

УДК 577.115.083+577.125.8

ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

І. С. ДИКУХА², М. В. АРТАМОНОВ¹, О. Д. ЖУКОВ¹, О. І. НИЖЕНКІВСЬКИЙ²,
С. В. РУДЕНКО³, В. Г. ЛИЗОГУБ², Н. М. ГУЛА¹

¹Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ, Україна;

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

³Інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова АМН України, Київ;

e-mail: mykhaylo.artamonov@gmail.com;

mva3m@cms.mail.virginia.edu

Метою роботи було дослідити фосфоліпідний склад міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та оцінити можливий взаємозв'язок біохімічних параметрів і екстрасистолічної активності міокарда. Обстежено 28 осіб: із них 15 хворих на ішемічну хворобу серця та 13 із вторинним дефектом міжпередсердної перегородки (контрольна група). Під час операції у хворих брали біоптати міокарда правого передсердя, в яких визначали показники фосфоліпідного обміну. Напередодні хірургічного втручання у пацієнтів проводили добовий моніторинг електрокардіограми. Одержані дані свідчать про збіжні зміни порівняно з контролем у ліпідному складі міокарда хворих на ішемічну хворобу серця, зокрема накопичення вільного та естерифікованого холестеролу, лізофосфоліпідів і сфінгомієліну. Виявлено, що підвищення вмісту вільного холестеролу в міоцитах супроводжується накопиченням сфінгомієліну, яке, ймовірно, відображає зміни у складі ліпідних рафтів. Екстрасистолія, в т.ч. і шлуночкова, у хворих на ішемічну хворобу серця обумовлюється накопиченням лізофосфоліпідів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, порушення серцевого ритму, фосфоліпіди.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з головних медичних та соціальних проблем у світі через поширеність та високу смертність людей від цього захворювання, яке досить часто асоціюється з тяжкою шлуночковою екстрасистолією, що може призвести до раптової коронарної смерті. Порушення метаболізму в міокарді, зумовленого ішемізацією, вважається основною причиною аритмій при ІХС. Численні ендogenousні хімічні сполуки, серед них і ліпіди [1], істотно впливають на електричну провідність міокарда, і розвиток аритмій. Ліпідний склад клітинних мембран безпосередньо впливає на такі функціональні характеристики їх, як робота іонних насосів та каналів. Дослідники вважають, що численні ендogenousні хімічні субстанції – ліпідні метаболіти, фактор активації тромбоцитів [2], фосфоліпіди, передусім лізофосфоліпіди [3–5], ацилкарнітини [6], ейкозаноїди [7] та вільні жирні кислоти [8, 9] – впливають на електричну провідність міокарда, обумовлюючи порушення серцевого ритму.

З огляду на значення ліпідів у формуванні та прогресуванні ІХС, метою досліджень було вивчення фосфоліпідного складу міокарда у хворих на ІХС і з'ясування можливо-

го взаємозв'язку між окремими біохімічними параметрами та екстрасистолічною активністю міокарда у хворих із вродженим вторинним дефектом міжпередсердної перегородки.

Матеріал та методи

Досліджували біоптичні зразки міокарда, відібрані під час операцій в Інституті серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова АМН України, у 28 хворих (17 чоловіків та 11 жінок). Дослідження було затверджено Комісією з питань етики Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. Пацієнтів поділили на 2 групи. Перша група охоплювала 15 хворих на ІХС (середній вік $53,0 \pm 2,5$ роки): 14 чоловіків (93,3%) та 1 жінку (6,7%) зі стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу, що проходили мамарно-коронарне або аорто-коронарне шунтування із великою аневризми. Друга група (контрольна) включала 13 осіб (середній вік $37,5 \pm 2,7$ роки): 3 чоловіки (23,1%) та 10 жінок (76,9%) із вродженим вторинним дефектом міжпередсердної перегородки, який не ускладнювався тяжкою легеневою гіпертензією (тиск в легеневій артерії становив <35 мм рт. ст.). Усі 15 хворих на ІХС отримували аспірин (80–100 мг/доб

метопролол (50–150 мг/доба) та нітрати «на вимогу». Хворі з артеріальною гіпертензією одержували еналаприл (10–20 мг/доба).

