Роль микро- и макроэлементов в развитии атеросклеротической бляшки

Полонская Я. В., Каштанова Е. В.

В статье представлен обзор зарубежных и отечественных исследований, направленных на изучение роли элементного дисбаланса в развитии сердечно-сосудистой патологии. Обсуждаются патогенетически значимые механизмы влияния дисэлементозов на развитие атеросклеротических изменений в стенках сосудов. Особое внимание уделено таким элементам, как железо, медь, цинк, селен, кадмий.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):90–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-90-94>

Ключевые слова: дисэлементоз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, микроэлементы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Обзор выполнен в рамках и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00055, бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002.

НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Полонская Я. В.* — с.н.с., ORCID: 0000-0002-3538-0280, Каштанова Е. В. — с.н.с., ORCID: 0000-0003-2268-4186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yana-polonskaya@yandex.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 01.03.2019
 Рецензия получена 15.04.2019
 Принята к публикации 29.04.2019

The role of dietary minerals in the development of atheroma

Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V.

The article presents an overview of foreign and domestic studies aimed to study the role of elemental imbalance in the development of cardiovascular pathology. The pathogenetically significant mechanisms of the influence of diselementosis on the development of atherosclerotic changes in the walls of blood vessels are discussed. Particular attention is paid to such elements as iron, copper, zinc, selenium, cadmium.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):90–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-90-94>

Key words: pathogenetically, atherosclerosis, cardiovascular diseases, microelements.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The review was carried out within the framework and with the financial support of the RFBR grant № 19-015-00055, State task № 0324-2018-0002.

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186.

Received: 01.03.2019 **Revision Received:** 15.04.2019 **Accepted:** 29.04.2019

Несмотря на позитивную динамику, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения России и мира. Так, по данным Росстата [1] в 2016г смертность от ССЗ составила 47,8% от общего числа всех смертей. В мире, по данным ВОЗ (2017), на долю этих заболеваний приходится 31% от всех смертей, более 17 млн человек [2]. В последнее время большое внимание уделяется изучению роли дисэлементозов в развитии сердечно-сосудистой патологии, так как макро- и микроэлементы, входя в состав ферментов, гормонов и белков, определяют функционирование всей сердечно-сосудистой системы.

Значение элементного дисбаланса в развитии сердечно-сосудистой патологии неоднозначно. Изучение химических элементов в крови и непосредственно в тканях органов, где протекают основные химические реакции, позволит понять механизмы развития ССЗ. Создание базы данных элементного

состава биологических тканей является новым перспективным направлением кардиологии [3].

В научных публикациях появляются новые данные о взаимосвязи элементного обмена с процессами окисления и нарушением структурно-функциональных свойств клеточных мембран, что ведёт к повреждению эндотелия. Эти данные расширяют представление о патогенетической значимости дисэлементозов в развитии атеросклеротических повреждений. Например, через про-/антиоксидантные системы на развитие ССЗ влияют железо, цинк и медь. Роль остальных микроэлементов изучена в меньшем объеме.

Железо. Фактором, влияющим на сердечно-сосудистый риск, является высокий уровень железа. Его роль в патогенезе атеросклероза связана, прежде всего, со способностью катализировать образование свободных радикалов кислорода и вызывать окисление липопротеиновых фракций крови. Кроме этого,

железо может участвовать в иммунном ответе, влияя на все типы клеток, задействованных в атеросклеротическом процессе. Большинство внутриклеточного железа связано с ферритином, тогда как окислительно-восстановительное железо образует неустойчивый железный пул. Макрофаги с провоспалительной и противовоспалительной функцией в артериальной стенке отличаются в отношении количества внутриклеточного железа и в отношении лабильного пула железа. Тем не менее, связь между плазменным ферритином и внутриклеточным лабильным железным пулом еще полностью не выяснена [4].

