

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1989 том 35 выпуск 3

Внимание! Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности.

Voprosy meditsinskoï khimii

The journal archive

ISSN 0042-8809

1989 volume 35 issue 3

Attention! OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ 35

ВЫПУСК 3

МАЙ — ИЮНЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ
МЕДИЦИНСКОЙ
ХИМИИ



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1989



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. Б. СПИРИЧЕВ (зам. редактора), И. П. АШМАРИН, Т. Т. БЕРЕЗОВ, А. А. ВАСИЛЬЕВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, В. Л. КОЗЕЛЬЦЕВ (ответственный секретарь), А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ, В. А. САКС, С. Е. СЕВЕРИН, В. А. ТУТЕЛЬЯН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)

БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)

БЫЧКОВ С. М. (Москва)

КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)

КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)

ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)

ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)

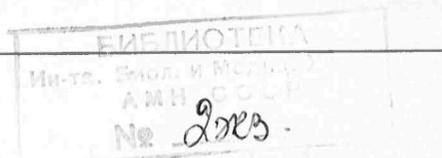
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)

ТЯХЕПЫЛД Л. Я. (Тарту)

ШАПОВ В. С. (Москва)

ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)

ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)



- chrome P-450 Monooxygenase System. / Ed. J. B. Schenkman et al. — Oxford, 1982. — P. 227—268.
57. Solaniemi E. A. // Acta pharmacol. (Kbh.). — 1974. — Vol. 41, Suppl. 4. — P. 34—36.
58. Staudt H., Lichtenberger F., Ullrich V. // Europ. J. Biochem. — 1974. — Vol. 46. — P. 99—104.
59. Szeberenyi S., Palosi E., Szporny L. // Arzneimittel-Forsch. — 1978. — Bd 28. — S. 663—668.
60. Teunissen M. W. E., Brorens J. O. N., De Langen H. J. et al. // Pharm. Res. — 1986. — Vol. 3. — P. 156—161.
61. Thomas P. E., Reik L. M., Ryan D. E. et al. // J. biol. Chem. — 1983. — Vol. 258. — P. 4590—4598.
62. Van der Graff M., Vermeulen N. P. E., Joeres R. P. et al. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1983. — Vol. 227. — P. 459—465.
63. Vessell E. S., Penno M. B. // Biochem. Soc. Trans. — 1984. — Vol. 12. — P. 74—78.
64. Vlasuk J. P., Grayel J., Ryan D. et al. // Biochemistry (Wash.). — 1982. — Vol. 21. — P. 787—798.
65. Waxman D. J., Walsh C. // Ibid. — 1983. — Vol. 22. — P. 4846—4855.
66. Wilkinson G. R., Schenker S. // Drug Metabolism Reviews / Ed. F. J. Di Carlo. — New York, 1979. — Vol. 4. — P. 139—175.
67. Wolf T., Deml E., Wenders H. // Drug Metab. Dispos. — 1979. — Vol. 7. — P. 301—305.
68. Yamanouchi K., Tanaka M., Tsuda Y. et al. // Chem. pharm. Bull. — 1985. — Vol. 33. — P. 1221—1231.

Поступила 30.12.87

УДК 616.13-004.6-092:616.153.915-39-07

В. З. Ланкин, А. М. Вихерт, А. К. Тихазе, С. М. Согоян, Т. Н. Бондарь

РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА (ОБЗОР)

Институт клинической кардиологии ВКНЦ АМН СССР, Москва

В настоящее время можно выделить две основные теории этиологии атеросклероза [73]. Согласно первой, атеросклероз развивается вследствие отложения липидов в стенке сосудов в результате увеличения абсолютного содержания липидов крови или нарушения метаболизма липопротеинов (ЛП). Вторая теория основана на том, что для возникновения болезни необходимо повреждение стенки сосуда (механическое, химическое или иммунологическое), причем отложение липидов хотя и играет важную роль в прогрессировании повреждения, но является вторичным. Накопление холестерина (ХС) в зонах атеросклеротического поражения стенки сосуда было отмечено еще в конце прошлого столетия, однако особое значение этот факт приобрел после опытов Н. Н. Аничкова и С. С. Халатова, в которых добавление ХС в рацион кроликов приводило к образованию повреждений аорты, напоминающих атеросклеротические повреждения сосудов человека [1]. Н. Н. Аничковым была сформулирована инфильтрационная теория патогенеза атеросклероза, основанная на том, что «основным моментом в этом заболевании является первичная липоидная (холестериновая) инфильтрация внутренней оболочки артерий — липоидоз — с по-

следующим развитием соединительной ткани (склерозом)» [1].