Напередодні хірургічного втручання проводили холтеровський моніторинг ЕКГ протягом 24 год за допомогою трьохканального касетного пристрою виробництва Del Mar Avionics (США). Аналізували такі показники: добову кількість надшлуночкових екстрасистол, парних надшлуночкових екстрасистол, епізодів суправентрикулярної тахікардії, добових шлуночкових екстрасистол, парних екстрасистол, епізодів шлуночкової бігемінії, нестійкої шлуночкової тахікардії, добових пауз, а також загальну добову екстрасистолічну активність і середньодобову частоту серцевих скорочень. Ці дані аналізував один дослідник, який оцінював їх за наявністю та частотою тяжких шлуночкових аритмій і появою зміщень сегмента ST. Хворих, у яких виявили шлуночкові аритмії, згрупували відповідно до класифікації В. Lown (1961): 0 – шлуночкові аритмії відсутні, I – шлуночкові екстрасистоли поодинокі, II – часті, III – поліморфні, IV – повторні (парні, супроводжуються шлуночковими алоритміями, епізодами нестійкої шлуночкової тахікардії), V – ранні (типу «R на T»).

Біоптичні зразки міокарда із правого передсердя (середня волога маса $51,8 \pm 3,3$ мг), були взяті хірургом під час хірургічного втручання перед підключенням до оксигенатора. Їх відразу фіксували скрапленням азотом і зберігали до проведення подальшого аналізу.

Ліпіди з біоптатів міокарда виділяли методом Bligh and Dyer у модифікації F. В. Palmer, за якої аніонні фосфоліпіди екстрагуються найповніше [10]. Спочатку заморожені у скрапленому азоті тканини подрібнювали у ступці, після чого ліпіди розчиняли в бензолі і зберігали при -20 °С. Розділення ліпідів на фракції здійснювали методом одновимірної тонкошарової хроматографії на силікагелевих пластинках L-5/40 (Lachema, Чехія) розміром 6×9 см. Для фракціонування фосфоліпідів, вільного холестеролу та його ефірів використовували гексан : діетиловий ефір : оцтову кислоту (співвідношення – 85 : 15 : 1). Фосфоліпіди, як і плазмалогенні та діацильні форми фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну, фракціонували методом двовимірної тонкошарової хроматографії на силікагелевих пластинках КСК-2 (Росія, розмір 6×6 см). Для розділення фосфоліпідів у першому напрямку застосовували систему розчинників хлороформ : метанол : бензол : 38%-й гідроксид амонію (співвідношення – 65 : 30 : 10 : 6),

а у другому застосовували хлороформ : метанол : бензол : ацетон : льодова оцтова кислота : вода (співвідношення – 70 : 30 : 10 : 4 : 1). Плазмалогенні та діацильні форми фосфатидилхоліну і фосфатидилетаноламіну розділяли в системі хлороформ : метанол : 38%-й гідроксид амонію (співвідношення – 65 : 35 : 5, перший напрямок), а також у 3 М розчині HCl у метанолі (другий напрямок – для вимивання плазмалогенних форм) та у системі хлороформ : метанол : бензол : ацетон : оцтова кислота : вода (співвідношення – 100 : 40 : 20 : 20 : 10; другий напрямок – для розділення діацильних форм. Вільний та естерифікований холестерол визначали газохроматографічним методом на хроматографі HRGC 5300 Carlo Erba (Італія), білок – методом О. Н. Lowry [1].

Статистичне оброблення даних здійснювали з використанням непарного аналізу змінних та парного *t*-критерію Стьюдента. Різницю зі значенням $P < 0,05$ вважали статистично вірогідною. Для статистичного аналізу використовували програми GraphPad Prism 4.0 (США) та Origin 7.0 (США).

Результати та обговорення

За показниками холтерського моніторингу ЕКГ було проаналізовано екстрасистолічну активність міокарда у пацієнтів обох груп. Хворих на ІХС, як зазначено вище, поділили на групи за загальноприйнятою класифікацією В. Lown (1961). Всі обстежені пацієнти відповідали IV класу важкості відповідно до градації шлуночкових аритмій. Однак кількість екстрасистол у пацієнтів з ІХС була варіабельною (від 41 до 515 на добу). Тому всіх хворих ми поділили на групи, враховуючи добову кількість надшлуночкових та шлуночкових екстрасистол. Було сформовано 2 підгрупи осіб: з помірною кількістю порушень серцевого ритму (загальна кількість екстрасистол – ≤ 150 /добу) та зі значною добовою екстрасистолічною активністю (загальна кількість екстрасистол > 150 /добу). До першої групи умовно віднесли хворих на ІХС без порушень серцевого ритму ($n = 4$, 27% усіх осіб), а до другої – хворих на ІХС з порушеннями серцевого ритму ($n = 11$, 73% обстежених осіб).

