

Оценка эффективности Омега-3 кислот у больных с цереброваскулярными заболеваниями и гиперлипидемией

*Т.Т.Батышева<sup>1,3</sup>, Е.В.Костенко<sup>1</sup>, П.А.Ганжула<sup>4</sup>, А.М.Исмаилов<sup>4</sup>, Л.Н.Лисенкер<sup>4</sup>, А.А.Хозова<sup>4</sup>, Л.В.Петрова<sup>1</sup>, А.Н.Бойко<sup>2</sup>*

*1) Поликлиника восстановительного лечения №7 УЗ ЦАО; 2) Кафедра неврологии и нейрохирургии РГМУ; 3) Кафедра неврологии МГМСУ; 4) Окружные неврологические отделения УЗ АО г. Москвы*

Цереброваскулярные заболевания и наиболее тяжелые их формы – острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – являются важнейшей медико-социальной проблемой [1–4]. Сосудистые заболевания головного мозга вышли в России на 2-е место (после сердечно-сосудистых заболеваний) среди всех причин смерти населения [1–4]. Данные регистров показывают, что в России ежегодно происходит более 400 тыс. инсультов, летальность при которых достигает 35% [1, 3, 4]. Показатели смертности от инсульта за последние 15 лет повысились на 18 % и достигли 280 человек на 100 тыс. населения, в то время как в экономически развитых странах эти цифры прогрессивно снижаются [1–3, 5, 6]. Среди заболеваний нервной системы, приводящих к стойкой утрате трудоспособности, сосудистые церебральные нарушения занимают 1-е место [1–3, 5, 7]. Это диктует необходимость усиления работы по предупреждению инсультов и хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний мозга.

Разработка патогенетического лечения хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний головного мозга остается актуальным направлением современной неврологии. Установлено, что ведущими в патогенезе инсульта является атеросклероз магистральных артерий головы, гиперлипидемия и нарушения агрегационных свойств крови [8–11]. Изменение липидного профиля с повышением концентрации общего холестерина (ХС) в крови являются достоверно установленной причиной атеросклеротических изменений в сосудах [8–10, 12]. Наиболее агрессивными являются липопротеины (ЛП) низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Окисленные ЛПНП повреждают эндотелий и внутреннюю оболочку сосудов, провоцируя образование атеросклеротических бляшек [10, 12, 13].

В состав ЛП входят полиненасыщенные жирные кислоты, метаболизм которых служит источником ряда биологически активных веществ: простагландинов (ПГ), тромбоксанов (ТХ), лейкотриенов (ЛТ) [13–15]. Так, арахидоновая кислота (АК) – основной субстрат синтеза ПГ, ТХ и ЛТ в организме в составе фосфолипидов клеточных мембран [13–15]. Продукт метаболизма арахидоновой кислоты ТХА<sub>2</sub> отличается выраженной агрегирующей и вазоконстрикторной активностью, а ПГ<sub>2</sub>, напротив, является потенциальным вазодилататором и ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов [13–15].

Кроме того, у больных с цереброваскулярными заболеваниями имеет место повышение жесткости эритроцитов, усиление агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Увеличение агрегационных свойств эритроцитов приводит к нарушению транспорта кислорода, что в свою очередь ведет к гипоксии [10, 11, 16].

Одной из важнейших регуляторных систем, участвующих в поддержании постоянства внутренней среды организма, адаптации к неблагоприятным воздействиям, является система перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10, 16]. При гипоксии в центральной нервной системе наблюдается значительная активация процессов ПОЛ в липидном слое биологических мембран. Более интенсивно ПОЛ происходит при гиперлипидемиях, сопутствующих атеросклерозу, а также в процессе старения. Снижение уровня антиоксидантов в ответ на активацию ПОЛ при истощении резервных возможностей ведет к накоплению продуктов ПОЛ, повреждению клеток, увеличению агрегирующих и свертывающих свойств крови [10, 16].

Продукты ПОЛ, например 15-гидропероксиарахидоновая кислота, обладают способностью тормозить образование ПГ<sub>2</sub> в микросомальной фракции сосудистой стенки и являются индуктором агрегации [9, 10, 16]. Изменение в содержании малонового диальдегида (продукта ПОЛ) в тромбоцитах, ЛП разных классов ведет к интенсивному образованию ТХА<sub>2</sub> в тромбоцитах. Накопление этого продукта в ЛПНП и ЛПОНП приводит к уменьшению образования ПГ<sub>2</sub> в сосудистой стенке [2, 9, 10].

