

Р.Ф. Наумко

Динаміка активності антиоксидантних ферментів і вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів у стінці кровоносних судин тварин за умов гіперадреналінемії

В работе изучены изменения активности ряда антиоксидантных ферментов и содержания промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в стенках различных кровеносных сосудов при развитии гипердреналинемии. Выявлена обратно пропорциональная зависимость между степенью антиоксидантной активности тканей и уровнем накопления в них продуктов ПОЛ. Определена зависимость изученных показателей от продолжительности действия патогенного фактора. Выявленная динамика тканевого накопления продуктов ПОЛ и ответная защитно-компенсаторная активация антиоксидантных ферментов указывает на активный энергозависимый приспособительный характер указанных изменений; эффективность адаптации клеток к гипердреналинемии и её последствиям при этом зависит, очевидно, от исходного уровня энергетического обмена в ткани и от возможностей его максимального повышения. Установлена подобность и параллельность в изменении содержания продуктов ПОЛ и антиоксидантной активности в исследуемых органах, что, вероятно, обусловлено стереотипностью механизмов патогенеза гипердреналиновых нарушений при развитии атеросклероза. Полученные результаты могут быть использованы для более глубокого понимания взаимосвязи активности антиоксидантных ферментов и липидных механизмов повреждения клеток, а также их роли в патогенезе атеросклероза.

ВСТУП

У сучасному розумінні патогенезу атеросклерозу та артеріосклерозу Менкеберга велике значення приділяється пошкодjuвальному впливові гіперадреналінемії на тканини кровоносних судин [2, 5, 19, 21]. Одним із механізмів патогенної дії підвищеного вмісту катехоламінів у крові є гіпоксичне пошкодження клітин судинної стінки внаслідок спазмування їх *vasa vasorum* і порушення ресинтезу АТФ у мітохондріях, пошкоджених надлишком вільних жирних кислот та іонів Са [1, 2, 5, 9, 20]. Важливе значення має також і так звана «кальцієва» гіпотеза, згідно з якою патологічні зміни

судин розвиваються через перевантаження кальцієм клітин судинної стінки [9, 14, 24, 20]. Одна з причин гіперкальціємії – збільшення секреції паратирину парашитовидними залозами під дією гіперадреналінемії [2]. Збільшує внутрішньоклітинну концентрацію Са²⁺ також прямий вплив адреналіну на α- і β-адренорецептори клітин судинної стінки, що зумовлює підвищення надходження кальцію до цитоплазми із позаклітинного простору та внутрішньоклітинних депо кальцію [5, 9, 24]. За умов гіперкальціємії спостерігається прискорення розвитку атеросклеротичних бляшок, кальцифікація тканин внутрішніх органів, активація реакцій перекисного окиснення

ліпідів (ПОЛ), реалізація кальцієвих патогенетичних механізмів пошкодження клітин (зокрема порушення енергетичного обміну клітин і пошкодження клітинних мембран) [14, 20, 24]. Важливою ланкою патогенезу атеросклерозу є накопичення в клітинах вільних жирних кислот, які чинять детергентну дію та вступають у реакції неферментативного окиснення [6, 7] з вільними радикалами та недоокисненими продуктами гліколізу (які у великих кількостях утворюються за умов гіпоксії та порушення енергетичного обміну клітини) з утворенням ліпоперекисів і альдегідів [5, 22]. Внутрішньоклітинна концентрація вільних жирних кислот збільшуються у результаті гіперліпацідемії (як наслідок активації ліполізу в жировій тканині під дією адреналіну на α - і β -адренорецептори клітин), а також ферментація мембранних фосfolіпідів і тригліцеридів фосfolіпазами А і С (активованими збільшенням внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+}) [7, 14, 24]. Одним із наслідків гіперадреналінемії є також утворення адренохрому та вільних радикалів (семіхінонного та ін.) з подальшою активацією реакцій ПОЛ внаслідок активації альтернативного хіноїдного шляху перетворення з метою утилізації надмірного вмісту адреналіну [1, 2, 5]. Існують дані про антиоксидантну активність катехоламінів у фізіологічних концентраціях [1, 23].