Біохімічний аналіз зразків міокарда свідчить, що за вмістом загальних фосфоліпідів, білка та величиною співвідношення між ними такі пацієнти не відрізнялися від тих, які мали дефект міжпередсердної перегородки (табл. 1).

Одержані нами дані показують, що вміст естерифікованого холестеролу в міокарді хворих на ІХС збільшується у 2,2 раза і корелює з

Таблиця 1. Біохімічні показники міокарда у хворих на ІХС та у хворих із дефектом міжпередсердної перегородки (контроль)

Показники	Хворі	
	із ДМПП, (n = 13)	на ІХС, (n = 15)
Загальний білок, мг/г тканини	68,3 ± 7,6	51,3 ± 5,4
Загальні фосфоліпіди, мкмоль/г тканини	12,3 ± 0,8	11,5 ± 0,5
Загальні фосфоліпіди, мкмоль/г білка	0,17 ± 0,02	0,21 ± 0,02
Вільний холестерол, нмоль г білка	65,0 ± 8,0	109,6 ± 9,7*
Фосфоліпіди/вільний холестерол	2,84 ± 0,13	2,03 ± 0,17*
Ефіри холестеролу, нмоль/г білка	0,38 ± 0,09	0,83 ± 0,20*

Тут і в табл. 2: *дані порівняно з контролем вірогідні, $P < 0,05$; ДМПП – дефект міжпередсердної перегородки

таким у пацієнтів із парними надшлуночковими екстрасистолами ($r = 0,81$, $P = 0,03$). Крім того, в міокарді було виявлено значне збільшення рівня вільного холестеролу (в 1,7 раза) внаслідок зниження величини співвідношення загальні фосфоліпіди/вільний холестерол. Принагідно зазначити, що вільний холестерол здатен змінювати фізико-хімічні властивості сарколемних мембран [12], ущільнювати плазматичні мембрани, а також виявляти антиоксидантні та мембранопротекторні властивості [13]. З огляду на це, ми провели кореляційний аналіз між змінами вмісту вільного та естерифікованого холестеролу і добовою кількістю різних типів екстрасистол. Результати наших досліджень свідчать, що вміст вільного холестеролу корелює з добовою кількістю шлуночкових екстрасистол ($r = 0,49$; $P = 0,04$).

Аналіз складу фосфоліпідів міокарда (табл. 2) свідчить про підвищення (в 1,5 раза) рівня сфінгом'єліну у хворих на ІХС порівняно з особами, в яких виявлено дефект міжпередсердної перегородки. Сфінгом'єлін є прекурсором для вторинних месенджерів, таких як церамід, сфінгозин та сфінгозин-1-фосфат, які беруть участь у різноманітних клітинних процесах, включаючи диференціацію, старіння клітин, апоптоз та проліферацію. Відомо, що сфінгом'єлін локалізується, переважно, у зовнішньому шарі плазматичної мембрани і пов'язаний з гангліозидами та вільним мембранним холестеролом. Останній факт підтверджено одержаними нами результатами: накопичений в міокарді хворих на ІХС сфінгом'єлін та вільний холестерол тісно корелюють між собою ($r = 0,88$; $P < 0,0001$). Разом із гангліозидами та вільним холестеролом сфінгом'єлін утворює так звані ліпідні рафти [14], в яких локалізуються G-протеїни [15].

