

# Роль дислипопротеинемий в изменении липидной фазы мембран эритроцитов у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа

Л.Е. Панин<sup>1</sup>, Н.В. Рязанцева<sup>2</sup>, В.Н. Бутусова<sup>2</sup>, Е.Б. Кравец<sup>2</sup>, Ф.В. Тузиков<sup>3</sup>,  
В.В. Новицкий<sup>2</sup>, Е.А. Степовая<sup>2</sup>, Н.М. Яковлева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ НИИ биохимии СО РАН, г. Новосибирск;

<sup>2</sup>ГУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск;

<sup>3</sup>Институт катализа СО РАН, г. Новосибирск

Особенности нарушений липидного обмена при сахарном диабете (СД) 1 и 2 типа в настоящее время освещены в достаточной мере [1, 2, 3]. Однако механизмы развития дислипопротеинемий (ДЛП) при сахарном диабете пока остаются неясными. Ранее нами было показано, что у здоровых людей в экстремальных условиях высоких широт в крови повышается содержание ЛПНП и ЛПОНП, что сопровождается развитием резистентности к инсулину и появлением глюкозурии. Экспериментальные исследования показали, что отмеченные нарушения углеводного обмена связаны с контринсулярным эффектом аполипопротеина В и апоВ-содержащих липопротеинов [4, 5]. Содержание ЛПВП в крови при СД снижается, что также рассматривается как дополнительный фактор риска сосудистых осложнений [4].

Патогенетическая роль дислипопротеинемий при СД выходит за рамки нарушений обмена липидов. Известно, что липопротеины крови принимают активное участие в обмене липидных компонентов (холестерина, фосфолипидов) клеточных мембран [6], что, в первую очередь касается мембран эритроцитов. Нарушения этого обмена могут привести к серьезным изменениям структуры мембран и их физико-химических свойств. Наиболее важным из них является увеличение вязкости мембран эритроцитов, что затрудняет перемещение их по капиллярному руслу и создает предпосылки для развития гипоксии.

Целью предпринятого нами исследования был анализ особенностей структурных изменений эритроцитарных мембран в зависимости от типов ДЛП, осложняющих развитие СД1 и 2.

## Материалы и методы исследования

Обследованы 70 пациентов с СД1 и 2, из них 27 больных СД1 (15 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст  $49,5 \pm 1,3$  лет) и 43 больных СД2 (10 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 39 до 60 лет (средний возраст  $32,8 \pm 2,5$  лет). В исследование не включались больные с острыми осложнениями СД (кетоацидоз, комы, острые стадии макроангиопатий), с хронической почечной недостаточностью и с обострением сопутствующей патологии. Критерием включения являлось отсутствие компенсации углеводного обмена на фоне инсулинотерапии у пациентов СД1 и на фоне приема таблетированных сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2. Состояние углеводного обмена оценивали по содержанию глюкозы в капиллярной крови натощак и после приема пищи, уровню гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ). Во время обследования больные находились на стационарном лечении в специализированном отделении. Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту без нарушений углеводного обмена. Материалом исследования явилась венозная кровь обследованных лиц, взятая утром натощак. Для получения эритроцитарной массы кровь стабилизировали гепарином (25 Ед/мл).

Определение фракционного состава липопротеинов сыворотки крови было проведено с помощью метода мало-

углового рентгеновского рассеяния [7, 8]. Данный метод основан на разработанной единой модели строения липопротеинов всех фракций и субфракций в результате обобщения экспериментальных исследований и данных литературы о компонентном составе и размерах этих надмолекулярных комплексов. Малоугловое рентгеновское рассеяние позволяет определить концентрации холестерина, триацилглицеридов и фосфолипидов плазменных липопротеинов в одном образце. Нами учитывались концентрации липопротеинов 6 основных подклассов: ЛПВП<sub>3</sub>, ЛПВП<sub>2</sub>, ЛПНП<sub>2-3</sub>, ЛПОНП<sub>2</sub>, ЛПОНП<sub>1</sub> и величина таких интегральных показателей как общий холестерин и общие триацилглицериды. Также были рассчитаны отношение содержания общих фосфолипидов к общему холестерину и индекс атерогенности ((ОХС-ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП, где ОХС – общий холестерин, а ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности). При этом больные с нарушенным липидным обменом были распределены по типу ДЛП по классификации, предложенной D. Fredrickson: IIa тип ДЛП регистрировали, если в сыворотке крови содержание ХС ЛПНП превышало 175 мг/дл при нормальной концентрации триацилглицеридов (ТГ), IIb тип – если было повышено содержание ХС ЛПНП и ТГ (свыше 175 мг/дл – для лиц моложе 40 лет и свыше 210 мг/дл – для пациентов 40 лет и старше), IV тип – если содержание ХС ЛПНП было в пределах нормы, а концентрация ТГ – повышена [6].

