

Коррекция ГАМК-миметиками и витамином Е нарушений липидного обмена при гипокинезии

А.А. Манукян

ЕрГМУ им. М. Герац, кафедра фармакологии

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: липопротеины, общий холестерин, гипокинезия, ГАМК-миметики, витамин Е

Особенностью современной жизни является нарастание гиподинамии и ее превращение в социальное явление. Гиподинамия является весьма распространенной причиной нарастания веса, что объясняется уменьшением окисления жира в мышцах, где сгорает 90 процентов жира. В работающих мышцах окисление жира многократно усиливается, и наоборот.

Следует отметить, что на поддержание мышечного тонуса тоже расходуется энергия. Тонус может зависеть и от настроения – чем выше настроение, тем выше тонус. При повышенном настроении энергии тратится больше. Последнее особенно важно при эксперименте – у животных в условиях гипокинезии (ГК) причиной нарушенного липидного обмена может стать как сама ГК, так и эмоциональный стресс, вызванный ограничением двигательной активности.

На фоне эмоционального стресса, вызванного ГК, отмечается усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8]. Активные формы кислорода, в особенности супероксидный радикал, могут окислять липопротеины в артериальной стенке, играя существенную роль в патогенезе атеросклероза [16]. Избыточное накопление свободных радикалов способствует пероксидной модификации липопротеинов в сыровотке крови. В результате они становятся более уязвимыми к процессам атерогенеза. Считается, что причиной интенсификации неспецифического взаимодействия атерогенных липопротеинов с биологическими мембранами является не только увеличение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), но и их модификация под действием ПОЛ [2, 21]. Усиление ПОЛ приводит к окислению ЛПНП [29], сопровождающемуся изменением конформации апопротеина В, приводящим к увеличению нерегулируемого захвата атерогенных ЛПНП клетками стенки сосуда [4, 7]. Кроме того, при усилении липидной пероксидации усиливается также окисление липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что приводит к изменению конформации апопротеинов А1 и А2 [19].

Необходимо отметить, что сосудистая стенка –

самый уязвимый объект индуцирования ПОЛ вследствие наличия высокого уровня кислорода в крови и низкой его утилизации. При активации ПОЛ может наблюдаться деструкция стенок сосудов, в результате стенки сосудов становятся легко проницаемыми для липидов и различных ионов. Отмечается повышение сосудистого тонуса (артериальная гипертензия), образование атеросклеротических бляшек и изменение структуры и электрических свойств миокардиальных клеток (дисбаланс между их возбудимостью, проводимостью и сократимостью) [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение нарушений липидного обмена при ГК и возможность коррекции возникающих нарушений ГАМК-миметиками и витамином Е.

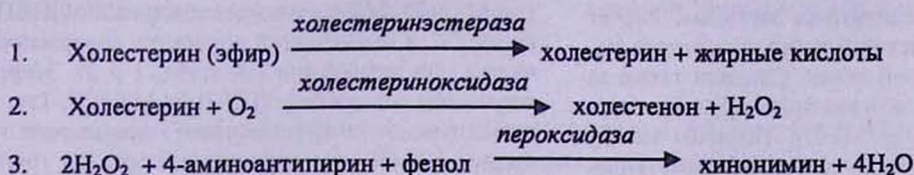
Материал и методы

Опыты проводились на 420 беспородных крысах – самцах массой 180–200 г. Животные находились на полноценном пищевом рационе. Исследования проводились на 4 группах животных соответственно срокам ГК (15, 30, 45 и 60 суток) по 105 крыс. В состав каждой группы входили 7 подгрупп по 15 животных в каждой. Животные были подразделены на группы свободного (СК), гипокинетического контроля (ГКК) и опытные группы. Препараты вводились 2 раза в день. Животным группы ГКК в/б вводили физиологический раствор. Животным опытных групп вводили следующие препараты: малоновый диальдегид (МДА) в дозе 0,01 мг/кг, α -токоферол (витамин Е) – 1 мг/кг, пирролидон-2 (П) – 20 мг/кг, пироглутаминовую кислоту (ПК) – 20 мг/кг и ГАМК – 10 мг/кг. По истечении сроков ГК крыс декапитировали и кровь 3 крыс собирали в одну пробирку (примерно 10 мл). Таким образом, измерения изучаемых показателей в каждой подгруппе проводили на 5 образцах крови. Кровь стабилизировали цитратом натрия в соотношении 1:9 и центрифугировали (1500 об/мин) в течение 6 минут. В

плазме крови определяли содержание общего холестерина (ХС), ЛПВП и ЛПНП, а также триглицеридов (ТГ).

Перед забором крови за 20 часов до начала эксперимента животных сажали на голодную диету со свободным доступом к воде.

Ферментативное определение холестерина в сыворотке крови [27]. Метод основан на следующей последовательности ферментативных реакций:



Интенсивность окрашивания продукта при 500 нм пропорциональна концентрации холестерина в образце. Образцы (проба – 2 мл реагента + 20 мкл сыворотки; стандарт – 2 мл реагента + 20 мкл стандарта; контроль – 2 мл реагента) инкубируют 10 мин при 37°C или 15 мин при комнатной температуре. По истечении времени инкубации измеряют оптическую плотность пробы ($A_{\text{пр}}$) и стандарта ($A_{\text{ст}}$) против контроля.

Расчет концентрации общего холестерина (C_1) проводится по следующим формулам:

$$C_1 = 200 \times A_{\text{пр}}/A_{\text{ст}} (\text{мг\%}),$$

$$C_1 = 5,17 \times A_{\text{пр}}/A_{\text{ст}} (\text{ммоль/л}).$$

Определение содержания холестерина α -липопротеидов [20].

Хиломикроны (β -липопротеиды) осаждаются при добавлении к сыворотке раствора, содержащего фос-

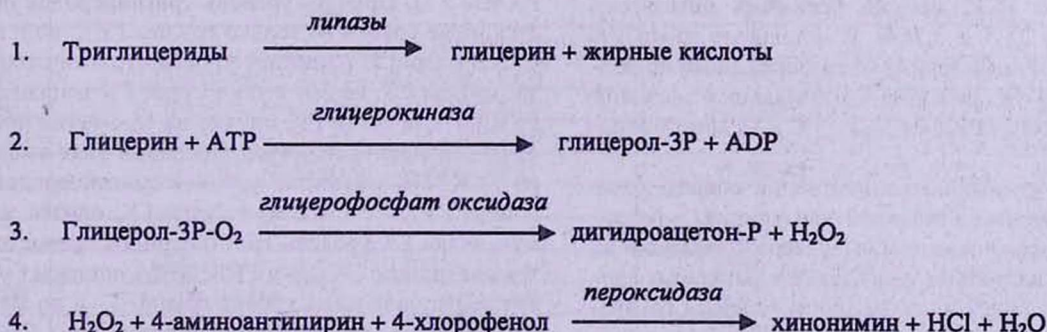
фовольфрамную кислоту и хлорид магния. В центрифужную пробирку отбирают 1 объем испытуемой сыворотки, добавляют 2 объема осаждающего раствора и инкубируют при комнатной температуре в течение 10 мин. После центрифугирования (10 мин при 4000 g или 2 мин при 10000 g) отбирают супернатант, содержащий α -липопротеиды. Тестирование холестерина α -липопротеидов проводят по методу, применяемому для определения общего холестерина. Образцы инкубируют 15–20 мин при 20–25°C. По истечении времени инкубации измеряют оптическую плотность пробы ($A_{\text{пр}}$) и стандарта ($A_{\text{ст}}$) против контроля.

