

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ЖИРНЫЕ АЛЬДЕГИДЫ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПОКСИИ И ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Представлены результаты исследования баланса жирных кислот и жирных альдегидов эритроцитов в условиях моделирования гипоксии и при сосудистой патологии (ИБС и микроангиопатии на фоне сахарного диабета 1 типа). У больных ИБС обнаружено увеличение относительного уровня жирных альдегидов, пальмитиновой кислоты и уровня окисленных АФК производных жирных кислот и альдегидов. Отмечено изменение структурно-функциональных параметров эритроцитов. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа обнаружено изменение в соотношении между уровнем арахидоновой и докозагексаеновой кислотами.

Введение

Интерес исследователей к эритроциту обусловлен его участием в целом ряде физиологических процессов. Структурные и физиологические особенности эритроцита, доступность объекта исследования делают его удобной моделью для изучения действия различных факторов, позволяют использовать в качестве информативного тест-объекта для оценки состояния организма при патологии.

Возникающие изменения их структуры и функции могут приводить к изменению роли красных кровяных клеток в гемодинамике. Кроме того, такие изменения способны сохраняться длительное время как после прекращения патогенного воздействия, так и после констатации клинического выздоровления больных [1; 7].

Ключевую роль в функционировании эритроцита играет клеточная мембрана. От ее физико-химического состояния зависит процесс активного транспорта ионов, особенности функционирования мембраноассоциированных ферментов, характер взаимодействия клетки со средой. Достигается это сбалансированностью молекулярной организации мембраны, работой ион-транспортирующих систем и сохранением ионного гомеостаза. Важная роль при этом отводится липидному бислою. Фосфолипиды мембран участвуют в регуляции активного и пассивного трансмембранного транспорта веществ, регулируют лиганд-рецепторное взаимодействие. Известно, что и реологические свойства крови в норме и при патологии во многом определяются структурно-функциональным состоянием эритроцитарных мембран, определяющих деформационные и агрегационные свойства клеток [2; 3].

В литературе практически отсутствуют данные о специфических изменениях липидного состава клеточных мембран, возникающих при патологии, в основе которой могут лежать гемодинамические нарушения. Полученные результаты описывают лишь физическое состояние клеточных мембран с указанием на увеличение их микровязкости при заболеваниях, вызывающих нарушения в системе кровообращения (сахарный диабет 1 и 2 типа, атеросклеротическое повреждение сосудов различной локализации). Кроме того, в последние годы получено множество новых фактов, развивающих представления о том, что причиной некоторых патологических состояний может являться клеточная патология, сопровождающаяся интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), изменяющих структурно-функциональные свойства клеточных мембран [11].

Поскольку субстратом окисления в биологических мембранах являются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) фосфолипидов, то в результате появления гидроперекисных группировок в ПНЖК нарушается гидрофобность фосфолипидного бислоя, что, в свою очередь, может приводить к нарушению ионного гомеостаза [2; 3; 9; 11; 12; 13]. Так, по одной из теорий в основе механизма инициации эссенциальной гипертонии лежит функциональное нарушение ион-транспортирующих систем клеточных мембран [6], а окислительный стресс при сахарном диабете 1 типа – пусковой момент в развитии различных микроангиопатий [8].

В этой связи можно предположить, что трансформации мембран могут сопровождаться изменениями в соотношении жирных кислот (ЖК) фосфолипидов с разным числом двойных связей, определяющих физико-химические свойства эритроцитарных мембран и с различной скоростью окисляемых активными формами кислорода (АФК). В экспериментах по действию озона на жирные кислоты установлено, что чем больше двойных связей в молекуле жирной кислоты, тем активнее происходит ее окисление [14]. С другой стороны, в литературе встре-

чаются сведения, касающиеся остатков жирных альдегидов, входящих в состав плазмалогенных фосфолипидов и активно взаимодействующих АФК.

Таким образом, количественная оценка уровня липидных компонентов, активно вступающих в реакции оксигеназного окисления и влияющих на физико-химические свойства мембран клеток, позволит уточнить представления о роли мембран при различных заболеваниях.

Целью работы является: исследование баланса жирных кислот и жирных альдегидов эритроцитов в условиях моделирования гипоксии и при сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца и микроангиопатии на фоне сахарного диабета 1 типа).

