

УДК 616 379—008.64

ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ *BRYONIA ALBA L.* НА НЕКОТОРЫЕ СТОРОНЫ ЛИПОИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ГОЛОВНОМ МОЗГУ И ДРУГИХ ТКАНЯХ ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

КАРАГЕЗЯН К. Г., ВАРТАНЯН Г. С., ПАНОСЯН А. Г.

Под действием экстракта корней переступня и выделенной из него фракции триоксоктадекадиеновых кислот, проявляющих гипогликемическое действие, происходит нормализация качественного и количественного составов фосфолипидов головного мозга и печени аллоксандиабетических белых крыс. Введение исследуемых веществ сопровождается параллельной нормализацией состава и содержания неэстерифицированных жирных кислот крови и печени, жирнокислотного состава индивидуальных фосфолипидов печени и активности ферментных систем, катализирующих начальные этапы биосинтеза фосфолипидов в головном мозгу и печени.

Одним из факторов, способствующих развитию гипергликемии при сахарном диабете, является нарушение процесса проникновения глюкозы в клетку, регулируемого инсулином. Согласно литературным данным [1, 2], аналогичным «инсулиноподобным» действием обладают фосфолипазы А и С, взаимодействие которых с фосфолипидами (ФЛ) плазматических мембран ведет к развитию в последних конформационных изменений с соответствующими функциональными сдвигами, способствующими транспорту глюкозы в клетку. В свою очередь реакция высвобождения полиеновых жирных кислот из мембранных ФЛ, катализируемая главным образом фосфолипазой А₂, лимитирует скорость биосинтеза простагландинов [3, 4], участвующих в регуляции секреции гормонов и метаболических путей, ответственных за гомеостаз глюкозы [5, 6].

Нашими недавними исследованиями на аллоксандиабетических белых крысах [7, 8] выявлено гипогликемическое действие экстракта корней переступня (*Bryonia alba L.*) (ЭКП), в обеспечении которого важное место отводится выделенной из него фракции триоксоктадекадиеновых кислот (ТОДК) [9], обладающей простагландиноподобной активностью. Эти соединения представляют собой C₁₈-гомологи жирных триоксикислот (содержащих 1, 2, 5-триокси-транс-3-пентаеновую группировку), являющихся продуктами окисления арахидоновой кислоты (C_{20:4}), физиологическая роль которых не изучена.

Исходя из вышесказанного, нами было предпринято изучение влияния ЭКП на качественный и количественный составы общих и ин-

дивидуальных ФЛ, их жирнокислотный состав и активность ферментных систем, катализирующих начальные этапы биосинтеза ФЛ—глицерокиназа (ГК), глицерофосфатдегидрогеназа в прямой и обратной реакциях (ГФД-1 и ГФД-2), в мозговой и печеночной тканях, а также эффектов ЭКП и ТОДК на состав и динамику содержания неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) крови и печени аллоксандиабетических крыс.

Материалы и методы

Диабет вызывали описанным ранее способом [10]. С 7-го дня заболевания животным ежедневно внутримышечно вводили 0,2% водный раствор лиофилизированного ЭКП в дозе 5 мг/кг и 0,002% раствор ТОДК в концентрации 0,05 мг/кг массы. Контрольной группе животных вводили соответствующее количество изотонического раствора NaCl. Хлороформ-метаноловые экстракты ФЛ головного мозга и печени фракционировали методом одномерной восходящей хроматографии на бумаге, пропитанной кремниевой кислотой [11]. В надмитохондриальной фракции головного мозга и печени, выделенной центрифугированием при 17 000 g, определяли: количество свободного глицерина [12], активность ГК, ГФД-1 микроспектрофотометрическим методом [13] и активность ГФД-2 [14]. Выделение НЭЖК в виде их метиловых эфиров осуществляли на колонках с силикагелем, используя в качестве стандарта с первой же стадии очистки определенную навеску смеси маргариновой и бегеновой кислот, отсутствующих в исследуемом образце. Выделение индивидуальных ФЛ осуществляли на колонках с силикагелем (КСК, 150—200 меш.) согласно стандартным методикам [15]. Контроль разделения и очистку полученных фракций производили с помощью тонкослойной хроматографии. Газожидкостную хроматографию метиловых эфиров жирных кислот («Ray Unicam») производили на колонках 1200×3 мм, 180°, 8% ПЭГА и 3% SE—30 на Gas Chrom. Q.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали значительное повышение концентрации НЭЖК в крови при изученной патологии (табл. 1), что находится в соответствии с результатами, приведенными в работах [16, 17]. Данные по увеличению содержания суммы НЭЖК, в том числе $C_{20:4}$, при одновременном понижении уровня ее эстерифицированной фракции (табл. 1, 2) согласуются с литературными, свидетельствующими об однотипности сдвигов у людей, больных сахарным диабетом [18].