Мембраны эритроцитов выделяли путем гипоосмотического гемолиза [9]. В полученной взвеси мембран микробиуретовым методом определяли содержание белка. Оценку структурных свойств липидной фазы мембран эритроцитов проводили с использованием измерения собственной флуоресценции теней эритроцитов и определения спектральных характеристик взаимодействия мембран с флуоресцентным зондом пирен на спектрофлуориметре «Hitachi-MPF-4» (Япония). Микровязкостные свойства мембран в области анулярных и общих липидов оценивали по степени эксимеризации пирена, вычисляя отношение интенсивности флуоресценции эксимеров и мономеров ( $J_{470}/J_{370}$ ) при длине волны возбуждающего света ( $\lambda_{в}$ ) 285 и 340 нм соответственно. Полярность окружения молекул пирена оценивали по соотношению  $J_{370}/J_{390}$  при  $\lambda_{в}=340$  нм [10]. Рассчитывали показатель миграции энергии с триптофановых остатков на пирен по формуле, предложенной Ю.А. Владимировым и Г.Е. Добрецовым [11].

Полученные в ходе исследования данные обрабатывали с использованием методов непараметрического статистического анализа. Для проверки гипотезы о значимости различий закономерностей распределения исследованных признаков для отдельных групп обследованных был применен критерий Манна-Уитни (U-тест) для несвязанных выборок. Для выявления функциональных взаимосвязей между группами изученных параметров использовали вычисление коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Распределение общей группы больных по категориям было осуществлено с помощью кластерного анализа методом К-средних.

Таблица 1

Результаты исследования липопротеинового спектра сыворотки крови у больных СД1 и 2, Me(Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )			
Показатель	Здоровые доноры	Больные СД 1	Больные СД 2
ЛПВП, мг/дл	292,98 (246,29–334,75)	236,89 (183,22–305,14) p <sub>1</sub> >0,05	295,17 (234,25–358,76) p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,05
ЛПВП <sub>3</sub> , мг/дл	130,68 (62,06–182,31)	91,73 (64,41–135,47) p <sub>1</sub> >0,05	126,94 (98,30–225,12) p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> <0,05
ЛПВП <sub>2</sub> , мг/дл	161,86 (123,54–203,81)	111,46 (56,48–148,00) p <sub>1</sub> <0,05	115,85 (51,56–167,08) p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05
ЛПНП, мг/дл	457,06 (356,93–513,69)	435,71 (324,62–612,80) p <sub>1</sub> >0,05	533,31 (428,62–586,60) p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,05
ЛПНП <sub>2-3</sub> , мг/дл	246,66 (200,16–290,94)	316,76 (210,41–411,35) p <sub>1</sub> <0,05	328,55 (264,78–364,41) p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05
ЛППП, мг/дл	214,20 (144,77–241,75)	189,97 (84,98–192,82) p <sub>1</sub> >0,05	197,51 (98,41–267,76) p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,05
ЛПОНП, мг/дл	53,47 (42,24–115,01)	53,45 (22,62–100,16) p <sub>1</sub> >0,05	124,85 (67,79–246,87) p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
ЛПОНП <sub>2</sub> , мг/дл	44,39 (26,59–97,23)	47,94 (15,99–84,55) p <sub>1</sub> >0,05	96,02 (57,09–200,86) p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,001
ЛПОНП <sub>1</sub> , мг/дл	15,20 (9,56–22,44)	13,35 (6,62–25,50) p <sub>1</sub> >0,05	27,43 (18,35–36,78) p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,01
Общий холестерин, мг/дл	169,63 (153,95–190,51)	258,06 (193,05–306,42) p <sub>1</sub> <0,05	303,80 (264,89–353,31) p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01
Общие триглицериды, мг/дл	150,39 (128,69–170,16)	119,38 (70,90–188,48) p <sub>1</sub> >0,05	213,67 (166,51–247,55) p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01
ХС/ФЛ	0,911 (0,882–0,957)	0,960 (0,941–1,027) p <sub>1</sub> <0,01	0,960 (0,923–1,008) p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> >0,05
ХС ЛПВП, мг/дл	57,87 (48,48–61,73)	43,91 (29,26–56,81) p <sub>1</sub> <0,05	48,13 (38,68–59,59) p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05
Индекс атерогенности	1,92 (1,81–2,04)	4,87 (3,39–6,29) p <sub>1</sub> <0,01	5,37 (3,99–7,61) p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> >0,05
апоЛПВП, мг/дл	143,83 (129,55–179,94)	111,15 (92,15–168,25) p <sub>1</sub> >0,05	150,46 (131,57–204,20) p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> <0,05
апоЛПНП, мг/дл	77,53 (63,85–96,62)	88,96 (64,14–105,94) p <sub>1</sub> >0,05	96,42 (77,44–106,97) p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,05
апоЛПОНП, мг/дл	5,51 (3,47–12,37)	3,82 (1,85–10,26) p <sub>1</sub> >0,05	12,17 (6,49–26,95) p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,01