А. Н. Климов, перефразируя слова Н. Н. Аничкова «без холестерина нет атеросклероза», отмечает, что на современном уровне знаний правильное утверждение «без атерогенных липопротеинов не будет атеросклероза» [13]. Два основных ХС-переносящих класса ЛП плазмы крови — ЛП низкой плотности (ЛПНП) и ЛП высокой плотности (ЛПВП) — выполняют различные функции. «Атерогенные» ЛПНП взаимодействуют со специфическими рецепторами, в результате чего происходит рецепторопосредованный захват ЛПНП и транспорт ХС в клетки периферических тканей [14, 39]. «Антиатерогенные» ЛПВП, обладая ХС-акцепторными свойствами, при контакте с клеточными мембранами способны «забирать» из них избыточный ХС и осуществлять обратный транспорт его в печень, где происходит катаболизм ХС с образованием желчных кислот [14, 39]. В соответствии с этим в многочисленных эпидемиологических исследованиях обнаружено, что уровень ХС в ЛПВП находится в обратной корреляции с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) и анализ содержания ХС в ЛПВП может быть использован для выявления риска развития ИБС [14,

62]. Тем не менее само по себе содержание ХС в ЛПНП и ЛПВП не всегда может быть надежным критерием наличия атеросклероза и ИБС. В связи с этим было бы неправильно считать причиной атеросклероза только дислипопроteinемию атерогенного характера [2, 14].

В последние годы в литературе широко обсуждается вопрос о роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в этиологии и патогенезе атеросклероза [7, 15, 16, 22, 27, 30, 35, 55]. Действительно, мембраны клеток и субклеточных органелл, а также ЛП плазмы крови содержат фосфолипиды, в β -положении которых локализованы полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), легко подверженные свободнорадикальному перекисному окислению в присутствии кислорода с образованием соответствующих перекисей липидов (ПЛ) [6, 31, 34, 49, 58, 92, 95]. Индукция ПОЛ в биомембранах может осуществляться супероксидным анион-радикалом O_2^- и другими активными формами кислорода, образующимися в процессе функционирования ферментных систем митохондриальных и микросомальных цепей переноса электронов, при окислении пуринов ксантиноксидазой в фагоцитирующих лейкоцитах и т. п. [3, 40, 42]. Кроме того, в ряде клеток и тканей обнаружены специализированные ферменты — циклооксигеназы (ЦО) и липоксигеназы (ЛОК), катализирующие свободнорадикальное перекисное окисление арахидоната и других ПНЖК с образованием циклических эндоперекисей и алифатических гидроперекисей соответственно [17, 59, 71, 72]. Циклические эндоперекиси являются интермедиатами ферментативного синтеза простагландинов, тромбоксанов и простаглицлина — внутриклеточных медиаторов, участвующих в регуляции целого ряда важнейших биохимических процессов [56, 71, 72, 76]. Так, нестабильный метаболит, синтезируемый тромбоцитарной ЦО, — тромбоксан A_2 является весьма активным контрактантом и агрегирующим тромбоциты агентом [56, 71, 72]. В микросомах эндотелия сосудов циклические эндоперекиси претерпевают ферментативную трансформацию в простаглицлин, который в противоположность тромбоксану обладает выраженной антиагрегацион-

ной способностью и вызывает ослабление гладкой мускулатуры стенки сосудов [56, 71, 76]. Цитозольная ЛОК осуществляет биосинтез алифатических моно- и дигидроперекисей и их производных — лейкотриенов и липоксинов — физиологически активных эйкозаноидов, ответственных за иммунные и воспалительные реакции организма, а также хемотаксис, хемокinesis и другие клеточные реакции [17, 59]. Образованные ЛОК гидроперекиси ПНЖК и продукты их восстановления также обладают высокой биологической активностью: 5-, 12- и 15-гидроперекиси арахидоната являются вазодилататорами, а 13-гидрооксиполеат, синтезируемый с участием ЛОК эндотелия стенки сосуда, препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов [43, 81]. Поскольку липоперекиси весьма нестойки и могут подвергаться дальнейшей окислительной деструкции, в процессе ПОЛ, кроме первичных продуктов, накапливается большое количество вторичных продуктов [6, 8, 33, 83, 92]. Наиболее важными из них являются ненасыщенные альдегиды [48], малоновый диальдегид (МДА) [6, 83] и продукты его взаимодействия с аминоксодержащими соединениями — флюоресцирующие шиффовы основания [92], а также компоненты, образующиеся при полимеризации окисленных липидов и белков, — цероидные или возрастные пигменты и липофусцины [58]. Образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси, ненасыщенные альдегиды и МДА являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью: подавляют активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, окисляют белковые тиолы и дисульфиды, нарушают секрецию триглицеридов гепатоцитами, вызывают конверсию микросомального цитохрома P_{450} в неактивную форму P_{420} , ингибируют различные мембранно-связанные ферменты, в том числе глюкозо-6-фосфатазу в микросомах, а также аденилатциклазу и 5-нуклеотидазу в плазматических мембранах печени [6, 8, 48, 84, 92].