По нашим данным (табл. 2) значительные сдвиги при диабете имеют место также для других НЭЖК и эстерифицированных жирных кислот (ЭЖК) крови. Введения ЭКП и ТОДК сопровождаются заметным упорядочением в крови качественного и количественного составов НЭЖК. Наиболее отчетливо эффект ТОДК проявляется в отношении

свободной $C_{20:4}$ (табл. 1, 2). Эти данные позволяют заключить, что нормализующее действие ТОДК на определенные стороны липидного и, по всей вероятности, углеводного обменов [7, 8] осуществляется посредством регуляции синтеза простагландинов из $C_{20:4}$.

Таблица 1

Содержание НЭЖК и $C_{20:4}$ (мкг/мл крови) в крови аллоксандиабетических белых крыс до и после введения ЭКП и ТОДК

Жирные кислоты	Контроль n=5	Диабет n=5	Диабет+ЭКП n=5	Диабет+ТОДК n=5
НЭЖК $C_{20:4}$	90,0 $\pm$ 5,4 5,1 $\pm$ 0,5	650,0 $\pm$ 23,5 104,7 $\pm$ 8,5	500,0 $\pm$ 21,6 17,0 $\pm$ 2,0	360,0 $\pm$ 15,3 7,9 $\pm$ 3,6

Примечание. Во всех опытах $p < 0,001$

Результаты по изучению влияния ЭКП и ТОДК на состав и содержание НЭЖК печени аллоксандиабетических белых крыс представлены в табл. 3. Как следует из таблицы, при диабете имеет место значительное увеличение содержания полненосных жирных кислот в составе НЭЖК, несколько понижающееся на фоне введения ЭКП. Примечательно проявление противоположного эффекта со стороны ТОДК, что может быть связано со структурной и функциональной специфичностью исследуемого органа. Не исключено также, что нормализация НЭЖК крови под действием ТОДК связана с интенсификацией их поступления в печень и более активным вовлечением в биосинтетические процессы.

Как показали результаты проведенных исследований (табл. 4, 5), аллоксановый диабет сопровождается увеличением в мозговой и печеночной тканях суммы кислых ФЛ (КФЛ) при несравненно меньших колебаниях суммы нейтральных ФЛ (НФЛ), что приводит к дестабилизации коэффициента отношения суммы НФЛ к сумме КФЛ. Примечательно увеличение в исследованных тканях содержания кардиолипидов (КЛ) с одновременным появлением в печени (табл. 6) их новой молекулярной разновидности, обозначенной кардиолипин₁ (КЛ₁) и отличающейся от существующей в норме фракции КЛ, характеризующейся высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот, присутствием преимущественно насыщенных жирных кислот. После введения ЭКП не обнаружено изменений в жирнокислотном составе КЛ при одновременном значительном повышении уровня $C_{20:4}$ (от 0,9 до 11,9%) и заметной убыли линолевой кислоты ($C_{18:2}$) в составе КЛ₁.

В мозговой ткани аллоксандиабетических белых крыс (табл. 5) наряду со значительным повышением содержания КЛ и фосфатидилсеринов (ФС) наблюдается заметное увеличение количества монофосфоинозитидов (МФИ). Известно о существовании функциональной связи между фосфатидилинозитами и АТРазной системой [19]. Согласно литературным данным [20, 21], при диабете подавляется активность СДР-диацилглицерол-инозит-фосфатидилтрансферазы, что сопровождается заметной убылью в мозговой ткани концентрации ФИ. Отмеченное увеличение содержания МФИ, по-видимому, обусловлено нарушениями

Таблица 2

Состав и содержание НЭЖК и ЭЖК в крови аллоксандиабетических белых крыс
до и после введения ЭКП и ТОДК, %