Расчет содержания холестерина α -липопротеидов в сыворотке:

$$C_{\alpha} = 65,3 \times A_{\text{пр}}/A_{\text{ст}} (\text{мг\%}),$$

$$C_{\alpha} = 1,69 \times A_{\text{пр}}/A_{\text{ст}} (\text{ммоль/л}).$$

Ферментативное определение содержания триглицеридов в сыворотке крови [27].



Интенсивность окрашивания продукта при 500 нм пропорциональна концентрации триглицеридов в образце. Образцы (проба – 2 мл реагента + 20 мкл сыворотки; стандарт – 2 мл реагента + 20 мкл стандарта; контроль – 2 мл реагента) инкубируют 10 мин при 37°C или 20 мин при комнатной температуре. По истечении времени инкубации измеряют оптическую плотность пробы ($A_{\text{пр}}$) и стандарта ($A_{\text{ст}}$) против контроля.

Расчет содержания триглицеридов в сыворотке:

$$C = 200 \times A_{\text{пр}}/A_{\text{ст}} (\text{мг\%}),$$

$$C = 2,28 \times A_{\text{пр}}/A_{\text{ст}} (\text{ммоль/л}).$$

Определение содержания холестерина β -липопротеидов [18].

Содержание холестерина β -липопротеидов (C_{β}) рассчитывают из данных по содержанию общего холестерина (C_1), холестерина α -липопротеидов (C_{α}) и триглицеридов (ТГ) по следующему соотношению:

$$C_p = C_t - C_a - TG/5 \text{ (мг\%)},$$

$$C_p = C_t - C_a - TG/2,2 \text{ (ммоль/л)}.$$

Концентрации общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов выражали в мг%.

Определение содержания холестерина в сосудах крыс [14].

Содержание холестерина в дуге аорты и грудной аорте определяли флуоресцентным методом. Расчет производили на 100 мг влажной ткани, а значения выражали в мг/100 мг свежей ткани. Следили также за динамикой изменения веса животных. Данные выражали как средние значения $M \pm SD$. Различия между данными анализировали с помощью непараметрического Т-теста, используя статистическую программу Microsoft Excel. Значения $p < 0.05$ были признаны статистически достоверными.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты наших экспериментов, в условиях ГК отмечаются неоднозначные изменения уровня липопротеинов разной плотности и общего холестерина. Так, максимальное повышение уровня общего холестерина отмечается на 15-е сутки ГК ($48,41 \pm 5,7\%$). На 30-е сутки ГК уровень общего холестерина падает ниже уровня группы СК ($29,38 \pm 2,81\%$) (табл. 1). На 45- и 60-е сутки ГК уровень общего холестерина превышает показатели группы СК на $4,72 \pm 4,92\%$ и $35,41 \pm 3,17\%$ соответственно (табл. 2). Под действием ГАМК уровень общего холестерина понижается во все сроки ГК, причем на 15-е сутки ГК концентрация общего холестерина оказалась ниже уровня группы ГKK, все же превышая показатели группы СК на $23,5 \pm 3,76\%$. В остальные сроки ГК уровень общего холестерина понижается ниже показателей группы ГKK, достигая максимальных значений на 30- и 45-е сутки ГК ($-66,2 \pm 1,59\%$ и $-19,9 \pm 3,6\%$, соответственно).

Динамика изменений концентрации общего холестерина аналогична во всех опытных группах – первоначальное повышение, затем его резкое понижение на 30-е сутки и постепенное повышение в остальные сроки ГК. Исключение составляет лишь опытная группа, получавшая МДА. В этой группе максимальное понижение уровня общего холестерина отмечается на 45-е сутки ГК. Таким образом, при одинаковой тенденции изменений уровня общего холестерина в различных группах крыс все же отмечается значительное количественное различие в сдвигах концентрации общего холестерина. Так, максимальные сдвиги отмечаются на 15-е сутки ГК в группе животных, получающих МДА и витамин Е ($237 \pm 12,8\%$ и $222,5 \pm 10,74\%$ соответственно), и на 60-е сутки ГК в группе животных, получавших ПК и МДА ($87,54$ и $124,8 \pm 16,9\%$ соответ-

ственно). Таким образом, при ГК наиболее эффективно понижают содержание общего холестерина в сыворотке крови крыс ГАМК и П (табл. 1 и 2). МДА повышает уровень холестерина во все сроки ГК.

Содержание ЛПВП понижается во все сроки ГК, достигая минимальных значений на 30- и 60-е сутки ГК ($-46,09 \pm 2,43\%$ и $-85,4 \pm 2,71\%$ соответственно) (табл. 1 и 2). МДА понижает содержание ЛПВП во все сроки ГК, а наименьший прирост содержания отмечается при назначении ПК (табл. 1 и 2). Эффективно повышают содержание ЛПВП ГАМК и П. Так, на 60-е сутки отмечается максимальное повышение под действием ГАМК (превышение показателей группы СК на $19,04 \pm 5,84\%$), а на 15-е сутки ГК – максимальное повышение отмечается под действием П (превышение показателей группы СК на $9,39 \pm 5,86\%$). На 30- и 45-е сутки ГК более эффективно содержание ЛПВП повышает витамин Е, не превышая, однако, показателей группы СК.

Динамика изменений уровня ЛПНП сходна с картиной общего холестерина. Однако на 15-е сутки под воздействием ГАМК нарушается соответствие между повышением уровня общего холестерина и ЛПНП, что проявляется повышением уровня ЛПНП выше показателей ГKK. А на 45-е сутки под действием ПК содержание ЛПНП повышается, превышая показатели группы ГKK, в то время как уровень общего холестерина в группе ГKK превышает показатели опытной группы, получавшей ПК.

Динамика изменений уровня триглицеридов характеризуется повышением на 15-, 30- и 45-е сутки ГК и резким их падением на 60-е сутки ($-33,2 \pm 7,9\%$). Наиболее эффективно понижают уровень триглицеридов ГАМК и П. Причем, уровень триглицеридов понижается ниже уровня не только группы ГKK, но и группы СК. Витамин Е понижает уровень триглицеридов ниже уровня СК на 30- и 60-е сутки ГК и ниже уровня ГKK на 45-е сутки ГК, однако на 15-е сутки отмечается повышение уровня триглицеридов даже выше уровня ГKK. ПК понижает уровень триглицеридов ниже уровня ГKK на 15- и 45-е сутки ГК, однако на 30- и 60-е сутки ГК уровень триглицеридов превосходит не только группы СК, но и ГKK. МДА понижает уровень триглицеридов ниже уровня группы ГKK во все сроки ГК, оставаясь однако выше уровня группы СК на 15-, 30- и 45-е сутки ГК.