Поскольку первичные и вторичные продукты ПОЛ оказывают выраженное повреждающее действие, в организме должны существовать регуляторные механизмы, ограничивающие

накопление высокотоксичных продуктов. Реакции автоокисленных ПНЖК в биомембранах могут подавлять природные антиоксиданты, важнейшим из которых является α -токоферол [4, 92, 95]. Ведущую роль в регуляции процессов ПОЛ в организме играют «антиоксидантные» ферменты, способные утилизировать O_2^- (супероксиддисмутаза — СОД), H_2O_2 (каталаза) и ПЛ (глутатионпероксидаза — ГП; глутатион-S-трансфераза) [16, 18, 28, 40, 45, 50].

При экспериментальной гиперхолестеринемии у лабораторных животных (кроликов, крыс и мини-свиней) нами отмечено значительное увеличение активности NADPH-зависимой ферментной системы ПОЛ в микросомах печени [15—17, 27], сопровождающееся изменениями конформации мембран эндоплазматического ретикулума [9, 15, 16, 18] и как следствие этого изменением активности мембранно-связанных ферментов [15, 16, 18]. Поскольку накопление гидроперекисей в мембранах сопровождается изменением их жидкости, противоположным изменению жидкости мембран при накоплении ХС [18, 29], можно полагать, что активация ПОЛ на фоне увеличения содержания ХС в биомембранах печени при гиперхолестеринемии [15, 16, 27] связана с компенсаторной реакцией организма, направленной на сохранение исходной вязкости мембран [18]. Накопление ацилгидроперекисей в микросомальных мембранах гепатоцитов при гиперхолестеринемии [25] сопровождается изменением активности ряда микросомальных ферментов [15, 16, 18] и, в частности, ингибированием ключевого фермента катаболизма ХС и образования желчных кислот — микросомальной 7α -гидроксилазой ХС [25]. Одновременно в печени животных с гиперхолестеринемией наблюдается снижение активности антиоксидантных ферментов — СОД и ГП [15, 16, 18, 94], т. е. в гепатоцитах при атерогенезе, действительно, создаются условия для быстрого накопления липогидроперекисей ввиду увеличения скорости их генерирования и снижения скорости их ферментативной утилизации [15, 16, 18]. Активация ферментативного перекисного окисления мембранных фосфолипидов в печени сопровождается соокислением мем-

бранного ХС с образованием целого ряда полярных продуктов: гидроперокси-, эпокси-, кето- и оксипроизводных [70, 86]. Поскольку активация ПОЛ в гепатоцитах не сопровождается нарушением образования и секреции ЛП в кровяное русло [49], в плазме крови животных, получающих атерогенную диету, возможно появление ЛП, обогащенных гидроперекисями фосфолипидов и ХС [15, 16]. Увеличение содержания ПЛ и других продуктов ПОЛ обнаружено в крови не только животных с гиперхолестеринемией [7, 15, 18, 24, 27, 55], но и больных атеросклерозом [11, 12, 22, 23, 55, 90, 91], а также при клинически связанных с ним заболеваниях, в частности диабете [55].

Исходя из вышеизложенного, увеличение содержания продуктов ПОЛ в крови больных атеросклерозом может быть объяснено увеличением секреции окисленных ЛП гепатоцитами вследствие интенсификации процессов ПОЛ в печени, хотя нельзя исключить возможность активации окисления ПНЖК-содержащих ЛП в процессе их циркуляции в кровяном русле. Действительно, атерогенные ЛПНП весьма подвержены перекисному окислению [32, 87, 89, 91], тогда как антиатерогенные ЛПВП не только резистентны к окислению, но и способны ингибировать перекисное окисление ЛПНП в модельных системах [89].