По данным Ji J, et al. (2015), уровень железа был гораздо выше в атеросклеротических очагах по сравнению с нормальными сосудами. Это накопление связано со снижением экспрессии церулоплазмينا и гаптоглобина. Авторы предположили, что неспособность двухвалентного железа окисляться в трёхвалентное может быть потенциальным механизмом удержания железа в бляшках [5].

Исследование Wang Q, et al. (2016), показало, что накопление железа в пенистых клетках связано с белком церулоплазмином, содержащим 95–97% меди сыворотки крови, который является важным фактором при оттоке клеточного железа. Снижение экспрессии этого белка препятствует оттоку железа и ускоряет накопление липидов в макрофагах при образовании пенных клеток, что подразумевает роль железа в патологии атеросклероза [6].

Экспериментальные данные, полученные при изучении железа и кальция в атеросклеротической ткани из аорт кроликов, показали, что концентрация железа значительно выше в атеросклеротических очагах по сравнению с основной артериальной стенкой и уровни железа пространственно обратно коррелируют с уровнем кальция. Железо ускоряет прогрессирование атеросклеротического поражения, но подавляет кальцификацию. Альтернативно кальцификация может быть защитным механизмом против атеросклеротической прогрессии за счет исключения железа. Авторы предположили, что, возможно, железо и кальций конкурируют за транспортные каналы [7].

По данным Tasić NM, et al. (2015), изучающих уровень железа в сыворотке и сонной артерии у пациентов с различной морфологией атеросклеротических бляшек, было показано, что высокое содержание железа может способствовать атеросклерозу и его осложнениям. Авторами показано, что концентрация железа в атеросклеротических бляшках геморрагического типа была выше по сравнению с фибролипидным типом. Уровень железа в сыворотке крови был также выше у пациентов с геморрагическими бляшками, по сравнению с пациентами без атеросклероза [8].

Медь и цинк. Исследования по изучению концентрации меди и цинка в атеросклеротических бляшках

и сыворотке крови, проводимые Tasić NM, et al. (2015), показали, что высокие уровни меди и сниженные — цинка, могут способствовать развитию атеросклероза и выступать в качестве факторов риска в многофакторном заболевании. Авторами была показана связь данных элементов с некоторыми показателями липидного обмена. Выявлена положительная корреляция меди и железа в сыворотке крови, высокие уровни которых способствуют окислительному повреждению компонентов внеклеточного матрикса, что может повлиять на стабильность и склонность бляшки к разрыву [9]. Подобные данные были получены Розыходжаевой Г.У. и др. (2015). С прогрессированием атеросклероза, увеличением толщины комплекса интима/медиа уровень цинка в сыворотке снижался, что ассоциировалось со снижением уровня цинка в атеросклеротических бляшках [10].

Бекенёва Д.З. и др. (2014) продемонстрировали в своих исследованиях связь уровней меди и цинка с развитием острого коронарного синдрома. Осложненное течение инфаркта миокарда (ИМ) сопровождалось более высоким уровнем меди и сниженным уровнем цинка по сравнению с неосложненным течением. По данным авторов, эти изменения были пропорциональны степени поражения миокарда и наиболее выражены у больных Q-образующим ИМ. Исследователи предположили, что, вероятно, уровень меди повышается для усиления антиоксидантной защиты кардиомиоцитов при остром ИМ и снижается в процессе восстановления поврежденного миокарда. Уменьшение сывороточного цинка может быть следствием повышенной потребности в нем для синтеза металлотионеинов, обладающих способностью снижать перекисное окисление липидов. Одновременно цинк частично нивелирует патологические изменения в кардиомиоцитах, что, возможно, приводит к снижению его концентрации в плазме [11]. Снижение уровня цинка и повышение уровня меди у пациентов с острым ИМ были продемонстрированы и в работах Yesmin M, et al. (2016, 2017) [12, 13].