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 16 больных мужского пола ($57,1 \pm 1,4$ лет) с ИБС, артериальной гипертензией, дислипидемией, стенокардией напряжения II–III функционального класса (группа 1) и 16 человек с микроангиопатиями на фоне сахарного диабета 1 типа ($14,5 \pm 1,28$ лет) (группа 2). Контролем служила кровь 16 практически здоровых добровольцев в возрасте $37,7 \pm 3,2$ лет и 10 школьников в возрасте 16,9 лет, у которых не зарегистрировано гемодинамических нарушений и нарушенной толерантности к глюкозе.

Работа выполнена на базе лаборатории экологической физиологии РЦКП УО "Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова", УЗ "Могилевская областная больница" и УЗ "Могилевская областная детская больница".

Преаналитический этап состоял в выделении клеточного компонента и плазмы крови путем центрифугирования (5 мин. при 5000 об./мин.). Далее эритроциты дважды омывались в рН сбалансированном изотоническом растворе. Затем из фиксированных объемов плазмы крови и эритроцитарной массы готовили растворы этиловых эфиров жирных кислот, используя кислотный этаноллиз с последующей экстракцией этиловых эфиров жирных кислот гексаном.

Отдельная серия экспериментального исследования заключалась в изучении влияния теплового стресса на состав жирных кислот эритроцитов и плазмы крови.

Для этого цельная кровь с антикоагулянтом от 9 здоровых добровольцев в пластиковых пробирках выдерживали при температуре 42°C в течение 30 и 180 мин. на водяной бане. После извлечения из водяной бани образцы крови подвергали описанной выше пробоподготовке. Контролем служили образцы крови этих же лиц без температурной экспозиции.

Анализ состава жирных кислот плазмы крови и эритроцитарной массы проводили методом высокоэффективной капиллярной газо-жидкостной хроматографии с использованием капиллярной хроматографической колонки с фазой SE-30 для разделения этиловых эфиров жирных кислот, полученных в ходе пробоподготовки из эфиров холестерина и глицерина с жирными кислотами. Измерения проводились на газовых хроматографах ГАЛС, GX-1000, ЦВЕТ-800 с пламенно-ионизационными детекторами.

Проводилось измерение состава и содержания различных жирных альдегидов в составе плазмы и эритроцитов крови, которые присутствовали в гексановом экстракте в виде соответствующих диэтилацеталей. Окончательная идентификация осуществлялась с помощью хромато-масс-спектрометра (Finnigan DSQ II, "Thermo Scientific" "США"). Количественная оценка содержания отдельных жирных кислот производилась в процентном отношении к их общей сумме.

Для идентификации окисленных АФК жирных кислот использовался метод вычитания, когда пики на хроматограмме, соответствующие кето-, эпокси- и гид-

роперокси-производным жирных кислот исчезали. Для этого к некоторым из полученных экстрактов добавляли с избытком борогидрид натрия. С целью исключения ошибок при идентификации этиловые эфиры жирных кислот, выделенные из образцов эритроцитов, обрабатывались 30-35% перекисью водорода. При этом на хроматограмме отмечалось значительное относительное увеличение большей части пиков, исчезающих после обработки борогидридом натрия.

Количественная оценка содержания анализируемых соединений производилась в процентном отношении к сумме не окисленных жирных кислот.

Анализ эритроцитов осуществляли на полуавтоматическом гематологическом анализаторе Abacus (Австрия), проточном цитофлуориметре Cell Lab Quanta SC, Beckman Coulter (США) и микроскопе проходящего света (AxioImager A1, Германия), объектив Plan-Neofluar 100×1,3 Oil с видеокамерой "AxioCam Mrc5" (Германия) при помощи программы "Диаморф-ЦИТО" (Россия) и ImageJ (США).