Окисление ЛПНП сопровождается изменением конформации апопротеина В и его удалением из гидрофобной зоны частицы в водную фазу [18, 38, 39], что в свою очередь должно способствовать увеличению рецепторного захвата атерогенных ЛПНП клетками стенки сосуда [18, 39]. Накопление МДА и ненасыщенных альдегидов при деструкции ПЛ может приводить к модификации ЛПНП и увеличивать их поглощение макрофагами моноцитами или эндотелиальными клетками, вследствие чего они превращаются в пенные клетки [51, 65]. Гладкомышечные клетки аорты кролика в культуре поглощают и утилизируют ЛПНП значительно быстрее в присутствии гидроперекисей линолеата или после предварительной инкубации с липогидроперекисями [96], причем показано, что макрофаги и эндотелиальные клетки также активнее

поглощают ЛПНП, содержащие ПЛ [64, 96].

Обнаружено, что в процессе модификации ЛПНП эндотелиальными клетками стенки сосуда происходит индукция их окисления [77], а ингибиторы ЛОК подавляют накопление эфиров ХС в культивируемых моноцитах человека, предотвращая образование пенистых клеток [82]. Усиленному окислению ЛПНП при гиперхолестеринемии и атеросклерозе, вероятно, способствует снижение активности утилизирующего ПЛ фермента ГП в крови [21, 23, 25, 41]. Действительно, в крови больных атеросклерозом обнаружена сильная обратная корреляция между содержанием ПЛ и активностью ГП [18]. У резистентных к развитию атеросклероза крыс активность ГП в крови значительно выше, чем у восприимчивых к развитию этой патологии кроликов и мини-свиней, причем при экспериментальной гиперхолестеринемии активность ГП в крови кроликов и мини-свиней существенно снижается, но не изменяется в крови крыс [26]. Косвенным подтверждением важной роли селенсодержащей ГП в патогенезе атеросклероза являются данные о меньшей распространенности этого заболевания в регионах, где повышено поступление селена с пищей [61].

Поскольку гидрперекиси ПНЖК являются мощными ингибиторами биосинтеза естественного антитромбогенного фактора — простаглицина, снижение его содержания в аорте при атеросклерозе [71, 72] может быть связано с резким накоплением ПЛ в крови в процессе атерогенеза. В частности, обнаружено, что способность ЛПНП больных атеросклерозом ингибировать биосинтез простаглицина в эндотелиальных клетках аорты может быть объяснена высоким содержанием ПЛ в этих ЛП [89, 91]. Поскольку ГП контролирует скорость биосинтеза тромбоксанов в тромбоцитах [57], можно полагать, что снижение активности этого фермента в кровяных пластинках при атерогенезе [37] способствует увеличению содержания тромбоксанов в крови.

Таким образом, накопление ПЛ в плазме крови и снижение активности ГП в ферментных элементах крови при атерогенезе может приводить к увеличению тромбоксан-простаглицинового

соотношения, повышающему опасность возникновения тромбозов [71, 72].

В зонах атеросклеротического поражения аорты отмечено увеличение содержания фосфолипидов, триглицеридов, свободного и особенно этерифицированного ХС [36], т. е. липидных фракций, которые являются потенциальным субстратом ПОЛ. Несмотря на то что уровень активности антиоксидантных ферментов в клетках из непораженных участков аорты весьма высок [19, 50, 69] и зачастую превышает уровень в клетках с высокой активностью этих ферментов, таких, как тромбоциты [57], активность СОД и ГП резко снижается в зонах атеросклеротического поражения аорты, причем это снижение прогрессирует с увеличением степени атеросклеротического поражения [19, 69]. Следовательно, избыточное поступление окисленных ЛП в аорту в процессе атерогенеза может создавать условия для резкой интенсификации процессов ПОЛ в стенке сосуда *in situ*. Это утверждение тем более вероятно, что в аорте и других сосудах человека и животных обнаружены активные ЛОК [17, 43, 63], причем имеются данные об увеличении ферментативного генерирования ПЛ при атеросклерозе [63].

В атеросклеротически поврежденной аорте с использованием разнообразных методов идентифицированы гидрперекисные группы в ацилах ПНЖК [52, 54, 60], количество которых, как показано, возрастает с увеличением степени атеросклеротического поражения [60]. Введение гидрперекисей [47, 55, 97] или эндперекисей [66] ПНЖК intactным животным вызывает повреждение эндотелия и интимы сосудов.