Таким образом, гиперлипидемия, система ПОЛ, агрегационная система – звенья одной цепи в патогенезе хронических сосудистых заболеваний мозга. Гиперлипидемия способствует развитию атеросклероза, с одной стороны, и нарушений агрегационной системы крови – с другой. Гипоксия вследствие ишемии мозговой ткани и изменения физико-химических свойств крови, гиперлипидемия, снижение антиоксидантной защиты при ишемии, пожилой возраст пациентов ведут к усилению процессов ПОЛ, что в свою очередь вызывает усиление агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Учитывая вышесказанное, возникает проблема разработки методов одновременной коррекции гиперлипидемии, нарушений агрегационной системы и системы ПОЛ у больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. В этой связи особый интерес представляют омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые оказывают гиполлипидемическое, гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

Основными видами полиненасыщенных жирных кислот считаются омега-3 и омега-6. Омега-3 выделяется как важнейшая и незаменимая для жизнедеятельности человека жирная кислота [13–15, 17, 18]. Омега-3 ПНЖК – эйкозопентаеновая кислота (ЭПК), докозагексаеновая кислота (ДГК) и линоленовая кислота (ЛНК) являются конкурентными антагонистами АК. При поступлении ЭПК и ДГК с пищей (в организме эти кислоты не синтезируются) они частично замещают омега-6 ПНЖК в мембранах тромбоцитов, эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов, гепатоцитов и других клеток [13, 14, 17, 18].

#### **Конкуренция между АК и омега-3 ПНЖК на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне проявляется модификацией спектра ПГ и ЛТ:**

- уменьшается продукция метаболитов ПГЕ<sub>2</sub>;
- снижается уровень ТХА<sub>2</sub> – мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;
- уменьшается образование ЛТВ<sub>4</sub> – индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов;
- повышается концентрация в плазме ТХА<sub>3</sub>, слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;
- повышается уровень содержания простаглицлина I<sub>3</sub> (ПГI<sub>3</sub>), что при отсутствии снижения ПГI<sub>2</sub> приводит к увеличению концентрации общего простаглицлина. ПГI<sub>2</sub> и ПГI<sub>3</sub> являются активными вазодилататорами и подавляют агрегацию тромбоцитов;

- повышается концентрация ЛТВ<sub>5</sub>, слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса.
- В ряде исследований установлено уменьшение содержания фибриногена, активация системы фибринолиза на фоне приема омега-3 ПНЖК [14]. Однако механизмы действия омега-3 ПНЖК на эти звенья системы гемостаза до конца не выяснены.

Гиполлипидемический эффект омега-3 ПНЖК заключается в подавлении синтеза ЛПОНП и ЛПНП, улучшении их клиренса и увеличении экскреции желчи [13, 14, 17, 18].

Препараты омега-3 ПНЖК хорошо зарекомендовали себя в кардиологии, поскольку достоверно уменьшают показатель смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), число случаев повторного инфаркта миокарда, частоту перехода стенокардии в более высокий функциональный класс [13, 14, 17, 18]. Наряду с положительным действием омега-3 ПНЖК при ИБС описан гипотензивный эффект при артериальной гипертензии [13, 14, 17, 18].

В настоящее время получено много сведений о позитивном влиянии омега-3 ПНЖК при ревматоидном и псориатическом артритах, системной красной волчанке [14, 15]. Перспективным является использование препаратов во фтизиатрии, пульмонологии у больных с атопической астмой, хроническим легочным сердцем (противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиагрегантное, гипокоагуляционное, вазо- и бронходилатирующее свойства) [15]. Применение омега-3 ПНЖК предупреждает развитие, ограничивает рост и метастазирование рака молочной железы [15].

Положительный эффект омега-3 ПНЖК отмечен в дерматологии при лечении псориаза, больных красным плоским лишаем, atopическим дерматитом [15].

В США и странах Западной Европы хорошо зарекомендовали себя содержащие омега-3 препараты производства компании «ProBio» (Норвегия).

Целью данного исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости Омега-3 кислот в амбулаторных условиях у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. До настоящего времени опыт применения омега-3 ПНЖК у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями отсутствовал.

## **Материалы и методы**

В исследование были включены 80 больных в возрасте от 45 до 77 лет (средний возраст  $59,29 \pm 8,87$  года) с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга, находящихся на реабилитации в окружных неврологических отделениях г. Москвы. Из них 54 (67,5%) женщины, 26 (32,5%) мужчин. Инфаркт головного мозга перенесли 43 (53,75%) человека, у остальных (46,25%) имелась хроническая недостаточность кровообращения головного мозга.

