

УДК 577.125.8+612.1+616.127.005.8

БИОХИМИЯ

Член-корреспондент НАН Армении К. Г. Карагезян, А. В. Мелкумян,
Д. Н. Геворкян, С. С. Овакимян, А. Ю. Погосян, Л. Л. Данилова, В. В. Ордян,
Г. А. Геворкян, М. К. Карагезян, М. М. Эдилян

Роль гипоксического синдрома в механизме формирования функциональных нарушений резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу

(Представлено 17/V 1994)

Одним из наиболее информативных показателей нарушения антирадикальной сопротивляемости организма при его гипоксических состояниях различного происхождения является понижение степени резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу [1, 2].

В настоящем сообщении отражены основные положения, свидетельствующие о функционировании молекулярных механизмов, ответственных за формирование повышенного фона перекисеобразования в условиях клинического развития острого крупноочагового инфаркта миокарда (ОКИМ). Среди достаточно сложного симптомокомплекса болезненных явлений они специально акцентируют патогенетическую роль ярко выраженного гипоксического синдрома, заслуживающего особого внимания и ставшего предметом наших настоящих исследований.

Под наблюдением находились 80 больных ОКИМ. Стабилизированную на оксалате кровь (1:9), забранную шприцем из локтевой вены в количестве 5 мл, переносили в толстостенные пробирки и центрифугировали при 3–4000 об/мин на протяжении 10 мин. Образовавшуюся надосадочную жидкость сливали, осадок промывали 2–3 раза охлажденным физиологическим раствором с рН 7,3–7,4, придерживаясь каждый раз описанных выше условий центрифугирования. Заключительное центрифугирование производили при 5000 об/мин в течение 15–20 мин, уплотненный осадок эритроцитов использовали на предмет определения степени их резистентности к перекисному гемолизу с применением цианметгемоглобинового метода [3], данных по содержанию малонового диальдегида (МДА) [4, 5] и уровня эндогенного плазменного α -токоферола [6], определенного спектрофлуорометрически на флуорометре фирмы «Хитачи» (Япония). С использованием известных методов осуществляли изоляцию

и очистку мембран эритроцитов [7], а также количественное определение в них белка [8].

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении и изучении особенностей изменения процесса перекисеобразования в эритроцитах и мембранах эритроцитов на фоне развитого гипоксического синдрома, а также возможных путей лимитирования интенсивности его течения применением: 1) ординарного для данной патологии лечения, 2) парентеральных введений аскорбиновой кислоты в количестве 150 мг в сутки, 3) пероральных введений α -токоферола в суточной дозе 600 мг и 4) комбинированной антиоксидантотерапии в виде сочетанных введений α -токоферола с аскорбиновой кислотой.

Как известно, липидная пероксидация, являясь сложным сочетанием реакций, в определенных пределах интенсивности течения выступает в роли физиологически необходимого и обязательного компонента в регуляции жизнедеятельности клетки в целом. В то же время считается неоспоримым [9—15] ее участие в качестве мощного патогенетического фактора в случаях чрезмерной активации процесса перекисеобразования с выходом особо высоких концентраций токсических продуктов перекисления липидов, обуславливающих в известной степени молекулярные механизмы стартирования, развития и генерализации болезненных состояний различного профиля, в том числе и заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 16—18]. Как результат формирующегося при этом гипоксического состояния выступают поражения периферических органов, в частности поджелудочной железы.

При гипоксиях организма [17] немаловажное значение придается физиологическому состоянию эритроцитов и их мембран как важнейших фиксаторов и транспортеров кислорода, а также носителей мощного катализатора процесса свободнорадикального окисления (СРО) липидов—гемоглобина [1].