Примечания: p<sub>1</sub> – уровень значимости различий по сравнению со значениями у здоровых доноров; p<sub>2</sub> – уровень значимости различий по сравнению со значениями у пациентов СД1. ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

## Результаты и их обсуждение

Показано, что липопротеиновый спектр сыворотки крови у больных СД1 характеризовался снижением содержания и изменением субфракционного состава ЛПВП: концентрация последних уменьшалась, главным образом, за счет снижения образования ЛПВП<sub>2</sub>; содержание ЛПВП<sub>3</sub> менялось незначительно (табл. 1). Следствием сниженного образования антиатерогенных фракций липопротеинов у больных СД1 явился высокий индекс атерогенности. У данной категории пациентов в сыворотке крови также было обнаружено увеличение концентрации общего холестерина. Пациенты с СД2 характеризовались более выраженными и разнообразными изменениями спектра и компонентного состава ЛП крови по сравнению с таковыми у больных СД1. Так, наряду с аналогичным изменением содержания ЛПВП, было зарегистрировано увеличение концентрации ЛПОНП, а также более значительное повышение содержания в сыворотке крови общего холестерина и триацилглицеридов (см. табл. 1). Известно, что развитие гиперхолестеринемии при СД связано с нарушением гормональной регуляции углеводно-жирового обмена в целом. При этом инсулярная недостаточность усиливает

ся продукцией контринсулярных гормонов, таких как кортизол и адреналин [12]. Гипертриглицеридемия сопряжена с повышением содержания ЛПОНП [3]. У пациентов, страдающих СД2, в сыворотке крови было обнаружено увеличение концентрации подфракций ЛПОНП. Так, содержание ЛПОНП<sub>1</sub> в сыворотке крови у больных СД2 превышало соответствующий показатель у здоровых доноров в 1,8 раз (p<0,01), а содержание ЛПОНП<sub>2</sub> – в 2,2 раза (p<0,001) (см. табл. 1).

Вероятно, это связано с повышением образования ЛПОНП в печени, которое происходит благодаря активному поступлению в нее жирных кислот, а также отсутствию ингибирующего влияния инсулина на продукцию и формирование ЛПОНП [3, 6]. Кроме того, обсуждается возможность увеличения синтеза жирных кислот в печени de novo [13, 14]. Катаболизм ЛПОНП при СД2 также нарушен вследствие снижения активности липопротеинлипазы в адипоцитах, что может сопровождаться недостаточным образованием ЛПНП [15]. Однако это не приводит к снижению в крови содержания ЛПНП, так как еще больше подавляется их утилизация. В результате продолжительность циркуляции в кровотоке ЛПНП существенно повышается.