Повышение уровня холестерина при ГК может быть следствием претерпевающей обратное развитие липемии (гипертриглицеридемия), нервной анорексии, избытка кортикостероидов, нарушений образования комплекса иммуноглобулин-липопротеин и ряда других причин. При ограничении двигательной активности, особенно в первые сутки ее воздействия, резкий перепад в афферентной мышечной импульсации приводит к стрессу, который реализуется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [5,28].

При этом повышается содержание адренокортико-
тропного гормона (АКТГ) в гипофизе, увеличиваются
масса и функция надпочечников [28], повышающие
уровень кортикостероидов в крови, что может стать
причиной гиперхолестеринемии.

Повышение уровня холестерина на 15-е сутки ГК
можно объяснить как гипертриглицеридемией
(65,0%), так и повышенным уровнем глюкокортико-

дов [28], обусловленным как самой гиподинамией, так
и ее эмоциональным компонентом.

На 15-е сутки ГК повышение уровня холестерина
на 48,4% сопровождается резким повышением уров-
ней ЛПНП на 156,2%. Несоответствие динамики при-
роста холестерина и ЛПНП можно объяснить усилен-
ным захватом холестерина рецепторами ЛПНП. По-
вышение уровней указанных липидов в ранний срок

Таблица 1

Показатели липидного обмена в плазме крови крыс в условиях 15- и 30- суточной ГК под
воздействием ГАМК - миметиков, витамина Е и МДА (мг%)

ЛП	15- суточная ГК	30- суточная ГК
гипокинетический контроль ($p_1 < 0,05$)		
ХС	2,048±0,04→3,03±0,08 (48,41±5,7%)	2,046±0,05→1,44±0,04 (-29,38 ±2,81%)
ЛПВП	0,946±0,039→0,64±0,07 (-32,2±8,24%)	0,936±0,045→0,5±0,02 (-46,09±2,43%)
ЛПНП	0,681±0,07→1,72±0,08 (156,2±36,6%)	0,679±0,06→0,37±0,04 (-43,74±8,82%)
ТГ	0,9±0,02→1,48±0,02 (65,02±6,98%)	0,888±0,02→1,23±0,06 (39,14±9,88%)
	n = 15	n = 15
ГАМК ($p_2 < 0,05$)		
ХС	2,048±0,046→2,53±0,09 (23,5±3,76%)	2,046±0,05→0,69±0,036 (-66,2±1,59%)
ЛПВП	0,946±0,039→0,67±0,02 (-28,87±3,83%)	0,936±0,045→0,38±0,01 (-58,4±2,19%)
ЛПНП	0,681±0,07→1,77±0,1 (164,95±48,08%)	0,679±0,06→0,15±0,04 (-76,5±7,47%)
ТГ	0,9±0,02→0,18±0,01 (-79,09±2,17%)	0,888±0,02→0,32±0,03 (-63,94±3,59%)
	n = 15	n = 15
пироглутаминовая кислота ($p_2 < 0,05$)		
ХС	2,048±0,046→6,06±0,09 (196,1±7,64%)	2,046±0,05→1,71±0,06 (-16,3±2,58%)
ЛПВП	0,946±0,039→0,64±0,03 (-28,87±3,83%)	0,936±0,045→0,38±0,01 (-58,49±2,3%)
ЛПНП	0,681±0,07→4,7±0,12 (610,3±99,7%)	0,679±0,06→0,63±0,03 (-6,69±9,88%)
ТГ	0,9±0,02→1,41±0,04 (56,91±4,14%)	0,888±0,02→1,52±0,06 (72,04±11,16%)
	n = 15	n = 15
пирролидон-2 ($p_2 < 0,05$)		
ХС	2,048±0,046→2,98±0,09 (45,8±3,83%)	2,046±0,05→1,2±0,038 (-41,04±1,36%)
ЛПВП	0,946±0,039→1,03±0,05 (9,39±5,86%)	0,936±0,045→0,75±0,04 (-19,6±7,76%)
ЛПНП	0,681±0,07→1,57±0,11 (134,4±37,64%)	0,679±0,06→0,23±0,09 (-65,5±14,34%)
ТГ	0,9±0,02→0,82±0,01 (-7,93±3,18%)	0,888±0,02→0,58±0,06 (-33,8±7,21%)
	n = 15	n = 15
витамин Е ($p_2 < 0,05$)		
ХС	2,048±0,046→6,6±0,12 (222,5±10,74%)	2,046±0,05→1,37±0,046 (-32,7±3,39%)
ЛПВП	0,946±0,039→0,79±0,02 (-15,8±1,8%)	0,936±0,045→0,77±0,02 (-17,6±2,8%)
ЛПНП	0,681±0,07→5,04±0,14 (649,8±107,8%)	0,679±0,06→0,39±0,04 (-42,5±4,6%)
ТГ	0,9±0,02→1,68±0,02 (87,39±3,68%)	0,888±0,02→0,47±0,04 (-46,84±4,37%)
	n = 15	n = 15
малоновый диальдегид ($p_2 < 0,05$)		
ХС	2,048±0,046→6,9±0,15 (237±12,8%)	2,046±0,05→2,93±0,11 (43,5±8,94%)
ЛПВП	0,946±0,039→0,54±0,05 (-42,6±5,8%)	0,936±0,045→0,42±0,03 (-55,1±1,39%)
ЛПНП	0,681±0,07→5,72±0,11 (751,3±116,6%)	0,679±0,06→2,04±0,16 (179,2±37,5%)
ТГ	0,9±0,02→1,39±0,02 (54,77±5,78%)	0,888±0,02→1,03±0,06 (16,04±7,83%)
	n = 15	n = 15

Примечание. Значение p_1 получили, сравнивая показатели ГСК и СК ($n = 15$),
значение p_2 – при сравнении показателей ГСК с показателями опытных групп

ГК обусловлено повышенными метаболическими запросами, возникающими в ответ на активацию симпатической нервной системы. Активация последней объясняется эмоциональным стрессом, возникающим в ответ на новые условия обитания.