Зазначені процеси відбуваються в усіх кровоносних судинах, але ступені їх розвитку та пошкодження судинної стінки є різними залежно від локалізації та типу судини. В експериментах з використанням різних пошкоджувальних агентів (фізичних: механічна травма, дія іонізуючого випромінювання, електричного струму тощо, хімічних: дія моноіодацету, збільшений вміст адреналіну, холестерину, вітаміну Д тощо та біологічних: вазотропні віруси та мікроорганізми) було з'ясовано, що вени більш резистентні до дії зазначених факторів, ніж артерії [2, 5, 15, 19, 21]. Остаточного

розуміння причин цього феномену нині нема. Одні дослідники вважають, що це є наслідком різних умов функціонування артерій і вен (зокрема пошкоджувальний вплив “несприятливих” гемодинамічних факторів на артерії), інші – що причиною є особливості структурно-функціональної організації артерій і вен [2, 5, 15, 19]. Існують відомості про суттєве значення в формуванні даного явища наявності в стінках артерій більш товстих шарів (порівняно з венами) еластичних, колагенових і м'язових волокон; про більшу інтенсивність ендоцитозу в ендотеліоцитах артерій порівняно з венами; про різний вплив вмісту кисню та ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності на інтенсивність проліферації ендотеліальних клітин артерій і вен [5, 15, 21]. Однак більшість дослідників останнім часом схиляються до думки, що серед різних функціональних, регуляторних і метаболічних розбіжностей між артеріями та венами вирішальне значення мають саме особливості обміну речовин у тканинах артеріальної та венозної стінки і зумовлені ними механізми активної резистентності тканин різних кровоносних судин до дії пошкоджувальних факторів [2, 4, 5, 15, 19, 21].

Вищезгадані механізми патогенезу атеросклерозу, артеріосклерозу Менкеберга та значення гіперадреналінемії в цих процесах є складними, взаємозалежними і ще остаточно нез'ясованими, але більшість із них мають своєю складовою частиною або наслідком активацію реакцій ПОЛ і накопичення їх продуктів у тканинах судинної стінки. Перешкоджати цьому повинні антиоксидантні системи клітини [1, 3, 13]. Існують дані як про активацію антиоксидантного захисту клітин за умов накопичення продуктів ПОЛ [2, 5, 6, 10], так і про різке незворотне інгібування активності антиоксидантних ферментів [4, 13].

Метою нашої роботи було вивчення динаміки взаємозв'язку та особливостей

активності деяких антиоксидантних ферментів і вмісту продуктів ПОЛ у тканинах судинної стінки різних кровоносних судин тварин за умов експериментальної гіперадrenalінемії різної тривалості.

МЕТОДИКА

Досліди виконано на 30 кролях віком 6 міс масою 1,5–20 кг, яких було поділено на 5 груп (по 6 тварин у кожній): контрольну (I) та дослідні (II–V). У тварин досліджуваних груп артеріосклероз моделювали щодобовим внутрішньовенним (у крайову вену вуха) введенням 0,1%-го розчину адреналіну гідрохлориду (50 мкг/кг) [2, 5]. Тварин усіх груп було забито на 1, 2, 4, 8 та 15-ту добу експерименту відповідно (таким чином, тривалість гіперадrenalінемії становила 0, 1, 3, 7 та 14 діб відповідно).

У кожної тварини вилучали грудну та черевну аорти, легеневу артерію та задню порожнисту вену. Препарати вилучених кровоносних судин у розчині Кребса звільняли від залишків периваскулярних тканин, після чого їх обсушували фільтрувальним папером, визначали масу та фіксували судини в рідкому азоті. Потім препарати судин, заморожені за умов наднизької температури, подрібнювали до порошкоподібного стану, після чого в отриманому нефракціонованому гомогенаті цих тканин, який додавали до відповідних розчинів, досліджували показники окисно-антиоксидантних взаємовідношень.

