

# ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И УЛЬТРАСТРУКТУРА ГЕПАТОЦИТОВ В ПОСТРЕПЕРФУЗИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОЗОНИРОВАННОГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УДК 612.014.464

Поступила 17.06.2009 г.



**Н.Н. Андреева**, д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ученый секретарь;  
**Т.И. Соловьева**, к.б.н., старший научный сотрудник ЦНИЛ НИИ ПФМ;  
**М.В. Баландина**, к.м.н., старший научный сотрудник ЦНИЛ НИИ ПФМ;  
**Е.И. Яковлева**, к.б.н., зав. отделом электронной микроскопии ЦНИЛ НИИ ПФМ

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

**Цель работы** — в эксперименте на модели ишемии/реперфузии исследовать влияние применения озонированного физиологического раствора (ОФР) на липидный обмен и ультраструктуру гепатоцитов.

Показано, что применение ОФР в раннем постреперфузионном периоде в отличие от оксигенированного физиологического раствора способствует восстановлению аэробного пути утилизации глюкозы, нормализации содержания энергетически резервных липидов, увеличению содержания фосфатидилсерина, соотношения ненасыщенных и насыщенных фосфолипидов на фоне снижения количества холестерина и, соответственно, увеличению текучести липидного бислоя мембран, что улучшает условия функционирования липидзависимых мембранных ферментов. Мембраномодулирующее действие ОФР проявляется и в снижении количества лизоформ фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, повышенные концентрации которых проявляют детергентноподобное свойство. Гепатоциты имеют более сохраненную структуру. Введение ОФР вызывает интенсификацию процессов перекисного окисления липидов и повышение активности ферментов антиоксидантной защиты. Однако увеличение соотношения «лактат/пируват» относительно исходного показателя свидетельствует о наличии гипоксических очагов, следовательно, о возможном развитии нарушений функций печени в отдаленном постишемическом периоде и, соответственно, о необходимости проведения дополнительной коррекции в течение восстановительного периода.

**Ключевые слова:** печень, ишемия/реперфузия, озон, липиды, ультраструктура.

## English

## Lipid metabolism and ultrastructure of hepatocytes in postreperfusion period at the ozonized physiologic solution use in experiment

**N.N. Andreeva**, BD, professor of a normal physiology chair, scientific secretary;  
**T.I. Soloviyova**, c.b.s., senior scientific worker of the AFM SRI CSRL;  
**M.V. Balandina**, c.m.s., senior scientific worker of the AFM SRI CSRL;  
**E.I. Yakovleva**, c.b.s., head of the AFM SRI CSRL electronic microscopy department

Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

Для информации: Андреева Наталья Николаевна, тел. раб. 8(831)439-04-52; e-mail: andreeva.nn@mail.ru

**Aim of work** is investigation of the ozonized physiologic solution (OPhS) influence on a lipid metabolism and ultrastructure of hepatocytes at a model of ischemia/reperfusion in experiment.

It is demonstrated, that a use of OPhS in the early postreperfusion period, differing from oxygenized physiologic solution, favors a reduction of a glucose utilization aerobic way, normalization of the energetically reserved lipid content, an increase of a phosphatidylserine content, a ratio of unsaturated and saturated phospholipids at the background of a cholesterol decrease and an increase of the membrane lipid bilayer fluidity, respectively, which improves the lipid-dependant membrane enzyme functioning conditions. A membrane-simulating effect of OPhS is manifested in decrease of the phosphatidylcholine and phosphatidyletanolamine lysoforms, the increased concentrations of which manifest a detergent-like property. The hepatocytes have a more conserved structure. Infusion of OPhS causes intensification of the lipid peroxidation processes and an increase of the antioxidant protection enzyme activity. However an increase of a lactate/pyruvate ratio relating to a final value testifies to the hypoxic focus presence and, consequently, to a possible development of the liver function disturbances in remote postischemic period and, correspondingly, to necessity of additional correction during a reduction period.