Увеличение содержания липогидроперекисей обнаружено также в аортах кроликов, получавших атерогенный рацион [15, 24, 27], причем в аорте кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией, кроме того, выявлено накопление вторичного продукта ПОЛ — МДА [55]. Поскольку ПЛ и продукты их деструкции способны комплексоваться с аминокислотами и белками [53, 75, 92], повышение концентрации продуктов ПОЛ в атероматозных участках аорты [15, 24, 27] может приводить к увеличению содер-

жания липидов, ковалентно связанных с соединительнотканым белком стенки сосуда — эластином [67]. Кроме того, интенсификация ПОЛ может вызывать характерные для атеросклероза нарушения метаболизма коллагена в аорте [10] и накопление в стенке сосуда образующихся в процессе перекисного окисления продуктов полимеризации белков и липидов — липофусцина и цероидных пигментов [61].

В процессе атерогенеза гладкомышечные клетки аорты мигрируют из меди в интиму, где начинают активно пролиферировать, создавая клеточную основу атеросклеротической бляшки [44]. Усиление пролиферации может быть обусловлено подавлением активности простагландинсинтетазы в аорте накапливающимися при атерогенезе липогидроперекисями [68, 72] и снижением в результате этого уровня природного ингибитора пролиферации гладкомышечных клеток — простациклина [71]. Кроме того, обнаружено, что восстановленные продукты липоксигеназного окисления арахидоната увеличивают стимулированную тромбоцитарным рост-фактором подвижность гладкомышечных клеток в культуре [74], т. е. накопление продуктов ПОЛ в аорте при атеросклерозе может быть одним из важнейших факторов, определяющих усиление миграции и пролиферации гладкомышечных клеток аорты.

Как видно из изложенных выше данных, в большинстве работ о роли ПОЛ в атерогенезе в качестве ангиотоксических продуктов рассматриваются гидроперекиси ПНЖК, фосфолипидов и других ацилсодержащих липидов. Тем не менее в последние годы установлено, что ХС, основной нейтральный липид биомембран, также может подвергаться автоокислению с образованием гидроперекисей, эпоксидов, кетонов и других полярных продуктов [77, 86]. Окисленные производные ХС широко распространены в пищевых продуктах животного происхождения, особенно подвергающихся сублимации и термической обработке в процессе приготовления пищи [93], в связи с чем исследование их ангиотоксичности представляется весьма актуальным. В частности, обнаружено, что продукты автоокисления ХС, и прежде всего холестерин-3 β -, 5 α -, 6 β -триол, оказывают выраженное цито-

токсическое действие на гладкомышечные клетки аорты [77, 79, 93], а при введении животным вызывают характерные предатеросклеротические изменения эндотелия и микротромбозы [78]. Продукты окисления ХС обнаружены в ЛПНП больных атеросклерозом [80], а длительное скормливание холестерина способствует развитию выраженного липоидоза аорты у кроликов [46]. Исходя из того что коммерческие препараты ХС, используемые для составления атерогенных диет, обычно содержат достаточно высокий процент продуктов окисления ХС [99], а контроль за их содержанием, как правило, не проводится, можно предположить, что атерогенный эффект в этих экспериментах определяется не только самим ХС, но и минорными примесями продуктов его окисления. В наших экспериментах введение кроликам очищенного от продуктов окисления препарата ХС вызывало значительно меньшее накопление липидов в печени и ХС в плазме крови, а также существенно меньший липоидоз аорты по сравнению с животными, получавшими такую же дозу препарата ХС, содержащего 5% продуктов его окисления [5, 20]. Таким образом, можно полагать, что в этиологии атеросклероза важная роль принадлежит продуктам ПОЛ не только эндогенного, но и экзогенного происхождения [96]. Поскольку кулинарная обработка пищевых продуктов животного происхождения неизбежно сопровождается окислением содержащегося в них ХС [93] и накоплением МДА [83], существует возможность постоянного воздействия этих веществ на организм человека, что в связи с их предполагаемой ангиотоксичностью [46, 79, 93], несомненно, должно приниматься во внимание при решении проблемы профилактики атеросклероза.

Приведенные в обзоре данные убедительно свидетельствуют о важной роли ПОЛ в этиологии и патогенезе атеросклероза и указывают на необходимость дальнейших экспериментальных исследований по этой проблеме.

