

УДК 616.2+577.125.33+611.018.1

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

¹Денисенко Ю.К., ¹Новгородцева Т.П., ^{2,3}Жукова Н.В., ¹Лобанова Н.Г., ¹Антонюк М.В.

¹НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, филиал ФГБУН «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Владивосток, e-mail: denisenko.imkvl@gmail.com;

²Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток;

³Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Изучен метаболизм полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) по составу жирных кислот в плазме крови и мембране эритроцитов, а также их соотношению у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в период клинической ремиссии. Установлено, что течение БА и ХОБЛ в период ремиссии, несмотря на разность иммунологических механизмов регуляции системного воспаления, сопровождается однонаправленными изменениями состава жирных кислот плазмы крови и мембран эритроцитов. Показано увеличение содержания 20:4n-6, 22:4n-6 на фоне дефицита 18:3n-3, 20:5n-3 в плазме крови и мембране эритроцитов, рост соотношения 20:4n-6/20:5n-3. Патогенетической основой модификации состава ПНЖК является нарушение их метаболизма, развивающегося вследствие конкурентного ингибирования биосинтеза n-3 ПНЖК с преобладанием образования n-6 полиеновых кислот и эйкозаноидов с выраженными провоспалительными, бронхоконстрикторными свойствами. Таким образом, важным звеном патогенеза хронических заболеваний бронхолегочной системы является нарушение метаболизма полиненасыщенных жирных кислот, детерминирующее дезорганизацию липидной компоненты клеточной мембраны, дисфункцию синтеза биологически активных эйкозаноидов и проразрешающих медиаторов, реорганизацию функционирования иммунной системы в сторону активации провоспалительных механизмов.

Ключевые слова: жирные кислоты, метаболизм, заболевания органов дыхания, воспаление

METABOLIC CONVERSION OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN CHRONIC INFLAMMATORY RESPIRATORY DISEASES

¹Denisenko Y.K., ¹Novgorodtseva T.P., ^{2,3}Zhukova N.V., ¹Lobanova E.G., ¹Antonuk M.V.

¹Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, a subsidiary of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, e-mail: denisenko.imkvl@gmail.com;

²Institute of Marine Biology. AV Zhirmunsky FEB RAS, Vladivostok;

³Far Eastern Federal University, Vladivostok

Studied the metabolism of polyunsaturated fatty acids (PUFA) on the composition of fatty acids in plasma and erythrocyte membrane, their relationship in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during clinical remission. It is found that for asthma and COPD in remission, despite the difference in immune regulatory mechanisms of systemic inflammation, accompanied by a unidirectional change the fatty acid composition of plasma and erythrocyte membranes. An increase of the content of 20:4n-6, 22:4n-6 against deficiency of 18:3n-3, 20:5n-3 in the blood plasma and erythrocyte membrane, increase the ratio of 20:4n-6/20:5n-3. Pathogenic basis for modifying the composition of PUFA is a violation of their metabolism, which develops as a result of competitive inhibition of the biosynthesis of n-3 PUFAs with a predominance of n-6 formation of PUFA and eicosanoids with pronounced proinflammatory, bronchoconstrictor properties. Thus, an important link in the pathogenesis of chronic lung disease is a metabolic disorder of polyunsaturated fatty acids that determine the disruption of the lipid components of the cell membrane, dysfunction of the synthesis of biologically active eicosanoids and proresolvin mediators reorganize the functioning of the immune system in the direction of activation of inflammatory mechanisms.