Характерным для больных СД является уменьшение содержания подфракции ЛПВП<sub>2</sub> в сыворотке крови

Таблица 2

Результаты флуоресцентного зондирования флуорофором пирен мембран эритроцитов у больных СД1 и 2, Me(Q1-Q3)			
Параметр	Здоровые доноры	Больные СД1	Больные СД2
J <sub>470</sub> /J <sub>370</sub> (λв=285 нм), усл. ед.	0,319 (0,275–0,408)	0,257 (0,206–0,302) p <sub>1</sub> <0,01	0,334 (0,215–0,389) p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> <0,05
J <sub>470</sub> /J <sub>370</sub> (λв=340 нм), усл. ед.	0,425 (0,340–0,449)	0,340 (0,306–0,386) p <sub>1</sub> <0,01	0,412 (0,296–0,486) p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,05
J <sub>370</sub> /J <sub>390</sub> (λв=340 нм), усл. ед.	0,947 (0,932–0,953)	0,962 (0,946–0,972) p <sub>1</sub> <0,01	0,944 (0,937–0,953) p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> <0,05
Величина миграции энергии с триптофана на пирен, %	55,77 (51,16–60,30)	47,44 (43,02–61,76) p <sub>1</sub> >0,05	42,39 (34,14–50,81) p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,05

Примечания: p<sub>1</sub> – уровень значимости различий по сравнению со значениями у здоровых доноров; p<sub>2</sub> – уровень значимости различий по сравнению со значениями у пациентов СД1.

(см. табл. 1). Усиление катаболизма ЛПВП многие исследователи связывают с повышением активности белка, переносащего эфиры холестерина, наблюдаемом при увеличении содержания ЛПОНП [3]. Благодаря белку, переносящему эфиры холестерина, осуществляется взаимобмен его и ТГ между ЛПОНП<sub>2</sub> и ЛПВП<sub>2</sub>. При этом формируются частицы, богатые ТГ и чувствительные к печеночной липазе, что способствует их дальнейшей утилизации.

Анализируя изменения липидного спектра сыворотки крови у больных СД в соответствии с классификацией D. Fredrickson [16], нами было отмечено частое развитие у обследованных пациентов ДЛП IIб типа (29,4% у больных СД1 и 40,6% – у больных СД2). ДЛП IIа типа встречались соответственно у 22,2% больных СД1 и у 40,6% больных СД2. У последних выявлен также IV тип ДЛП (12,5% больных СД2).

Известно, что метаболические изменения, возникающие у больных СД при гипергликемии и дислипотеинемии, создают условия для нарушения энергетического обмена и активации свободно-радикального окисления [17]. В этих условиях запускаются универсальные механизмы дезорганизации плазматических мембран, которые являются причиной нарушения их физико-химических свойств [18]. Нами было высказано предположение, что при дислипотеинемиях важным механизмом нарушения композиции эритроцитарных мембран является изменение содержания плазменных липопротеинов и нарушение их взаимодействия с плазматическими мембранами клеток крови. Следствием этого может являться как недостаток акцепции мембранных липидов ЛПВП, так и избыточное поступление в мембрану холестерина и окисленных продуктов из ЛПНП и ЛПОНП [19], что должно приводить к изменению физико-химических свойств мембраны. Для проверки этого предположения нами была проведена оценка микровязкостных свойств теней эритроцитов у больных СД с дислипотеинемиями с использованием флуоресцентного зонда пирен. При обследовании больных СД1 было установлено достоверно значимое снижение величин соотношения интенсивностей флуоресценции эксимерных и мономерных молекул пирена (J<sub>470</sub>/J<sub>370</sub>), регистрируемых при длине волны возбуждающего света 340 нм (на 25% по сравнению с нормой), что говорит об увеличении микровязкости липидной фазы мембран. При оценке структуры мембран эритроцитов у больных СД1 в области белок-липидных контактов (анулярная зона) также было выявлено возрастание микровязкости, на что указывало снижение на 23% по сравнению с нормой степени эксимеризации пирена при λв=285 нм (табл. 2). Эти изменения эритроцитарных мембран мы объясняем, прежде всего, развитием ДЛП.

Участие липопротеинов в обмене липидными компонентами с эритроцитарными мембранами подтверждается данными корреляционного анализа. Так, у больных СД1 отмечалась положительная корреляция между коэффициентом

полярности окружения зонда пирен и содержанием подфракции ЛПОНП<sub>1</sub> (r=0,79, p<0,01). Была также обнаружена прямая корреляционная связь между содержанием ЛПВП и коэффициентом эксимеризации пирена при λв=340 нм (r=0,73, p<0,05), что говорит о снижении вязкости мембран под влиянием ЛПВП.