У тканинах досліджуваних судин визначали показники активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіон-пероксидази) та вмісту продуктів ПОЛ – проміжних (гідроперекисів ліпідів) і кінцевих (шиффових основ). Для визначення активності супероксиддисмутази 0,05 мл супернатанту гомогенату розчинювали в 3 мл фосфатного буферу (22 °С); каталази – готували 2%-й розчин гомогенату на 0,1 моль/л тріс-буфері (рН

7,4; 22 °С); глутатіонпероксидази – 2%-й розчин гомогенату на 0,25 моль/л тріс-НСІ буфері (рН 7,4; 22 °С); вміст білка в гомогенаті визначали за методом Lowry і співавт. [26]. Ліпіди з гомогенатів тканин кровоносних судин виділяли та визначали за методом Folch і співавт. [25]. Екстракцію ліпідів із гомогенатів тканин проводили хлороформ-метанольною сумішшю (2:1, 10 хв, 4 °С). Активність супероксиддисмутази визначали в умовних одиницях на 1 мг білка методом відновлення п-нітротетразолію хлориду [16, 17]; активність каталази – в умовних одиницях на 1 мг білка методом реакції молібдату амонію з перекисом водню [12, 18]; активність глутатіонпероксидази – у мікромолях відновленого глутатіону за 1 хв на 1 мг білка [4]; вміст гідроперекисів ліпідів – за ультрафіолетовим спектром поглинання у наномолях на 1 мг ліпідів [11]; вміст шиффових основ – за спектрами флюоресценції у відносних одиницях на 1 мг ліпідів [8, 11].

Результати експерименту обробляли статистичним методом парних порівнянь з використанням критерію t Стьюдента (результати оцінювали як вірогідні при $P < 0,05$), а також за допомогою статистичних непараметричних методів аналізу (що є більш адекватними для малих статистичних вибірок) за допомогою розрахунку критерію U (критерій Вілкоксона – Манна – Уїтні).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показали, що гіперадrenalінемія призводить до змін активності антиоксидантних ферментів і активації реакцій ПОЛ у всіх зазначених органах. Факт наявності обернено пропорційної залежності між цими двома групами показників (що вища активність антиоксидантних систем, то менший рівень збільшення вмісту продуктів ПОЛ у клітинах досліджуваних органів і навпаки) є

зрозумілим з огляду на функцію зазначених антиоксидантних ферментів (інактивація супероксидних радикалів, перекису водню, гідроперексидів ліпідів, які здатні ініціювати утворення інших продуктів ПОЛ за ланцюговим і каскадним механізми). Однак спрямованість змін активності антиоксидантних ферментів і ступінь активації ПОЛ

у досліджуваних органах виявилися різними (див. рис. 1, 2).

Найбільш резистентною до гіперадреналінемії є задня порожниста вена, оскільки саме в її тканинах спостерігалася стійка активація всіх вивчених антиоксидантних ферментів (див. рис. 1) і мінімальне підвищення вмісту проміжних (гідроперекиси