ЖК	Контроль		Диабет		Диабет+ЭКП		Диабет+ТОДК	
	НЭЖК	ЭЖК	НЭЖК	ЭЖК	НЭЖК	ЭЖК	НЭЖК	ЭЖК
<16	35,8±4,0	2,4±0,4	7,4±1,7 ^Л	12,5±1,4 ^Л	3,6±0,5	2,5±0,9 ^Д	2,0±0,3	33,1±2,2 ^Д
16:0	28,3±5,2	44,1±2,8	26,6±2,2	39,5±1,8	54,6±3,9 ^Д	43,4±4,9 ^Г	33,3±4,2	30,1±2,5 ^Б
16:1	7,6±1,0	1,5±0,4	3,7±1,0 ^Б	4,5±1,1 ^А	3,6±1,5	3,4±0,5 ^Б	2,2±1,1	4,7±1,2
18:0	11,3±1,6	21,3±2,5	23,1±2,2 ^Г	17,1±1,4	14,5±2,6 ^Г	16,5±1,1	20,6±2,2	18,1±1,8 ^Г
18:1	11,3±2,6	20,3±2,0	21,3±1,9 ^Г	23,6±2,5 ^Б	11,6±1,1	31,0±1,5	16,4±3,7	13,3±1,4
18:2	—	4,0±0,9	1,8±0,6	2,0±0,3	10,1±3,5 ^Д	—	11,0±0,5 ^Д	0,3±0,1 ^Д
20:4	5,7±0,5	6,6±1,0	16,1±1,3 ^Д	0,8±0,4 ^Д	2,0±0,4 ^Д	3,2±0,7 ^Б	2,2±1,0 ^Д	1,4±0,5

^А— $p < 0,05$; ^Б— $p < 0,025$; ^В— $p < 0,01$; ^Г— $p < 0,005$; ^Д— $p < 0,001$; без буквенных обозначений $p > 0,05$

процессов трансформации их в другие формы инозитсодержащих ФЛ, связанных с дефицитом внутриклеточного АТР.

После двухнедельного введения ЭКП в исследованных тканях наблюдается значительное упорядочение фосфолипидного состава, особенно выраженное в отношении тех фракций ФЛ, уровень которых претерпевал наиболее заметные сдвиги при данной патологии.

Таблица 3

Состав и содержание НЭЖК в печени аллоксандиабетических белых крыс до и после введения ЭКП и ТОДК, %

НЭЖК	Контроль n=5	Диабет n=5	Диабет+ЭКП n=5	Диабет+ТОДК n=5
<16	5,8±2,3	1,3±0,3	2,7±0,7	2,7±1,3
16:0	48,2±5,1	39,6±3,2	48,4±4,1	29,2±2,6 ^a
16:1	10,0±1,2	8,5±1,4	5,7±1,2	3,5±1,3 ^a
18:0	12,2±1,5	11,7±0,8	11,3±1,4	11,8±1,3
18:1	14,0±2,1	19,5±1,3	17,2±1,7	20,4±1,5 ^a
18:2	7,7±1,9	13,0±2,1	9,8±1,7	20,4±1,8 ^a
20:4	2,1±1,0	6,4±0,7 ^b	4,9±1,9	11,0±2,0

^a— $p < 0,05$; ^b— $p < 0,01$; без буквенных обозначений $p > 0,05$

Таблица 4

Качественный и количественный составы ФЛ (в мкг липидного фосфора/г свежей ткани) печени аллоксандиабетических белых крыс до и после введения ЭКП

Фосфолипиды	Контроль n=10	Диабет n=11	Диабет+ЭКП n=12
Фосфоинозитиды	108,3±5,1	103,5±10,1	99,9±6,4
Лизофосфатидилхолины	61,2±4,0	121,6±15,8 ^a	61,0±4,2 ^a
Сфингомиелины	101,0±6,0	180,2±21,7 ^b	81,0±5,2 ^г
Фосфатидилхолины	459,4±11,2	327,1±22,1 ^г	314,7±24,3
Фосфатидилсерины	73,8±2,6	112,8±8,7 ^г	64,2±3,6 ^b
Фосфатидилэтаноламины	215,0±5,7	155,3±14,0 ^b	125,1±7,8 ^b
Кардиолипиды	74,1±5,7	130,1±16,5 ^b	37,9±2,7 ^a
Сумма нейтральных фосфолипидов (НФЛ)	836,6±12,1	784,2±68,6	581,8±27,1 ^b
Сумма кислых фосфолипидов (КФЛ)	256,2±5,5	346,4±30,7 ^b	202,0±16,0 ^г
Коэффициент НФЛ/КФЛ	3,3±0,1	2,3±0,1 ^г	2,9±0,3 ^a
Сумма фосфолипидов	1092,8±16,2	1130,1±90,3	783,8±30,2 ^b

