

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ АПОПРОТЕИНОВ КРОВИ У ЛИЦ С АТЕРОГЕННЫМИ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЯМИ И ЕЁ КОРРЕКЦИЯ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ

В последние годы среди многочисленных факторов риска, способствующих развитию атеросклероза, ведущую роль отводят дислиппротеинемиям (ДЛП). Огромный фактический материал, базирующийся на экспериментальных, клинических и эпидемиологических данных, убедительно доказывает, что ДЛП, по сути, являются основой атерогенеза [42]. При этом, в настоящее время, приоритет атерогенеза отдается не столько ДЛП, сколько химической модификации липопротеиновых частиц (ЛП) крови [6, 38, 39]. Модификация ЛП *in vivo* происходит за счет процессов протеолиза, гликозилирования, десалирования белковой части, а также за счет окисления липидных и белковых компонентов ЛП, что приводит к их агрегации или образованию иммунных комплексов [5, 21, 25, 32, 39]. В результате таких модификаций ЛП становятся атерогенными и токсичными, активируется захват этих ЛП макрофагами [31, 33, 43]. Процессу химической модификации подвергаются все классы липопротеидов как за счет ферментативных, так и неферментативных процессов. При этом установлено, что некоторые типы модификаций усиливают другие, и оказывают синергическое атерогенное действие [5, 32, 39]. Существует целый ряд работ посвященных изучению роли окисленных ЛНП (окЛНП) в развитии атеросклероза [1, 10, 35, 41]. Показано, что основными субстратами окисления ЛП служат ненасыщенные жирные кислоты, среди которых главной является линолевая кислота. При этом, в результате накопления отрицательно заряженных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) происходит их взаимодействие с положительно заряженными лизиновыми остатками апопротеина В, его фрагментация и, как следствие, возникновение высокого сродства к скевенджер-рецепторам макрофагов [10]. Показано окисление -SH-групп апоп-

ротеинов при активации свободно-радикальных процессов, ведущее к изменению структуры белковой молекулы и, соответственно, к изменению ее функций [2, 35, 36]. Следовательно, окислению могут подвергаться все составные части молекул ЛП: апобелки, стерольные остатки ХС и эфиров ХС, ФЛ [5, 10, 22, 33, 38, 41]. Установлена тесная взаимосвязь между содержанием окЛНП в плазме крови и возможностью возникновения ИБС [3, 20]. Особая роль отводится изучению неферментативной химической модификации белков, одной из разновидностей которой является неферментативное гликозилирование апопротеинов всех классов ЛП [32, 40]. В результате нарушается клиренс ЛНП и ускоряется катаболизм ЛВП, что приводит к формированию вторичных дислиппротеидемий и, следовательно, развитию атеросклеротического процесса [6]. Помимо описанных выше неферментативных модификаций, ЛП могут модифицироваться ферментативно, за счет частичного протеолиза, под действием протеаз различной природы [12, 37]. Сигналами к процессу протеолиза могут служить все выше перечисленные факторы модификации: окисление боковых остатков аминокислот апопротеинов, избыточное гликозилирование и десалирование ЛП [30]. Ферментативные модификации липопротеидов приводят к изменению их взаимодействия с клетками. Известно, что ограниченный протеолиз ЛНП приводит к быстрому захвату этих частиц макрофагами [5, 11, 37]. Протеолитическая модификация ЛП частиц усиливает их агрегации и способствует их связыванию с другими молекулами, что может быть причиной локальной аккумуляции ХС в областях интимы, предрасположенных к локальному атерогенезу [3, 5].

Известно, что развитию атерогенных ДЛП способствуют факторы риска: повторяющиеся психоэмоциональные нагрузки,

артериальная гипертензия, сахарный диабет, алиментарное ожирение, сниженная физическая активность, курение [25, 42]. Это требует поиска нефармакологических методик, способных снизить негативный эффект факторов риска атеросклероза, поскольку полностью исключить их из жизнедеятельности человека невозможно.