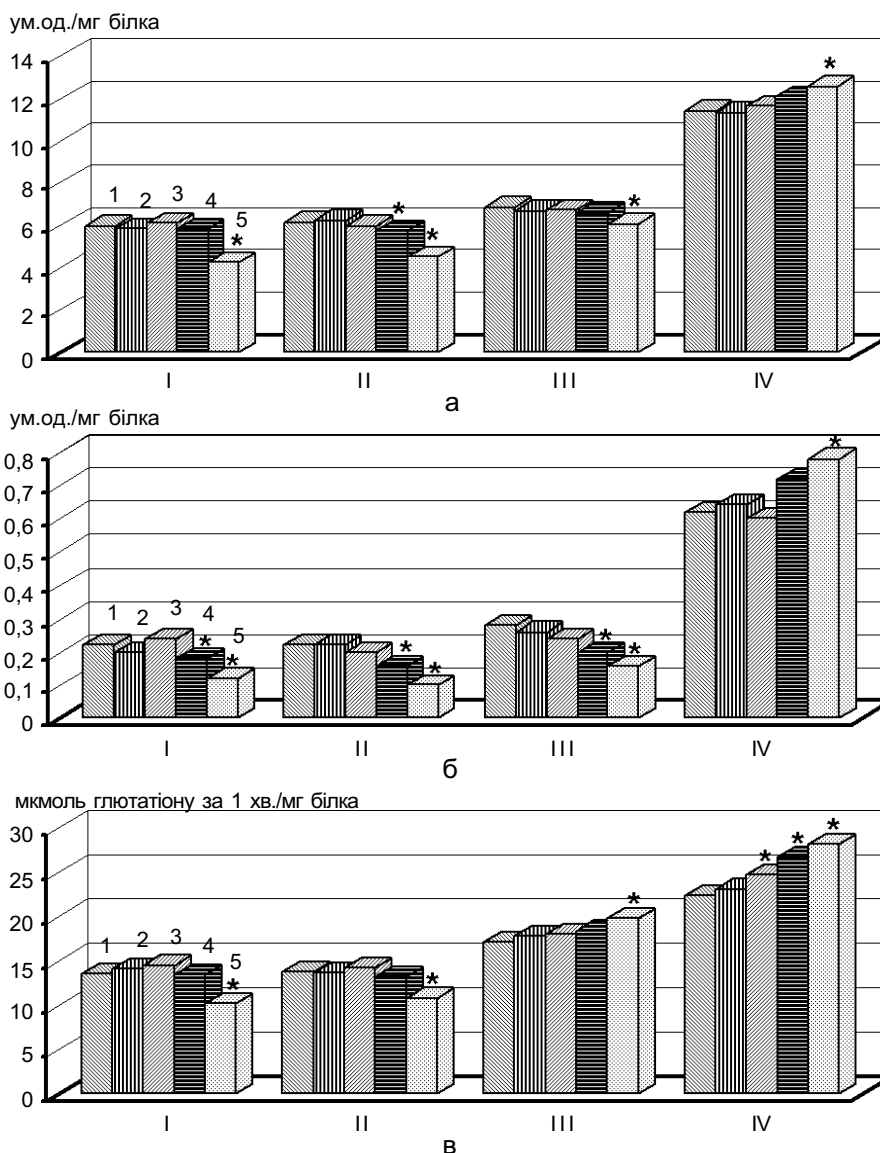


Рис. 1. Динаміка активності супероксиддисмутазі (а), каталази (б), глутатіонпероксидази (в) в тканинах судинної стінки досліджуваних органів тварин за умов гіперадреналінемії різної тривалості: I – грудна аорта, II – черевна аорта, III – легенева артерія, IV – задня порожниста вена; 1 – контроль, 2 – 1 доба, 3 – 3 доби, 4 – 7 діб, 5 – 14 діб. *достовірність різниці даного показника з контрольною групою за критерієм Ст'юдента ($P < 0,05$) і достовірність за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні

ліпідів) і кінцевих (шиффові основи) продуктів ПОЛ (див. рис. 2). Важливим є і наявність принципової різниці зазначених показників між задньою порожнистою веною та трьома дослідженими артеріями: за перший тиждень вихідна активність антиоксидантних ферментів вени виявилась у середньому вдвічі вищою за відповідні показники артерій (вміст ПОЛ у 2 рази менший), на другому тижні експерименту цей розрив ще збільшився і становив 3 – 7 разів (див. рис. 1, 2).

Найменш резистентними до гіперадrenalінемії виявилися грудна та черевна аорти, оскільки в їх тканинах спостерігалось значне зниження активності всіх трьох антиоксидантних ферментів (див. рис. 1) і максимальне підвищення вмісту гідроперекисів ліпідів (з 3-ї доби експерименту) та

шиффових основ (з 7-ї доби експерименту) (див. рис. 2).

Проміжною (порівняно з аортою та задньою порожнистою веною) у відношенні резистентності до гіперадrenalінемії виявилася легенева артерія, оскільки в ній спостерігалось істотніше збільшення вмісту продуктів ПОЛ, ніж у задній порожнистій вені, але менше, ніж в аорті (див. рис. 2). При цьому відмічається зниження активності супероксиддисмутази (див. рис. 1, 2) і збільшення активності глутатіонпероксидази (див. рис. 1).