Исследования на проточном цитофлуориметре проводили при следующих режимах: скорость потока – 7 мкл/мин., лазер – 488 нм, мощность лазера 13 мВт. Концентрация образца составляла 5 000-6 000 клеток в миллилитре. Использовалась линейная шкала и для электронного объема (EV), и для бокового светорассеивания (SS). Статистический анализ проводился методами параметрической статистики ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Полученные нами данные по содержанию жирных кислот в составе эритроцитов пациентов группы 1 и группы 2 показывают, что изменения в составе жирных кислот эритроцитарной массы более консервативны, нежели соответствующие изменения в составе липопротеидов плазмы крови в сравнении с группами контроля. Это подчеркивает значение постоянства состава ЖК, входящих в состав клеточных мембран, в процессах поддержания внутриклеточного гомеостаза. Действительно, уровень насыщенных жирных кислот у больных атеросклерозом увеличивается всего с $50,25 \pm 1,18\%$ до $51,68 \pm 1,11\%$ по сравнению с контролем, а содержание ПНЖК снижается лишь с $35,01 \pm 1,15\%$ до $33,18 \pm 0,69\%$ (соответствующие изменения в составе жирных кислот липопротеидов плазмы крови составили $39,82 \pm 2,02\%$ и $48,07 \pm 0,89\%$, $41,82 \pm 1,97\%$ и $33,48 \pm 2,02\%$ соответственно). При сахарном диабете 1 типа увеличение содержания насыщенных жирных кислот в эритроцитах не отмечается.

Среди отдельных жирных кислот наиболее важные изменения в группе 1 были связаны с относительным увеличением уровня пальмитиновой жирной кислоты ($5,13\%$, $p < 0,05$) и относительным снижением уровня линолевой кислоты на $15,29\%$ ($p < 0,05$). При этом изменения их содержания в эритроцитах связаны с сильной корреляционной зависимостью ($-0,55$, $p < 0,05$). Несколько менее тесная корреляционная зависимость наблюдается и в группе контроля ($-0,45$, $p < 0,05$).

Относительный уровень стеариновой кислоты в эритроцитах группы 1 достоверно не отличается от этого показателя в группе контроля, несмотря на значительное увеличение в плазме крови. В группе 2 так же отмечается возрастание пальмитиновой ЖК в эритроцитах ($3,94\%$, $p > 0,05$), что, как и в группе 1, по-видимому, связано с длительно протекающей дислипидемией (отмечается на $10,70\%$ ($p < 0,05$) более высокий уровень данной жирной кислоты в липопротеидах плазмы крови в сравнении с контролем). Однако возрастание уровня насыщенной пальмитиновой кислоты компенсируется снижением уровня стеариновой жирной кислоты как в эритроцитах ($8,91\%$, $p > 0,05$), так и в плазме крови ($20,15\%$, $p > 0,05$).

Изменения в составе жирных кислот эритроцитарной массы и при 180 минутной инкубации цельной крови при 42°C, и в случае выраженной патологии более консервативны, нежели соответствующие изменения в составе липидов плазмы крови. Что еще раз подчеркивает важное значение баланса ЖК, входящих в состав клеточных мембран, в процессах поддержания внутриклеточного гомеостаза.

Наиболее значимо было снижение относительного содержания в эритроцитах арахидоновой (13.04%, $p > 0.05$) и докозагексаеновой кислот (17.10%, $p > 0.05$). Сходные процессы отмечены и в плазме крови. Учитывая, что эти кислоты содержат большое число двойных связей можно предположить, что значительное влияние на уровень этих ПНЖК оказывают процессы ПОЛ. Причем снижение относительного содержания докозагексаеновой кислоты в обоих случаях было более выражено в сравнении с арахидоновой кислотой, у которой число двойных связей в структуре молекулы на 2 меньше.

Изменения в содержании насыщенных жирных кислот эритроцитов при экспериментальной гипертермии в основном касались увеличения относительного уровня пальмитиновой жирной кислоты. При этом увеличение этой насыщенной ЖК в плазме крови было значительно меньше, чем увеличение стеариновой ЖК.

Данный факт может иметь важное значение в процессах регуляции мембранных процессов, так как, несмотря на то, что содержание стеариновой кислоты сравнимо с содержанием пальмитиновой кислоты и значительно выше уровня других насыщенных ЖК эритроцитов, и при атеросклерозе и при температурном воздействии наиболее значительные изменения в основном затрагивают пальмитиновую ЖК. Существенное увеличение содержания стеариновой кислоты в плазме крови и относительно меньшее ее накопление в клетках может являться механизмом защиты клеточной мембраны от значительного увеличения ее вязкости, затрудняющего конформационные изменения мембранных белков.

Касаясь изменения в относительном содержании ЖК при тепловом воздействии на образцы крови и атеросклеротическом поражении сосудов, следует отметить значительное снижение линолевой кислоты в плазме крови и значительно меньшее изменение уровня этой ПНЖК в эритроцитах. По нашему мнению, это может указывать на ее высокую активность в процессах клеточного метаболизма. Кроме того, учитывая, что в норме линолевая кислота составляет 90% от всех ЖК липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и более 40% всех эфиров холестерина плазмы крови [2], то можно предположить, что она является основным регулятором метаболизма ЛПНП клетками.