Котова Ю.А. и др. (2016), исследуя 120 пациентов с артериальной гипертензией, показали, что у этих пациентов уровень общего цинка в сыворотке крови был ниже нормы, особенно, у пациентов с дислипидемией. Кроме того, между уровнем общего цинка и уровнем активности супероксиддисмутазы определялась положительная корреляционная связь вне зависимости от наличия или отсутствия дислипидемии. Недостаток цинка может провоцировать развитие оксидативного стресса [14]. Клеточный окислительный стресс приводит к образованию токсичных свободных радикалов эндотелиальными и гладкомышечными клетками, что ведёт к формированию атеросклеротического повреждения.

Селен. Liu H, et al. (2017) в своей обзорной статье, посвящённой механизмам воздействия и роли селена в профилактике атеросклероза, указывают, что селен и селенопротеины могут препятствовать экспериментальному атеросклерозу. Это можно объяснить молекулярными и клеточными эффектами селена, наблюдаемыми как на моделях животных, так и в клеточных культурах. Селенопротеинами, играющими особую роль при атеросклерозе, являются глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктаза 1, селенопротеин Р, селенопротеин S. Основные механизмы воздействия селена — это: модулирование воспаления, подавление эндотелиальной дисфункции, ингибирование окислительного стресса и защита сосудистых клеток от апоптоза и кальцификации [15]. Ren H, et al. (2016) в своём исследовании *in vivo* и *in vitro* обнаружили, что селен защищает гомоцистеин-индуцированную эндотелиальную дисфункцию, предотвращает повреждение эндотелия и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. Эндотелиальная дисфункция наблюдается на ранней стадии атеросклероза и связана с риском развития ССЗ атеросклеротического генеза. Авторами показано, что селен повышает жизнеспособность и миграцию эндотелиальных клеток, ингибирует апоптоз. Общее влияние селена на эндотелиальные клетки является защитным, особенно, в присутствии гомоцистеина [16].

По данным Радченко И. Н. и др. (2015), у больных Q-ИМ содержание уровня селена в сыворотке снижено, выявлена связь между селеном и уровнями креатинфосфокиназы, холестерина липопротеинов высокой плотности, ионов калия, индексом массы тела, показателями электрокардиографии, отражающими степень повреждения и некроза миокарда, и данными эхокардиографии, характеризующими репаративные процессы и ремоделирование миокарда [17].

Alehagen U, et al. (2016) изучали влияние добавок селена и коэнзима Q на смертность от ССЗ. Было выявлено, что сердечно-сосудистая смертность выше у пожилых пациентов с низкими концентрациями селена (<65 мкг/л) и именно в этой группе пищевые добавки обладали кардиозащитным действием. Для пациентов с изначально высоким уровнем селена влияния пищевых добавок не выявлено [18].

Тем не менее, польза от приема селена в профилактике атеросклероза до сих пор остается недостаточно изученной, так Liqin S, et al. (2015) показали, что более длительный уровень воздействия селена может быть связан с риском развития дислипидемии у пожилых людей [19]. Поэтому требуется гораздо больше исследований для подтверждения роли селена в профилактике атеросклероза и уточнения механизмов воздействия.

Кадмий. В литературных обзорах, посвящённых изучению воздействия кадмия на атеросклероз, пока-

зана связь этого элемента с высокой распространённостью и смертностью от ССЗ. Как экспериментальные, так и клинические исследования показывают, что неблагоприятное влияние кадмия на атерогенез может быть обусловлено множеством механизмов, включая окислительный стресс, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, усиление липидного обмена, синтез и активацию молекул адгезии, дисбаланс простаноидов, а также синтез изменённого гликозаминогликана [20, 21]. Oliveira TF, et al. (2019), исследуя нокаутированных по аполипопротеину Е мышей, после воздействия кадмия получил увеличение отложения бляшек в аорте почти в 3 раза, у мышей наблюдалась эндотелиальная дисфункция и повышался общий уровень холестерина, что могло способствовать раннему развитию атеросклероза [22].