Keywords: fatty acid, metabolism, respiratory disease, inflammatory

Наиболее распространенными воспалительными заболеваниями дыхательных путей являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1, 2]. Участниками воспаления при ХОБЛ и БА выступают многие факторы – нейтрофилы, Т-лимфоциты, альвеолярные макрофаги, тучные клетки, свободные радикалы кислорода, цитокины, хемокины, протеазы и др. [1, 2]. Природа воспалительной реакции и механизмы обструкции

ХОБЛ и БА заметно отличаются друг от друга: при БА воспаление эозинофильного характера и контролируется CD4+ лимфоцитами, при ХОБЛ в воспалительный процесс вовлекаются нейтрофилы, макрофаги и CD8+ лимфоциты [4]. Однако несмотря на явные различия в самом паттерне воспаления, БА и ХОБЛ имеют некоторые общие черты в клинических проявлениях, подходах к профилактике и лечению, что подразумевает схожий патогенетический механизм

детерминации, как иммунных осложнений, так и метаболических сдвигов.

Важное место в клеточно-молекулярных механизмах регуляции воспалительной реакции при БА и ХОБЛ отводится полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК) и их биологически активным оксипроизводным (эйкозаноиды, проразрешающие медиаторы), проявляющим широкий спектр биологической активности [9, 10]. Эйкозаноиды локально регулируют функции эндотелия, гладкомышечных клеток, реакцию вазодилатации, агрегацию тромбоцитов, микроциркуляцию и воспаление [3, 11]. Появились данные о новых эндогенных специализированных проразрешающих медиаторах – производных эйкозапентаеновой, докозагексаеновой кислот – резолвинов, маресинов, протектинов, липоксинов [8]. Предполагается, что эти медиаторы играют ключевую роль в сдерживании и разрешении воспаления.

Известно, что в патогенезе БА большое значение отводится цистеиновым лейкотриенам и простагландину D₂, которые являются мощными бронхоконстрикторами, вызывают гиперреактивность и отек бронхов, изменяют секрецию слизи, участвуют в привлечении Th₂-клеток в дыхательные пути [2]. Значение метаболитов ПНЖК в механизме развития ХОБЛ менее изучено [9, 12]. Считается, что гиперсекреция слизи при ХОБЛ является результатом стимуляции лейкотриенами секретирующих клеток. В тоже время неактивность тучных клеток, главных продуцентов эйкозаноидов, является причиной отсутствия бронхоспазма [6]. Основным поставщиком жирных кислот для тканей и клеток являются свободные жирные кислоты (СЖК) плазмы крови. Липидный состав диеты, изменение процессов липолиза, транспорта липидов может серьезным образом сказаться на тканевом и клеточном гомеостазе ПНЖК, биосинтезе эйкозаноидов и проразрешающих медиаторов. В свою очередь дисбаланс синтеза биологически активных оксипроизводных ПНЖК инициирует патогенетические механизмы развития и прогрессирования воспалительных процессов, бронхообструкции [5, 12]. Нарушение состава ЖК в плазме и клетке, а также их метаболизма может являться важным фактором нарушения регуляторных механизмов воспалительного процесса, развития и прогрессирования БА и ХОБЛ.

Цель работы: изучить метаболические превращения жирных кислот у больных БА и ХОБЛ в период клинической ремиссии по характеру модификации состава свободных жирных кислот (СЖК) плазмы крови и ЖК

мембран эритроцитов; установить значение жирных кислот в механизме развития воспалительной реакции при хронических заболеваниях легких.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 65 человек, из них 45 пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы (21 муж. и 13 жен.) в возрасте 23–57 лет ($37,4 \pm 2,3$ лет), в том числе 25 пациентов с контролируемой БА легкой степени тяжести, принимавших базисную терапию; 20 больных ХОБЛ легкой степени стабильного течения. Обследование пациентов проводили после подписания информированного согласия и в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2008). Заболевания диагностировали на основании анамнестических данных, объективного осмотра, лабораторных исследований, спирометрии с выполнением бронхолитического теста (спирограф «FUKUDA», Япония) и результатов тестов CAT, ACQ-5. Диагноз ХОБЛ выставляли согласно Глобальной стратегии: диагностика, лечение и профилактика ХОБЛ (GOLD 2011), диагноз БА – Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA 2011) [1, 2]. В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев в возрасте 23–55 лет ($32,2 \pm 8,2$ лет), не курящих и никогда не куривших, без отягощенного аллергического анамнеза. У пациентов с контролируемой БА определялись нормальные значения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, $96,60 \pm 5,77\%$ от должного), пиковой скорости выдоха (ПСВ, $89,00 \pm 2,1\%$ от должного), постбронходилатационный прирост ОФВ₁ составил 100,0 мл и 8,8%, ACQ-5 тест = 0,5 баллов. У пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести определялось снижение постбронходилатационного показателя ОФВ₁/ФЖЕЛ ($0,65 \pm 0,03$), ОФВ₁ составил $88,4 \pm 3,38\%$ от должного, результат теста CAT 8 баллов. Критериями исключения являлись наличие профессиональных заболеваний бронхолегочной системы, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и их осложнений, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, острых патологических состояний и обострений хронических болезней.