Критериями исключения из исследования служили наличие тяжелого двигательного, речевого, когнитивного дефицита, декомпенсация соматических заболеваний, беременность и лактация. Во время исследования запрещался прием статинов или других препаратов, снижающих уровень ХС в крови.

Наряду со стандартной терапией с использованием медикаментозных (гипотензивные препараты, витамины группы В), физиотерапевтических, рефлекторных методик (ЛФК, ФЗТ, ИРТ, массаж) всем пациентам назначались Омега-3 кислоты. Помимо соматоневрологического обследования, всем пациентам проводились электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий. Для оценки эффективности терапии исследовалась динамика неврологических симптомов, а также использовались дополнительные методики.

### **I. Лабораторные данные:**

1. Общий анализ крови с обязательным исследованием уровня тромбоцитов, гематокрита.
2. Основные показатели липидного спектра:
  - общий ХС;
  - ТГ;
  - ХС ЛПВП;
  - ХС ЛПНП;
  - ХС ЛПОНП;
  - холестеринный индекс атерогенности (ИА), определяемый по общепринятой формуле.
3. Показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза:
  - протромбиновый индекс (%);
  - международное нормализованное отношение (МНО);
  - тромбиновое время (с);
  - фибриноген (г/л);
  - агрегация тромбоцитов с аденозинмонофосфорной кислотой ( $2 \times 10^{-6}$  м, %);
  - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с).

### **II. Опросники и шкалы:**

1. Краткая шкала оценки высших психических функций MMSE – Mini-Mental State Examination. С помощью этого метода оцениваются произвольное внимание, логическое мышление, кратковременная память (в баллах). На выполнение тестов дается 5–10 мин. Оценка от 30 до 26 баллов соответствует условной норме;

от 26 до 24 баллов – легким когнитивным нарушениям; от 23 до 19 – «мягкой» деменции; от 19 до 10 баллов – умеренной; ниже 10 баллов – тяжелой деменции.

2. Шкала депрессии Бека. Шкала предназначена для выявления депрессии в общесоматической практике.

При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель, при этом выделяются пять областей его значений:

- 0–9 – отсутствие депрессивных симптомов;
- 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия);
- 16–19 – умеренная депрессия;
- 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести);
- 30–63 – тяжелая депрессия.

3. Краткий опросник о состоянии здоровья SF-36 (Short Form health survey 36). Применяется для подробного определения качества жизни, связанного со здоровьем. Опросник состоит из 36 пунктов и 8 основных объединенных показателей: физическое состояние, роль физических ограничений, жизненный тонус; общее состояние здоровья, боль в теле, социальная деятельность, роль, обязанность, эмоциональные ограничения и психическое здоровье. Каждая шкала оценивается в баллах, баллы суммируются, и рассчитывается показатель качества жизни.

При неврологическом осмотре у большинства больных выявлялись координаторные (77,5%), чувствительные (48,75%) и двигательные (33,75%) нарушения в виде правостороннего гемипареза (легкого или умеренного) – у 20 человек, левостороннего гемипареза – в 13 случаях. Тяжесть неврологического статуса пациентов, включенных в исследование, при оценке от 0 (очень грубый дефицит) до 5 (нет изменений) баллов рассматривалась как мягко выраженный дефицит –  $4,53 \pm 0,52$  балла.

Легкие когнитивные нарушения диагностированы у 39 (48,75%) больных со средним баллом по шкале MMSE  $26,7 \pm 0,86$ . В целом средний балл по шкале MMSE у включенных в исследование пациентов соответствовал нормальным показателям  $28,3 \pm 1,62$ .

У 60 (75%) пациентов исходно выявлялись умеренные депрессивные проявления по шкале Бека со средним баллом  $17,6 \pm 5,8$ . У 20 (25%) больных они не достигали клинически очерченного уровня.

Артериальная гипертензия отмечена у подавляющего большинства больных – 67 (83,75%), ИБС – у 46 (57,5%) человек, сахарный диабет – в 21,25% случаев. У 20 (25%) пациентов имелись сопутствующие соматические заболевания: варикозная болезнь вен нижних конечностей, мочекаменная болезнь, хронический холецистит, хронический гастрит, хронический бронхит, спастический колит, хронический пиелонефрит.

У всех пациентов, включенных в исследование, регистрировалась гиперлипидемия. Превалировали IIA и IIB типы гиперлипидемии по классификации ВОЗ (наиболее распространенные и «атерогенные» типы гиперлипидемии) – 68,75% случаев.

Нарушений в системе сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза не выявлено.

В зависимости от степени отклонения индекса атерогенности (ИА) от нормы пациенты были разделены на 3 группы:

- 1-ая группа представлена 19 больными с ИА 3–4 ед.;
- у 25 пациентов 2-й группы ИА составил 4–5 ед.;
- в 3-ю группу включили 30 больных, ИА которых превысил 5 ед.