**Key words:** liver, ischemia/reperfusion, ozone, lipids, ultrastructure.

При прекращении кровообращения и последующем его восстановлении дисфункция митохондриально-аппарата, активация фосфолиполиза, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетение активности антиоксидантных ферментов являются ключевыми механизмами в развитии повреждения мембранных структур [1—3]. Установлено, что при ишемии/реперфузии в липидном бислое клеточных и субклеточных мембран печени повышается содержание холестерина [4], снижается общее количество фосфолипидов [2], существенно изменяется соотношение индивидуальных фосфолипидов, в основном за счет уменьшения количества ПОЛ-чувствительных фосфолипидов [2, 5, 6]. Степень нарушения липидного компонента мембран во многом определяет обратимый или необратимый характер повреждения клеток, что, несомненно, влияет на полноценное восстановление функциональной активности органа в постреперфузионном периоде [7, 8].

Среди различных способов коррекции постишемических изменений органов и тканей определенного внимания заслуживают методы окислительной терапии и, в частности, озонотерапия. Противогипоксическое действие озона обусловлено его влиянием на кислородный гомеостаз тканей и способностью активировать метаболизм клетки [9, 10]. Озон, как считают авторы [10, 11], способствует оптимизации проантиоксидантных систем организма, и реализация данного биологического эффекта осуществляется через влияние на клеточные мембраны.

**Цель исследования** — изучение влияния применения озонированного физиологического раствора на липидный спектр и ультраструктуру гепатоцитов в постреперфузионном периоде в эксперименте.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах массой 180—220 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Для наркоза использовали нембутал (25 мг/кг внутрибрюшинно) и эфир. Тотальную ишемию моделировали путем пережатия сердечно-сосудистого пучка [12]. Длительность прекращения кровообращения составила 10 мин. Оживление проводили, применяя прямой массаж сердца и искусственную вентиляцию легких. В раннем постреперфузионном периоде животным вводили дробно внутрибрюшинно в течение

30 мин в количестве 1 мл оксигенированный физиологический раствор (n=10) и озонированный физиологический раствор (n=14) с дозой озона 0,7 мкг/кг. Животным контрольной серии (n=12) внутрибрюшинно вводили 1 мл физиологического раствора. Дополнительным контролем являлась интактная серия (n=9). Печень у наркотизированных животных забирали на 40-й минуте постреперфузионного периода.

Липиды экстрагировали по J. Folch [13]. Разделение липидов на фракции осуществляли методом тонкослойной хроматографии [14]. Хроматограммы элюировали последовательно сначала в системе «хлороформ:метанол:вода:н-гептан» (65:25:4:9) до подъема уровня фронта на высоту 14 см и затем после высушивания при комнатной температуре — в системе «н-гептан:диэтиловый эфир:уксусная кислота» (95:4:1) до подъема уровня фронта на высоту 18 см. Обнаружение липидов проводили путем опрыскивания хроматограмм 10% фосфорномолибденовой кислотой в 96% этаноле с последующим нагреванием до 80—90°C. Отдельные классы липидов идентифицировали с помощью качественных реакций [15] и стандартных липидов ф. Sigma. Количественную оценку фракций фосфолипидов и нейтральных липидов проводили на сканере Scan Maker E6 ф. Microtec с использованием программы SigmaGel. Содержание отдельных классов липидов выражали в процентах от суммы площадей пиков, принятой за 100% [16]. Активность процессов ПОЛ и состояние антиоксидантной защиты клеток оценивали с помощью общепринятых методов по накоплению продуктов пероксидации: диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) [17], малонового диальдегида (МДА) [18] и активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) [19] и каталазы [20]. Концентрацию ДК, ТК и МДА выражали в единицах оптической плотности относительно количества общих липидов (ОЛ) (ед. опт. пл./мг ОЛ). Активность СОД выражали в условных единицах активности на грамм ткани в минутах (ед. акт./г ткани-мин). Активность каталазы выражали в условных единицах активности на грамм ткани в секунду (ед. акт./г ткани-с). Измерения оптической плотности проводили на спектрофотометре СФ-26. Количественное определение пирувата и лактата в тканях проводили энзиматическим методом с использованием лактатдегидрогена-

зы [21]. Содержание пирувата и лактата выражали в мкмоль/г ткани.

Для электронно-микроскопического исследования иссекали ткань правой доли печени. Ткань фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере (pH=7,4) и в 1% растворе четырехоксида осмия [22]. Материал обезжовивали в спиртах восходящей концентрации и заключали в ЭПОН-812. Ультратонкие срезы готовили на ультратоме ULTRACUT (ф. Reicher-yung), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по методу F.S. Reynolds [23] и просматривали в электронном микроскопе Morgagni 268-D.