В этом плане, особый интерес представляет периодическая гипобарическая гипоксия (ПГГ), прекрасно зарекомендовавшая себя в лечении и профилактике целого ряда неинфекционных заболеваний, в том числе и атерогенного характера. [4, 13, 14, 19, 26-29, 34]

Таким образом, **цель** настоящего исследования заключалась в выявлении качественных и количественных изменений апопротеинового спектра в составе ЛП частиц при атерогенных ДЛП, а также в изучении влияния ПГГ на эти изменения.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 42 мужчины 40-45 лет. Опытную группу составили 32 человека, у которых в ходе предварительных исследований были выявлены атерогенные дислипидемии. Контрольную группу составили 10 человек без нарушения липидного обмена. Забор венозной крови с ЭДТА (1 мг/мл) для проведения биохимических исследований осуществлялся в утренние часы, натощак. О выраженности дислипидемий судили по содержанию в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) определяемых с помощью ферментативных диагностических наборов («Olvex diagnosticum», СПб) на спектрофотометре «APEL» PD-303UV (Япония). На основании полученных данных рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = ХС\ ЛНП + ЛОНП / ХС\ ЛПВП$. Для этого содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Рифкинда: $ХС\ ЛНП = ОХС - (ХС\ ЛВП + ТГ/2,2)$. Дополнительно в плазме крови определяли концентрацию незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) [7], а также содержание фосфолипидов (ФЛ) в составе ЛВП колориметрическим методом с помощью диагностического

набора («Chronolab», Швейцария). Уровень апопротеинов АI и В (апоАI, апоВ) определен иммуно-турбидиметрическим методом по реакции преципитации со специфической антисывороткой на биохимическом анализаторе «COBAS Integra» 400 plus (Швейцария – Германия). Фракционное разделение липопротеидов осуществляли с помощью реакции преципитации по классической технологии, в модификации И.А. Волчегорского [8].

Химическую модификацию липопротеидов оценивали по следующим показателям: в супернатанте, содержащем ЛВП и осадке, содержащем апоВ-липопротеиды (ЛОНП и ЛНП) определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гептановой и изопропаноловой фракциях. Спектрофотометрию каждой фазы липидного экстракта проводили при 220, 232 и 278 нм против соответствующего оптического контроля с расчетом единиц индексов окисления (ЕИО), отражающих относительный уровень первичных (ЕИО_{232/220}) и вторичных (ЕИО_{278/220}) продуктов липопероксидации [7].

Окислительную модификацию апопротеинов оценивали по уровню образования альдегидфенилидразонов (АФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КФГ). Содержание продуктов окислительной модификации белков выражали в единицах оптической плотности пересчитанной на 1 мг белка [30]. Степень окисления апопротеинов в составе ЛП также оценивали по содержанию –SH-групп. Число сульфгидрильных групп определяли с помощью реактива Элмана по реакции тиол-дисульфидного обмена в щелочной среде колориметрическим методом [23]. Расчет концентраций –SH-групп рассчитывали, используя коэффициент молярной экстинкции, равный $14000\text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ при $\lambda=412$ нм. О степени десалирования аполипопротеинов судили по содержанию сиаловых кислот в подфракциях ЛП. Уровень сиаловых кислот определяли с помощью диагностического набора («Сиалотест», Россия). Содержание белка в ЛП определяли по методу Лоури. Все исследования проводили до и после курса гипокситерапии. Курс гипокситерапии проводили в барокамере «Урал-1» в соответствии с методическими Рекомендациями МЗ РСФР (1996).