^a— $p < 0,05$; ^b— $p < 0,025$; ^г— $p < 0,005$; ^г— $p < 0,001$; без буквенных обозначений $p > 0,05$

Изучение жирнокислотного состава индивидуальных ФЛ печени аллоксандиабетических белых крыс (табл. 6) показало значительное понижение в составе фосфатидилхолинов (ФХ) процентного содержания $C_{18:2}$ и $C_{20:4}$, уменьшение количества $C_{20:4}$ в составе ФС и полное ее исчезновение в составе сфингомиелинов и лизофосфатидилхолинов (ЛФХ). Из печеночной ткани больных животных выделена фракция лизофосфатидилэтаноламинов (ЛФЭ), в составе которой, как и в структуре большинства изученных ФЛ, $C_{20:4}$ присутствует в незначительных количествах.

Таблица 5

Качественный и количественный составы ФЛ (в мкг липидного фосфора/г ткани) головного мозга аллоксандиабетических белых крыс до и после введения ЭКП

Фосфолипиды	Контроль n=10	Диабет n=11	Диабет+ЭКП n=12
Монофосфоинозитиды	99,0±4,0	157,5±10,8 ^д	107,6±4,4 ^д
Фракция неидентиф. ФЛ в смеси с сульфатидами	66,2±3,1	118,3±4,8 ^д	80,8±2,4 ^д
Сфингомиелины	224,6±9,8	256,7±19,4 ^г	193,3±5,8 ^б
Фосфатидилхолины	750,2±17,0	568,3±47,6 ^г	684,5±10,1 ^б
Фосфатидилэтаноламины	348,7±13,4	381,5±32,5	279,0±10,5 ^г
Фосфатидилсерины	205,1±7,9	279,6±32,5 ^а	299,5±2,1 ^а
Кардиолипиды	113,6±6,7	251,4±5,9 ^а	68,4±3,2 ^а
Сумма нейтральных фосфолипидов (НФЛ)	1323,5±22,0	218,5±59,4	1156,8±6,1
Сумма кислых фосфолипидов (КФЛ)	483,9±12,0	806,8±38,6 ^д	556,3±7,5 ^д
Коэффициент НФЛ/КФЛ	2,7±0,1	1,5±0,1 ^а	2,1±0,1 ^д
Сумма фосфолипидов	1807,4±25,4	2025,3±95,1 ^а	1713,1±11,5 ^г

^а— $p < 0,05$; ^б— $p < 0,025$; ^в— $p < 0,01$; ^г— $p < 0,005$; ^д— $p < 0,001$; без буквенных обозначений $p > 0,05$.

Таблица 6

Жириокислотный состав индивидуальных фосфолипидов печени аллоксандиабетических белых крыс до и после введения ЭКП

Фосфолипиды	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	20:4
Кардиолипин	1) 8,3	1,1	5,6	18,6	66,4	—
	2) 12,8	4,3	5,6	26,0	51,0	0,4
	3) 13,3	5,1	7,5	23,1	50,1	0,9
Кардиолипин ₁	1) —	—	—	—	—	—
	2) 41,2	6,8	12,8	25,8	12,5	0,9
	3) 43,0	2,7	14,7	22,0	5,7	11,9
Фосфатидилхолин	1) 20,4	1,3	30,4	9,1	11,6	27,2
	2) 29,8	0,8	50,9	13,8	1,0	3,7
	3) 27,9	1,8	26,7	16,0	5,1	22,5
Фосфатидилсерин	1) 15,4	—	49,2	6,2	3,2	26,0
	2) 20,4	2,0	30,4	32,4	8,5	6,3
	3) 28,5	2,4	21,8	24,2	8,4	14,5
Лизофосфатидилхолин	1) 24,0	2,4	29,2	10,8	9,0	24,6
	2) 30,2	1,3	61,5	7,0	—	—
	3) 57,2	5,7	17,1	20,0	—	—
Фосфатидилэтаноламин	1) 27,9	0,6	37,6	8,2	3,6	22,1
	2) 24,5	1,1	27,0	8,6	5,6	33,2
	3) 24,2	0,7	39,6	6,3	—	29,2
Лизофосфатидилэтаноламин	1) —	—	—	—	—	—
	2) 52,7	2,4	36,5	7,7	—	0,7
	3) 50,3	3,3	34,6	8,1	3,0	0,7
Фосфатидилинозит	1) 19,6	1,8	39,7	5,8	3,9	29,2
	2) 18,7	1,3	40,5	10,2	3,8	25,5
	3) 25,7	—	47,3	13,5	—	13,5
Сфингомиелин	1) 30,9	10,3	25,6	19,1	8,8	5,3
	2) 35,9	7,3	17,9	28,2	10,7	—
	3) 61,5	2,0	19,8	16,7	—	—

Примечание. Приведены средние значения из 3 определений: 1) — контроль; 2) — диабет; 3) — диабет+ЭКП.