На 30-е сутки ГК отмечается понижение уровня общего холестерина ($-29,3\%$), ЛПНП ($-43,7\%$), а так-

же триглицеридов, однако уровень последних все же превышает контрольные показатели на $39,1\%$. Причиной понижения уровня общего холестерина может стать истощение компенсаторных ресурсов организма на фоне повышенного потребления холестерина на различные нужды организма в условиях гипокинетического стресса. Кроме того, к понижению уровня

Таблица 2

Показатели липидного обмена в плазме крови крыс в условиях 45- и 60-суточной ГК под воздействием ГАМК-миметиков, витамина Е и МДА ($\text{мг}\%$)

ЛП	45-суточная ГК	60-суточная ГК
гипокинетический контроль ($p_1 < 0,05$)		
ХС	$2,04 \pm 0,07 \rightarrow 2,13 \pm 0,06$ ($4,72 \pm 4,92\%$)	$2,048 \pm 0,06 \rightarrow 2,77 \pm 0,049$ ($35,41 \pm 3,17\%$)
ЛПВП	$0,938 \pm 0,029 \rightarrow 0,85 \pm 0,03$ ($-8,94 \pm 2,35\%$)	$0,94 \pm 0,043 \rightarrow 0,13 \pm 0,02$ ($-85,4 \pm 2,71\%$)
ЛПНП	$0,675 \pm 0,08 \rightarrow 0,65 \pm 0,05$ ($-1,48 \pm 13,3\%$)	$0,666 \pm 0,08 \rightarrow 2,36 \pm 0,08$ ($259,3 \pm 38,47\%$)
ТГ	$0,886 \pm 0,03 \rightarrow 1,37 \pm 0,04$ ($54,69 \pm 5,04\%$)	$0,884 \pm 0,02 \rightarrow 0,58 \pm 0,04$ ($-33,2 \pm 7,9\%$)
	n = 15	n = 15
ГАМК ($p_2 < 0,05$)		
ХС	$2,04 \pm 0,07 \rightarrow 1,63 \pm 0,049$ ($-19,9 \pm 3,6\%$)	$2,048 \pm 0,06 \rightarrow 1,81 \pm 0,056$ ($-11,1 \pm 3,1\%$)
ЛПВП	$0,938 \pm 0,029 \rightarrow 0,9 \pm 0,02$ ($-3,5 \pm 5,12\%$)	$0,94 \pm 0,043 \rightarrow 1,11 \pm 0,05$ ($19,04 \pm 5,84\%$)
ЛПНП	$0,675 \pm 0,08 \rightarrow 0,44 \pm 0,04$ ($-33,3 \pm 14,0\%$)	$0,666 \pm 0,08 \rightarrow 0,56 \pm 0,09$ ($-13,5 \pm 19,53\%$)
ТГ	$0,886 \pm 0,03 \rightarrow 0,63 \pm 0,03$ ($-28,37 \pm 4,44\%$)	$0,884 \pm 0,02 \rightarrow 0,29 \pm 0,02$ ($-66,46 \pm 2,71\%$)
	n = 15	n = 15
пироглутаминовая кислота ($p_2 < 0,05$)		
ХС	$2,04 \pm 0,07 \rightarrow 1,9 \pm 0,069$ ($-6,47 \pm 4,48\%$)	$2,048 \pm 0,06 \rightarrow 3,84 \pm 0,27$ ($87,54\%$)
ЛПВП	$0,938 \pm 0,029 \rightarrow 0,73 \pm 0,02$ ($-21,3 \pm 2,24\%$)	$0,94 \pm 0,043 \rightarrow 0,49 \pm 0,02$ ($-47,12 \pm 3,65\%$)
ЛПНП	$0,675 \pm 0,08 \rightarrow 0,75 \pm 0,05$ ($12,95 \pm 18,14\%$)	$0,666 \pm 0,08 \rightarrow 2,84 \pm 0,29$ ($329,7 \pm 54,7\%$)
ТГ	$0,886 \pm 0,03 \rightarrow 0,91 \pm 0,01$ ($3,66 \pm 2,56\%$)	$0,884 \pm 0,02 \rightarrow 1,1 \pm 0,14$ ($25,17 \pm 13,62\%$)
	n = 15	n = 15
пирролидон-2 ($p_2 < 0,05$)		
ХС	$2,04 \pm 0,07 \rightarrow 1,56 \pm 0,065$ ($-23,52 \pm 1,15\%$)	$2,048 \pm 0,06 \rightarrow 3,17 \pm 0,065$ ($55,05 \pm 3,6\%$)
ЛПВП	$0,938 \pm 0,029 \rightarrow 0,86 \pm 0,03$ ($-7,65 \pm 3,48\%$)	$0,94 \pm 0,043 \rightarrow 0,38 \pm 0,03$ ($-59,1 \pm 4,85\%$)
ЛПНП	$0,675 \pm 0,08 \rightarrow 0,39 \pm 0,07$ ($-40,05 \pm 14,7\%$)	$0,666 \pm 0,08 \rightarrow 2,57 \pm 0,08$ ($290,8 \pm 49,64\%$)
ТГ	$0,886 \pm 0,03 \rightarrow 0,65 \pm 0,03$ ($-26,36 \pm 4,62\%$)	$0,884 \pm 0,02 \rightarrow 0,47 \pm 0,02$ ($-45,87 \pm 3,48\%$)
	n = 15	n = 15
витамин Е ($p_2 < 0,05$)		
ХС	$2,04 \pm 0,07 \rightarrow 1,98 \pm 0,12$ ($-2,68 \pm 3,79\%$)	$2,048 \pm 0,06 \rightarrow 3,54 \pm 0,047$ ($73,2 \pm 7,42\%$)
ЛПВП	$0,938 \pm 0,029 \rightarrow 0,92 \pm 0,02$ ($-1,6 \pm 4,3\%$)	$0,94 \pm 0,043 \rightarrow 0,5 \pm 0,01$ ($-46,7 \pm 2,27\%$)
ЛПНП	$0,675 \pm 0,08 \rightarrow 0,58 \pm 0,11$ ($16,05 \pm 17,07\%$)	$0,666 \pm 0,08 \rightarrow 2,73 \pm 0,04$ ($315,1 \pm 49,03\%$)
ТГ	$0,886 \pm 0,03 \rightarrow 1,04 \pm 0,04$ ($18,27 \pm 8,82\%$)	$0,884 \pm 0,02 \rightarrow 0,68 \pm 0,02$ ($-22,61 \pm 0,96\%$)
	n = 15	n = 15
малоновый диальдегид ($p_2 < 0,05$)		
ХС	$2,04 \pm 0,07 \rightarrow 2,69 \pm 0,1$ ($32,1 \pm 3,59\%$)	$2,048 \pm 0,06 \rightarrow 4,6 \pm 0,29$ ($124,8 \pm 16,9\%$)
ЛПВП	$0,938 \pm 0,029 \rightarrow 0,76 \pm 0,04$ ($-18,9 \pm 3,08\%$)	$0,94 \pm 0,043 \rightarrow 0,11 \pm 0,01$ ($-87,6 \pm 1,97\%$)
ЛПНП	$0,675 \pm 0,08 \rightarrow 1,36 \pm 0,09$ ($103,4 \pm 20,02\%$)	$0,666 \pm 0,08 \rightarrow 4,24 \pm 0,27$ ($543,02 \pm 79,59\%$)
ТГ	$0,886 \pm 0,03 \rightarrow 1,26 \pm 0,09$ ($42,6 \pm 8,41\%$)	$0,884 \pm 0,02 \rightarrow 0,51 \pm 0,05$ ($-42,07 \pm 8,44\%$)
	n = 15	n = 15

Примечание. Значение p_1 получили, сравнивая показатели ГСК и СК (n = 15), значение p_2 – при сравнении показателей ГСК с показателями опытных групп

данных липидов может привести также резкое повышение интенсивности ПОЛ с истощением активности антиоксидантной системы на 30-е сутки ГК [8]. Наверное, именно последнее обстоятельство объясняет тенденцию повышения уровня указанных липидов на 45-е сутки ГК, в условиях которой отмечается понижение интенсивности реакций ПОЛ [9].