Таблица 1. Показатели липидного обмена сыворотки крови до и после курса ПГГ

Показатели	Контрольная группа (n=10)		Опытная группа (n=32)	
	До ПГГ	После ПГГ	До ПГГ	После ПГГ
ОХС (моль/л)	4,61 ± 0,23	4,54 ± 0,36	5,91 ± 0,38*	5,65 ± 0,4*
ХСЛВП (моль/л)	1,58 ± 0,17	1,69 ± 0,14	1,18 ± 0,09*	1,35 ± 0,12
ТГ (моль/л)	1,69 ± 0,12	1,43 ± 0,15	2,15 ± 0,3*	1,71 ± 0,15
ХСЛОНП (моль/л)	0,77 ± 0,05	0,57 ± 0,07	0,98 ± 0,12*	0,78 ± 0,07
ХСЛНП (моль/л)	2,77 ± 0,28	2,65 ± 0,25	3,76 ± 0,36*	3,52 ± 0,43*
ИА	2,08 ± 0,12	1,68 ± 0,15*	4,23 ± 0,35*	3,45 ± 0,27*
ФЛ ЛВП (ммоль/л)	1,23 ± 0,11	1,25 ± 0,12	0,87 ± 0,1*	1,17 ± 0,06
НЭЖК (мэкв/л)	0,62 ± 0,02	0,38 ± 0,05	1,59 ± 0,15	1,14 ± 0,07*
НЭЖК /ТГ (у.е.)	0,4 ± 0,02	0,3 ± 0,06	0,74 ± 0,004*	0,66 ± 0,04*

* - достоверность отличия от контроля (p<0,05)

Таблица 2. Показатели апопротеинового спектра сыворотки крови у обследованных лиц до и после курса ПГГ

Показатели	Контрольная группа (n=10)		Опытная группа (n=32)	
	До ПГГ	После ПГГ	До ПГГ	После ПГГ
апо А1, г/л	1,59 ± 0,07	1,64 ± 0,05	1,48 ± 0,07*	1,54 ± 0,06
апо В, г/л	0,72 ± 0,03	0,96 ± 0,04*	1,10 ± 0,07*	1,07 ± 0,07*
апо В / апо А1	0,45 ± 0,04	0,59 ± 0,03*	0,76 ± 0,06*	0,71 ± 0,05*

* - достоверность отличия от контроля (p<0,05)

Данные, полученные в результате исследования, были подвергнуты статистической обработке параметрическим методом вариационной статистики по критерию Фишера-Стьюдента путем подсчета средней арифметической (М), среднего квадратичного отклонения (s), средней ошибки средней арифметической (m_M) и средней ошибки средней величины (m^0). Достоверность различий между средними величинами определяли при помощи вычисления средней ошибки разности, степень достоверности – по таблице Стьюдента-Фишера.

Результаты и их обсуждение

Как видно из данных, представленных в таблице 1, в опытной группе наблюдается перераспределение ХС в сторону атерогенной фракции и, как следствие, более чем двукратное увеличение индекса атерогенности (ИА).

Месячный курс ПГГ сопровождался положительной динамикой показателей липидного обмена как в опытной, так и в контрольной группах. Наблюдалось снижение содержания ТГ, ХС ЛОНП и ХС ЛНП с одновременным возрастанием ХС ЛВП и, как следствие, снижение индекса атерогенности,

примерно, на 20%, что подтверждает доказанный ранее антиатерогенный эффект ПГГ [14]. Интересен факт возрастания содержания ФЛ в составе ЛВП в опытной группе, что, по-видимому, может лежать в основе одного из механизмов показанной ранее индукции ЛХАТ при действии ПГГ [26, 27].

Важно отметить 20% превышение уровня циркулирующих ТГ в опытной группе от показателей контроля, при одновременном существенном увеличении НЭЖК, что, по-видимому, является следствием повышенной активности ЛПЛ у лиц с дислипидопротеинемиями, в основе которой может лежать, в том числе и химическая модификация апопротеинов.

Подтверждением этого положения служит снижение индекса НЭЖК/ТГ в опытной группе после курса ПГГ.

Данные об апопротеиновом спектре крови представлены в таблице 2. Выявлено, что у лиц с атерогенными дислипидемиями наблюдается 34,5% повышение апоВ и 7% снижение апоА1 по сравнению с контрольной группой.