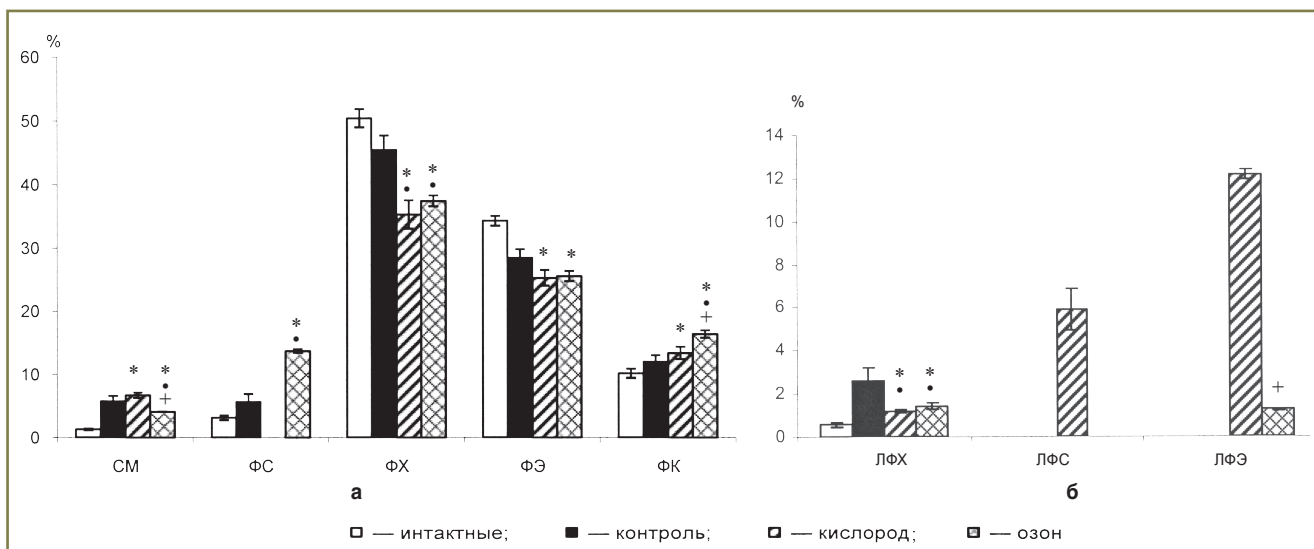
Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ BIOSTAT [24]. Статистическую значимость различий показателей средних в сериях определяли с использованием критерия t Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости, равном 5% (p=0,05).

**Результаты и обсуждение.** При применении оксигенированного физиологического раствора в раннем

постреперфузионном периоде в ткани печени наблюдалась активация фосфолиполиза, о чем свидетельствовало отсутствие фракции фосфатидилсерина (ФС), накопление лизофосфатидилсерина (ЛФС) и лизофосфатидилэтаноламина (ЛФЭ), уменьшение содержания фосфатидилхолина (ФХ) на 22% и лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в 2,2 раза (рис. 1).

Согласно данным литературы [2, 25], накопление лизофосфолипидов является суммарным результатом нескольких процессов: гидролиза фосфолипидов, гидролиза лизофосфолипидов лизофосфолипазами, рециклирования лизофосфолипидов и связывания ЛФХ альбумином и другими белками. По-видимому, снижение содержания ЛФХ в 2,2 раза в ткани печени при введении оксигенированного физиологического раствора по сравнению с контролем обусловлено активацией соответствующей лизофосфолипазы и, возможно, направлено на уменьшение отрицательного воздействия повышенных концентраций ЛФХ на мембранные структуры.

В результате применения оксигенированного фи-



**Рис. 1.** Влияние озонированного физиологического раствора на состав фосфолипидов (а) и лизофосфолипидов (б) ткани печени в раннем постреперфузионном периоде (M±m); \* — статистически значимые различия с интактной серией; • — с контролем (ранний постреперфузионный период — 40 мин); + — с серией с применением оксигенированного физиологического раствора (p=0,05). Здесь СМ — сфингомиелин, ФК — фосфатидные кислоты, ФЭ — фосфатидилэтаноламин