Группы больных были сопоставимы по возрастному-половому составу ( $p < 0,05$ ).

Динамика состояния пациентов регистрировалась в ходе 3 визитов: визит 1 – стартовая оценка, визиты 2 и 3 – оценка состояния через 42–44 и 90–92 дня терапии соответственно.

Для оценки безопасности регистрировали все побочные эффекты проводимой терапии, установленные как по жалобам, так и при целенаправленном расспросе и анализе динамики стандартных инструментальных (продолжительность ЭКГ-интервалов) и лабораторных параметров.

Результаты исследований заносились в индивидуальную регистрационную карту и в дальнейшем подвергались статистической обработке с использованием стандартизованных программ Excel, Epi. Достоверность различий средних величин определяли с помощью параметрического метода (t-тест Стьюдента). Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## **Результаты и обсуждение**

При оценке неврологического статуса 80 больных по окончании курса лечения Омега-3 кислотами отмечался постепенный регресс чувствительных расстройств и координаторных нарушений, однако степень выраженности изменений не являлась статистически достоверной.

По завершении исследования выявлено улучшение суммарной оценки по шкале MMSE. Позитивный эффект препарата установлен у пациентов с легкими когнитивными нарушениями по показателям: счет, выполнение трехэтапной команды, воспроизведение после интерференции. Однако изменения также не достигали уровня статистической значимости.

Улучшение состояния депрессивных больных с цереброваскулярными заболеваниями наступало постепенно. После 6 нед лечения больные отмечали положительные изменения в самочувствии, уменьшение подавленности, общей слабости, утомляемости. В первую очередь ослабевала выраженность самоуничтожения, идей виновности, исчезали самоупреки. Пациенты отмечали уменьшение или исчезновение тягостных мыслей о бессмысленности существования, нежелании жить, утрате смысла жизни, что особенно важно в условиях амбулаторного ведения депрессивных больных. Также уменьшалась выраженность соматических жалоб, нормализовался сон.

К окончанию исследования общий показатель теста снижался до уровня субдепрессии. Подобное улучшение показателей может быть объяснено как активирующим влиянием Омега-3 кислот, так и эмоциональным «ожиданием эффекта». Принимая участие в исследовании, постоянно контактируя с лечащим врачом, больные перестают чувствовать себя «ненужными», «брошенными», что немаловажно для таких пациентов.

Анализ показателей опросника качества жизни SF-36 показал, что к 3-му месяцу терапии Омега-3 кислотами практически все значения шкалы были достоверно выше исходных. Исключение составил параметр «физическая боль». Почти по всем базовым значениям субсфер опросника SF-36 был превышен 60-балльный барьер, что свидетельствовало о достижении пациентами уровня удовлетворительного качества жизни.

Больные отмечали повышение внутренней энергии и энтузиазма при выполнении своих обычных повседневных обязанностей, физическая боль оказывала меньшее влияние на поведение, активность и объем выполняемых работ. Это способствовало значительному повышению оценки субсфер «общее восприятие здоровья» и «жизнеспособность» (62,5 и 63,4 балла соответственно). Улучшение общего физического состояния оказывало положительный эффект и на осознание своего психического здоровья, повышение «социальной активности». Пациенты получали удовлетворение от возможности поддерживать контакты с окружающими, у них снижалась степень фиксации на негативных эмоциях, плохом самочувствии. Позитивные сдвиги прослеживались при оценке коагуляционного гемостаза пациентов. Об уменьшении количества плазменных факторов свертывания свидетельствовало увеличение АЧТВ на 4,7%. Тромбиновое время увеличилось на 1,47%, протромбиновый индекс снизился на 1,46%. Однако перечисленные изменения показателей не достигали уровня клинической значимости. Недостоверное повышение уровня фибриногена на 9,2% и увеличение агрегации тромбоцитов на 10% требуют дальнейшего изучения.

При анализе показателей липидного спектра крови больных, получавших Омега-3 кислоты выявлено достоверное снижение уровня общего ХС на 8,35% ( $p < 0,05$ ), ТГ – на 21,9% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП – на 10,75%,

ИА – на 27,5% ( $p < 0,05$ ). Показатель ХС ЛПВП увеличился на 20,2% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, можно говорить об антиатерогенном действии препарата.