Как явствует из данных таблиц 1, 2, на фоне отчетливо прояв-

Таблица 1

Динамика содержания малонового диальдегида в эритроцитах (в мкмМ/мл эритроцитарной массы) больных первичным острым крупноочаговым инфарктом миокарда до и после проведения: 1) ординарного для данной патологии лечения, 2) комплексного применения I с инъекциями аскорбиновой кислоты, 3) комплексного применения I с пероральной дачей α -токоферола, 4) комбинированной антиоксидантотерапии с применением I и сочетанных введений α -токоферола с аскорбиновой кислотой

| Эритроциты | Здоровые лица (контроль)—К | Б о л ь н ы е | | | |
|------------|-------------------------------|---------------|--------|---------------|--------|
| | | до лечения | % от К | после лечения | % от К |
| 1 | 107,0±3,50 | 191,7±3,90* | +79,0 | 161,9±3,70** | +46,0 |
| 2 | 109,9±2,90 | 189,7±3,10* | +73,0 | 149,8±3,10** | +36,0 |
| 3 | 111,0±2,10 | 189,3±3,70* | +80,0 | 143,1±2,90** | +30,0 |
| 4 | 111,9±2,70 | 193,9±3,65* | +73,0 | 119,7±1,80*** | +7,0 |

Примечание: в каждой серии исследований возраст больных—30—40 лет, n=20, эффекты антиоксидантов определялись на 20—25 дни болезни, *—P<0,001, **—P<0,01—0,05, ***—P<0,5 (по сравнению с контролем).

яющейся клиники ОКИМ наблюдается картина ярко выраженного активирования реакции СРО липидов как в эритроцитах, так и особенно в их мембранах.

Интенсификация процессов перекисеобразования в эритроцитах при исследованной патологии является своеобразным объяснением природы основных элементов патогенетического комплекса ОКИМ, обусловленным, в частности, мембранотоксическим, а в далеко зашедших случаях и мембранолитическим действием липидных перекисей, характеризующимся гемолизом, миграцией креатинкиназы в периферическую кровь, расстройствами экзокринной функции поджелудочной железы и многими другими нарушениями в деятельности органов и систем организма.

Таблица 2

Динамика содержания малонового диальдегида в мембранах эритроцитов (в нМ/мг мембранного белка) больных первичным острым крупноочаговым инфарктом миокарда до и после проведения: 1) ординарного для данной патологии лечения; 2) комплексного применения I с инъекциями аскорбиновой кислоты, 3) комплексного применения I с пероральной дозой α -токоферола, 4) комбинированной антиоксидантотерапии с применением I и сочетанных введений α -токоферола и аскорбиновой кислоты

| Мембраны эритроцитов | Здоровые лица (контроль) — К | Б о л ь н ы е | | | |
|----------------------|------------------------------|---------------|--------|---------------|--------|
| | | до лечения | % от К | после лечения | % от К |
| 1. а) | 4.2±0.211 | 9.8±0.45* | +133.0 | 8.9±1.111* | +112.0 |
| б) | 2.1±0.331 | 6.5±0.65* | +210.0 | 6.2±0.772* | +195.0 |
| 2. а) | 4.6±0.412 | 9.9±0.89* | +115.0 | 7.8±0.55* | +69.0 |
| б) | 2.6±0.371 | 6.9±0.71* | +165.0 | 6.8±0.83* | +162.0 |
| 3. а) | 4.7±0.691 | 10.8±0.99* | +130.0 | 5.7±0.721** | +21.0 |
| б) | 2.4±0.711 | 6.0±0.71* | +150.0 | 4.4±0.72** | +83.0 |
| 4. а) | 4.0±0.421 | 9.7±1.11* | +142.5 | 4.8±0.81*** | +20.0 |
| б) | 2.2±0.892 | 6.5±0.69* | +190.0 | 3.0±0.45*** | +36.0 |

Примечание: обозначения а) и б) выражают выход малонового диальдегида соответственно в НАДФН- и аскорбатзависимой системах; остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

На основании данных, отраженных в таблице 2, становится очевидным, что в мембранах эритроцитов больных ОКИМ интенсивность течения процессов СРО липидов оказывается несравненно более ускоренной, нежели в цельных эритроцитах и особенно в аскорбатзависимой системе перекисления, что пока остается трудно объяснимым. Вместе с тем нарушения реакций перекисеобразования в мембранах эритроцитов поддаются коррекции с помощью примененных методов антиоксидантотерапии относительно быстрее и более демонстративно в ферментативной НАДФН-зависимой системе перекисления липидов. Этот факт мы склонны объяснить несравненно более высокой степенью чувствительности ферментных систем организма как к негативным воздействиям, так и к эффектам нормализующих факторов, принимающих участие, в частности, в процессах, регулирующих интенсивность течения реакций перекисеобразования в изученных нами биологических объектах.