**Рис. 2.** Влияние озонированного физиологического раствора на соотношение (ФС+ФЭ)/(СМ+ФХ) в ткани печени (в % от исходного значения) в раннем постреперфузионном периоде; \* — статистически значимые различия с интактной серией; • — с контролем (ранний постреперфузионный период — 40 мин); + — с серией с применением оксигенированного физиологического раствора (p=0,05)



зиологического раствора соотношение (ФС+ФЭ)/(СМ+ФХ) по сравнению с контролем не изменилось и было меньше интактного значения на 29% (рис. 2), при этом содержание холестерина увеличилось на 56% (см. таблицу). Полученные результаты свидетельствовали об увеличении вязкости липидного компонента мембран гепатоцитов. Известно, что фазовое состояние мембран влияет на активность липидзависимых мембранных белков, выполняющих ферментные, метаболические, транспортные, регуляторные и рецепторные функции [2, 26].

Жирные кислоты в печени необходимы для синтеза триацилглицеридов, фосфолипидов и репарации мембранных структур [27, 28]. Введение оксигенированного физиологического раствора приводило к истощению пула свободных жирных кислот в ткани печени: содержание их уменьшилось относительно контроля в 2,2 раза. При этом количество эфиров холестерина уменьшилось на 24%. Вероятно, существенное снижение количества свободных жирных кислот обусловлено их вовлечением в процессы ПОЛ.

Отличительной особенностью изменения липидного спектра ткани печени в раннем постреперфузионном периоде при применении озонированного физиологического раствора являлось увеличение содержания ФС в 2,4 раза относительно контроля, что нивелировало падение содержания ФХ: количество ФХ уменьшилось на 18% по сравнению с контролем и на 26% относительно интактной серии (рис. 1, а). Следует отметить, что падение пула ФХ в составе липидного компонента мембран гепатоцитов снижает их резистентность к действию ПОЛ [26].

Установлено, что в процессах синтеза ФС за счет реакции обмена основания используются ФХ и ФЭ [29]. Эти данные, а также полученные нами результаты (увеличение содержания ФС на фоне уменьшения количества ФХ) позволили предположить, что применение озонированного физиологического раствора способствует активации реакций обмена между индивидуальными липидами. В то же время не исключено, что повышение количества ФС происходит и за счет подавления его деградации под действием фос-

фолипаз [2] и/или превращения в ФЭ в процессе декарбок্সилирования [27, 29, 30]. При введении озонированного физиологического раствора отсутствовала фракция ЛФС, а количество свободных жирных кислот по сравнению с контролем уменьшилось на 22% и в результате нормализовалось.

Введение озонированного физиологического раствора способствовало нормализации холестерина, эфиров холестерина и увеличению количества триацилглицеридов на 19% относительно контроля (см. таблицу).

Изменения содержания СМ, ЛФХ и ФК в ткани печени при введении озонированного физиологического раствора по сравнению с контролем были таковы: количество СМ уменьшилось на 29%, ЛФХ — на 46%, содержание ФК увеличилось на 37% (см. рис. 1). ЛФХ обладает мембраномодулирующим свойством, и уменьшение количества данной фракции имеет защитно-приспособительное значение. Согласно данным литературы [2, 25, 31], повышение содержания ЛФХ вызывает перестройки липидного бислоя, приводящие к появлению неспецифической проницаемости мембран, и оказывает детергентноподобное действие на мембраны. Однако следует заметить, что ЛФХ в опытной серии превышает исходные показатели в 2,4 раза, что свидетельствует о недостаточности защитно-компенсаторных реакций при введении озонированного физиологического раствора. Возможно, повышение пула ЛФХ в ткани печени обусловлено как гидролизом ФХ, так и недостаточной активностью лизофосфолипазы.

Уменьшение содержания СМ, очевидно, обусловлено действием сфингомиелиназы. Сведения авторов [32] о продуктах сфингомиелинового цикла как о вторичных посредниках в передаче различных внешних сигналов в клетку и об их роли в регуляции роста, дифференцировки клеток позволяют предположить, что снижение содержания СМ в постреперфузионном периоде в процессе применения озонированного физиологического раствора является защитно-компенсаторной реакцией.