Характер воспалительного процесса оценивали по состоянию клеточного иммунитета, уровню секреции цитокинов, иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови. Параметры клеточного иммунитета определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора «BD Multitest 6-color TBNK» (BD, USA). Цитокиновый профиль (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-4 (IL-4), интерферон гамма (IFN- γ)) исследовали методом проточной цитофлуориметрии на цитометре «Facsanto II» (тест-системы фирмы BD, USA). Уровень общего IgE в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора фирмы «ХемаМедика».

Мембраны эритроцитов получали путем гемолиза клеток дистиллированной водой и центрифугированием 15 мин при 14000 об/мин в растворе PBS с трехкратным промыванием. Липиды из плазмы крови и мембран эритроцитов экстрагировали по методу Блайя и Дайера [9]. Метилловые эфиры ЖК получали по методу Карро и Дюбак, анализировали на газовом хроматографе Shimadzu GC-2010 (Япония) с пламенно-ионизационным детектором. Идентификацию пиков проводили по значениям эквивалентной

длины цепи. Результаты выражали в процентах от суммы ЖК.

Для анализа полученных данных использовалась прикладная программа «Statistica», версия 6,1 (серия 1203С для Windows). Статистическую значимость различий средних величин определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ иммунологических показателей больных БА и ХОБЛ выявил наличие различного характера нарушений во всех звеньях иммунной системы, несмотря на клиническую ремиссию (табл. 1). У пациентов с БА наблюдалось угнетение Т-клеточного звена иммунитета и продукции IFN- γ , повышение уровня TNF- α и IL-4, что свидетельствует о сохранении воспалительного процесса в период ремиссии за счет поддержания активированного Th2 типа иммунного ответа. У больных ХОБЛ, напротив, выявили активацию Т-клеточного звена иммунитета по Th1 типу, на фоне истощения функциональной активности В-лимфоцитов, повышения экспрессии TNF- α и IFN- γ при низких показателях противовоспалительного цитокина – IL-4. Полученные результаты исследования показали, что формирование персистирующего воспаления при БА и ХОБЛ происходит в результате нарушения разных регуляторных механизмов иммунно-

го ответа. Течение системного воспаления в период ремиссии при БА продолжается по Th2 типу иммунного ответа, при ХОБЛ – по Th1 пути иммунной регуляции.

Определяющее значение в регуляции персистенции и разрешения воспалительного процесса при заболеваниях бронхолегочной системы выполняют жирные кислоты и их метаболиты [5, 8, 10, 12]. В данном исследовании метаболические превращения жирных кислот оценивали по характеру модификации СЖК плазмы крови, ЖК эритроцитов больных БА и ХОБЛ.