В настоящее время медико-биологические исследования, направленные на выяснение механизмов повреждающего действия ПОЛ при атеросклерозе, широко разворачиваются в крупней-

ших научно-исследовательских учреждениях как за рубежом, так и в нашей стране, в частности в отделе сердечно-сосудистой патологии человека Института клинической кардиологии им. Л. А. Мясникова ВКНЦ АМН СССР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н. Н., Абрикосов А. И. Частная патологическая анатомия. — М., 1940. — Т. 2. — С. 378—390.
2. Аптекарь С. Г., Вихерт А. М., Матова Е. Е. // Арх. пат. — 1980. — № 10. — С. 45—50.
3. Афанасьев И. Б. // Успехи химии. — 1979. — Т. 48, № 6. — С. 977—1014.
4. Бурлакова Е. Б. // Там же. — 1975. — Т. 44, № 10. — С. 1871—1886.
5. Вихерт А. М., Розинова В. Н., Некрасов А. С. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1987. — № 11. — С. 633—636.
6. Владимиров Ю. А., Арчиков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
7. Воскресенский О. П. // Кардиология. — 1981. — № 6. — С. 118—123.
8. Воскресенский О. П., Левицкий А. П. // Вопр. мед. химии. — 1970. — № 6. — С. 563—583.
9. Добрецов Г. Е., Ланкин В. З., Борцевская Т. А. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1980. — № 8. — С. 173—174.
10. Исаева В. А., Базанов Е. А., Спиричев В. Б. // Биоантиокислители. — М., 1975. — С. 135—138.
11. Калмыкова В. И. // Тер. арх. — 1970. — № 11. — С. 43—48.
12. Каценович Э. Р. Исследование взаимосвязи различных форм ишемической болезни сердца с показателями перекисного окисления, антирадикальной активностью и жирнокислотным составом липидов сыворотки крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1981.
13. Климов А. Н. // Актуальные проблемы патогенеза атеросклероза. — Л., 1985. — С. 26—47.
14. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липопротенды, дислипопротеидемия и атеросклероз. — М., 1984.
15. Ланкин В. З. // Кардиология. — 1980. — № 8. — С. 42—48.
16. Ланкин В. З. // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. — М., 1981. — С. 75—95.
17. Ланкин В. З. // Укр. биохим. журн. — 1984. — № 3. — С. 317—331.
18. Ланкин В. З. Ферментативная регуляция метаболизма липопероксидов и структурно-функциональные перестройки биомембран в норме и при патологических состояниях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1985.
19. Ланкин В. З., Вихерт А. М., Косых В. А. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1982. — № 9. — С. 48—50.
20. Ланкин В. З., Вихерт А. М., Тихазе А. К. и др. // Докл. АН СССР. — 1987. — Т. 296, № 2. — С. 478—482.
21. Ланкин В. З., Герасимова Е. Н., Касаткина Л. В. и др. // Кардиология. — 1979. — № 6. — С. 71—76.
22. Ланкин В. З., Закирова А. Н., Касаткина Л. В. и др. // Там же. — № 10. — С. 69—72.
23. Ланкин В. З., Закирова А. Н., Ахметова Б. Х. и др. // Там же. — 1980. — № 7. — С. 96—99.
24. Ланкин В. З., Котелевцева Н. В., Тихазе А. К. и др. // Вопр. мед. химии. — 1976. — № 4. — С. 513—517.
25. Ланкин В. З., Котелевцева Н. В. // Там же. — 1981. — № 1. — С. 133—136.
26. Ланкин В. З., Тихазе А. К. // Бюл. экспер. биол. — 1980. — № 5. — С. 544—556.
27. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Котелевцева Н. В. // Кардиология. — 1976. — № 2. — С. 23—30.
28. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Осис Ю. Г. и др. // Докл. АН СССР. — 1985. — Т. 281, № 1. — С. 204—207.
29. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Осис Ю. Г., Гордеева Н. Г. // Объединенный симпозиум биохимических о-в СССР — ГДР, 8-й: Тезисы докладов. — Рига, 1985. — С. 103.
30. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М. Холестериноз. — М., 1983.
31. Мид Дж. // Свободные радикалы в биологии: Пер. с англ. — М., 1979. — Т. 1. — С. 68—87.
32. Осис Ю. Г., Формазюк В. Е., Ланкин В. З. и др. // Вопр. мед. химии. — 1982. — № 1. — С. 122—126.
33. Осис Ю. Г., Ланкин В. З., Вихерт А. М. // Докл. АН СССР. — 1984. — Т. 276, № 4. — С. 989—992.
34. Прайор У. // Свободные радикалы в биологии: Пер. с англ. — М., 1979. — Т. 1. — С. 13—67.
35. Спиричев В. Б. // Вопр. питания. — 1974. — № 3. — С. 9—19.
36. Тергов В. В., Орехов А. Н., Ланкин В. З., Вихерт А. М. // Вопр. мед. химии. — 1983. — № 5. — С. 83—86.
37. Тихазе А. К., Сучкова С. Н., Озерова И. Н. и др. // Структура, биосинтез и превращение липидов в организме животного и человека. — Л., 1978. — С. 78—79.
38. Формазюк В. Е., Осис Ю. Г., Деев А. И. и др. // Докл. АН СССР. — 1982. — Т. 263, № 2. — С. 497—500.
39. Формазюк В. Е., Деев А. И., Владимиров Ю. А. // Успехи биол. химии. — 1985. — Т. 26. — С. 218—245.
40. Фридович И. // Свободные радикалы в биологии: Пер. с англ. — М., 1979. — Т. 1. — С. 272—314.
41. Шалхарова Ж. П. Ферментативные механизмы регуляции перекисного окисления липидов при антиоксидантно-противогипоксической терапии атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Алмата, 1987.
42. Vaehner R. L., Boxer L. A., Ingraham L. M. // Free Radicals Biol. — 1982. — Vol. 5. — P. 91—113.
43. Baughman M. R., Haas T. A., Lagarde M., Guichardant M. // J. biol. Chem. — 1985. — Vol. 260. — P. 16056—16059.
44. Benditt E. P. // Atheroscler. Rev. — 1978. — Vol. 3. — P. 77—85.
45. Chance B., Sies H., Boveris A. // Physiol. Rev. — 1979. — Vol. 59. — P. 527—605.
46. Cook R. P., Mac Dougall J. D. B. // Brit.