Газохроматографический анализ эритроцитарной массы больных сахарным диабетом 1-го типа позволил выявить снижение в относительном содержании ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, проявляющих противовоспалительные свойства и увеличение относительного уровня ω -6 арахидоновой кислоты. Содержание арахидоновой кислоты в эритроцитарной массе больных СД 1 в 4 раза превышает содержание ω -3 докозагексаеновой кислоты, в то время как в норме этот показатель составляет 3,4 ($p < 0,05$). Данный факт может отражать общий провоспалительный сдвиг гомеостаза и определять более выраженную дисфункцию мелких сосудов при СД 1, при которой наблюдается высокая активность тромбосана А2. В отличие от СД 1 при атеросклерозе без нарушения толерантности к глюкозе, в основном повреждаются крупные сосуды, что может быть связано с более высокой атерогенностью липопротеидных частиц, увеличением вязкости крови в результате значительного насыщения мембран эритроцитов пальмитиновой кислотой.

Специфическая патология эритроцитов при СД 1, по нашему мнению, может быть вызвана, с одной стороны, высоким уровнем окисления чувствительных к действию АФК полиненасыщенных ЖК, а с другой – увеличением содержания в кровотоке свободных ЖК и в их числе свободной арахидоновой кислоты. Показано, что свободная арахидоновая кислота обладает наибольшим ингибиторным эффектом в отношении мембраносвязанной фосфолипазы A_2 (ФЛА2) из макрофагов мышей. Таким образом, ингибирование активности ФЛА2 жирными кислотами представляет собой регуляцию по принципу отрицательной обратной связи [2]. Можно предположить, что данный факт является одним из механизмов повышенного относительного содержания арахидоновой кислоты в эритроцитах. Учитывая, что окисленные фосфолипиды являются для ФЛА2 более предпочтительным субстратом, чем нативные, а ее избирательность имеет важное физиологическое значение для процессов детоксикации мембран, то вероятно низкая активность фермента является существенной причиной склонности эритроцитов к гемолизу у пациентов с СД 1 [8].

Важными участниками процессов окислительной модификации мембран, по нашему мнению, являются плазмалогенные фосфолипиды. Судя по уровню их производных (диэтилацеталей), определяемых хроматографически, плазмалогенные фосфолипиды являются важной составной частью мембранных липидов эритроцитов.

Первичная ОН группа в глицероле плазмалогенных фосфолипидов замещена не остатком жирной кислоты, а остатком жирного альдегида. По имеющимся в современной литературе данным такие фосфолипиды обладают в основном антиоксидантными свойствами, так как окисление жирного альдегида в sn-1 положении остатка молекулы глицерола снижает вероятность окисления полиненасыщенной жирной кислоты, находящейся в sn-2 положении глицерола.

Установлено, что их высокое содержание в нервной ткани предохраняет ПНЖК от ускоренного окисления. Показано, что сокращение уровня докозагексаеновой кислоты в мозге практически всегда сопутствует умственной отсталости, а снижение уровня плазмалогенных фосфолипидов в мозге больных синдромом Альцгеймера коррелирует с уровнем перекисного окисления молекул ПНЖК [16]. С другой стороны, ранее было показано накопление плазмалогенов в миокарде при ИБС [10].

При анализе эритроцитарной массы больных ИБС нами было обнаружено достоверное увеличение уровня диэтилацеталей, что отражает повышение содержания плазмалогенных фосфолипидов в составе эритроцитарных мембран. Уровень диэтилацеталей по отношению к этиловым эфирам жирных кислот увеличился с $15,95 \pm 2,60\%$ до $24,99 \pm 2,31\%$. При этом уровень диэтилацетала гексадецилового альдегида возрос с $6,25 \pm 0,75\%$ до $8,37 \pm 0,60\%$. Уровень производного октадецилового альдегида увеличился с $8,38 \pm 1,75\%$ до $14,40 \pm 1,60\%$, а производного октадецен-9-оля с $1,32 \pm 0,30\%$ до $2,21 \pm 0,28\%$.