У пациентов с БА результаты исследования показали существенные различия в содержании полиненасыщенных СЖК плазмы крови по сравнению с группой контроля (табл. 2, значение показателей СЖК отмечено в числителе). Выявлено уменьшение содержания α -линоленовой кислоты (18:3n-3) на фоне повышения доли n-6 ПНЖК: дигомо- γ -линолевой (20:3n-6), арахидоновой (20:4n-6) и ее метаболитов – докозатетраеновой (22:4n-6) и докозапентаеновой (22:5n-6). Среди n-3 ПНЖК показано накопление эйкозапентаеновой ЖК (20:5n-3). В группе больных ХОБЛ изменение содержания n-6 ПНЖК имело ту же направленность, что и у пациентов с БА (увеличение доли 20:3n-6, 20:4n-6, 22:4n-6). Однако, в отличие от пациентов с БА у больных ХОБЛ отмечено уменьшение 20:5n-3 и 22:6n-3.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у больных ХОБЛ и БА

ЖК, %	Контрольная группа (n=20)	БА (n=25)	ХОБЛ (n=20)
Лейкоциты Г/л	5,66±0,11	5,57±013*	*7,90±0,21
Лимфоциты, абс.	1727,73±102,31	1776,05±86,75*	*2313,89±95,11
CD3 ⁺ , абс.	1217,72±91,21	1122,72±46,31*	*1956,25±95,11
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , абс.	763,13±28,69	723,47±35,28*	*1385,75±51
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , абс.	426,83±21,27	336,99±14,10*	*582,83±16,19
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , у.е.	2,01±0,03	2,15±0,09*	*2,40±0,04
CD19 ⁺ , абс.	203,33±19,11	*359,91±16,14*	237,87±14,71
CD19 ⁺ CD56 ⁺ , абс.	257,86±10,25	215,12±14,13*	*328,75±18,12
TNF- α , пг/мл	18,32±1,20	*40,29±1,34*	*48,51±1,35
IFN- γ , пг/мл	59,17±1,54	*26,99±1,41*	*78,69±2,10
IL4, пг/мл	56,41±1,24	*90,42±5,21*	*43,95±1,02
IgE, пг/мл	184,75±14,13	*515,92±41,12*	200,04±17,14

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 * – слева статистическая значимость различий относительно контрольной группы, справа – относительно группы пациентов с БА: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Таблица 2

Полиненасыщенные жирные кислоты плазмы крови и мембран эритроцитов больных БА и ХОБЛ

ЖК, %	Контрольная группа (n=20)	БА (n=25)	ХОБЛ (n=20)
18:2n-6	37,53±1,68 15,75±0,28	38,86±1,05 *13,88±0,37	36,55±1,23 **12,21±0,61
18:3n-3	0,94±0,08 0,20±0,02	**0,60±0,04 *0,15±0,01	**0,54±0,07 **0,13±0,03
20:3n-6	0,20±0,01 1,29±0,02	***1,07±0,05 *1,21±0,03	***1,17±0,93 *1,52±0,02
20:4n-6	3,60±0,11 12,95±0,25	***6,71±0,30 **14,16±0,29	***5,47±5,77 ***18,26±0,50***
20:5n-3	0,49±0,05 1,23±0,04	***1,02±0,17 ***0,77±0,03	0,66±0,08*** ***0,56±0,06*
22:4n-6	0,11±0,01 2,37±0,09	***0,21±0,03 *2,83±0,15	*0,15±0,08 *3,18±0,11*
22:5n-6	0,05±0,01 0,37±0,01	*0,08±0,01 ***0,23±0,01	0,06±0,04 ***0,46±0,07***
22:5n-3	0,61±0,02 1,99±0,02	0,50±0,02 2,04±0,09	0,42±0,03 *1,72±0,05*
22:6n-3	2,94±0,18 4,67±0,85	2,68±0,18 5,45±0,31	***1,64±0,10*** 5,87±0,39

Примечание. В числителе – СЖК плазмы крови, в знаменателе – ЖК мембран эритроцитов.

Анализ количественного состава ЖК липидов мембран эритроцитов пациентов с БА выявил снижение уровня эссенциальной линолевой (18:2n-6) и α -линоленовой (18:3n-3) кислот (табл. 2, значение показателей ЖК мембран эритроцитов отмечено в знаменателе). У больных БА отмечалось увеличение содержания арахидоновой кислоты (20:4n-6) по сравнению с группой здоровых лиц. Тогда как доля основного антагониста арахидоновой ЖК – эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3), напротив, снижалась в 1,6 раза относительно контрольной группы. У больных ХОБЛ показана модификация состава жирных кислот мембран эритроцитов, характеризующаяся увеличением содержания n-6 ПНЖК (20:4n-6, 22:4n-6), дефицитом n-3 кислот (20:5n-3, 22:5n-3).