Отже, можна припустити, що збільшення вмісту сфінгом'єліну та вільного холестеролу в міокарді хворих на ІХС порушує формування ліпідних рафтів та функціонування асоційованих з ними білків, зокрема сигнальних (G-білокзв'язаного рецептора – GPCR), NO-синтази, β -адренергічних рецепторів, аденілатциклази, іонних каналів [16]) та/або порушення внутрішньоклітинних сигнальних процесів, асоційованих із сфінгом'єліном та/або його метаболітами. Так, зокрема відомо, що під час активації β -адренорецепторів активуються G-білки (Gs) [17]. Унаслідок цього накопичується cAMP і відбувається cAMP-залежне фосфорилування Ca^{2+} -каналів, підвищується вміст Ca^{2+} в цитозолі, що, у свою чергу, зумовлює виникнення різних форм аритмій. Водночас виявлено, що активація мускаринових рецепторів, навпаки, гальмує аденілатциклазну активність через G_i-залежний шлях. Як цікавий факт слід відзначити зростання за таких умов вмісту N-ацилфосфатидилетаноламіну – в 1,8 раза ($P = 0,05$). Цей фосфоліпід накопичується при різних патологічних станах організму, зокрема його ідентифіковано в ішемізованому міокарді собак [18].

У міокарді хворих на ІХС значно збільшується вміст двох найважливіших лізофосфоліпідів – лізофосфатидилхоліну (у 2,4 раза) та лізофосфатидилетаноламіну (в 7 разів). Підвищення рівня лізофосфатидилхоліну корелює з добовою кількістю епізодів суправентрикулярної тахікардії ($r = 0,83$, $P = 0,02$), шлуночкових екстрасистол ($r = 0,93$, $P = 0,002$) та надшлуночкових екстрасистол ($r = 0,81$; $P = 0,03$). У хворих на ІХС із порушеннями серцевого ритму вміст лізофосфатидилетаноламіну з високим ступенем кореляції узгоджується з кількістю шлуночкових екстрасистол ($r = 0,93$,

Таблиця 2. Кількісний і якісний склад фосфоліпідів міокарда (10^{-8} ммоль на 1 мг білка) у хворих на ІХС та з дефектом міжпередсердної перегородки ($M \pm m$)

Показники	Хворі	
	із ДМПП, (n = 13)	на ІХС, (n = 15)
Фосфатидилсерин	1,07 ± 0,18	0,97 ± 0,13
Фосфатидилінозитол	1,22 ± 0,19	0,97 ± 0,12
Лізофосфатидилхолін	0,14 ± 0,04	0,33 ± 0,08*
Лізофосфатидилетаноламін	0,01 ± 0,01	0,07 ± 0,02*
Сфінгомієлін	1,25 ± 0,12	1,91 ± 0,22*
Фосфатидилхолін:	9,69 ± 1,43	8,99 ± 1,12
фосфатидилхолінплазмалоген, %	15,4 ± 0,9	14,5 ± 0,8
фосфатидилхоліндіацил, %	84,6 ± 0,9	85,5 ± 0,8
Фосфатидилетаноламін:	4,68 ± 0,53	4,96 ± 0,66
фосфатидилетаноламінплазмалоген, %	55,4 ± 2,0	58,1 ± 2,8
фосфатидилетаноламіндіацил, %	44,6 ± 2,0	41,9 ± 2,8
Дифосфатидилгліцерол	2,15 ± 0,37	1,64 ± 0,22
N-ацилфосфатидилетаноламін	0,08 ± 0,02	0,13 ± 0,02
Неідентифікований фосфор	0,24 ± 0,04	0,24 ± 0,05

$P = 0,003$). Збільшення рівня лізофосфоліпідів у міокарді, ймовірно, пов'язано з активацією фосфоліпази A_2 , що спостерігається у хворих на ІХС, та одночасною дією оксидативного стресу [19]. Обидва фосфоліпіди – лізофосфатидилхолін та лізофосфатидилетаноламін – належать до біологічно активних амфифільних сполук, які змінюють плинність мембран [20], а при високих концентраціях виявляють токсичний вплив на функціонування клітин. Накопичення лізофосфатидилхоліну пригнічує різноманітні іонні струми в міокарді, спричинюючи деполяризацію потенціалу спокою шлуночкового м'яза, частково через зниження K^+ -провідності при напрузі, близькій до нормального потенціалу спокою, та амплітуді, залежної від часу K^+ -струму, повільного вхідного струму і струмів K^+ -накопичення та виходу [21]. Крім того, лізофосфатидилхоліну притаманний інгібіторний вплив на нормальну пейсмейкерну активність шлуночків та зменшення Na^+ -струму, що зумовлює перевантаження тканин Ca^{2+} . Порушені внаслідок накопичення лізофосфатидилхоліну під час ішемії міокарда міжклітинні зв'язки зменшують електричну провідність мембран, спричинюючи розвиток злякисних аритмій [22]. Лізофосфатидилхолін стимулює утворення супероксид-аніона $O_2^{\cdot -}$ в різних типах клітин [23], і, отже, здатен