Этот факт важен тем, что определение содержания уровня апоА1 и апоВ, с расчетом апопротеинового индекса апо В/апо А1 может служить независимым критерием как для диагностики атерогенных дислипиде-

мий, так и оценки атерогенности ситуации [24]. После курса гипокситерапии не отмечалось достоверных изменений в содержании апоАI как в контрольной, так и в опытной группах и апоВ в опытной группе, что может свидетельствовать о высокой степени консерватизма механизмов регуляции биосинтеза этих белков. Факт повышения апоВ в контрольной группе, и как следствие, 23% повышение апоВ/апоА, несомненно, требует дальнейшего изучения. Таким образом, можно предположить, что антиатерогенный эффект ПГГ реализуется не столько за счет количественных изменений содержания апопротеинов вследствие экспрессии соответствующих генов, сколько повышения их функциональной активности, как в результате сохранения их нативной конформации, так и более эффективно-го взаимодействия с соответствующими рецепторами вследствие показанного нами ранее постадаптационного изменения микровязкости биомембран [17].

Учитывая роль свободно-радикального окисления в химической модификации ЛП, было определено содержание продуктов ПОЛ в различных классах ЛП. Как видно из данных, представленных в таблице 3, уровень гептанэкстрагируемых продуктов ПОЛ в составе ЛВП опытной группе до курса ПГГ не отличается от контроля. После курса гипокситерапии происходит снижение содержания как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ в контрольной и опытной группах. Однако в опытной группе до курса ПГГ наблюдалось увеличенное содержание изопропанолрастворимых липопероксидов, что связано с активацией перекисного окисления глицерофосфолипидов в составе ЛВП. После курса ПГГ отмечено снижение первичных и вторичных изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ. Важно отметить, что содержание гептанэкстрагируемых и изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ в составе ЛНП в опытной группе намного превышало значение нормы, что дает основание предполагать о более существенном перекисном повреждении апоВ-содержащих ЛП, что, несомненно, сопровождается их окислительной модификацией. Месячный курс гипок-

ситерапии в опытной группе сопровождался снижением содержания продуктов липопероксидации до нормальных значений, что, по-видимому, связано с известным фактом активации антиоксидантной системы защиты организма при действии ПГГ [13, 18, 28].

При исследовании влияния ПГГ на интенсивность химической модификации белковых компонентов ЛП частиц оценивалась как окислительная модификация апопротеинов, так и степень их десиалирования. Как видно из данных, представленных в таблице 4, у лиц опытной группы количество альдегидфенилгидразонов (АФГ), являющихся ранними маркерами окислительной деструкции белков [9, 20], примерно в 1,5 раза превышали значения АФГ во всех подфракциях ЛП частиц контрольной группы, что, несомненно, свидетельствует об увеличении скорости свободно-радикальных процессов у лиц с атерогенными дислипидемиями. Подтверждением данного положения является и повышенный уровень у лиц опытной группы кетондинитрофенилгидразонов (КФГ), превышающий практически в 2 раза соответствующие показатели контрольной группы. Т.о., у лиц с дислипидемиями, наблюдается окислительная модификация апопротеинов как ЛВП, так и апоВ-содержащих ЛП, что позволяет судить о выраженном повреждении белковых молекул и возможном нарушении их физиологических функций. Степень деструкции различных классов апопротеинов оценивали также по содержанию SH-групп. Так в опытной группе этот показатель для апопротеинов апоВ-содержащих ЛП оказался сниженным в 2 раза по сравнению с контролем, и подтвердил известное положение, что из всех классов ЛП окисление затрагивает в первую очередь ЛОНП и ЛНП (апоВ-содержащие ЛП) [5, 10].

Важно отметить снижение концентрации сульфгидрильных групп в составе апопротеинов ЛВП опытной группы, что подтверждает мнение о роли ЛВП в перекисной концепции атерогенеза [10, 11].

Месячный курс ПГГ сопровождался достоверным снижением АФГ и КФГ, а также увеличением концентрации –SH-групп во всех классах ЛП опытной группы. Этот факт, по-