Примечательно, что, согласно нашим наблюдениям, активное состояние процесса СРО липидов в эритроцитах и их мембранах у больных ОКИМ сопровождается постепенным вовлечением в общий гипоксический статус организма наиболее чувствительных периферических органов, например, поджелудочной железы, метаболические и функциональные отклонения которой с развитием в ней болезненных явлений принимают отчетливые клинические проявления. Последние оказываются наиболее демонстративными на 20—25 дни течения ОКИМ, сопровождаясь вышеописанным параллельным активированием реакций перекисеобразования, особенно в мембранах эритроцитов, что, как уже отмечалось, является проверенным объективным показателем об имеющихся место аналогичных расстройствах мембранных функций в целом и панкреаса в частности.

Как показали результаты проведенных исследований, колебания количественного содержания МДА в изученных объектах к отмеченному сроку развития ОКИМ оказались далеко неоднотипными. Так, например, как явствует из таблиц 1 и 2, уровень малонового диальдегида как в эритроцитах, так и их мембранах в серии исследований с применением ординарного при ОКИМ комплекса терапевтических мероприятий колебался в пределах достаточно высоких показателей. Иная картина прослеживалась в отношении динамики содержания МДА у групп больных, в отношении которых на фоне ординарно применяемого лечения были использованы также предложенные нами варианты антиоксидантотерапии [17, 18]. Они представлены в виде как изолированного, так и сочетанного применения α -токоферола и аскорбиновой кислоты. В настоящем сообщении, как это вытекает из приведенного демонстрационного материала, инъекции одной только аскорбиновой кислоты сопровождались картиной заметного сокращения разрыва между уровнями МДА в эритроцитах больных ОКИМ и практически здоровых лиц. Несмотря на эти положительные сдвиги, отмеченное расхождение продолжало оставаться статистически достоверным ($P < 0,01$), чувствительно превышая таким образом уровень перекисеобразования, отмечаемый в контроле. Однако отмеченное выше сокращение разрыва между уровнями МДА у больных и здоровых лиц при введении в комплекс терапевтических мероприятий и аскорбиновой кислоты становится еще более демонстративным, когда взамен аскорбиновой кислоты давали α -токоферол. Однако и в этом случае, хотя и проявлялось максимальное приближение количественного содержания МДА в эритроцитах больных ОКИМ к физиологическим уровням, характерным для практически здоровых лиц, отмечавшиеся расхождения оказывались статистически достоверными.

Наконец, результаты по изысканию наиболее результативных терапевтических мероприятий, направленных на достижение высокого лечебного эффекта с полным восстановлением характерного для нормально функционирующего организма уровня перекисей в эритро-