Chowdhury R, et al. (2018) провели метаанализ 37 исследований с участием 348259 человек. Результаты показали, что воздействие мышьяка, свинца, кадмия и меди связано с повышенным риском ССЗ и ишемической болезни сердца. Ртуть не связана с сердечно-сосудистым риском. Эти данные подтверждают важность дисбаланса элементного состава для ССЗ, помимо роли традиционных факторов риска [23].

Многочисленные исследования свидетельствуют о значительных различиях в распределении металлов в крови пациентов с атеросклерозом по сравнению со здоровыми людьми [24, 25]. Так, Pyas A, et al. (2016) показали, что средние концентрации меди, железа, кадмия, хрома и марганца были выше у пациентов с атеросклерозом в сравнении с группой здоровых доноров, что отражает изменение гомеостаза металлов в организме и может являться пусковым фактором для развития ССЗ [26]. В двухрасовом популяционном когортном исследовании более низкие концентрации сывороточного магния и более высокие концентрации сывороточного фосфора и кальция были независимо связаны с риском возникновения сердечной недостаточности [27].

Исследование образцов атеросклеротической сосудистой стенки свидетельствует о неоднородности ее состава. Концентрация различных элементов на поверхности и в ядре бляшки имеет различия. Так, по данным Сажина А. С. и др. (2015) уровень натрия, кремния, магния, кальция и калия выше на поверхности бляшки [28].

Изменение элементного состава крови может быть обусловлено профессиональной деятельностью. Turksoy VA, et al. (2019) показали, что профессиональное воздействие свинца ассоциировано с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-6, -10 и фактора некроза опухоли-α). Это свидетельствует о воспалительном действии свинца, которое может привести к развитию атеросклероза у молодых людей даже при отсутствии клинических признаков

и симптомов интоксикации [29]. Prokorowicz A, et al. (2017) изучали воздействие свинца на рабочих, чья деятельность была связана с добычей и переработкой свинца. Авторами выявлена связь между свинцом в крови и биомаркерами ССЗ, такими как L-гомоаргинин, фибриноген, С-реактивный белок и гомоцистеин. Профессиональное воздействие свинца может способствовать развитию атеросклероза, особенно, у людей с высокой степенью воздействия [30].

Общепризнано, что нарушения липидного и липопротеинового обмена играют важную роль в патогенезе и прогрессировании атеросклероза и ССЗ. Zhang Y, et al. (2014) провели сравнительный анализ липидного и липопротеинового профиля крови у рабочих металлургической промышленности, подвергающихся воздействию ванадия. Показано, что профессиональное воздействие ванадия в условиях низких доз и длительного воздействия связано с изменениями липидного и липопротеинового профилей. Выявлены более высокие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности, апоА1 и сниженные показатели атерогенности у работников, подвергшихся воздействию ванадия,

что свидетельствует о благоприятном влиянии ванадия [31].

Таким образом, анализ имеющихся литературных данных свидетельствует о решающем значении элементного состава для жизненно важных ферментативных реакций во всех метаболических процессах. Биоэлементы в организме человека взаимодействуют между собой вследствие их лабильности и способности к образованию связей. Характер взаимодействия между биоэлементами может меняться при их дисбалансе, влияющем на развитие атеросклеротических изменений в стенках сосудов. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для определения роли патологических процессов, вызванных дефицитом, избытком или дисбалансом элементов в развитии атеросклероза.