Таблица 3. Уровень ЛП-ассоциированных продуктов ПОЛ до и после курса ПГГ

Показатели	Контрольная группа (n=10)		Опытная группа (n=32)	
	До ПГГ	После ПГГ	До ПГГ	После ПГГ
ЕИО (232/220) ЛВП Г, у.е.	0,71 ± 0,10	0,68 ± 0,08	0,72 ± 0,03	0,63 ± 0,05
ЕИО (278/220) ЛВП Г, у.е.	0,11 ± 0,07	0,06 ± 0,04*	0,1 ± 0,008	0,08 ± 0,005 *
ЕИО (232/220) ЛВП И, у.е.	0,51 ± 0,09	0,45 ± 0,02	0,64 ± 0,03	0,50 ± 0,019
ЕИО (278/220) ЛВП И, у.е.	0,42 ± 0,12	0,38 ± 0,11	0,45 ± 0,05	0,26 ± 0,03 *
ЕИО (232/220) ЛНП Г, у.е.	0,69 ± 0,17	0,71 ± 0,05	0,79 ± 0,04	0,67 ± 0,03
ЕИО (278/220) ЛНП Г, у.е.	0,09 ± 0,002	0,06 ± 0,005	0,11 ± 0,06*	0,07 ± 0,007 *
ЕИО (232/220) ЛНП И, у.е.	0,84 ± 0,18	0,69 ± 0,09	0,68 ± 0,04	0,60 ± 0,04*
ЕИО (278/220) ЛНП И, у.е.	0,16 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,35 ± 0,03*	0,28 ± 0,04*

* - достоверность отличия от контроля (p<0,05)

Таблица 4. Показатели химической модификации белков липопротеиновых частиц сыворотки крови до и после курса ПГГ

Показатели	Контрольная группа (n=10)		Опытная группа (n=32)	
	До ПГГ	После ПГГ	До ПГГ	После ПГГ
АФГ ЛОНП + ЛНП, у.е. на 1мг б	3,33 ± 0,21	2,72 ± 0,09	4,36 ± 0,37	2,63 ± 0,01 *
ФГ ЛОНП + ЛНП, у.е. на 1мг б	0,29 ± 0,10	0,18 ± 0,12	0,56 ± 0,06	0,23 ± 0,05 *
АФГ ЛВП, у.е. на 1мг б	1,88 ± 0,17	1,39 ± 0,19	2,29 ± 0,22	1,61 ± 0,12 *
ФГ ЛВП, у.е. на 1мг б	0,24 ± 0,07	0,16 ± 0,02	0,47 ± 0,05	0,21 ± 0,02 *
-SH-группы ЛВП, ммоль/л	0,31 ± 0,07	0,36 ± 0,16	0,28 ± 0,03	0,32 ± 0,01
-SH-группы ЛНП, ммоль/л	0,10 ± 0,023	0,13 ± 0,03	0,06 ± 0,005	0,12 ± 0,02
СК ЛВП, ммоль/л	0,88 ± 0,03	0,80 ± 0,07	0,86 ± 0,08	0,97 ± 0,1
СК ЛНП, ммоль/л	0,46 ± 0,02	0,49 ± 0,05	0,40 ± 0,02	0,43 ± 0,03
СК _{ЛНП/апо В}	0,63 ± 0,02	0,51 ± 0,11	0,36 ± 0,09	0,4 ± 0,04

* - достоверность отличия от контроля (p<0,05)

видимому, может являться следствием как ускоренного катаболизма окислительно-модифицированных ЛП активированными при адаптации к ПГГ макрофагами [15], так и протективного действия белков теплового шока (hsp-70), постадаптационная индукция которых в настоящее время не вызывает сомнений [16].

Важно отметить, что средний уровень сиаловых кислот ЛВП опытной группы практически не отличался от значений контроля, но существенно повышался после курса ПГГ. Можно предположить, что под действием ПГГ увеличивается концентрация апо С-III, главного апопротеина ЛВП, имеющего в своем составе сиаловые кислоты. У лиц опытной группы, у которых в апоВ-содержащих ЛП уровень сиаловых кислот был ниже контроля, курс ПГГ сопровождался незначительным их повышением. При этом отношение СК_{ЛНП}/апоВ увеличивалось, что свидетельствует о восстановлении функциональных свойств апоВ-содержащих ЛП и снижении их атерогенной активности.

В целом результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Атерогенные дислипидемии сопровождаются не только количественными, но и качественными изменениями в составе ЛП частиц, которые затрагивают все группы веществ образующих ЛП частицу.