Таким образом, одним из возможных путей разви-

тия дислипидемии при ГК может стать усиление интенсивности реакций липидной перекисидации. Причем, помимо усиления процессов окисления липопротеинов разной плотности на липидный обмен могут оказать воздействие сами продукты распада липидов. Так, МДА повышает уровень общего холестерина и ЛПНП и понижает уровень ЛПВП во все сроки ГК, превышая показатели группы ГKK. Однако уровень

Таблица 3

Изменения уровней общего холестерина в стенке дуги аорты и грудной аорты крыс при ГК под воздействием ГАМК-миметиков и витамина Е (мкг/100 мг свежей ткани)

Сосуд	15-суточная ГК (n = 90)					
	СК	ГKK	ГАМК	П	ПК	вит. Е
Дуга аорты	64,8±7,9 %	62,8±7,08* -2,4±11,1	70,2±7,4** 8,7±7,1**	62,2±7,8** -3,6±10,0**	90,0±10,9 39,4±12,8	62,4±7,7** -3,3±9,1**
Грудная аорта	51,6±5,5 %	48,6±6,02* -5,7±7,6	31,2±8,28 -40,2±9,9	78,2±7,62 51,8±8,7	20,0±3,39 -61,3±4,2	35,8±4,14 -30,5±4,6
		p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05
			p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05
30-суточная ГК (n = 90)						
Дуга аорты	66,2±10,3 %	46,8±7,0 -28,7±9,3	75,0±8,7* 14,3±12,6	52,0±5,8 -20,7±7,4	34,0±7,0 -48,4±8,9	51,0±6,0** -22,2±8,3
Грудная аорта	52,6±6,5 %	39,0±4,94 -24,3±5,3	64,6±8,38 22,9±9,0	29,2±4,91 -44,5±5,1	28,4±4,27 -46,0±4,2	57,0±5,87 8,7±6,8
		p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05
			p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05
45-суточная ГК (n = 90)						
Дуга аорты	66,0±6,4 %	116,0±14,6 75,7±13,3	62,4±7,2* -5,2±9,1	104,2±13,7 57,8±13,3	62,2±7,6* -5,5±9,1	34,6±6,4 -47,8±6,6
Грудная аорта	53,0±2,9 %	29,8±5,54 -44,0±7,8	31,4±8,44** -40,9±13,6**	26,0±4,63 -51,1±6,7	39,8±4,91 -25,0±5,7	20,0±4,12 -62,4±5,9
		p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05
			p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05
60-суточная ГК (n = 90)						
Дуга аорты	67,2±6,7 %	125,0±11,1 86,6±8,1	140,4±7,9 109,8±13,3*	166,6±10,2 149,0±16,7	187,0±14,8 179,1±15,9	145,6±7,4 117,8±16,6*
Грудная аорта	52,0±3,8 %	208,4±12,6 301,0±5,7	73,8±6,83 41,7±2,7	81,6±6,8 56,8±2,1	62,8±6,49 20,5±3,9	62,8±7,29 20,4±5,3
		p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05
			p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05

Примечание. Значение p₁ получили при сравнении показателей ГKK и СК (n = 15),

p₂ – при сравнении показателей ГKK с показателями опытных групп

* значения недостоверны (p₁ > 0,05);

** значения недостоверны (p₂ > 0,05)

триглицеридов незначительно понижается во все сроки ГК по сравнению с показателями группы ГКК (табл. 1 и 2). Таким образом, МДА вызывает резкий атерогенный сдвиг, превосходя в этом отношении показатели ГКК. Указанные сдвиги вероятнее всего можно объяснить мембранным эффектом МДА, который является одним из структурных компонентов мембран клеток. Известно, что МДА локализуется в верхней части бислоя мембраны, где он повышает ее локальную текучесть. Однако высокие концентрации МДА могут вызвать значительное изменение текучести мембраны [17].

На 60-е сутки ГК отмечается повышение уровня как общего холестерина (35,4%), так и ЛПНП (259,3%), несмотря на понижение уровня триглицеридов (-33,2%). Повышение уровня общего холестерина и ЛПНП в указанный срок ГК нельзя объяснить ни гипертриглицеридемией, ни уменьшением окислительной деградации липидов, так как на 60-е сутки ГК интенсивность ПОЛ вновь повышается [10]. Динамику сдвигов этих липидов на 60-е сутки ГК можно объяснить не столько эмоциональным стрессом, вызванным ГК, сколько самой гиподинамией, приводящей к дисбалансу между активацией симпатической нервной системы и уменьшением запроса мышечной системы на обеспечение кровью и кислородом, что может явиться причиной нарушения кислородного режима

тканей и развития определенной степени гипоксии [15,23]. Обращает на себя внимание тот факт, что ишемия вызывает повышение количества МДА, являющегося маркером интенсивности процессов ПОЛ, понижение активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатион редуктазы [10, 26].

Таким образом, более поздние сроки ГК характеризуются более низкой степенью интенсивности метаболических процессов вследствие уменьшения интенсивности эмоционального стресса в результате адаптации животных. Об этом свидетельствуют также изменения белкового обмена при ГК, характеризующегося преобладанием катаболических процессов, что проявляется в уменьшении массы тела и отдельных органов [12]. В условиях ГК наблюдается подавление интенсивности синтеза тканевых белков и увеличение скорости их распада, на что указывают данные об усилении выведения с мочой общего азота, мочевины, мочевой кислоты, креатинина и аминокислот [31, 32].

Итак, главной направленностью изменений метаболизма в ранние сроки ГК является преобладание катаболических процессов над анаболическими, о чем свидетельствует динамика синтеза белка, интенсивность которого падает на 15- и 30-е сутки ГК. Однако в более поздние сроки ГК отмечается некоторое повышение синтеза белка [1]. Об усилении катаболических