Отримані результати корелюють з частотою та ступенем ураження різних типів кровоносних судин патологічними змінами при атеросклерозі та артеріосклерозі Менкеберга (артерії – частіше і більше ніж вени, великі судини – ніж судини

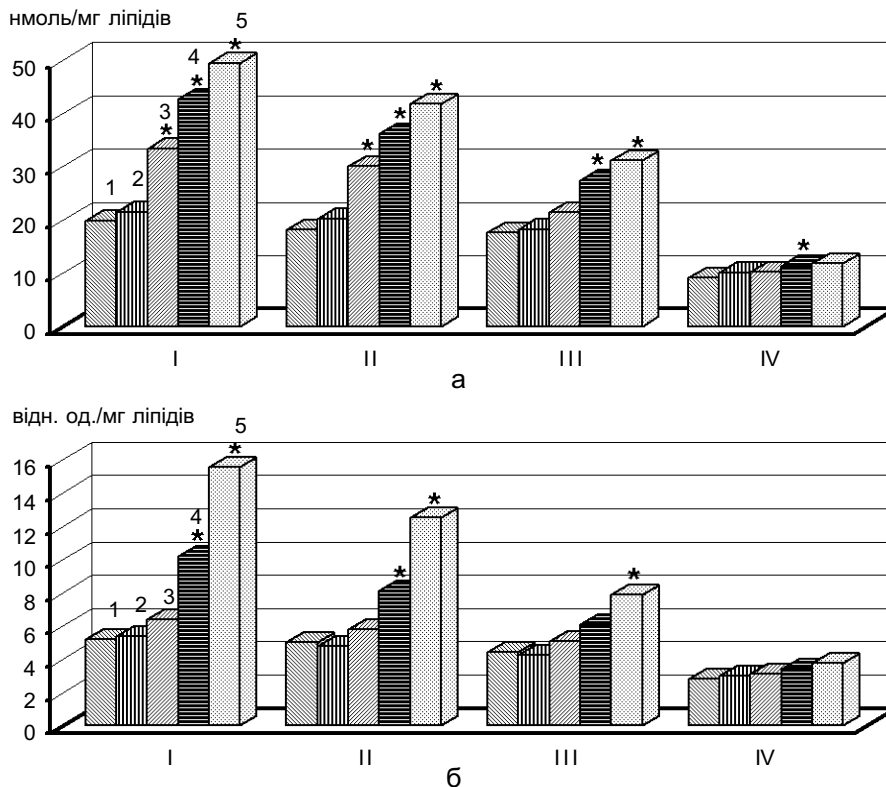


Рис. 2. Динаміка вмісту гідроперекисів ліпідів (а) та шиффових основ (б) в тканинах судинної стінки досліджуваних органів тварин за умов гіперадrenalінемії різної тривалості: I – грудна аорта, II – черевна аорта, III – легенева артерія, IV – задня порожниста вена; 1 – контроль, 2 – 1 доба, 3 – 3 доби, 4 – 7 діб, 5 – 14 діб.

* достовірність різниці даного показника з контрольною групою за критерієм Стьюдента ($P < 0,05$) і достовірність за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні

меншого діаметра, судини великого кола кровообігу – ніж судини малого кола кровообігу) [2, 5, 15, 19, 21]. Вирішальне значення в реакції кровеносної судини на дію пошкоджувального фактора має не об'єкт (певний ушкоджувальний агент), а суб'єкт (артеріальний чи венозний тип кровеносної судини). Це підтверджується наявністю кореляції результатів даного експерименту з іншими, в яких у ролі пошкоджувального агента виступав не адреналін у підвищеній дозі, а вітамін D₂. Зокрема, в експериментах з використанням ергокальциферолу в дозі 100000 МО/кг було з'ясовано, що за умов однакової тривалості гіпервітамінозу D₂ в артеріях і венах спостерігаються різні зміни активності антиоксидантних ферментів і вмісту продуктів ПОЛ, а саме: збільшення активності глутатіонпероксидази в 1,8 раза, супероксиддисмутази – вдвічі, каталази – в 2,8 раза, а вмісту гідроперекисів ліпідів і шиффових основ – в 2 раза менше в стінці задньої порожнистої вени, ніж у грудній аорті [2, 5].