При исследовании липидного спектра по группам обнаружено, что независимо от степени отклонения ИА от нормы показатели липидного профиля постепенно улучшались на протяжении всего периода приема препарата вплоть до окончания терапии. Однако у пациентов 1-й и 2-й групп эти сдвиги были статистически незначимы, за исключением ИА. Максимальный терапевтический эффект наблюдался у пациентов 3-й группы в виде достоверного снижения ИА на 35,35%, общего ХС – на 12,33%, ХС ЛПНП – на 12,21%, уровень ХС ЛПВП возрос на 34,26% ( $p < 0,05$ ).

У 62,5% больных при проведении ЭКГ исходно выявлялись ишемические изменения сегмента ST и зубца T. К концу исследования эти изменения наблюдались лишь у 30% пациентов.

Таким образом, выявлено достоверное комплексное действие Омега-3 кислот на астенический синдром, снижение памяти, пониженный фон настроения без значимого влияния на очаговую неврологическую симптоматику у исследуемых пациентов. Кроме того, на фоне приема препарата прослеживается тенденция к позитивизации липидного спектра пациентов.

#### Выводы

1. В проведенном исследовании показана эффективность Омега-3 кислот как комплексного средства при лечении больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга.
2. На фоне приема Омега-3 кислот отмечается улучшение показателей липидного спектра крови у пациентов с гиперлипидемией. Максимальный терапевтический эффект наблюдается у пациентов с ИА  $> 5$ .
3. Отмечено гипокоагуляционное действие Омега-3 кислот.
4. Установлено положительное влияние препарата на когнитивно-мнестические функции, показатели качества жизни и сна пациентов.
5. Препарат оказывает положительное влияние на коррекцию эмоциональных нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга.
6. При лечении Омега-3 кислотами выявлено уменьшение астенического синдрома, повышение уровня спонтанной активности, улучшение концентрации внимания и увеличение темпа деятельности.
7. Минимальный терапевтический эффект препарата обнаруживается уже через 6 нед лечения и по мере продолжения терапии наблюдается нарастание терапевтического эффекта.
8. Отмечены хорошая переносимость Омега-3 кислот и отсутствие серьезных побочных проявлений. Таким образом, применение Омега-3 кислот способствует патогенетической коррекции гиперлипидемических, гипоксических и гемостатических нарушений у больных с гиперлипидемией при цереброваскулярной недостаточности. Хороший гиполипидемический эффект препарата позволит оптимизировать традиционные схемы терапии нарушений липидного профиля у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Использование Омега-3 кислот предоставляет возможность повысить эффективность комплексных программ первичной и вторичной профилактики инсульта.

#### Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий Журн. неврол. и психиатр. 2007; 8: 5–10.
2. Одинак М.М., Вознюк И.А., Яншевский С.Н. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и терапии. СПб.: ВМедА, 2005.
3. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. Медицина 2006; 2 (13): 72–7.
4. Яхно Н.Н, Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема. РМЖ 2005; 13 (2): 807–15.
5. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002.
6. Hachinski V. Proclamation: World Stroke Day. Stroke: a preventable and treatable catastrophe. Materials of the World Stroke Congress. Vancouver 2005; 6.
7. Шахнович В.А. Инсульт: современные принципы профилактики, диагностики, лечения. Медицина 2003; 2: 3–5.
8. Белова А.Н. Нейрореабилитация. М., 2000.
9. Горбачева Ф.Е. Лечение церебрального инсульта. РМЖ 2006; 14 (6): 436–38.
10. Гусев Е.И. Ишемический инсульт. М., 2000; 38–56.
11. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. и др. Антиагреганты в профилактике ишемического инсульта: пути повышения эффективности. Consilium Medicum 2005; 8 (2): 92–6.
12. Шухов В.С., Лазебник Л.Б., Шухова А.В. и др. Терапия гиперлипидемий в амбулаторной практике. Леч.

врач 2000; 5–6.

13. *Maggioni AP. Perspectives on n-3 PUFAs: primary prevention, antiarrhythmic effects, congestive heart failure. Eur Heart J Suppl 2001; 3 (Suppl D): D106–D109.*

14. Гаерисюк В.К. Применение Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине. Укр. пульмон. журн. 2001; 3: 5–10.

15. Гаерисюк В.К., Ячник А.И., Лещенко С.И. и др. Перспективы применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине. Фарм. вестн. 1999; 3: 39–41.

16. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Атмосфера 2002; 1: 3–7.

17. *Marchioli R. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione Trial. Eur Heart J Suppl 2001; 3 (Suppl D): D85–D97.*

18. Rupp H, Verboom CN, Jager B. Сохранение жизни больных после инфаркта миокарда: высокоочищенные омега-3 ПНЖК в профилактике внезапной смерти. J Clin Bas Cardiol 2002; 5: 209–14.