Полученные результаты исследования выявили однонаправленные изменения состава ПНЖК в плазме крови и мембране эритроцитов у больных БА и ХОБЛ: это увеличение биосинтеза арахидоновой кислоты (20:4n-6) и ее метаболитов (22:4n-6, 22:5n-6), являющихся также субстратами для образования провоспалительных и бронхоконстрикторных эйкозаноидов 2-й и 4-й серии; истощение пула n-3 ПНЖК (18:3n-3, 20:5n-3, 22:5n-3, 22:6n-3) – предшественников противовоспалительных эйкозаноидов 3-й и 5-й серии, проразрешающих медиаторов.

Учитывая, что одной из реальных причин модификации состава ПНЖК при патологических состояниях является нарушение метаболизма последних, проанализированы показатели их превращений у больных ХОБЛ и БА. Используются соотношения индивидуальных ПНЖК для характеристики активности ферментов элонгаз и десатураз, а также показатели взаимоотношений двух семейств ПНЖК – n-6 и n-3, отражающие дисбаланс в эйкозаноидном цикле [7]. Показано, что у больных ХОБЛ происходит увеличение соотношения 20:4n-6/20:3n-6, что косвенно указывает на активацию D5-десатуразы и интенсификацию биосинтеза субстрата для образования эйкозаноидов 2-й и 4-й серии (табл. 3). Выявлен рост соотношения 20:4n-6/20:5n-3 у пациентов БА и ХОБЛ – показателя, характеризующего взаимосвязь между предшественником синтеза эйкозаноидов к ингибитору их образования. Увеличение данных параметров является признаком нарушения метаболизма ПНЖК и оксипинолов. О нарушении в метаболизме n-3 ПНЖК, простаноидов 3-й серии, лейкотриенов 5-й серии свидетельствует снижение соотношений 20:5n-3/22:5n-3 и (20:3n-6+20:5n-3)/22:6n-3, как у пациентов с БА, так и больных ХОБЛ.

Таблица 3

Показатели метаболических превращений жирных кислот мембраны эритроцитов у пациентов с ХОБЛ и БА, М±m

Показатели превращений ЖК	Контрольная группа (n=20)	БА (n=25)	ХОБЛ (n=20)
20:4n6/20:3n6	10,03±0,13	11,7±0,17	*12,01±0,02
20:4n6/20:5n3	10,52±0,24	*18,38±0,28	***32,6±0,34***
22:6n3/22:5n3	2,34±0,02	2,67±0,09	*3,41±0,10*
20:5n3/22:5n3	0,61±0,05	**0,37±0,02	0,32±0,04
20:4n6/22:6n3	2,77±0,14	2,59±0,12	3,11±0,09
(20:3n6+20:5n3) 22:6n3	0,53±0,02	*0,36±0,02	*0,35±0,03

Обобщая результаты исследования, можно заключить, что при БА и ХОБЛ хроническое воспаление сопровождается сходными изменениями состава жирных кислот – накоплением арахидоновой, истощением пула эйкозапентаеновой кислоты. Известно, что при БА усиливается синтез арахидоновой кислоты, что приводит к ее увеличению в клеточных мембранах [10]. Нами впервые показано, что и при ХОБЛ ключевым механизмом поддержания воспалительного процесса является увеличение образования субстрата для синтеза провоспалительных оксилипинов при одновременной ферментативной блокаде превращения n-3 ПНЖК. Активация метаболических превращений в ряду ЖК семейства n-6 при бронхолегочной патологии подтверждается истощением уровня 18:2n-6 на фоне увеличения синтеза 20:4n-6 и 22:4 n-6, повышения показателя 20:4n-6/20:3n-6.