циях и их мембранах, привели нас к идее сочетания примененных антиоксидантов. Как показали полученные данные, сочетание применения α -токоферола с аскорбиновой кислотой на фоне постоянно используемого ординарного для ОКИМ лечебного комплекса приводит к почти полному восстановлению нормального уровня МДА в изученных биологических системах ($P < 0,5$). Идея по одновременному применению этих двух витаминов при ОКИМ возникла на основании появившегося в последнее время указания [19, 20] о важной синергической роли аскорбиновой кислоты в стабилизации и поддержании гидроксиформы α -токоферола как единственно активной разновидности этого витамина, наделенной антиоксидантными свойствами. Действительно, как вытекает из результатов, приведенных в табл. 1, 2 именно сочетанная дача двух отмеченных соединений оказывается наиболее результативной в достижении эффекта лимитирования интенсивности течения перекисеобразовательного процесса в эритроцитах и их мембранах при ОКИМ. По всей вероятности, предлагаемый нами метод комбинированной антиоксидантотерапии может оказаться весьма полезным и в снятии общего фона гипоксического синдрома, способствуя тем самым и повышению терапевтической эффективности обычно используемых при ОКИМ лечебных методов, а также и в достижении эффекта обратного развития нередко наблюдающихся поражений периферических органов, в частности дегенеративно-воспалительных явлений поджелудочной железы. Окончательное подтверждение высказанных предположений нуждается в проведении специальных исследований в данной постановке вопроса. Тем не менее, результаты по предлагаемой комбинированной антиоксидантотерапии представляют, на наш взгляд, существенный и теоретический и практический интерес в плане сообщаемой ими принципиально новой информации относительно как особенностей состояния гипоксического синдрома при изученной патологии, являющегося провоцирующим фактором в отягощении болезненных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, так и других органов и систем организма. С другой стороны, они убеждают в далеко невторостепенной роли липидных перекисей в патогенетическом комплексе ОКИМ, выступающих в качестве мишени для испытанной нами комбинированной антиоксидантотерапии.

В литературе последних лет [21—27] имеются интересные указания относительно поражаемости периферических органов, в том числе и поджелудочной железы, на фоне гипоксий различного происхождения. При этом высказывается мысль относительно имеющих место расстройств на уровне клеточной мембраны [28—30], влекущих за собой нарушения выделительной функции такого экскреторного органа, как поджелудочная железа.

Логическим развитием проведенных исследований явилось изучение в крови больных ОКИМ динамики количественных изменений α -токоферола—одного из важнейших представителей антирадикаль-

ной защиты клетки. Вместе с тем на основании ряда исследований последних лет [18] стало известно также об активирующем влиянии α -токоферола на ферментные системы, катализирующие реакции фосфатидогенеза и, стало быть, принимающие активное участие в упорядочении филогенетически запрограммированного постоянства качественного состава и количественного содержания фосфолипидов в различных биологических системах организма, в том числе в клеточных мембранах, что обуславливает их физиологическое функционирование [30—32]. Следовательно, изучение особенностей количественных сдвигов α -токоферола в плазме крови больных ОКИМ имеет принципиально важное значение в формировании объективного суждения о состоянии резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу, что по существу является одним из главных информативных прогностических показателей при изученной патологии.

С отмеченной целью в специальной серии наших исследований у больных ОКИМ было предпринято изучение, с одной стороны, количественных сдвигов α -токоферола в плазме крови и, с другой, — закономерностей в статусе гемолитических изменений эритроцитов, установленных по интенсивности выхода гемоглобина. Таким образом представилась возможность судить на основании полученных результатов о степени нарушения существующего в норме динамического равновесия между двумя про- и антиоксидантными контрсистемами, ответственного за поддержание физиологически лимитированного статуса интенсивности течения реакций СРО липидов. Эти данные проливают свет на современное понимание роли природных и синтетических антиоксидантов в регуляции жизненно важного постоянства фосфолипид-фосфолипидных соотношений и его коррекции при патологиях.

Таблица 3

Динамика содержания α -токоферола (в мг%) в плазме крови и перекисной резистентности эритроцитов (в%) больных с первичным острым крупноочаговым инфарктом миокарда до и после проведения: 1) ординарного для данной патологии лечения, 2) комплексного применения I с инъекциями аскорбиновой кислоты, 3) комплексного применения I с пероральной дачей α -токоферола, 4) комбинированной антиоксидантотерапии с применением I и сочетанных введений α -токоферола с аскорбиновой кислотой