В ткани печени при введении озонированного фи-

**Влияние применения озонированного физиологического раствора на содержание нейтральных липидов в ткани печени в постреперфузионном периоде, % (M±m)**

| Фракции липидов          | Интактные (n=9) | Контроль (n=12) | Кислород (n=10) | Озон (n=14)   |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Свободные жирные кислоты | 18,79±1,82      | 22,45±2,23      | 10,09±0,62*     | 17,5±1,69*    |
| Холестерин               | 30,52±1,09      | 29,03±1,58      | 45,19±1,71*     | 27,57±0,79**  |
| Триацилглицериды         | 29,88±2,17      | 28,90±2,03      | 29,76±2,34      | 34,43±0,78*** |
| Эфиры холестерина        | 20,81±2,11      | 19,62±1,77      | 14,96±0,96*     | 20,49±3,25*   |

Примечание: \* — статистически значимые различия с интактной серией; \* — с контролем (ранний постреперфузионный период — 40 мин); \* — с серией с применением оксигенированного физиологического раствора (p=0,05).

зиологического раствора наблюдалось увеличение количества ЛФЭ, фракции, отсутствующей в липидном спектре гепатоцитов контрольной серии, при этом содержание ФЭ относительно контроля не изменилось (см. рис. 1). Возможно, при применении озонированного физиологического раствора наблюдалось образование фосфолипидов *de novo*.

Особенностью модификации липидного состава ткани печени при введении озонированного физиологического раствора являлось увеличение отношения суммарного содержания легкоокисляемых фосфолипидов к суммарному содержанию трудноокисляемых фосфолипидов на 57% относительно контроля и на 28% по сравнению с исходным показателем (см. рис. 2) на фоне нормализации содержания холестерина (см. таблицу). По-видимому, применение этого раствора способствовало увеличению текучести липидного бислоя мембран гепатоцитов.

При введении озонированного физиологического раствора по сравнению с применением оксигенированного физиологического раствора увеличилось содержание триацилглицеридов, эфиров холестерина и свободных жирных кислот на 16, 36 и 73% соответственно, повысилось соотношение (ФС+ФЭ)/(СМ+ФХ) в 1,8 раза, выявлялась фракция ФС, уменьшилось количество холестерина на 39% и ЛФЭ в 9,9 раза.

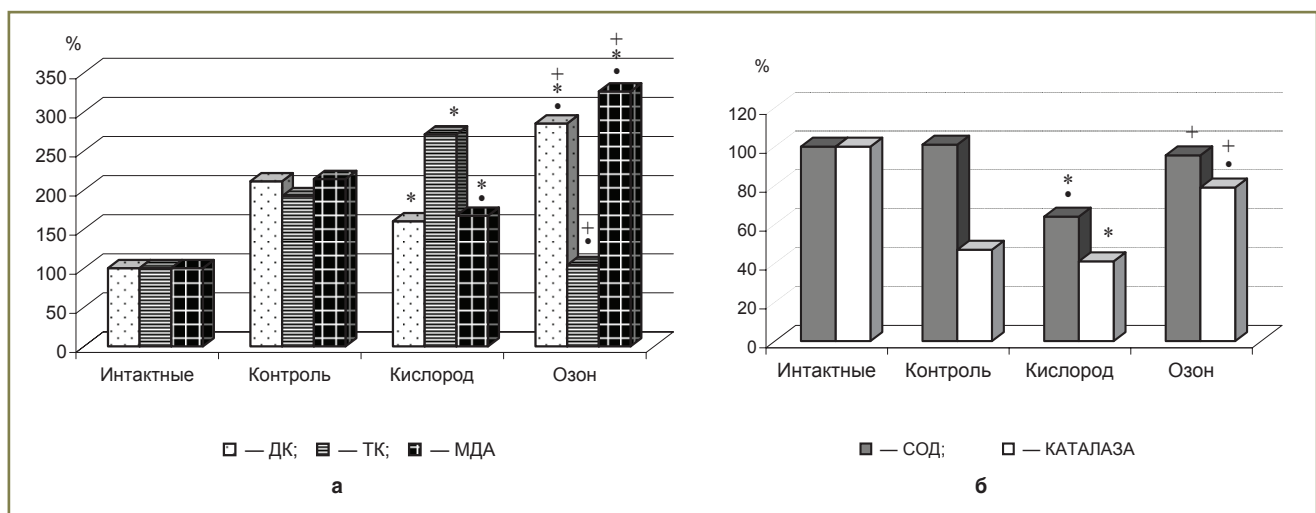
Существенным фактором скорости гидролиза мембранных фосфолипидов помимо активности фосфолипазы является доступность субстрата окисления для действия фермента. Важным процессом, регулирующим доступность фосфолипидов для гидролитического расщепления фосфолипазами, является перекисное окисление мембранных липидов. Образование гидроперекисей липидов повышает их гидрофильность, за счет чего они «выталкиваются» в гидрофильную область клеточной мембраны, что облегчает контакт молекулы фосфолипидов с фосфолипазой [33].