2. Наиболее подвержены химической модификации при дислипидемиях ЛНП, что проявляется повышенным содержанием в них модифицированных продуктов окисления белков, гептанофильных продуктов ПОЛ и сниженным содержанием сиаловых кислот.

3. Образование химически модифицированных ЛНП на фоне дислипидемических расстройств приводит к снижению функциональной активности апопротеина В, и, как следствие к компенсаторной активации его биосинтеза, проявляющейся возрастанием его концентрации, что можно рассматривать как один из ранних признаков развития атерогенной ситуации.

4. Курс ПГГ снижает выраженность химической модификации как липидных, так и белковых компонентов всех классов

ЛП, что еще раз подтверждает известный антиатерогенный потенциал гипокситерапии.

Список использованной литературы:

1. Азизова О.А., Пирязев А.П., Москвина С.Н., Асейчев А.В./Метод определения окисляемости белков сыворотки крови и плазмы крови.// Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53. – вып. 1. – С. 99-106
2. Арчаков А.И., Мохосоев И.М. // Биохимия. – 1989. – Т.54, №2. – С. 176-179
3. Аронов Д.М., Жидко Н.И., Перова Н.В. и др. Взаимосвязь показателей холестерина транспортной системы крови с клиническими проявлениями и выраженностью коронарного атеросклероза // Кардиология. 1995. Т. 35, № 11, с. 39–46.
4. Алешин И.А, Тиньков А.Н., И.Коц Я., Твердохлиб В.П. Опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями методом адаптации к периодической барокамерной гипоксии // Тер. архив. - 1997. - №1. С. 54-58.
5. Белова Л.А., Оглоблина О.Г., Белов А.А., Кухарчук В.В./Процессы модификации липопротеинов, физиологическая и патогенетическая роль модифицированных липопротеинов // Воп. мед. химии. – 2000. - № 1 – С.
6. Волчегорский И.А., Харченкова Н.В./Фруктозамин, липопротеины высокой плотности и степень дислипидемии у больных с сосудистыми осложнениями сахарного диабета типа 1.// Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. - №1. – С. 15-17.
7. Волчегорский И.А., Долгушин И.И, Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000. – 167 с.
8. Волчегорский И.А., Харченкова Н.В. /Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах с помощью систем преципитации // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №2. – С.37-39.
9. Дубинина Е.Е., Морозова М.Г., Леонова Н.В., с соавт. / Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (Депрессия, Деперсонализация) //Вопросы мед. химии. – 2000. - №4
10. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б./Окислительная модификация липопротеинов низкой плотности.// Усп. совр. биологии. – 1996. – Т.116 – С. 729-748.
11. Климов А.Н., Никольцева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.- Ж Питер Ком, 1999. – 512 с.
12. Мельниченко А.А., Тертов В.В., с соавт./Десалирование снижает устойчивость апо-В-содержащих липопротеидов к ассоциации, повышая их атерогенный потенциал.// Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 140. - №7. – С. 60-64.
13. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М., Фролов Б.А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике/ Под ред. О.Г.Газенко. М.: Наука. 1989. – 70 с.
14. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Никоноров А.А. Предупреждение атерогенных дислипидемий и комплекса метаболических нарушений в печени при эмоционально-болевым стрессе // Вопросы мед. химии. - 1988. - № 6. - С.104-109.
15. Меерсон Ф.З., Фролов Б.А., Никоноров А.А. Роль мононуклеарных фагацитов печени в активации скорости элиминации ЦИК при адаптации к периодической гипоксии //Бюлл. эксперим. биологии и мед. – 1992. – № 11. – С. 461-463
16. Меерсон Ф.З., Копылов Ю.Н., Балденков Г.Н. Повышение β_1 -адреноактивности сердца крыс при адаптации к периодической гипоксии // Бюлл. эксперим. биологии и мед. – 1991. – № 6. – С. 570-571
17. Никоноров А.А., Твердохлиб В.П. Изменение жидкостных характеристик биомембран как критерий эффективности адаптационного процесса //Huroxia Medical. – 2001. - №4. – С.22-24
18. Никоноров А.А. Применение адаптации к периодическому действию гипобарической гипоксии для повышения устойчивости организма спортсменов к соревновательным нагрузкам: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Томск, 2002. – 41 с.
19. Новиков В.С., Горанчук В.В., Сапова Н.И. Методологические аспекты и клинко-физиологическое обоснование применения гипокситерапии // Авиакосмическая и экологическая медицина. - 1996. - Т.30, № 6. - С.42-46.
20. Орлова Н.Н., Мхитарян Л.С., Евстратова И.Н., и др./Особенности свободнорадикальной модификации белков крови и апопротеинов атерогенных липопротеидов в условиях коронарного атеросклероза.// Укр. кардиол. журнал. – 2000. – №3. – С. 74-78.
21. Панасенко О.М., Сдвигова А.Г., Сергиенко В.И. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. - №4 – С. 358
22. Плавинский С.Л. /Липопротеиды высокой плотности и перекисная концепция патогенеза атеросклероза. //Эффективная терапия. – 1999. – Т.5 - №3. – С. 12-19
23. Практикум по биохимии: Учебное пособие / Под ред. С.Е. Северина, Г.А. Соловьевой. – Москва, 1989. – 509 с.
24. Северин С.Е. Биохимия патологических процессов
25. Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века. // Клини. лаб. диагностика.- 1998.-N 1.-С. 3-11.
26. Твердохлиб В.П., Лобанова Г.Т., Меерсон Ф.З. Предупреждение стрессорных дислипидемий с помощью адаптации к периодическому действию гипоксии // Бюлл. экспер. биол. и мед. - 1986.- №12. - С.681-683.
27. Твердохлиб В.П. Предупреждение атерогенной дислипидемии и поврежденной печени при стрессе: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1989. – 36 с.
28. Ткачук Е.Н., Горбаченков А.А., Колчинская А.З. Адаптация к интервальной гипоксии с целью профилактики и лечения. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М., 1993. – С. 303-331.
29. Тиньков А.Н. Лечение, реабилитация и вторичная профилактика коронарного атеросклероза методом адаптации к периодической барокамерной гипоксии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Оренбург, 1999. 43 с.
30. Яровая Г.А./Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза// Лабораторная медицина. – 2003. - №6. – С.48-54.
31. Clare K., Hardwick S. J., Carpenter K. L. H. et al. Toxicity of oxysterols to human monocyte-macrophages. (1995) *Atherosclerosis*, 118, 67-75.
32. Lopes-Virella M. F., Virella G. / Modified lipoproteins, cytokines and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus.// (1996) *Ann. Med.*, 28, 347-354.