Весьма интересные результаты были получены при оценке микровязкости липидной фазы мембран эритроцитов у пациентов с СД2, отличавшихся существенными нарушениями липидного спектра сыворотки крови. У них средние значения параметров флуоресценции зонда пирен при взаимодействии с мембранами эритроцитов статистически не отличались от соответствующих показателей в группе здоровых доноров (см. табл. 2). Однако анализ полученных нами данных методом К-средних позволил выявить среди пациентов с СД2 группы с разнонаправленными изменениями текучести мембран эритроцитов. Классификация данных проводилась с учетом коэффициента эксимеризации зонда пирен при λв=340 нм и λв=285 нм, а также коэффициента полярности J<sub>370</sub>/J<sub>390</sub>. В первый кластер были объединены 36% пациентов со сниженными величинами коэффициентов J<sub>470</sub>/J<sub>370</sub> при λв=340 нм (средние значения составили 0,220±0,025 усл. ед.) и λв=285 нм (средние значения – 0,182±0,014 усл. ед.), а также уменьшенными значениями коэффициента полярности окружения зонда пирен (средние значения – 0,914±0,027 усл. ед.). Это указывает на увеличение вязкости мембран и их гидрофобности. У пациентов этого кластера было отмечено менее выраженное повышение индекса атерогенности по сравнению с больными других групп (значения составили 4,38±0,38). Особенностью данного кластера пациентов явилось высокое содержание в крови ТГ и ЛПОНП: 273,73±20,39 и 237,49±24,25 мг/дл соответственно. ЛПОНП в составе триацилтриглицеридов содержат большое количество насыщенных жирных кислот, что, вероятно, может обеспечивать дезорганизацию структуры мембран эритроцитов в связи с уплотнением липидной фазы, о чем говорит снижение коэффициента полярности окружения зонда пирен J<sub>370</sub>/J<sub>390</sub> (средние значения – 0,914±0,027 усл. ед.).

Наряду с этим была выделена группа больных СД2, у которых мембраны эритроцитов характеризовались повышенной текучестью и высокой полярностью гидрофобного слоя (средние значения J<sub>470</sub>/J<sub>370</sub> при λв=340 нм составили 0,548±0,057 усл. ед., при λв=285 нм – 0,574±0,040 усл. ед., J<sub>370</sub>/J<sub>390</sub> – 0,955±0,007 усл. ед., p<0,05). Данный кластер включал 25% больных СД2 с наибольшими значениями индекса атерогенности (8,73±1,51) и наименьшим содержанием ЛПВП (243,03±35,84 мг/дл). Вероятно, гидрофильные продукты ПОЛ, накапливаясь в мембранах в больших количествах при недостаточном содержании в плазме ЛПВП, вызывают разупорядоченность липидного бислоя и увеличение подвижности полипептидных цепей интегральных белков в мембране [20].

У пациентов следующего кластера, в который вошли 39% обследованных пациентов с СД2, средние величины коэффициента  $J_{470}/J_{370}$  составили при  $\lambda_v=340$  нм  $0,434 \pm 0,018$  усл. ед. и при  $\lambda_v=285$  нм  $- 0,348 \pm 0,016$  усл. ед. Выраженность нарушений липидного обмена у этих больных также носила промежуточный характер по сравнению с метаболическими изменениями пациентов других кластеров: содержание ЛПВП и значение индекса атерогенности составили  $299,85 \pm 34,23$  мг/дл и  $6,54 \pm 0,70$  соответственно, концентрация ТГ –  $202,51 \pm 13,26$  мг/дл, содержание ЛПОНП –  $160,09 \pm 22,79$  мг/дл.

Таким образом, отмеченные нами изменения липопротеинового спектра и разнообразие структурных нарушений мембран эритроцитов у больных СД1 и СД2 достаточно хорошо согласуются. Они свидетельствуют о том, что у больных СД1 дислипотеинемии приводят к повышению микровязкости эритроцитарных мембран. У больных СД2 аналогичные изменения имеются лишь в группе лиц с высоким содержанием ТГ и ЛПОНП. В группе лиц с высоким содержанием холестерина (ЛПНП) и низким содержанием ЛПВП в сыворотке крови эритроцитарные мембраны характеризуются низкой микровязкостью.