- J. exp. Path. — 1968. — Vol. 49. — P. 265—271.
47. *Culler M. G., Schneider R.* // Atherosclerosis. — 1974. — Vol. 20. — P. 383—394.
 48. *Dianzani M. U.* // Free Radicals, Lipid Peroxidation and Cancer. — London, 1982. — P. 129—158.
 49. *Dianzani M. U., Poli G., Gravela E.* et al. // Lipids. — 1981. — Vol. 16. — P. 823—829.
 50. *Flone L.* // Free Radicals Biol. — 1982. — Vol. 5. — P. 223—254.
 51. *Fogelman A. M., Shechter I., Seager J.* et al. // Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. — 1980. — Vol. 77. — P. 2214—2218.
 52. *Fukuzumi K.* // Fette, Seifen, Anstrichmittel. — 1969. — Bd 71. — S. 953—957.
 53. *Gardner H. W., Kleiman R., Weisleder D., Inglett G. E.* // Lipids. — 1977. — Vol. 12. — P. 655—660.
 54. *Glavind J., Hartmann S., Clemmesen J.* et al. // Acta path. microbiol. scand. — 1952. — Vol. 30. — P. 1—6.
 55. *Goto J.* // Lipid Peroxides in Biology and Medicine. — New York, 1982. — P. 295—303.
 56. *Granstrom E., Diczfalusy U., Hamberg M.* // Prostaglandins and Related Substances. — Amsterdam, 1983. — P. 45—94.
 57. *Guidi G., Schiavon R., Biasioli A., Perona G.* // J. Lab. clin. Med. — 1984. — Vol. 104. — P. 574—582.
 58. *Halliwel B.* // Age Pigments / Ed. R. S. Sohal. — Amsterdam, 1981. — P. 1—62.
 59. *Hansson G., Malmsten C., Radmark O.* // Prostaglandins and Related Substances. — Amsterdam, 1983. — P. 127—169.
 60. *Hurland W. A., Gilbert J. D., Brooks C. J. W.* // Biochim. biophys. Acta. — 1973. — Vol. 316. — P. 378—385.
 61. *Harman D.* // Free Radicals Biol. — 1982. — Vol. 5. — P. 255—275.
 62. *Heiss G., Jonson N. J., Reiland S.* et al. // Circulation. — 1980. — Vol. 62. — P. 116—136.
 63. *Henrikson P., Hamberg M., Diczfalusy V.* // Biochim. biophys. Acta. — 1985. — Vol. 834. — P. 272—274.
 64. *Hessler J. R., Morel D. W., Lewis L. J., Chrisolm L. W.* // Artherosclerosis. — 1983. — Vol. 3. — P. 215.
 65. *Jurgens G., Lang J., Esterbauer H.* // Biochim. biophys. Acta. — 1986. — Vol. 875. — P. 103—114.
 66. *Kontos H. A., Wei E. P., Poulshock J. T.* et al. // Science. — 1980. — Vol. 209. — P. 1242—1245.
 67. *Kramsch D. M., Franzblau C., Hollander W.* // J. clin. Invest. — 1971. — Vol. 50. — P. 1666—1677.
 68. *Lands W. E. M., Hanel A. M.* // Prostaglandins and Related Substances. — Amsterdam, 1983. — P. 203—223.
 69. *Lankin V. Z., Vikhert A. M., Kosykh V. A.* et al. // Biochim. biophys. Acta. — 1984. — Vol. 43. — P. 797—802.
 70. *Milton J. R., Scholan N. A., Boyd G. S.* // Europ. J. Biochem. — 1971. — Vol. 20. — P. 569—579.
 71. *Moncada S.* // Artherosclerosis. — 1982. — Vol. 2. — P. 193—207.