33. Mackness M. I., Durrington P. N. /Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. //Atherosclerosis. 1993 Dec;104(1-2):129-35.
34. Naito M., Hayashi T., Iguchi A. New approaches to the prevention of atherosclerosis.// Drugs. 1995. V. 50. P. 440
35. Porter N. A., Caldwell S. F., Mills K. A. / Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. // (1995) Lipids, 30, 277-290.
36. Piha M., Lindstedt L., Kovanen P. T. (1995) Biochemistry, 34, 10120-10129.
37. Paananen K., Saarinen J., Annala A., Kovanen P. T. Proteolysis and fusion of low density lipoprotein particles strengthen their binding to human aortic proteoglycans. (1995) J. Biol.Chem., 270, 12257-12262.
38. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E. et al. /Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity // (1989) N. Engl. J. Med., 320, 915-924.
39. Steinberg D. /Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. Circulation, (1987)76, 508-514.
40. Sobenin I. A., Petrov V. V., Koshinsky T. et al. /Modified low density lipoprotein from diabetic patients causes cholesterol accumulation in human intimal aortic cells. // Atherosclerosis. – 1993. - Atherosclerosis, 100, 41-54.
41. Tertov V.V., Kaplun V.V., Dvoryantsev S.N., Orechov A.N. / Apolipoprotein B-bound lipids as a marker for evaluation of low density lipoprotein oxidation in vivo. // (1995) Biochem. Biophys. Res. Commun., 214, 608-613.
42. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004; 11;364(9438):937-52.
43. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis.// Ann. Med. 1991. V. 23. P. 561.