## Выводы

1. Изменения структуры мембран эритроцитов у больных СД1 и 2, осложняющихся дислипотеинемией, характеризуются повышением микровязкости липидной фазы, а также нарушением межмолекулярных липид-липидных и белок-липидных взаимодействий.

2. Повышение микровязкости мембран эритроцитов, нарушения липид-липидных и белок-липидных взаимодействий связаны с увеличением содержания липопротеинов низкой и очень низкой плотности, а также снижением концентрации липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом, сопровождающимся дислипотеинемиями.

3. Нарушения липопротеинового спектра и степень дезорганизации мембран эритроцитов при СД2 более значимы, чем при СД1.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации № НШ-1051.2003.4, НШ-4153.2006.7.

## Литература

1. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. – М: Берг, 1998, 200 с.
2. Потеряева О.Н., Панин Л.Е., Шевкопляс О.П., Воронова О.С., Костина Н.Е., Поляков Л.М. Липопротеины сыворотки крови при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии – 2003. – Т.49., № 4. – С. 4–8.
3. Verg s B. New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes // Diabetes & Metabolism – 2005 – Vol. 31, № 5 – P. 429–439.
4. Панин Л.Е. Роль апоВ-содержащих липопротеинов в развитии диабета напряжения у человека в условиях Арктики и Антарктиды // Вестник РАМН. – 1994. - № 7. – С. 21–26.
5. Панин Л.Е., Потеряева О.Н., Воронова О.С., Шевкопляс О.П., Поляков Л.М. Фрагмент аполипопротеина В с инсулиноподобной иммунореактивностью // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48., № 1. – С. 6–9.
6. Климов Н.А., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб: «Питер», 1999. – 199 с.
7. Тузиков Ф.В., Рагино Ю.И., Тузикова Н.А. и др. Определение фракционного и субфракционного составов липопротеинов крови методом малоуглового рентгеновского рассеяния (Сравнение с биохимическим методом) // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 84–93.
8. Tuzikov F.V., Tuzikova N.A., Galimov R.V., Panin L.E., Nevinsky G.A. General model to describe the structure and dynamic balance between different human serum lipoproteins and its practical application // Med. Sci. Monit. – 2002. – Vol. 8, №6. – P. 79–88.
9. Dodge J.T., Mitchell C., Hanahan D.J. et al. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghost of human erythrocytes // Archives Biochem Bio-phys. – 1963 – Vol.100, № 1. – P.119–130.
10. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеточек, мембран и липопротеидов. – М: Наука, 1989. – 277 с.
11. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. – М.: Наука, 1980. – 320 с.
12. Панин Л.Е. Детерминантные системы в физике, химии, биологии. Новосибирск Сибирское университетское изд. 2006, 201 с.
13. Shimomura I., Matsuda M., Hammer R.E. et al. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice // Mol. Cell. – 2000 – Vol. 6 – P. 77–86.
14. Tobe K., Suzuki R., Aoyama M., et al. Increased expression of the sterol regulatory element-binding protein-1 gene in insulin receptor substrate-2(-/-) mouse liver // J. Biol. Chem. – 2001 – Vol. 276 – P. 38337–38340.
15. Panarotto D., Remillard P., Bouffard L., Maheux P. Insulin resistance affects the regulation of lipoprotein lipase in the postprandial period and in an adipose tissue-specific manner // Eur. J. Clin. Invest. – 2002 – Vol. 32 – P. 84–92.
16. Fredrickson D.S., Lees R.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia // Circulat. – 1965. – Vol. 31, № 3. – P. 321–327.
17. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // Сахарный диабет – 2002 - № 3. – С. 8–17.
18. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. –202 с.
19. Болдырев А.А. Введение в биомембранологию. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 208 с.
20. Каган В.Е., Шведова А.А., Новиков К.Н., Козлов Ю.П. Спонтанное и индуцированное автоокисление фосфолипидов при конформационных перестройках мембран наружных сегментов палочек сетчатки лягушки. // Биофизика – 1975 – 20. – № 6. – С. 1043–1048.