В аорті та задній порожнистій вені спостерігається чітка обернено пропорційна залежність між ступенем зниження (а для вени – збільшення) активності антиоксидантних систем (як причини) і рівнем збільшення активності ПОЛ (як наслідку) (див. рис. 1). Деяким виключенням із цієї закономірності є легенева артерія, в якій підвищення активності глутатіонпероксидази супроводжується не зменшенням, а збільшенням рівня підвищення вмісту ПОЛ (див. рис. 1, 2). Імовірно, причиною цього є сумарне зменшення загальної потужності більшості антиоксидантних ферментів у клітинах судинної стінки легеневої артерії (зокрема, супероксиддисмутази та каталази), що призводить до розвитку переважно недостатності антиоксидантних систем (незважаючи на виражену активацію однієї з них – глутатіонової) із закономірним наслідком у вигляді накопичення продуктів

ПОЛ. Очевидно, саме з неоднозначністю зниження антиоксидантної активності пов'язано більш пізні (7-ма доба експерименту), порівняно з аортою (3-тя доба експерименту) істотне збільшення вмісту гідроперекисів ліпідів у легеневій артерії (див. рис. 2).

Аналіз отриманих результатів дав змогу помітити особливості, що вказують на активний пристосувальний характер активації антиоксидантних ферментів (як прояву захисно-компенсаторної реакції клітин у відповідь на активацію ПОЛ за умов гіперадреналінемії), а саме – подібність і паралельність у динаміці показників досліджуваних органів:

1. Типова динаміка розвитку патологічного процесу під впливом пошкоджувального фактора у вигляді первинних незначних порушень гомеостазу (активації реакцій ПОЛ і накопичення їх продуктів) з подальшою відповідною активацією захисно-компенсаторних механізмів клітини (підвищення антиоксидантної активності), які ліквідують або зменшують ці порушення. При подальшій дії даного пошкоджувального фактора (гіперадреналінемії) ці захисно-компенсаторні реакції виявляються неспроможними (через недостатність їх енергетичного або пластичного забезпечення), розвивається їх виснаження, недостатність і зрив, що спричинює декомпенсацію та подальше поглиблення порушень гомеостазу. Це спостерігається на прикладі змін активності супероксиддисмутази в грудній аорті і легеневій артерії, каталази в грудній аорті, глутатіонпероксидази в черевній аорті (див. рис. 1).

2. Подібною (але без чіткої фази первинного порушення гомеостазу) була динаміка активності глутатіонпероксидази в грудній аорті та супероксиддисмутази в черевній аорті, а також накопичення шиффових основ у черевній аорті та легеневій артерії. А саме: захисно-компенсаторне підвищення з подальшим зниженням (де-

компенсацією) активності зазначених антиоксидантних ферментів у грудній і черевній аорті на тлі відповідного паралельного зменшення з подальшим збільшенням вмісту шиффових основ у черевній аорті і легеневій артерії (див. рис. 1, 2).

3. Особливу динаміку досліджуваних показників має задня порожниста вена: за перший тиждень експерименту також спостерігаються фази порушення гомеостазу з подальшою відповідною активацією захисно-компенсаторних реакцій клітини (підвищення антиоксидантної активності), але відсутня (за час проведення експерименту) фаза зриву та декомпенсації цих реакцій. А саме: зниження з подальшим безперервним підвищенням активності супероксиддисмутази та каталази на тлі поступового, повільного і незначного збільшення вмісту гідроперекисів ліпідів і шиффових основ у задній порожнистій вені (див. рис. 1, 2).

Під дією гіперадреналінемії активуються гіпоксичні, кальцієві та вільнорадикальні механізми пошкодження судинної стінки та відповідні захисно-компенсаторні реакції з боку клітин судин: перебудови енергетичного обміну клітини, транспортних систем, що видаляють надлишки Ca^{2+} із цитоплазми, та збільшення активності антиоксидантних систем клітини. Всі ці процеси є активними, а отже – енергозалежними, тому саме особливості структурно-функціональної організації як з боку самих цих захисно-компенсаторних систем, так і енергетичного забезпечення їх функціонування, ймовірно, відіграють провідну роль у наявності різниці між чутливістю артерій і вен щодо дії різних пошкоджувальних факторів.