Следует сказать, что определяемый уровень диэтилацеталей, по отношению к жирным кислотам не отражает реальное относительное содержание жирных альдегидов, в связи с тем, что детектор газового или жидкостного хроматографа обладает разной чувствительностью к веществам различной природы. Однако данный подход позволяет оценить степень увеличения или снижения того или иного липидного компонента клеток или плазмы крови при физиологических нагрузках или патологических особенностях организма.

По нашему мнению, высокий уровень плазмалогенных фосфолипидов значительно снижает вероятность окисления жирной кислоты активным кислоро-

дом, но, тем не менее, сам становится причиной образования окисленных метаболитов, влияющих на процессы клеточного гомеостаза.

Наши эксперименты показали, что обработка смеси этиловых эфиров ПНЖК и производных жирных альдегидов (диэтилацеталей) концентрированной перекисью водорода, приводит к резкому сокращению содержания диэтилацеталей и образованию значительного количества органических соединений, содержащих активный кислород (гидроперокси- и эпокси-производных), и способных активно участвовать в процессах перекисления клеточных структур.

Анализируя результаты 3-часового теплового воздействия на образцы цельной крови, мы пришли к выводу, что наряду с увеличением уровня органических перекисей (с $0,77 \pm 0,14\%$ до $1,02 \pm 0,17\%$) в составе эритроцитарных фосфолипидов произошло и увеличение содержания жирных альдегидов (с $11,21 \pm 1,22\%$ до $15,81 \pm 0,58\%$), что может являться компенсаторной реакцией на усиление процессов генерации АФК.

В группе 1 в составе фосфолипидов мембран эритроцитов так же было повышено содержание органических перекисей (с $0,72 \pm 0,14\%$ до $0,90 \pm 0,06\%$ в сравнении с контролем).

По нашему мнению, одним из факторов увеличения содержания плазмалогенных фосфолипидов в составе клеточной мембраны может быть тканевая гипоксия. Так, известно, что активность мембраносвязанного фермента ФЛА2 в отношении мембранных фосфолипидов зависит как от концентрации кислорода, так и от концентрации внутриклеточного кальция, а плазмалогенные фосфолипиды являются субстратом специфической кальций независимой плазмалогенной ФЛА2 [16].

Известно, что насыщенные жирные кислоты увеличивают вязкость мембран. Следовательно, показанное нами увеличение содержания пальмитиновой кислоты и параллельное снижение уровня полиненасыщенной линолевой жирной кислоты в составе мембран эритроцитов при атеросклерозе может представлять важный механизм мембранной патологии, с одной стороны, и механизм краткосрочной адаптации клеток при тепловом стрессе – с другой. В этой связи, нужно отметить, что увеличение уровня жирных альдегидов в эритроцитах так же может являться фактором, приводящим к уплотнению клеточных мембран, так как жирные альдегиды, как правило, в своей углеводородной цепи имеют не более одной двойной связи.

При этом уплотнение плазматических мембран и окислительное повреждение мембранных белков может приводить к ингибированию рецептора гладкомышечных клеток к апопротеину В, вследствие чего наступает их перегрузка холестерином [5; 9].

С другой стороны, можно считать, что при ишемии миокарда в клеточных мембранах эритроцитов происходит интенсификация процессов ПОЛ и снижается их гидрофобность. С нарушением гидрофобности фосфолипидного бислоя мембраны резко увеличивается пассивная проницаемость мембраны для ионов, требующая интенсификации работы кальциевого насоса [2; 3; 13]. Однако в силу ограничения молекулярной подвижности содержащих насыщенные кислоты и насыщенные альдегиды фосфолипидов затрудняются конформационные изменения мембранных ферментов, что значительно снижает каталитическую активность Са-АТФазы [2; 3; 9; 14]. Кроме того, активизация образования в мембранах органических перекисных соединений и токсичных для клетки альдегидов, окисляющих часть Са-АТФаз, вызывает превращение последних в нерегулируемые каналы для кальция [2, 13, 15].

Еще одним аспектом мембранопатии при атеросклерозе может быть подавление работы Na/K-АТФазы. Это вызывает нарушение электрического потенци-

ала клеточной мембраны, а в общем случае смещает водно-электролитный баланс.

Патология в липидном составе эритроцитов сопровождалась изменением их структурно-функционального статуса. Состояние больных ИБС характеризовалось высоким уровнем гемоглобина.