спричинювати оксидативний стрес у міокардіоцитах та істотно впливати на аритмогенез. Аналіз ліпідного складу міокарда плазмалогенних та діацильних форм найважливіших фосфоліпідів – фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну – показав, що за цими показниками хворі досліджуваних груп були ідентичними. У осіб із дефектом міжпередсердної перегородки та у пацієнтів з ІХС без порушень серцевого ритму кореляційних зв'язків між екстрасистолічною активністю міокарда та біохімічними порушеннями не виявлено.

Таким чином, ми встановили глибокі зміни в ліпідному складі міокарда хворих на ІХС, зокрема накопичення вільного та естерифікованого холестеролу, лізофосфоліпідів і сфінгомієліну. Ці порушення можуть бути наслідком дисліпідемічних атеросклеротичних змін та/або ішемізації міокарда. Кореляція між підвищенням рівня вільного холестеролу і сфінгомієліну може слугувати доказом наявності змін у складі ліпідних рафтів. Зважаючи на виключну важливість ліпідних рафтів для нормального функціонування клітин, припускається важлива роль зазначених вище мембранних перебудов в аритмогенезі. Виявлено, що екстрасистолія, зокрема шлуночкова, у хворих на ІХС пов'язана із накопиченням лізофосфоліпідів.

**ФОСФОЛИПИДНЫЙ СОСТАВ
МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ
СЕРДЦА И ЕГО СВЯЗЬ
С НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО
РИТМА**

*И. С. Дыкуха², М. В. Артамонов¹,
А. Д. Жуков¹, О. И. Ниженковский²,
С. А. Руденко³, В. Г. Лизогуб², Н. М. Гуляя¹*

¹Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев, Украина;
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua.

²Национальный медицинский университет
им. А. А. Богомольца, Киев, Украина;

³Институт сердечно-сосудистой хирургии
имени Н. М. Амосова АМН Украины, Киев;
e-mail: mykhaylo.artamonov@gmail.com;
mva3m@cms.mail.virginia.edu

Целью данной работы было исследовать фосфолипидный состав миокарда у больных ишемической болезнью сердца и оценить возможную взаимосвязь биохимических нарушений с экстрасистолической активностью миокарда. Обследовано 28 пациентов, из них 15 больных с ишемической болезнью сердца и 13 со вторичным дефектом межпредсердной перегородки (контрольная группа). Во время оперативного вмешательства у больных брали образцы из правого предсердия, в которых определяли показатели фосфолипидного обмена. Накануне оперативного вмешательства проводили суточный мониторинг электрокардиограммы. Установлены глубокие изменения в липидном составе миокарда больных ишемической болезнью сердца, в частности накопление свободного и эстерифицированного холестерина, лизофосфолипидов и сфингомиелина. Повышение содержания свободного холестерина сопровождалось накоплением сфингомиелина, что свидетельствует об изменениях в составе липидных рафтов. Экстрасистолия, в частности желудочковая, у больных с ишемической болезнью сердца, вероятно, связана с накоплением лизофосфолипидов, поскольку происходит одновременно с этим заболеванием.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, фосфолипиды.

**PHOSPHOLIPIDS COMPOSITION
OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS
WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND
ITS CONNECTION TO ARRHYTHMIAS**

*I. S. Dykukha², M. V. Artamonov¹,
O. D. Zhukov¹, O. I. Nizhenkivskiy²,
V. G. Lizogub², N. M. Gula¹*

¹Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua.

