрения, а увеличение их концентрации по мере уменьшения симптомов ХСН — второй.

Очередной мета-анализ Wang C, et al. (2016) показал недостаточную эффективность применения лекарственных форм омега-3 ПНЖК у пациентов с ХСН [2], что актуализирует проведение исследований, касающихся возможности воздействия на жирнокислотный состав мембран клеток стандартной терапии ХСН. Имеющиеся доказательства связи увеличения уровня ПНЖК и омега-3 индекса с улучшением функции сердца и прогноза пациентов с ХСН [1, 5, 7, 15] позволяют считать их повышение дополнительной целью терапии больных ХСН в стадии декомпенсации.

Заключение

При декомпенсации ХСН наблюдается значимое снижение в крови пациентов омега-3 индекса, концентрации омега-3 ПНЖК. Стандартная терапия декомпенсации ХСН способствует увеличению содержания в крови больных омега-3 и омега-6 ПНЖК, омега-3 индекса. Окончательные механизмы выявленной динамики ПНЖК у пациентов с ХСН, в том числе на фоне лечения, до конца не определены, что требует проведения дальнейших исследований.

Литература

- Mareev Yu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). *Heart Failure Journal* 2013; 14 (7): 379-472. (In Russ.) Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013; 14 (7): 379-472.
- Wang C, Xiong B, Huang J. The Role of Omega3 Polyunsaturated Fatty Acids in Heart Failure: A MetaAnalysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* 2016; 9 (1): E18.
- Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol*. 2016; 67 (1): 22-7.
- Watanabe S, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Associations With Eicosapentaenoic Acid to Arachidonic Acid Ratio and Mortality in Hospitalized Heart Failure Patients. *J Card Fail*. 2016; 22 (12): 962-9.
- Gava EM, Tsaregorodtsev DA, Mamedov IS, Sulimov VA. Omega-3 index of erythrocytes and predictors of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and ventricular arrhythmias. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (4): 16-22. (In Russ.) Гавва Е. М., Царегородцев Д. А., Мамедов И. С., Сулимов В. А. Взаимосвязь омега-3-индекса эритроцитов с предикторами внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11 (4): 16-22.
- Harris WS, Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Preventive Medicine* 2004; 39: 212-20.
- Toshiyuki Nagai, Yasuyuki Honda, Yasuo Sugano, et al. Circulating Omega6, But Not Omega3 Polyunsaturated Fatty Acids, Are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *PLoS One*. 2016; 11 (11): e0165841.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, et al. Circulating longchain ω 3 fatty acids and incidence of congestive heart failure in older adults: the cardiovascular health study: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 155 (3): 160-70.
- Rupp H, Rupp TP, Alter P, Maisch B. Mechanisms involved in the differential reduction of omega3 and omega6 highly unsaturated fatty acids by structural heart disease resulting in "n-3 deficiency". *Can J Physiol Pharmacol*. 2012; 90 (1): 55-73.
- Mareev Yu, Mareev Yu V. Methods of Prevention of Sudden Death in Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2015; 55 (9): 72-83. (In Russ.) Мареев В. Ю., Мареев Ю. В. Методы профилактики внезапной сердечной смерти при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015; 55 (9): 72-83. DOI: 10.18565/cardio.2015.9.72-83
- Hara M, Sakata Y, Nakatani D, et al. Low levels of serum n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with worse heart failure-free survival in patients after acute myocardial infarction. *Circ J*. 2013; 77 (1): 153-62.
- Alter P, Glöck T, Figiel JH, et al. From Heart Failure to Highly Unsaturated Fatty Acid Deficiency and Vice Versa: Bidirectional Heart and Liver Interactions. *Can J Cardiol*. 2016; 32 (2): 217-25.
- Kotjuzhinskaja SG, Vasyuk VL. The state of the fatty acid composition of blood lipids with hyperheparinemia. *Actual problems of transport medicine* 2014; 1 (35): 135-9. (In Russ.) Котюжинская С. Г., Васюк В. Л. Состояние жирнокислотного состава липидов крови при гипергепаринемии. *Актуальные проблемы транспортной медицины* 2014; 1 (35): 135-9.
- Bays HE, Ballantyne CM, Doyle RT, et al. Icosapent ethyl: Eicosapentaenoic acid concentration and triglyceride-lowering effects across clinical studies. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016; 125: 57-64.
- Chrysohoou C, Metallinos G, Georgiopoulos G, et al. Short term omega3 polyunsaturated fatty acid supplementation induces favorable changes in right ventricle function and diastolic filling pressure in patients with chronic heart failure; A randomized clinical trial. *Vascul Pharmacol*. 2016; 79: 43-50.