Понижение в составе некоторых фракций ФЛ относительного содержания ненасыщенных жирных кислот, в частности $C_{20:4}$, увеличение уровня ЛФХ при одновременном понижении количества ФХ, появление фракции ЛФЭ, практическое отсутствие в составе отмеченных лизоформ $C_{18:2}$ и $C_{20:4}$ и повышение уровня ненасыщенных жирных кислот в общей сумме НЭЖК печени может быть объяснено, на наш взгляд, значительным повышением активности фосфолипазы A_2 .

Заметная нормализация относительного содержания полиеновых жирных кислот в составе изученных липидных фракций может свидетельствовать о подавлении активности соответствующих фосфолипаз. Согласно имеющимся представлениям об «инсулиноподобном» действии фосфолипаз в отношении клеточной проницаемости и гипогликемическом действии ЭКП можно допустить возможную регуляторную роль ЭКП в процессах трансмембранного переноса.

Таблица 7

Динамика содержания свободного глицерина (в мг/г свежей ткани), ГФ, активности ГФД-1, ГФД-2 (в μ М НАДН/г свежей ткани) в головном мозгу и печени аллоксандиабетических белых крыс до и после введения ЭКП

Показатели	М о з г			П е ч е н ь		
	Контроль n=7	Диабет n=7	Диабет +ЭКП n=9	Контроль n=7	Диабет n=7	Диабет +ЭКП n=9
Глицерин	$1,33 \pm 0,05$	$1,56 \pm 0,11$	$1,38 \pm 0,10$	$2,21 \pm 0,05$	$2,56 \pm 0,12^a$	$2,56 \pm 0,22$
ГФ	$0,58 \pm 0,06$	$0,34 \pm 0,02^b$	$0,98 \pm 0,06^b$	$1,21 \pm 0,09$	$1,43 \pm 0,11$	$1,26 \pm 0,03$
ГФД-1	$2,88 \pm 0,08$	$1,37 \pm 0,07$	$2,44 \pm 0,16^b$	$8,03 \pm 0,47$	$11,25 \pm 0,54^b$	$5,96 \pm 0,40^b$
ГФД-2	$3,22 \pm 0,27$	$2,82 \pm 0,19$	$2,98 \pm 0,10$	$9,22 \pm 0,24$	$13,62 \pm 0,88^b$	$3,57 \pm 0,53^b$
ГК	$0,51 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,02^b$	$0,68 \pm 0,02^b$	$0,98 \pm 0,08$	$0,33 \pm 0,01^b$	$0,75 \pm 0,06^a$

a — $p < 0,005$; b — $p < 0,001$; без буквенных обозначений $p > 0,05$

Жиринокислотный состав ФЛ мозга при аллоксановом диабете не претерпевает особенно заметных сдвигов, что может свидетельствовать о существовании специальных регуляторных механизмов, наиболее выражено представленных в таких высокодифференцированных системах, как ЦНС. Протекторная роль этих систем направлена, по всей вероятности, на поддержание нормального жирнокислотного состава мембранных ФЛ и сохранение биологических и физико-химических свойств мембран в условиях патологии.

При изучении активности ферментных систем и концентрации промежуточных продуктов фосфатидогенеза в мозговой и печеночной тканях нами обнаружено резкое торможение активности ГК, особенно выраженное в печени (табл. 7). Не исключено, что этот сдвиг имеет прямое отношение к нарушениям тканевых биоэнергетических процессов аллоксандиабетических крыс [22]. По нашим данным, в головном мозгу наряду с торможением активности ГК имеет место также ингибирование активности ГФД-1 и ГФД-2, сопровождающееся одновременным значительным уменьшением в нем пула глицерофосфата (ГФ).

Повышение активности ГФД-1 в печени можно объяснить усилением в ней при диабете процессов глюконеогенеза [23]. Следует отметить,

что, несмотря на подавление активности ГК и повышение активности ГФД-1 в печени, концентрация ГФ в ней не претерпевает существенных отклонений, что, по-видимому, сопряжено с заметной активацией ГФД-2. В результате систематических введений ЭКП происходит значительное упорядочение активности изученных ферментных систем, свидетельствующее, с одной стороны, об участии активных соединений ЭКП в лимитировании начальных этапов биосинтеза ФЛ, с другой—о нормализующем влиянии их на процессы глюконеогенеза и метаболические процессы, ответственные за поддержание нормального течения биоэнергетических процессов.