При введении оксигенированного физиологического раствора по сравнению с интактной серией наблюдалась активация процессов ПОЛ на фоне истощения эндогенного звена антиоксидантной защиты: содержание ДК, ТК и МДА повысилось на 60%, в 2,7 раза и на 67% соответственно; активность СОД и каталазы снизилась на 36% и в 2,4 раза соответственно. По сравнению с контролем содержание МДА уменьшилось на 22%, активность СОД снизилась на 37% (рис. 3).

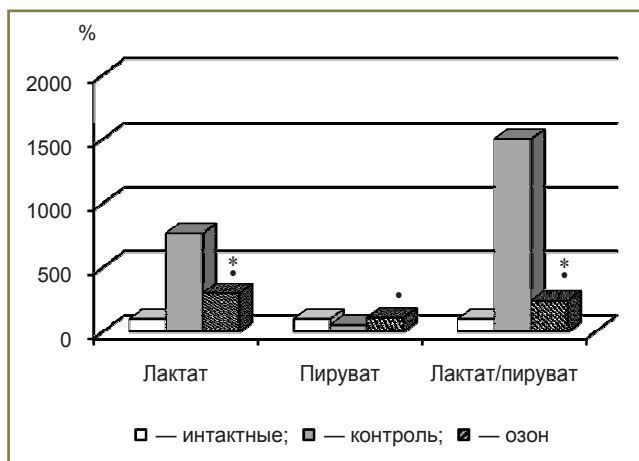
При введении озонированного физиологического раствора количество ДК и МДА относительно контроля увеличилось на 35 и 52% соответственно, концентрация ТК уменьшилась на 46%, активность СОД не изменилась, а активность каталазы повысилась на 68% (см. рис. 3). Известно, что вторичные продукты ПОЛ — ТК и МДА — образуются при окислительной деструкции гидроперекисей фосфолипидов [2, 34].

По сравнению с оксигенированным физиологическим раствором при использовании озонированного физиологического раствора активность СОД повысилась на 49%, каталазы — в 2 раза, содержание ДК и МДА увеличилось на 77% и в 2 раза соответственно, при этом количество ТК уменьшилось на 62%.

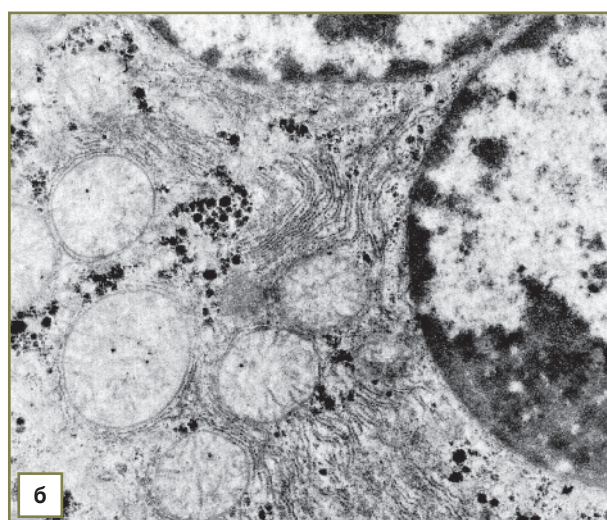
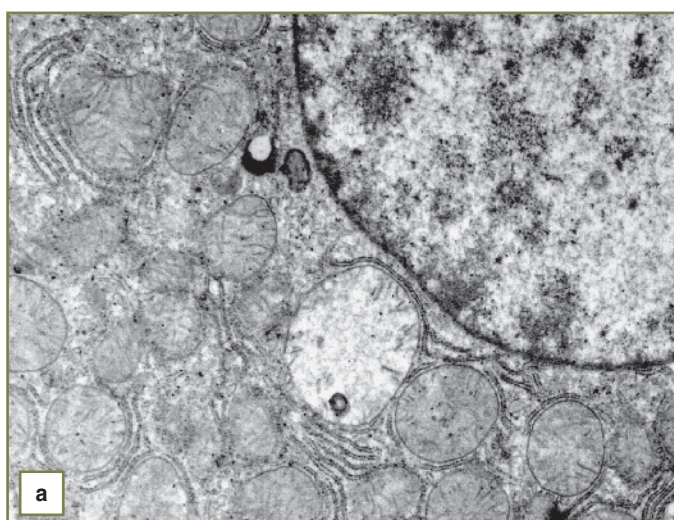
Полученные данные содержания субстратов углеводного обмена свидетельствуют о высокой активности лактатдегидрогеназы и усилении аэробного метаболизма глюкозы печени в раннем постреперфузионном периоде при введении озонированного физиологического раствора по сравнению с контролем. Содержание пирувата повысилось в 2 раза, количество лактата уменьшилось в 2,65 раза (рис. 4). В результате соотношение «лактат/пируват» снизилось относительно контрольных значений в 6 раз. Следовательно, применение данного раствора способствовало активации процессов аэробной утилизации глюкозы и препятствовало развитию лактатацидоза в