Финансирование. Обзор выполнен в рамках и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00055, бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Health in Russia 2017. Stat.SB. Rosstat. M., 2017. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России 2017. Стат.сб. Росстат. М., 2017. р.170.
- WHO, 2017. Cardiovascular Diseases (CVDs). WHO Media Centre. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (Updated May).
- Osipova OA, Shepel RN, Comisov AA, et al. Distribution of chemical elements in kidney of patients with systemic hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2017;22 (12):31-5. (In Russ.) Осипова О.А., Шепель Р.Н., Комисов А.А., и др. Распределение элементного состава в биологических образцах почки у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2017;22 (12):31-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-12-31-35.
- Kraml P. The role of iron in the pathogenesis of atherosclerosis. Physiol Res. 2017;66 (1):55-67. PMID: 28379030.
- Ji J, Zhou Y, Hao S, et al. Low expression of ferroxidases is implicated in the iron retention in human atherosclerotic plaques Biochemical and biophysical research communications. 2015;464 (4):1134-8. doi:10.1016/j.bbrc.2015.07.091.
- Wang Q, Ji J, Hao S, et al. Iron Together with Lipid Downregulates Protein Levels of Ceruloplasmin in Macrophages Associated with Rapid Foam Cell Formation. J Atheroscler Thromb. 2016;23 (10):1201-11. doi:10.5551/jat.32292.
- Rajendran R, Minqin R, Ronald JA, et al. Does iron inhibit calcification during atherosclerosis? Free Radic Biol Med. 2012;53 (9):1675-9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.014.
- Tasic NM, Tasic D, Veselinovic M, et al. Iron concentrations in atherosclerotic plaque and serum in patients with carotid atherosclerosis. Acta Physiol Hung. 2015;102 (2):143-50. doi:10.1556/036102.2015.2.5.
- Tasic NM, Tasic D, Otašević P, et al. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid atherosclerosis. Vojnosanit Pregl. 2015;72 (9):801-6. PMID:26554112.
- Rozikhodjaev GA, Osmanova ZA. The relationship of zinc-dependent biomarkers of atherosclerotic plaque instability (MMP-9, TIMP-1) and zinc in patients with carotid atherosclerosis. Problemy sovremennoj nauki i obrazovaniya. 2015;32 (1):97-103. (In Russ.) Розыходжаева Г.А., Усманова З.А. Взаимосвязь цинк-зависимых биомаркеров нестабильности атеросклеротической бляшки (ММП-9, ТИМП-1) и цинка у пациентов с каротидным атеросклерозом. Проблемы современной науки и образования. 2015;32 (1):97-103.
- Bekanova DZ, Demidov AA, Sagitova GR. Level of biometals and clinical and epidemiological aspects of acute forms of coronary heart disease. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;4:301. (In Russ.) Беканова Д.З., Демидов А.А., Сагитова Г.Р. Уровень биометаллов и клинико-эпидемиологические аспекты острых форм ишемической болезни сердца. Современные проблемы науки и образования. 2014;4:301.
- Yesmin M, Mia AR, Chakraborty PK, et al. Serum Copper Status among Acute Myocardial Infarction Male Patients in Bangladesh. Mymensingh Med J. 2016;25 (4):611-4. PMID:27941718.
- Yesmin M, Hossain MS, Mia AR, et al. Serum Zinc Status among Acute Myocardial Infarction Male Patients in Bangladesh. Mymensingh Med J. 2017;26 (1):17-20. PMID:28260750.
- Kotova YuA, Zujkova AA, Pashkov AN, et al. The effect of dyslipidemia on the course of arterial hypertension. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2016;3:130-3. (In Russ.) Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., и др. Влияние дислипидемии на течение артериальной гипертензии. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016;3:130-3. doi:10.12737/20884.
- Liu H, Xu H, Huang K. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms. Metallomics. 2017;9 (1):21-37. doi:10.1039/c6mt00195e.
- Ren H, Mu J, Ma J, et al. Selenium Inhibits Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction and Apoptosis via Activation of AKT. Cell Physiol Biochem. 2016;38 (3):871-82. doi:10.1159/000443041.
- Radchenko EN, Nizov AA, Ivanova AYU, et al. The content of selenium in the serum of patients with acute myocardial infarction with a tooth Q. Voprosy pitaniya. 2015;3 (8):64-9. (In Russ.) Радченко Е.Н., Низов А.А., Иванова А.Ю., и др. Содержание селена в сыворотке крови у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q. Вопросы питания. 2015;3 (8):64-9.
- Alehagen U, Alexander J, Aaseth J. Supplementation with selenium and coenzyme Q10 reduces cardiovascular mortality in elderly with low selenium status. A secondary analysis of a randomised clinical trial. PLoS One. 2016;11 (7): e0157541. doi:10.1371/journal.pone.0157541.
- Liqin Su, Sujuan Gao, Unverzagt FW, et al. Selenium Level and Dyslipidemia in Rural Elderly Chinese. PLoS One. 2015;10 (9): e0136706. doi:10.1371/journal.pone.0136706.
- Santos-Gallego CG, Jialal I. Cadmium and atherosclerosis: Heavy metal or singing the blues? Atherosclerosis. 2016;249:230-2. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.041.
- Tinkov AA, Filippini T, Ajsuwakova OP, et al. Cadmium and atherosclerosis: A review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies. Environ Res. 2018;162:240-60. doi:10.1016/j.envres.2018.01.008.
- Oliveira TF, Batista PR, Leal MA, et al. Chronic cadmium exposure accelerates the development of atherosclerosis and induces vascular dysfunction in the aorta of apoE^{-/-}. Biol Trace Elem Res. 2019;187 (1):163-71. doi:10.1007/s12011-018-1359-1.
- Chowdhury R, Ramond A, O'Keeffe LM, et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis BMJ 2018;362: k3310. doi:10.1136/bmj.k3310.
- Gorbacheva IA, Sycheva YA, Shabak PS, et al. Features of metabolic disorders in the patients with diseases associated with atherosclerosis, on the background of functional bile outflow abnormalities. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2014;21 (1):45-8.