| Показатели | Здоровые лица (контроль) — К | Больные | | | | |
|--|---------------------------------|------------|------------|---------------|-------------|--------|
| | | до лечения | % от К | после лечения | % от К | |
| Перекисная резистент- ность эри- троцитов | 1) | 12,8±0,95 | 35,8±1,11* | +180,0 | 30,1±1,00* | +134,0 |
| | 2) | 11,4±0,91 | 34,3±0,99* | +201,0 | 21,4±1,13* | -88,0 |
| | 3) | 12,4±0,93 | 31,8±1,09* | +156,0 | 18,1±1,12* | +46,0 |
| | 4) | 11,7±0,97 | 33,7±1,16* | +189,0 | 14,1±1,13** | +20,5 |
| α -токоферол | 1) | 1,4±0,04 | 0,6±0,05* | -133,0 | 0,8±0,09* | -75,0 |
| | 2) | 1,1±0,03 | 0,5±0,06* | -110,0 | 0,8±0,12* | -37,5 |
| | 3) | 1,3±0,07 | 0,8±0,05* | -62,5 | 1,1±0,13* | -8,0 |
| | 4) | 1,3±0,09 | 0,9±0,09* | -44,0 | 1,5±0,11* | +15,0 |

Примечание: обозначения те же, что и в табл. 1 и 2.

Как явствует из данных, отраженных в таблице 3, перекисная резистентность эритроцитов в условиях ОКИМ оказывается значительно пониженной, выход гемоглобина из эритроцитов с высоким потенциалом перекиссообразования демонстрирует существенные процентные расхождения по сравнению с уровнем аналогичного показателя у практически здоровых людей. Примечательно, что применяемое при ОКИМ ординарное лечение, несмотря на свое ингибирующее действие на выход гемоглобина, свидетельствующее об имеющем место определенном повышении резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу, тем не менее не оказывает решающего влияния и не приводит к полному восстановлению изученного показателя до пределов, характерных для практически здоровых лиц. Интересно отметить, что приобщение к ординарному комплексу терапевтических мероприятий, применяемых при ОКИМ,— вначале инъекций аскорбиновой кислоты, а затем и α -токоферола—приводит к основательному упорядочению картины перекисной резистентности эритроцитов. Использование одной лишь аскорбиновой кислоты, хотя и способствует заметному процентному повышению степени резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу, тем не менее не оказывается достаточным для нивелирования продолжающегося статистически достоверного отставания его от контроля. Однако, в отличие от эффектов аскорбиновой кислоты, изолированное применение α -токоферола в комплексе с ординарными методами лечения оказывается значительно более результативным. Последнее проявляется в резком повышении резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу, которое еще более возрастает при сочетанном применении α -токоферола с аскорбиновой кислотой, являющейся, как уже отмечалось [19, 20], синергистом α -токоферола. Синергическое действие витамина С обусловлено его способностью выступать в роли универсального донатора водородных ионов, столь необходимых для поддержания гидроксиформы α -токоферола, обладающей антиоксидантными свойствами. Таким образом, становится очевидной исключительная эффективность сочетанного применения α -токоферола с аскорбиновой кислотой в достижении полного восстановления картины резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу в условиях изученной патологии. Не менее демонстративным является и факт постепенного упорядочения содержания α -токоферола в плазме крови как одного из главных представителей природных антиоксидантов.

Полученные результаты свидетельствуют о важном диагностическо-прогностическом значении при ОКИМ такого информативного показателя, каковым является перекисная резистентность эритроцитов. Благодаря ему сообщается принципиально новая и вполне адекватная состоянию больного информация относительно природы молекулярных механизмов патогенеза ОКИМ, основывающихся, в частности, на интенсификации реакций перекиссообразования в эритроцитах и их мембранах, с одной стороны, в сопряжении с резким пони-

жением в плазме крови количественного содержания α -токоферола. Именно по этой причине нами и был предложен метод комбинированной антиоксидантотерапии, включающий в себя сочетанное применение α -токоферола с его синергистом—аскорбиновой кислотой, результаты по испытанию которого нашли отражение в настоящем сообщении.

Описанные расстройства в картине СРО липидов как в ферментативной, так и неферментативной системах перекисления липидов равно как и своеобразное количественное уменьшение в крови α -токоферола на фоне гипоксического синдрома, развивающегося и генерализирующегося в условиях ОКИМ, являются обязательными, но неспецифическими факторами в сложном переплетении других многочисленных патогенетических механизмов изученной патологии.