Зазначені особливості свідчать про те, що більш висока резистентність вен (порівняно з артеріями) до гіперадреналінемії може бути зумовлена ефективним і стійким захисно-компенсаторним збільшенням потужності антиоксидантних систем клітини, у той час як для артерій характерним є зрив компенсації з подальшим різким

порушенням внутрішньоклітинного гомеостазу. Названі закономірності вказують на те, що вирішальним фактором у чутливості кровоносних судин до пошкоджувальної дії надмірних доз адреналіну, є спроможність клітин цих судин до адекватної та стійкої реалізації механізмів саме активної резистентності до дії даного патогенного чинника. Причиною ефективності механізмів активної резистентності вен до гіперадреналінемії і неспроможності – у артерій може виступати різниця в фізіологічних особливостях функціонування клітин даних типів тканин. А саме: обов'язковою умовою ефективною діяльності антиоксидантних систем (як механізмів реалізації досить активної резистентності клітин кровоносних судин до активації ПОЛ за умов гіперадреналінемії) є їх достатнє енергетичне та пластичне забезпечення, що, в свою чергу, залежить від загального вихідного рівня енергетичного обміну в клітині та від можливостей максимального та стійкого збільшення його потужності за умов адреналінової інтоксикації.

Виходячи з результатів проведених експериментів, досліджувані органи за чутливістю до гіперадреналінемії можна розташувати в ряд: задня порожниста вена (максимальна резистентність) – легенева артерія – черевна аорта – грудна аорта (максимальна чутливість і мінімальна резистентність). Ці результати корелюють з даними про інтенсивність енергетичного метаболізму в клітинах судинної стінки різних типів кровоносних судин [2, 5, 19, 21]. Імовірно, ця залежність (більша резистентність вен, ніж артерій, судин меншого діаметра, ніж великих судин, судин малого кола кровообігу, ніж судин великого кола кровообігу) також зумовлена різницею загального вихідного рівня енергетичного обміну в клітинах зазначених типів судин і залежить від можливостей збільшення його потужності при необхідності. У наявності різної чутливості артерій та вен до дії пошкоджувальних факторів (у тому числі

до гіперадреналінемії), ймовірно, певну роль відіграють й інші розбіжності структурно-функціональної організації артерій і вен, зокрема: ступінь васкуляризації різних шарів судинної стінки; інтенсивність постачання пластичних та енергетичних субстратів клітинам; пов'язаний з різною тканинною диференціацією клітин артерій і вен стан експресивно-репресивних співвідношень груп генів, які регулюють і забезпечують діяльність відповідних білоксинтезувальних систем і їх продуктів, тощо (див. вище). Роль зазначених розбіжностей частково з'ясована, але потребує подальших досліджень.

Таким чином, спроможність клітин судинної стінки до ефективного та стійкого підвищення активності своїх антиоксидантних систем як захисно-компенсаторної реакції на активацію реакцій ПОЛ є одним із вирішальних факторів активної резистентності судин даного типу до патогенної дії гіперадреналінемії зокрема і патогенезу атеросклерозу та артеріосклерозу Менкеберга в цілому. Ймовірним вирішальним фактором, що лімітує цю спроможність, є загальний вихідний рівень енергетичного обміну в клітинах даного типу кровеносних судин і здатність цих клітин до збільшення його потужності для адекватного енергетичного забезпечення активізації антиоксидантного захисту даних клітин. Отримані результати експерименту можуть бути використані для більш глибокого розуміння взаємозв'язку між активністю антиоксидантних ферментів та реакціями ПОЛ, а також їх ролі у патогенезі атеросклерозу та артеріосклерозу Менкеберга.

R.F. Naumko

THE DYNAMICS OF ANTIOXIDANT ENZYME ACTIVITY CHANGES AND THE ALTERATIONS OF CONTENTS OF LIPIDS PER OXIDATION IN ANIMAL BLOOD VESSEL WALL AT HYPERADRENALINAEMIA

The alterations in activity of some antioxidant enzymes and the content of intermediate and final lipids per oxidation (LPO)

in walls of different blood vessels during hyperadrenalinaemia were studied. An inversely proportional dependency between the degree of antioxidant activity of tissues and the level of accumulation of LPO was discovered. The dependency of studied indices on the duration of action of pathogenic factor was determined. The discovered dynamics of LPO accumulation in tissues and compensatory activation of antioxidant enzymes indicates on the active energy-dependent adapting feature of the mentioned alterations; the efficiency of cell adaptation to hyperadrenalinaemia and its consequences is likely to depend on the initial level of energy metabolism in the tissue and on possibilities of its maximal increase. The similarity in alterations in LPO content and antioxidant activity in organs was discovered; this fact is possibly determined by stereotype in mechanisms of pathogenesis of hyperadrenaline violations in arteriosclerosis. The obtained results can be used for more profound understanding of interdependence between the antioxidant enzyme activity and lipid mechanisms of cell injury and their role in pathogenesis of arteriosclerosis.