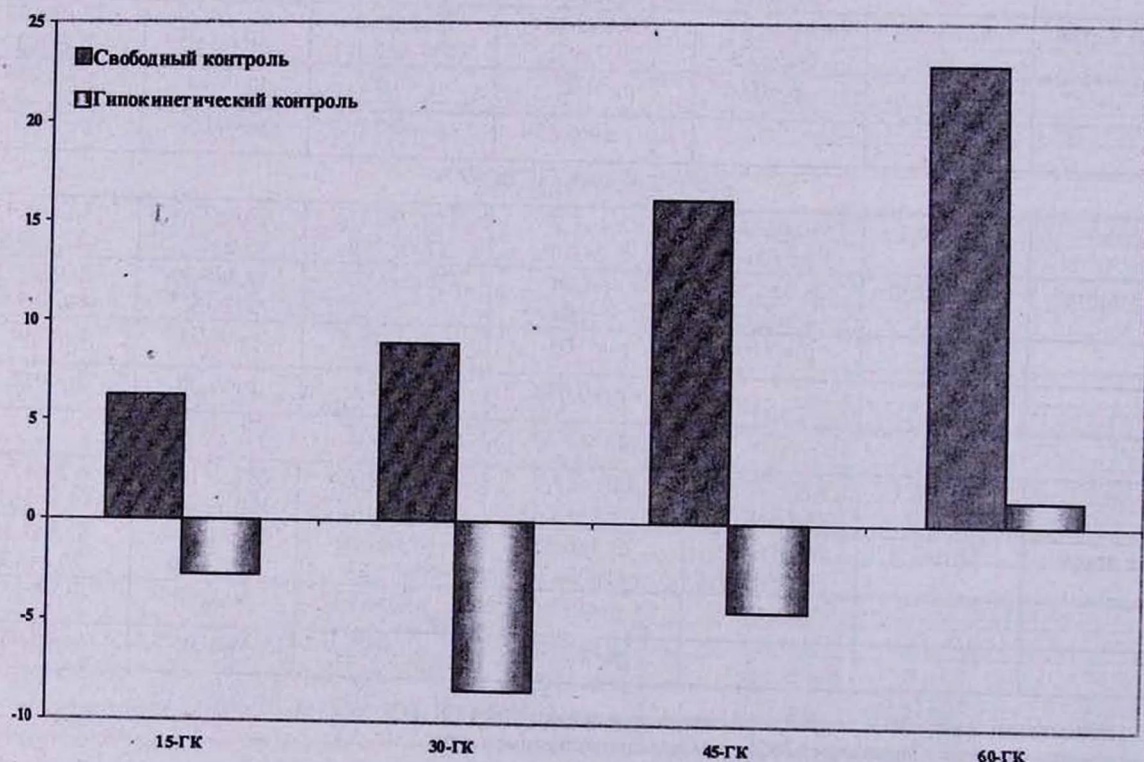


Рис. Динамика изменения веса крыс при гипокинезии.

процессов в ранние сроки ГК и об их уменьшении в более поздние сроки ГК свидетельствует также динамика изменения массы тела крыс (рис.). Так, на 15- и 30-е сутки ГК отмечается падение массы животных на $-2,7 \pm 2,7\%$ и $-8,4 \pm 2,4\%$ соответственно, в то время как в те же сроки ГК прибавление веса в группе животных СК составило соответственно $6,1 \pm 1,2\%$ и $8,8 \pm 3,0\%$. На 45-е сутки ГК падение веса прекращается и начинается обратный процесс, который продолжается и на 60-е сутки ГК. Так, на 45-е сутки ГК отмечается положительная динамика по сравнению с показателями массы на 30-е сутки ГК, составившая $4,1\%$, так как изменение массы тела по сравнению с первоначальным показателем составило $-4,3 \pm 2,3\%$, а на 60-е сутки ГК $-1,1 \pm 3,2\%$. Изменения массы животных группы СК в эти же сроки ГК составили соответственно $16,1 \pm 2,3\%$ и $22,9 \pm 4,8\%$.

Таким образом, причиной повышения уровня общего холестерина и ЛПНП в ранние сроки ГК может стать эмоциональный стресс с активацией симпатической нервной системы, на фоне которых вследствие повышенных метаболических запросов может отмечаться мобилизация энергетических и строительных ресурсов организма. Повышение уровня общего холестерина вряд ли можно объяснить повышением его синтеза, так как в ранние сроки ГК отмечается преобладание катаболических процессов над анаболическими. Резкое уменьшение содержания данных липидов на 30-е сутки ГК можно объяснить истощением компенсаторных ресурсов организма. В более поздние сроки ГК на фоне уменьшения интенсивности эмоционального стресса вследствие адаптации животных ГК отмечается уменьшение интенсивности катаболических процессов, что создает предпосылки для протекания анаболических реакций. В указанные сроки ГК повышение уровня общего холестерина можно объяснить также усилением его синтеза, хотя для такого утверждения необходимо проведение исследований динамики изменения активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А – фермента, участвующего в метаболизме холестерина.

Уровень ЛПВП во все сроки ГК остается ниже уровня группы СК. Так, на фоне повышения уровня общего холестерина на 15-е сутки ГК отмечается понижение уровня ЛПВП на $32,2\%$. Понижение уровня общего холестерина на 30-е сутки сопровождается понижением концентрации ЛПВП на $46,0\%$. На 45-е сутки ГК повышение уровня общего холестерина на $4,7\%$ выше показателей группы СК сопровождается также повышением концентрации ЛПВП, уровень которых, однако, остается ниже контрольных показателей на $8,9\%$. Резкое расхождение между уровнями общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП наблюдается на 60-е сутки ГК. Так, на фоне повышения уровня общего холестерина и ЛПНП на $35,4$ и $259,3\%$ соответственно отмечается резкое понижение уровня ЛПВП на

$85,4\%$. Таким образом, интенсивность понижения уровня ЛПВП повышается с удлинением срока ГК. Лишь на 45-е сутки ГК намечается тенденция к повышению, однако уровень ЛПВП не достигает показателей группы СК.

В патогенезе атеросклероза главную роль играют окисленные ЛПНП [30]. Известно, что окислительная модификация ЛПНП вызывает ускоренный распад их благодаря рецептор-скавенджерному механизму. В условиях высоких сывороточных концентраций ЛПНП частицы последних могут мигрировать в субэндотелиальное пространство, где происходит окисление. Полагают, что окислительный процесс начинается с липидной перекисидации, после чего следует фрагментация, приводящая к образованию короткоцепочечных альдегидов. Эти альдегиды образуют соединения с липидными остатками апо-В, образуя новый эпитоп, который распознается скавенджерным рецептором макрофагов. В течение того же процесса лецитин превращается в лизолецитин, являющийся селективным хемотаксическим агентом для моноцитов. Моноциты адгезируют к артериальной стенке и проникают через субэндотелиальный слой. Оказавшись там, моноциты превращаются в тканевые макрофаги, которые захватывают окисленные ЛПНП с помощью скавенджерного рецептора. Захват окисленных ЛПНП продолжается до тех пор, пока макрофаг не насытится эфирами холестерина, образуя в конечном итоге пенные клетки. Группы таких клеток составляют жировые прожилки. Угнетая окисление ЛПНП, вероятно, можно предотвратить модификацию апо-В и образование хемотаксического лизолецитина. Вот почему мы исследовали воздействие на липидный обмен веществ с антиоксидантной активностью.