Гематокрит (Ht) у больных группы 1 составлял 50,63%, а у группы контроля – 46,8%. У больных отмечалось достоверное ($p < 0,04$) снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (подтверждено на гематологическом анализаторе с прямым определением этого параметра) и уменьшением его диаметра с 7,84 до 7,32 мкм ($p < 0,002$) и площади поверхности ($p < 0,001$) до $137,22 \pm 11,21$ мкм² (в группе контроля она составляла $152,21 \pm 14,44$ мкм²). При этом популяция эритроцитов у больных более неоднородна ($p < 0,003$).

Поскольку данные световой микроскопии по понятным причинам характеризуются малой выборкой, то для уточнения полученных данных был проведен анализ эритроцитов с использованием проточного цитофлуориметра. В каждой пробе анализировалось 40 000 эритроцитов.

У больных группы 1 выявлен макроцитоз в сочетании со снижением величины бокового светорассеивания по сравнению с контрольной группой ($220,21 \pm 13,62$ и $168,51 \pm 14,36$, в контроле и в группе 1, соответственно), что связано со снижением количества протеина в эритроцитах [4].

Следует также отметить установленный нами факт снижения pH ($7,31 \pm 0,04$ и $7,38 \pm 0,08$, в группе 1 и в контрольной группе, соответственно) венозной крови у больных с атеросклеротическими поражениями сосудов, что при прочих равных условиях будет приводить к увеличению артериовенозной разницы и свидетельствовать о лучшей экстракции кислорода тканями у больных с ишемией миокарда и может представлять один из компенсаторных механизмов.

Заключение

При ишемической болезни сердца в эритроцитах возрастает относительное количество жирных альдегидов, что наряду с увеличением относительного уровня пальмитиновой жирной кислоты приводит к уплотнению мембран, анизо- и макроцитозу, уменьшению площади поверхности эритроцитов при снижении концентрации гемоглобина в эритроците. Феномен увеличения уровня окисленных активными формами кислорода производных жирных кислот и альдегидов в фосфолипидах эритроцитов может отражать более высокую склонность эритроцитарных мембран к процессам оксигенации при ишемии миокарда. Нарушение баланса между уровнем арахидоновой и докозагексаеновой кислотами может являться отражением специфической мембранной патологии, возникающей на фоне сахарного диабета 1 типа при нарушении в системе кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Акулич, Н.В.** Гомеостазис: анализ концепции с точки зрения межклеточных взаимодействий / Н.В. Акулич, Н.Г. Кручинский. – Могилев, 2004.
2. **Болдырев, А.А.** Биомембранология: учебное пособие / А.А. Болдырев, Е.И. Кяйвярайнен, В.А. Илюха. – Петрозаводск, 2006.
3. Введение в биомембранологию / А.А. Болдырев [и др.]. – М., 1990.
4. Внутрисосудистое лазерное облучение крови вызывает изменение структурных параметров эритроцитов больных с ишемической болезнью сердца / Н.В. Акулич [и др.] // Журнал Гродненского медицинского университета. – № 2. – 2009. – С. 98-101.
5. **Глебов, Р.Н.** Эритроцитоз и эритроцитоз / Р.Н. Глебов. – М., 1987.

6. **Гогин, Е.Е.** Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения / Е.Е. Гогин, Г.Е. Гогин. – М., 2006.
7. Дизрегуляторная патология системы крови / Е.Д. Гольдберг [и др.]; под ред. Е.Д. Гольдберга, Г.Н. Крыжановского. – М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2009. – 432 с.
8. **Дедов, И.И.** Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.М. Милетская. – М., 2001.
9. **Зайчик, А.Ш.** Общая патофизиология (с основами иммунопатологии) / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб., 2005.
10. **Климов, А.Н.** Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб., 1995.
11. **Новиков, В.С.** Программированная клеточная гибель / В.С. Новиков. – СПб., 1996.
12. **Новицкий, В.В.** [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 2. – С. 62-68.
13. **Левицкий, Д.О.** Кальций и биологические мембраны / Д.О. Левицкий. – М., 1990.
14. **Титов, В.Н.** Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В.Н. Титов, Д.М. Лисицын. – М., Тверь, 2006.
15. **Хавинсон, В.Х.** Свободнорадикальное окисление и старение / В.Х. Хавинсон [и др.]. – СПб., 2003.
16. Mushfiquddin Khan, Jaspreet Singh, and Inderjit Singh. Plasmalogen deficiency in cerebral adrenoleukodystrophy and its modulation by lovastatin. // J Neurochem. – 2008. August; 106(4): 1766–1779.