Sumy State University, Medical faculty, Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н., Афонина Г.Б., Русин Е.В., Павлович А.В. Роль свободных радикалов в патогенезе ишемического повреждения миокарда // Укр. кардиол. журн. – 1999. – 2, № 2. – С. 121–126.
2. Атаман О.В. Венозна стінка. Загальнотеоретичні й експериментальні аспекти. – Суми: Ангіо, 2001. – 183 с.
3. Афонина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. – К., 2000. – 287 с.
4. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – К.: Чернобыль-интеринформ, 1997. – Ч. 2. – 220 с.
5. Быць Ю.В., Пишак В.П., Атаман А.В. Сравнительно-патологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки. – Киев; Черновцы: Прут, 1999. – 330 с.
6. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран // Биофизика. – 1981. – 32, № 5. – С. 830–844.
7. Волгарёв М.Н., Самсонов М.А., Покровский В.Б. Перекисное окисление липидов, полиненасыщенные жирные кислоты и артериальная гипертензия // Вопр. мед. химии. – 1993. – № 2. – С. 4–11.
8. Воскресенский О.Н., Левицкий А.П. Перекиси липидов в живом организме // Там же. – 1970. – 16, № 6. – С. 563–583.
9. Дьячук Г.И. Возможные пути регуляции кальциевого обмена // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1991. – 77, № 11. – С. 117–123.
10. Зенков Н.К., Менсункова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи соврем. биологии. – 1987. – 113, Вып. 3. – С. 286–296.

11. Колесов О.Е., Маркин А.А., Фёдорова Т.Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах // Лаб. дело. – 1984. – № 9. – С. 540–546.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Там же. – 1988. – № 6. – С. 16–18.
13. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – **40**, № 7. – С. 48–61.
14. Левицкий Д.О. Кальций и биологические мембраны. – М.: Наука, 1990. – 124 с.
15. Нагорнев В.А., Ивановский Ю.В., Виноградов А.Г. Роль эндотелия и гладкомышечных клеток стенки аорты в патогенезе атеросклероза. – В кн.: Биохимические основы патогенеза атеросклероза. – Л., 1980. – С. 71–89.
16. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии. – М., 1997. – С. 66–67.
17. Суплютов С.Н., Баркова Э.Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и крайнего севера // Лаб. дело. – 1986. – № 8. – С. 459–462.
18. Aebi H. // Meth. Enzymol. – 1984. – **105**. – P. 121–126.
19. Anitschkow N. Experimental arteriosclerosis in animals. Arteriosclerosis a survey of the problem // N. Y. McMillan Co. – 1993. – P. 271–322.
20. Dewaard M., Gurnett C.A., Campbell K.P. Structural and functional diversity of voltage-gated calcium channel // Ion Channels / Edit. by Narahashi T. – New York: Plenum Press. – 1996. – **4**. – P. 41–87.
21. Drown D.P., Heystad D. Capacitance of the rabbit portal vein and inferior vena cava // J. Physiol. (London). – 1986. – **381**. – P. 417–425.
22. Esterbauer H. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products // Amer. J. Clin. Nutr. – 1993. – **57**. – P. 779–780.
23. Galdieto F., Carratelli C., Bentivoylio et al. Correlation between modification of membrane phospholipids and some biological activity of lymphocytes, neutrophils and macrophages // Immunopharmacol. Immunotoxicol. – 1991. – **13**, № 4. – P. 623–642.
24. Missiaen L., Robberecht W., Van den Boch L. et al. Abnormal intracellular Ca²⁺-homeostasis and disease // Cell Calcium. – 2000. – **28**, № 1. – P. 1–21.
25. Folch J., Lees M., Stanley G.H.S. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. – 1957. – **226**. – P. 497–509.
26. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **93**. – P. 265–275.