 72. *Moncada S., Vane J. R.* // Pharmacol. Rev. — 1979. — Vol. 30. — P. 293—331.
 73. *Moore S.* // Metabolism. — 1985. — Vol. 34. — P. 13—16.
 74. *Makao J., Ooyama T., Ito H.* et al. // Atherosclerosis. — 1982. — Vol. 44. — P. 339—342.
 75. *Nielsen H.* // Lipids. — 1978. — Vol. 13. — P. 253—258.
 76. *Pace-Asciak C., Gryglewski R.* // Prostaglandins and Related Substances. — Amsterdam, 1983. — P. 95—126.
 77. *Peng S.-K., Jhani P., Taylor C. B., Mikkelsen B.* // Amer. J. clin. Nutr. — 1979. — Vol. 32. — P. 1033—1042.
 78. *Peng S.-K., Taylor C. B., Hill J. C., Morrin R. J.* // Atherosclerosis. — 1985. — Vol. 54. — P. 121—133.
 79. *Peng S.-K., Taylor C. B., Tham P.* et al. // Arch. Path. Lab. Med. — 1978. — Vol. 102. — P. 57—61.
 80. *Peng S.-K., Taylor C. B., Mosbach E. H.* et al. // Atherosclerosis. — 1982. — Vol. 41. — P. 395—402.
 81. *Salvati P., Whittle B. J. R.* // Prostaglandins. — 1981. — Vol. 22. — P. 141—156.
 82. *Schroeff Van Der J. G., Havekes J., Weerheijm A. M.* et al. // Biochem. Res. Commun. — 1985. — Vol. 127. — P. 366—372.
 83. *Siu G. M., Draper H. H.* // Lipids. — 1982. — Vol. 17. — P. 349—355.
 84. *Slater T. F.* // Biochem. J. — 1984. — Vol. 222. — P. 1—12.
 85. *Smith A. G., Harland W. A., Brooks C. J. W.* // Steroid. Lipid. Res. — 1973. — Vol. 4. — P. 122—128.
 86. *Smith L. L., Teng J. I., Lin Y. Y.* et al. // Lipid Peroxides in Biology and Medicine. — New York, 1982. — P. 89—105.
 87. *Steinbrecher U. P., Parthasarathy S., Leake D. S.* et al. // Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. — 1984. — Vol. 81. — P. 3883—3887.
 88. *Svensen S. A., Galdal K. J., Nilsen E.* // Atherosclerosis. — 1983. — Vol. 49. — P. 23—30.
 89. *Szczeklik A., Gryglewski R. J.* // Artery. — 1980. — Vol. 7. — P. 488—495.
 90. *Szczeklik A., Gryglewski R. J., Domagala B.* et al. // Trombos. Haemost. — 1985. — Vol. 54. — P. 425—430.
 91. *Szczeklik A., Gryglewski R. J., Domagala B.* et al. // Prostaglandins. — 1981. — Vol. 22. — P. 795—807.
 92. *Tappel A. L.* // Free Radicals Biol. — 1980. — Vol. 4. — P. 1—47.
 93. *Taylor C. B., Peng S.-K., Werthessen N. T.* et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1979. — Vol. 32. — P. 40—57.
 94. *Tsai A. C., Thie G. M., Lin C. R.* // J. Nutr. — 1977. — Vol. 107. — P. 310—319.
 95. *Willing L. A.* // Progr. chem. Fats Other Lipids. — 1970. — Vol. 9. — P. 571—553.
 96. *Yagi K.* // Trends Int. Biol. Sci. — 1986. — Vol. 11. — P. 18—19.
 97. *Yagi K., Ohkawa H., Ohishi N.* et al. // J. appl. Biochem. — 1981. — Vol. 3. — P. 58—65.