С целью выяснения, как указанные выше изменения сывороточных уровней липидов отражаются на накоплении холестерина в интима дуги аорты и грудной аорты крыс, были проведены серии экспериментов. Наибольший атерогенный сдвиг в динамике изменений уровня липопротеинов в крови крыс отмечается на 60- и 15-е сутки ГК, а наименьший – на 30-е сутки. Однако повышение уровня холестерина в дуге аорты отмечается на 45- и 60-е сутки ГК, а в грудной аорте – на 60-е сутки. Понижение содержания холестерина в стенке сосудов на 15- и 30-е сутки ГК можно объяснить усилением катаболических процессов. Накопление холестерина в поздние сроки ГК объясняется возрастанием роли самого фактора гиподинамии. Активация ПОЛ может служить способствующим фактором. Активные формы кислорода и перекиси липидов воздействуют на эндотелий сосуда, вызывая его десквамацию. В образующиеся дефекты проникают компоненты плазмы, в том числе атерогенные фракции липопротеидов. Одновременно свободные радикалы атакуют эластические и коллагеновые волокна сосудистой стенки, вызывая образование поперечных

«сшивок», деструкцию и фрагментацию. Вследствие воздействия протеаз и лизосомальных ферментов возникает отек и утолщение базальной мембраны в магистральных сосудах. Все это приводит к появлению очагов деструкции, инфильтрации липидами, кальцинозу, способствуя развитию гиперкоагуляции и микроциркуляторных расстройств [3]. Отложение холестерина в сосудистой стенке на 60-е сутки ГК можно объяснить повышением интенсивности липидной перекисидации, уровня общего холестерина и ЛПНП и резким понижением уровня ЛПВП, а также низкой интенсивностью метаболических процессов. На этом фоне немаловажную роль в отложении холестерина могут сыграть также и аортальная гемодинамика, а именно – высокое давление, оказываемое кровью на стенку сосуда. Наверное, этим можно объяснить отложение холестерина в дуге аорты и на 45-е сутки ГК, в то время как в грудной аорте отложение холестерина отмечается лишь на 60-е сутки. Кроме того, динамику изменений уровня холестерина в сосудистой стенке можно объяснить морфологическими изменениями мозговых сосудов и мозговой ткани, возникающими в условиях ГК. Причем наиболее выраженные изменения отмечаются именно в более поздние сроки ГК (45- и 60-е сутки) [6]. Нельзя считать, что морфологические изменения, происходящие в мозге и его сосудах, адекватны таковым в периферических сосудах. Тем более, что указанные изменения описаны в мелких сосудах, где гемодинамика совершенно отлична от таковой в таком крупном сосуде как аорта. Несомненно, необходимо также проведение морфологических исследований периферических артерий и в указанные сроки ГК. Однако тенденция морфологических изменений, происходящих в поздние сроки ГК, безусловно, является надежным подспорьем для объяснения динамики накопления холестерина в периферических артериях. Кроме того, помимо указанных факторов, причиной изменений может служить также почти одинаково низкий уровень как ЛПВП, так и ЛПНП, отмечаемый на 45-е сутки ГК. Имеются данные, согласно которым низкий уровень как ЛПНП, так и ЛПВП является фактором риска развития коронарной болезни [25]. Согласно данным литературы [22], степень выраженности атеросклероза каротидной артерии (умеренно и сильно выраженный) зависит от соотношения аполипопротеина В и аполипопротеина А1 (аро В/аро А1 $\geq$ 1). Кроме того, низкая сывороточная концентрация ЛПВП является плохим прогностическим признаком развития коронарной болезни. Доказано, что у лиц с низким уровнем ЛПВП отмечается утолщение интимы каротидной артерии [13].

Наиболее эффективным препаратом, нивелирующим наблюдающийся при ГК атерогенный сдвиг, является ГАМК. Последней уступает П, под действием которого на 60-е сутки ГК отмечается повышение уровня общего холестерина на $55,05 \pm 7,36\%$ и ЛПНП

на $329,7 \pm 54,7\%$ (табл. 2). ПК и витамин Е понижают содержание общего холестерина и ЛПНП на 30- и 45-е сутки ГК, однако повышая их содержание выше уровня гипокинетического контроля на 15- и 60-е сутки ГК. Таким образом, кроме ГАМК, все остальные препараты повышают уровень общего холестерина и ЛПНП на 60-е сутки ГК, что может свидетельствовать о наличии разных механизмов изменения концентраций указанных липидов в разные сроки ГК, а также о различных механизмах действия указанных препаратов.

Интересная картина наблюдается в динамике накопления холестерина в интима дуги аорты и грудной аорты под действием ГАМК-миметиков и витамина Е. На 60-е сутки ГК все препараты достоверно повышают уровень холестерина в дуге аорты. Изменения, вызванные ГАМК в остальные сроки ГК, недостоверны ($p > 0,05$). На 15-е сутки ГК достоверно только повышение уровня холестерина, вызванное ПК, на 30-е сутки – достоверны изменения, вызванные П (повышение) и ПК (понижение). На 45-е сутки ГК все препараты понижают содержание холестерина в стенке сосуда, однако достоверно только понижение, вызванное витамином Е и П. Недостоверно также понижение уровня холестерина на 15-е сутки ГК в группе ГKK (табл. 3).

Изменения в грудной аорте недостоверны только под действием ГАМК на 45-е сутки ГК. Кроме того, недостоверно понижение уровня холестерина в группе ГKK на 15-е сутки ГК. Под действием изучаемых препаратов уровень холестерина в интима грудной аорты понижается на 45- и 60-е сутки ГК, за исключением 45 суток ГК, когда под действием ПК отмечается повышение содержания холестерина в стенке сосуда. На 15- и 30-е сутки ГК отмечается понижение содержания холестерина в стенке грудной аорты (исключение – П на 15-е сутки ГК и витамин Е – на 30-е сутки) (табл. 3).

Таким образом, на 60-е сутки ГК под действием изучаемых препаратов в стенке грудной аорты отмечается понижение содержания холестерина, а в стенке дуги аорты – усиление накопления холестерина, уровень которого превышает даже показатели группы животных ГKK. Такое отличие нельзя объяснить только особенностями гемодинамики в дуге аорты и грудной аорте. Понижение уровня холестерина в стенке грудной аорты под действием ГАМК-миметиков и витамина Е можно объяснить антиоксидантной активностью ГАМК-миметиков и витамина Е [11], что приводит к понижению уровня окисленной формы ЛПНП, которая играет важную роль в патогенезе атеросклероза. Несомненно, более высокое давление, оказываемое кровью на стенку дуги аорты, а также особенности реологии крови в дуге аорты являются важными факторами, способствующими отложению холестерина в стенке дуги аорты на фоне усиленной

липидной пероксидации, низкой интенсивности метаболических процессов, изменений сывороточных соединений липопротеинов. И хотя интенсивность ПОЛ под действием препаратов понижается, в интима дуги

аорты все же отмечается повышение уровня холестерина. Для выяснения причин такой динамики изменений под действием изучаемых препаратов в дуге аорты необходимо проведение новых исследований.