- (In Russ.) Горбачева И.А., Сычева Ю.А., Шабак П.С., и др. Особенности метаболических нарушений у больных с заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом, на фоне функциональных расстройств системы желчеоттока. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2014;21 (1):45-8.
25. Abdullayev RF, Bakhshaliyev AB, Guliyev AD, et al. Assessment based on concentrations of endothelin-1 and magnesium in the blood and severity of coronary heart disease. *Kazan medical journal*. 2016;97 (4):492-6. (In Russ.) Абдуллаев Р.Ф., Бахшалиев А.Б., Кулиева А.Д., и др. Оценка зависимости концентрации эндотелина-1 и магния в крови от степени тяжести ишемической болезни сердца. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97 (4):492-6. doi:10.17750/KMJ2016-492.
 26. Ilyas A, Shah MH. Multivariate statistical evaluation of trace metal levels in the blood of atherosclerosis patients in comparison with healthy subjects. *Heliyon*. 2016;2 (1): e00054. doi:10.1016/j.heliyon.2015.e00054.
 27. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2014;100 (3):756-64. doi:10.3945/ajcn.114.085167.
 28. Sazhin AS, Pakhtusova NA, Kolesova OV, et al. Methods of analysis of the composition of atherosclerotic plaques. *PNRPU Bulletin*. 2015;4:24-34. (In Russ.) Сажин А.С., Пахтусова Н.А., Колесова О.В., и др. Способы анализа состава атеросклеротических бляшек. *Вестник ПНИПУ*. 2015;4:24-34.
 29. Turksoy VA, Tutkun L, Iritas SB, Gunduzoz M, Deniz S. The effects of occupational lead exposure on selected inflammatory biomarkers. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2019;70 (1):36-41. doi:10.2478/aiht-2019-70-3214.
 30. Prokopowicz A, Sobczak A, Szuła-Chraplewska M, et al. Effect of occupational exposure to lead on new risk factors for cardiovascular diseases. *Occup Environ Med*. 2017;74 (5):366-73. doi:10.1136/oemed-2016-103996.
 31. Zhang Y, Zhang Q, Feng C, et al. Influence of vanadium on serum lipid and lipoprotein profiles: a population-based study among vanadium exposed workers. *Lipids Health Dis*. 2014;13:39. doi:10.1186/1476-511X-13-39.