Следовательно, при БА и ХОБЛ, несмотря на клиническую ремиссию, сохраняется воспалительный процесс, поддерживаемый, как показали результаты исследования, высоким содержанием n-6 полиненасыщенных жирных кислот. Повышенное содержание арахидоновой кислоты и ее метаболитов в мембране эритроцитов у обследованных лиц с хронической патологией бронхолегочной системы свидетельствует об увеличении субстрата для образования медиаторов воспаления (лейкотриен В4), бронхоспазма (простагландин D2, тромбоксан В2). В пользу этого объяснения свидетельствуют полученные ранее нами данные о повышении содержания провоспалительных эйкозаноидов – тромбоксана В2 и лейкотриена В4 у лиц с БА и ХОБЛ [4]. Установленные нарушения в метаболических превращениях ПНЖК у пациентов с БА и ХОБЛ указывают на единый универсальный механизм персистенции воспалительной реакции при хронических заболеваниях органов дыха-

ния, обусловленный дисбалансом между про- и противовоспалительными, бронхоконстрикторными и бронходилататорными оксипроизводными ЖК.

Заключение

Проведенные исследования показали однонаправленные изменения состава полиненасыщенных жирных кислот плазмы крови и мембран эритроцитов у больных БА и ХОБЛ, несмотря на значительные различия в иммунных механизмах развития воспалительного процесса. Патогенетической основой модификации состава ПНЖК является нарушение их метаболизма, развивающегося вследствие конкурентного ингибирования биосинтеза n-3 ПНЖК с преобладанием образования n-6 полиеновых кислот и эйкозаноидов с выраженными провоспалительными, бронхоконстрикторными свойствами. Таким образом, важным звеном патогенеза хронических заболеваний бронхолегочной системы является нарушение метаболизма полиненасыщенных жирных кислот, детерминирующее дезорганизацию липидной компоненты клеточной мембраны, дисфункцию синтеза биологически активных эйкозаноидов и прорезолвинов, реорганизацию функционирования иммунной системы в сторону активации провоспалительных механизмов.

Список литературы

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (пересмотр 2011 года) / под. ред. А.С. Белевского. – М: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 года) / под. ред. А.С. Белевского. – М: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
3. Караман (Денисенко) Ю.К., Лобанова Е.Г. Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез, механизмы их взаимосвязи, роль в иммунных процессах // Мед. иммунология. 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 119-130.

4. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В. и др. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 5-10.
5. Новгородцева Т.П., Караман (Денисенко) Ю.К., Кнышова В.В. и др. Состав жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2013. Вып. 48. – С. 33-38.
6. Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антониук М.В., Жукова Н.В. Модификация состава жирных кислот мембраны эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33, – №5. – С. 64-69.
7. Эндакова Э.А., Новгородцева Т.П., Светашев В.И. Модификация состава жирных кислот крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 296 с.
8. Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. 75. P. 645-662.
9. Gangopadhyay S., Vijayan V.K., Bansal S.K. Lipids of erythrocyte membranes of COPD patients: a quantitative and qualitative study // COPD. 2012. 9(4). P. 322-31. doi: 10.3109/15412555.2012.668581
10. Giudetti A., Cagnazzo R. Beneficial effects of n-3 PUFA on chronic airway inflammatory diseases // Prostaglandins and Other Lipid Mediators. 2012. 99. P. 57-67.
11. Novgorodtseva T.P., Karaman (Denisenko) Y.K., Zhukova N.V. et al. Composition of fatty acids in plasma and erythrocytes and eicosanoids level in patients with metabolic syndrome // Lipids in Health and Disease. 2011. 10: 82. doi:10.1186/1476-511X-10-82.
12. Novgorodtseva T. P, Denisenko Yu. K., Zhukova N. V. et al. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases // Lipids in Health and Disease. 2013. 12:117. doi: 10.1186/1476-511X-12-117.