Поступила 16.11.03

Ճարպերի նյութափոխանակության խանգարումների կարգավորումը ԳԱԿԹ-միմետիկներով և վիտամին Ե-ով սակավաշարժության պայմաններում

Ա.Ն. Մանուկյան

15, 45 և 60 օրվա սակավաշարժության պայմաններում նկատվում է խոլեսթերինի և ցածր խտության լիպոպրոտեինների քանակության բարձրացում արյան պլազմայում, իսկ սակավաշարժության 30-րդ օրը՝ նվազում: Սակավաշարժության բոլոր ժամանակահատվածներում բարձր խտության լիպոպրոտեինների քանակությունը նվազում է: Եռզլիցերիդների քանակությունը նվազում է սակավաշարժության 60-րդ օրը, իսկ մնացած բոլոր ժամանակահատվածներում՝ բարձրանում: Այս ֆոնի վրա աորտայի աղեղի և կրծքային աորտայի պատում նկատվում է խոլեսթերինի կուտակում, ընդ որում աորտայի աղեղում՝ 45 և 60 օրվա, իսկ կրծքային աորտայում՝ միայն 60 օրվա սակավաշարժության պայմաններում: Արյան պլազմայում նկատվող լիպիդ-

ների աթերածին շեղումները առավել արդյունավետ շտկում է ԳԱԿԹ: Սակայն աորտայի աղեղի պատում խոլեսթերինի քանակությունը սակավաշարժության 60-րդ օրը ԳԱԿԹ-երգիկ միացությունները և վիտամին Ե-ն բարձրացնում են, իսկ կրծքային աորտայի պատում՝ նվազեցնում: Այսպիսով՝ սակավաշարժության պայմաններում ԳԱԿԹ-միմետիկները և վիտամին Ե-ն կարող են կանխել անոթների աթերածին ախտահարումները, խոչընդոտելով խոլեսթերինի կուտակումները նրանց պատում: Սակայն այն անոթներում, որտեղ առկա է ներանոթային բարձր ճնշում և արյան ռեոլոգիական առանձնահատկություններ (աորտայի աղեղ), վերոնշյալ դեղերը կարող են նպաստել խոլեսթերինի կուտակմանը անոթի պատում:

Correction of lipid metabolism infringements by GABA-mimetics and vitamin E in hypokinesia condition

A.H. Manukyan

The increase of the quantity of cholesterol and low-density lipoproteins in condition of 15-, 45- and 60-day hypokinesia (HK) and the decrease of its quantity in rat plasma at the 30th day of HK is observed. In all the terms of HK the quantity of high-density lipoproteins is decreased. Plasma concentration of triglycerides at the 60th day of HK is decreased and in other terms of HK triglyceride levels are increased. At this background at the 45th and the 60th days of HK in the wall of aortic arch and at the 60th day of HK in the wall of thoracic aorta an increase of cholesterol level is noted. The atherogenic shifts observed in rat plasma in hypokinetic condition are more

effectively corrected by GABA. However, GABA-mimetics and vitamin E increase cholesterol level in the wall of aortic arch and decrease its content in the wall of thoracic aorta at the 60th of HK. Thus, in hypokinetic condition GABA-mimetics and vitamin E can prevent atherosclerotic lesions of vessels preventing cholesterol accumulation in vascular wall. However, in the vessels, where intravascular high pressure and blood rheological peculiarities are present (aortic arch) the above mentioned drugs can promote cholesterol accumulation in the vascular wall.

Литература

1. Акопян В.П., Геворкян Г.А., Едигарова Л.В. Журнал "Экспериментальная и клиническая медицина". Ереван, 1993, 1-2, с. 78.
2. Арутюнов Г.П. Клиническая фармакология и терапия, 1999, 1, с. 34.
3. Бобырева Л.Е. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998, 1, с. 74.
4. Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. Вестник АМН СССР, 1989, 2, с. 12.
5. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. В кн.: Гипокинезия. М., 1980, с. 47.
6. Кочарян А.Ж. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ереван, 1994.
7. Ланкин В.З., Вихерт А.М. Арх. патологии, 1989, 1, с. 80.
8. Манукян А.А. Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности. Безопасность XXI века. СПб., 1999, с.102.
9. Манукян А.А. VI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" М., 19-23 апреля Тез. докл. 1999, с. 49.
10. Манукян А.А. Медицинская наука Армении. Ереван, 2003, т. XLIII, 1, с.17.
11. Манукян А.А. Կենսաբանական ակտիվ նյութերի դերը օրգանիզմի ինտեգրատիվ գործունեության մեջ նորմայում և ընդհանուր հարմարվողական համախտանիշի ձևավորման ընթացքում: Երևան, 2003, էջ 112.
12. Федоров И.В. Обмен веществ при гиподинамии. М., 1982.
13. Alagona C., Soro A., Ylitato K., Salonen R. et al. Atherosclerosis, 2002, 165(2): 309.
14. Albers R.W., Lowry O.H. Anal. Chem., 1955, 27:1829.
15. Bychkova E., Martynova E., Medvedev O., Krotov V., Mertsuk F. Biull. Eksp. Biol. Med., 1990, 109(1), p.20.
16. Darley-Usmar V.M., Hogg N., O'Leary V.J., Wilson M.T., Moncada S. Free Radic.Res.Comm., 1992, 17(1), p. 9.
17. Debouzy J.C., Fauvel F., Vezin H., Brasme B., Chanterelle Y. Biochem-Pharmacol., 1992, 44(9), p. 1767.
18. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Clin. Chem., 1972; 18: 499.
19. Garner B., Witting P., Waldeck A., Christison J., Raftery M., Stocker R. J. Biol. Chem., 1998, 273(11), p. 6080.
20. Gordon T., Gordon M. Amer.J.Med., 1977, 62: 707.
21. Heinecke J. Curr. Opin. Lipidol., 1997, 18(5), p. 268.
22. Jeng J-S., Sacco R.L. et al. Atherosclerosis, 2002:165(2):317.
23. Krotov V., Trambovetski E. Aviakosm. Ekolog. Med., 1992, 26(4), p.54.
24. Manukyan A.H. Роль биологически активных веществ в интегративной деятельности организма в норме и в период формирования адаптивного синдрома. Международная научная конференция. Сборник статей. Ереван, 2003, стр. 112.
25. Onat A., Ceyhan K. et al. Atherosclerosis, 2002, 165(2):285.
26. Roth E., Lantos J., Temes G., Varga G., Parroczi M., Krarprati E. Acta. Chir. Hung., 1997, 36(1-4), p. 306.
27. Schettler G., Nussel E. Arb.Med.Soz.Med.Prav.Med., 1975,10: 25.
28. Temurians N. Aviakosm. Ekolog. Med., 1995, 29(6), p. 49.
29. Thomas S., Davies M., Stocker R. Chem. Res. Toxicol., 1998, 1389(5), p. 484.
30. Witzum J.L. Br. Heart J., 1993, 69(Suppl):S12.
31. Zorbas Y., Sokiguchi M., Johanson O., Federenko Y. Biol. Trace Elem. Res., 1995, 60(5), p. 185.
32. Zorbas Y., Verentsov G., Bobylev V., Yaroshenko Y., Federenko Y. Physiol. Chem. Phys. Med., NMR., 1996, 28(4), p. 267.