EFFECT OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM BRYONIA ALBA L. ON SOME PROCESSES OF LIPID METABOLISM IN DIABETIC RATS BRAIN AND OTHER TISSUES

KARAGUESIAN K. G., VARTANIAN G. S., PANOSSIAN A. G.

Institute of Biochemistry, Armenian SSR Academy of Sciences, Yerevan
Institute of Fine Organic Chemistry, Academy of Sciences of the
Armenian SSR Yerevan

Systematic administration of Bryonia Alba L. root extract and particularly its trihydroxy-octadecadienolic acids fraction to alloxan-diabetic rats has led to significant normalization of brain and liver phospholipids qualitative and quantitative composition. At the same time the injection of these compounds has reestablished fatty acids composition of lipid fractions studied and has resulted in a recovery of the activity of enzyme systems involved in the initial steps of phospholipids biosynthesis. We have previously discovered that the compounds mentioned also exert a pronounced hypoglycemic effect.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Blecher M. Biochem. Biophys. Res. Commun., 21, 202—209, 1965.
2. Blecher M. Biochim. Biophys. Acta, 137, 557—571, 1967.
3. Landgraf R., Landgraf-Leurs M. M. C. Prostaglandins, 17, 540—547, 1979.
4. Akpan J. O., Hurley M. C., Pek S., Lands W. E. M. Can. J. Biochem., 57, 540—547, 1979.
5. Polls B. D., Polls E. Physiol. Chem. and Phys., 8, 429—436, 1976.
6. Ziboh V. A., Hsia S. L. Arch. Biochem. Biophys., 146, 100—109, 1971.
7. Паносян А. Г., Аветисян Г. М., Карагезян К. Г., Вартанян Г. С., Бунятыян Г. Х. ДАН СССР, 256, 1267—1269, 1981.
8. Panossian A. G., Avetissian G. M., Nikishenko M. N., Mnatsakanian V. H., Gasparian G. V., Pashinian S. H., Vartanian G. S., Karaguesian K. G. Planta medica, 39, 254, 1980.
9. Паносян А. Г., Аветисян Г. М., Мнацаканян В. А., Асатрян Т. А., Вартанян Г. С., Борян Р. Г., Батраков С. Г. Биоорг. химия, 5, 242—253, 1979.
10. Карагезян К. Г., Бадалян М. Г., Вартанян Г. С. Бюл. экспер. биол. и мед., 90, 679—682, 1980.

11. *Marinetty G. V., Stols E.* Biochim. Biophys. Acta, 21, 168—170, 1955.
12. *Гильмиярова Ф. Н.* Труды Куйбышевского мед. ин-та, 29, 10, 1964.
13. *Kennedy E. P.* Methods in Enzymology, 5, 476, 1962.
14. *Belzenherz G., Rucher Th., Karl-Heins C.* Methods in Enzymology, 1, 391, 1955.
15. *Кейтс М.* Техника липидологии. М., Мир, 1975.
16. *George K. A., Augusti K. T.* Indian J. Exp. Biol., 16, 729—730, 1978.
17. *Harvey S. A., McLaren R. C., Eugene A. L.* Clin. Chem., 25, 520—522, 1979.
18. *Warembourg H., Biserte G., Bertrand M., Sesille G.* Le Diabete, 12, 63—68, 1964
19. *Четвериков Д. А.* Докт. дис., Л., 1967,
20. *Whiting P. H., Bowley M., Sturton R. G., Pritchard P. H., Brindley D. N.* Biochem. J., 168, 147—153, 1977.
21. *Palmano K. P., Whiting P. H., Hawthorne J. M.* Biochem. J., 167, 229—235, 1977.
22. *Takeshi I., Masauki Y., Toshihico Y., Kasue O., Ishio H., Takakasu K., Joel G., Adams C.* Amer. Surg., 45, 238—245, 1979.
23. *Петридес П., Вайсс Л., Леффлер Г., Вийланд О. Г.* Сахарный диабет, М., Медицина, 1980.

Институт биохимии АН АрмССР,
 Институт тонкой органической
 химии им. А. Л. Миджояна АН АрмССР,
 Ереван

Поступила 15. XII 1981