Как неоднократно подчеркивалось, развитие гипоксического состояния различного происхождения приводит к неминусемому вовлечению в общий паталогический процесс наиболее чувствительных органов, среди которых бросается в глаза экскреторная система поджелудочной железы, по-особому реагирующая на гипоксический синдром с проявлением выраженной картины дегенеративно-воспалительных феноменов, расстройств ионтранспортирующей функции, активности ряда ферментов, а также физических свойств экскрета.

Исходя из вышеизложенного, мы задались целью повести дальнейшее развитие этих исследований в направлении изучения в клинике и эксперименте молекулярных механизмов гипоксического поражения поджелудочной железы на клеточном, субклеточном уровнях с выявлением интимных метаболических нарушений как в самой железе, так и в других органах и системах организма.

Институт молекулярной биологии
НАН Армении

Հայաստանի ԳԱԱ թղթակից անդամ Կ. Գ. ՂԱՐԱԿՅՈՋՅԱՆ, Ա. Վ. ՄԵԼՔՈՒՄՅԱՆ,
Դ. Մ. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ս. Ս. ՇՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Ա. Յ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Լ. Լ. ԴԱՆԻՈՎԱ,
Վ. Վ. ՕՐԴՅԱՆ, Կ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Մ. Կ. ՂԱՐԱԿՅՈՋՅԱՆ, Մ. Մ. ԷԴԻՆՅԱՆ

Էրիթրոցիտների գերոսիդալին հեմոլիզի դեմ ուղղված
դիմադրողականության ֆունկցիոնալ խանգարումները և նրանց
կանոնավորման ուղիները օրգանիզմի կիպոսիկ վիճակների ժամանակ

Սրտամկանի սուր ինֆարկտով տառապող հիվանդների էրիթրոցիտներում և հատկապես նրանց թաղանթներում հայտնաբերված է ազատ ռադիկալային ռեակցիաների ընթացքի խիստ արագացում, որը գուցե որոշում է կիպոզային գերօքսիդների, հատկապես մալոնային դիալդեհիդի կոնցենտրացիայի շեշտակի բարձրացմամբ, արյան սիճուկում ալֆա-տոկոֆերոլի (վիտամին Ե) քանակի զգալի նվազմամբ, էրիթրոցիտային թաղանթների թափանցելիության աճով, որը մասնավորապես պայմանավորված է կարմիր զնդիկներից հեմոգլոբինի մեծ քանակությամբ դուրս գալու երևույթով: Յուրյց է տրված մեր կողմից առաջարկված այսպես կոչվող զուգակցված հա-

կաթոսիտանտաթերապիայի մեթոդի արտակարգ էֆեկտիվությունը վերը նշված խանգարումների կանոնավորման գործում, նշված մեթոդի հիմքում է ընկած ալֆա-տոկոֆերոլի և սակորբինաթթվի դուզակցված սգտագործումը ուսումնասիրված հիվանդագին վիճակների ժամանակ: Օգտագործված նյութերից սակորբինաթթուն երևան է գալիս որպես ալֆա-տոկոֆերոլի սինթեզիստ, այլ կերպ ասած վերջինիս հիդրօքսի ձևի քանակը ապահովող գործոնի դերում: Ալֆա-տոկոֆերոլի հիդրօքսիդի ձևը միակն է այս միացության մյուս տարրերակների թվում, որը ուժով է հակաօքսիդանտային հատկություններով:

ЛИТЕРАТУРА — Ք Ր Ա Վ Ա Ն Ի Թ Յ Ի Լ Ն

1. Н. Р. Погосян, Свободнорадикальное окисление эритроцитарных липидов у больных атеросклерозом коронарных сосудов. Канд. дис., Ереван, 1981.
2. К. Г. Карагезян, Д. М. Геворкян, *Вопр. мед. химии*, т. 5, с. 27—30 (1989).
3. В. И. Бенисович, Л. И. Идельсон, *Вопр. мед. химии*, т. XIX, вып. 6, с. 597—599 (1973).
4. Ю. А. Владимиров, *Биохимия*, т. 31, №5, с. 507—520 (1966).
5. Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, Наука, М., 1972.
6. D. D. Duggan, *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 84, p. 116—118 (1959).
7. G. Limber, R. T. Davis, S. Bekerman, *Blood*, v. 36, № 1, p. 111—118 (1970).
8. D. H. Lowry, N. I. Rosenough, A. L. Farr e. a., *J. Biol. Chem.*, v. 193, p. 265—269 (1951).
9. К. Г. Карагезян, *Лаб. дело*, №1, с. 3—6 (1969).
10. К. Г. Карагезян, Г. С. Вартанян, А. Г. Паносян, *Бюлл. экспер. биол. и мед.*, №8, с. 35—37 (1981).
11. К. Г. Карагезян, М. Д. Сафарян, В. Г. Аматыни, *Журн. экспер. и клин. мед.*, т. 20, №1, с. 61—68 (1980).
12. К. Г. Карагезян, Л. М. Овсепян, К. Г. Адонц и др. *Вопр. мед. химии*, № 5, с. 58—59 (1982).
13. К. Г. Карагезян, Г. О. Бадалян, Л. Л. Данилова и др., *Кровообращение*, т. 18, №3, с. 24—27 (1985).
14. К. Г. Карагезян, С. С. Овакимян, Э. М. Геворкян и др. *Биоантиоксидант* Черно-головка, т. 2, с. 24—27 (1986).
15. В. Г. Мхитарян, Д. М. Геворкян, *Биол. журн. Армении*, т. 33, № 6, с. 611—620 (1980).
16. Г. В. Элбакян, Симпато-адреналовая система и некоторые показатели метаболизма при адаптации и лечения больных ишемической болезнью сердца в условиях высокогорья. Канд. дис., Ереван, 1984.
17. Л. Л. Данилова, Нарушения некоторых сторон липидного обмена в крови больных острым инфарктом миокарда и эффекты комбинированной антиоксиданто-терапии. Канд. дис., Ереван, 1985.
18. В. В. Ордян, Эффекты комбинированной антиоксиданто-терапии в регуляции метаболизма фосфолипидов и активности лактатдегидрогеназы, креатинкиназы и их изоферментов при остром инфаркте миокарда. Канд. дис., Ереван, 1986.
19. А. И. Ерин, *ДАН СССР*, т. 273, № 2, с. 489—493 (1983).
20. А. И. Ерин, *Биохимия*, т. 48, №11, с. 1855—1861 (1983).
21. J. K. Jutley, J. Kelleher, T. G. Bremman e. a., *Gut*, v. 29, № 8, p. 1093—1097 (1988).
22. E. J. S. Boyd, K. G. Wormsley, *Int. J. Pancreatol.*, v. 3, № 2—3, p. 101—103 (1988).
23. C. Neiderau, K. A. Crass, G. Silver e. a., *Gastroenterology*, v. 95, № 6, p. 1648—1657 (1988).
24. D. Kelemen, B. Török, *Sebeszet* v. 41, № 2, p. 73—82 (1988).
25. K. Inoue, R. Hosotani, K. Tatemoto e. a., *Dis. Sci.*, v. 33, № 7, p. 828—832 (1988).

26. C. Lesi, G. V. Merli D'Eril, M. S. Scotta e. a., *Int. J. Pancreatol.*, v. 3, № 2—3, p. 201—208 (1988).
27. J. H. Robert, A. E. Toledano, G. Huang e. a., *Mt Sinai J. Med.*, v. 55, № 5, p. 365—368 (1988).
28. I. Schulz, K. Ullrich, E. Frömter e. a., *Pfl. Arch. ges. Physiol.*, № 284, p. 360—363 (1965).
29. J. Mangos e. a., *Science*, v. 158, (1967).
30. Актуальные проблемы муковисцидоза (под ред. М. Я. Студенникина и В. Чупина). Медицина, М., 1977).
31. Е. М. Крепс, Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира. XXII Баховские чтения, Наука, Л., 1967.
32. Е. М. Крепс, Липиды клеточных мембран, Наука, Л., 1981.