²Bogomolets National Medical
University, Kyiv, Ukraine;

³Amosov Institute of Cardiovascular Surgery,
Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv;
e-mail: mykhaylo.artamonov@gmail.com;
mva3m@cms.mail.virginia.edu

S u m m a r y

The purpose of this study was to establish phospholipid composition of the myocardium in patients with ischemic heart disease, and to estimate possible correlation of biochemical parameters with myocardium extrasystolic activity. The patients ($n = 28$) including 15 patients with ischemic heart disease and 13 patients with secondary atrium septum defect (control group) were studied. During surgical intervention the right atrium myocardium biopates were taken. Phospholipid metabolism was studied in the myocardium samples. At the eve of surgical intervention a holter monitoring was performed. Deep changes in the myocardium lipid metabolism were found, including accumulation of free and estherified cholesterol, lysophospholipids, and sphingomyeline. An increase of free cholesterol content was accompanied by accumulation of sphingomyeline. This can be an evidence of changes in the constitution of lipid rafts. Extrasystoles, particularly ventricular ones, in patients with ischemic heart disease might depend on accumulation of lysophospholipids as they took place simultaneously with it.

Key words: ischemic heart disease, heart rhythm disturbances, phospholipids.

1. McHowat J., Yamada K. A., Wu J. et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 1993. — 4, N 3. — P. 288–310.
2. Baker K. E., Curtis M. J. // Br J. Pharmacol. — 2004. — 142, N 2. — P. 352–366.

3. *Corr P. B., Sobel B. E.* // Fed. Proc. – 1983. – 42, N 8. – P. 2454–2459.
4. *Kinnaird A. A., Choy P. C., Man R. Y.* // Lipids. – 1988. – 23, N 1. – P. 32–35.
5. *McHowat J., Yamada K. A., Wu J., Yan G. X., Corr P. B.* // J. Cardiovascul. Electrophysiol. – 1993. – 4, N 3. – P. 288–310.
6. *Liu Q. Y., Rosenberg R. L.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – 12, 228, N 2. – P. 252–258.
7. *Curtis M. J., Pugsley M. K., Walker M. J.* // Cardiovascul. Res. – 1993. – 27, N 5. P. 703–719.
8. *Damron D. S., Summers B. A.* // Am. J. Physiol. – 1997. – 272(1 Pt 2). – P. 350–359.
9. *de Groot M. J., Coumans W. A., Willemsen P. H., van der Vusse G. J.* // Circ. Res. – 1993. – 72(1). – P. 176–186.
10. *Palmer F. B.* // Biochim. Biophys. Acta. – 1971. – N 231. – P. 134–144.
11. *Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randall R. J.* // J. Biol. Chem. – 1951. – N 193. – P. 265–275.
12. *Kirsch C., Eckert G. P., Mueller W. E.* // Amyloid. – 2002. – 9, N 3. – P. 149–159.
13. *Sponne I., Fifre A., Koziel V. et al.* // FASEB J. – 2004. – 18, N. 7. – P. 836–838.
14. *Becher A., McIlhinney R. A.* // Biochem. Soc. Symp. – 2005. – P. 151–164.
15. *Moffett S., Brown D. A., Linder M. E.* // J. Biol. Chem. – 2000. – 275, N 3. – P. 2191–2198.
16. *Barbuti A., Gravante B., Riolfo M. et al.* // Circ. Res. – 2004. – 28, N 94 (10). – P. 1325–1331.
17. *Розенштраух Л. В., Данило П., Стайнберг С. Ф. и др.* // Кардиология. – 1994. – 34, № 10. – С. 28–33.
18. *Schmid H. H., Schmid P. C., Natarajan V.* // Prog. Lipid. Res. – 1990. – 29, N 1. – P. 1–43.
19. *Schwartz D. W., Halverson J.* // Basic. Res. Cardiol. – 1992. – 87, N. 2. – P. 113–127.
20. *Sato T., Ishida H., Nakazawa H., Arita M.* // J. Mol. Cell Cardiol. – 1996. – 28, N 10. – P. 2183–2194.
21. *Goldhaber J. I., Deutsch N., Alexander L. D., Weiss J. N.* // J. Cardiovascul. Pharmacol. – 1998. – 3, N 1. – P. 37–42.
22. *Daleau P.* // J. Mol. Cell Cardiol. – 1999. – 31, N 7. – P. 1391–1401.
23. *Kugiyama K., Sugiyama S., Ogata N. et al.* // Atherosclerosis. – 1999. – 143, N 1. – P. 201–204.

Отримано 22.02.2008