**Рис. 3.** Влияние озонированного физиологического раствора на содержание продуктов ПОЛ (а) и активность антиоксидантных ферментов (б) (в % от исходного значения) в ткани печени в раннем постреперфузионном периоде; \* — статистически значимые различия с интактной серией; • — с контролем; + — с серией с применением оксигенированного физиологического раствора (p=0,05)



**Рис. 4.** Влияние озонированного физиологического раствора на содержание субстратов углеводного обмена (в % от исходного значения) в ткани печени в раннем постреперфузионном периоде; \* — статистически значимые различия с интактной серией; • — с контролем ( $p=0,05$ )



**Рис. 5.** Ультраструктура ткани печени в раннем постреперфузионном периоде: а — при применении оксигенированного физиологического раствора: набухание Мх, деструкция крист и наличие миелоподобных мембран в Мх, фрагментация гранулярной ЭПС, отсутствие гранул гликогена (ув. 7000); б — при введении озонированного физиологического раствора: в двухъядерном гепатоците — набухание Мх, выраженная гранулярная ЭПС, зерна гликогена (ув. 7000)

раннем постреперфузионном периоде в ткани печени по сравнению с контролем. Тем не менее следует заметить, что уровень лактата в опытной серии превышал исходные значения в 3 раза при нормализации содержания пирувата, соотношение «лактат/пируват» увеличилось в 2,4 раза.

При электронно-микроскопическом исследовании ткани печени в гепатоцитах при введении оксигенированного физиологического раствора наблюдали набухшие ядра с неравномерным распределением хроматина (рис. 5, а). Отмечали набухание митохондрий (Мх) с просветлением матрикса, деструкцию крист и нарушение целостности наружной мембраны. Встречались Мх с миелоподобными структурами. Наблюдали фрагментацию гранулярной эндоплазматической сети (ЭПС), цитогранулы практически отсутствовали. Встречались вторичные лизосомы. Выявленные изменения ультраструктуры гепатоцитов свидетельствовали о деструктивных процессах.

При введении озонированного физиологическо-

го раствора в двухъядерных гепатоцитах наблюдали ядра с маргинальным расположением хроматина и просветлением кариоплазмы (рис. 5, б). Гранулярная ЭПС была хорошо выражена. Встречались Мх с сохраненной ультраструктурой и набухшие Мх с нечетко выраженной наружной мембраной. Выявлялись гранулы гликогена.

**Заключение.** Применение озонированного физиологического раствора в раннем постреперфузионном периоде в эксперименте в отличие от оксигенированного физиологического раствора способствует восстановлению аэробного пути утилизации глюкозы; нормализации пула энергетически резервных липидов; повышению содержания фосфатидилсерина, соотношения (ФС+ФЭ)/(СМ+ФХ) на фоне снижения количества холестерина и, соответственно, увеличению текучести липидного бислоя мембран, что обеспечивает доступность активных центров липидзависимых мембранных ферментов для субстратов. Мембраномодулирующее действие озонированного физиоло-

гического раствора проявляется также в снижении количества лизоформ фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, повышенные концентрации которых проявляют детергентноподобное свойство. Гепатоциты имеют более сохраненную структуру, что выражается прежде всего в сохранении структуры митохондрий. Введение озонированного физиологического раствора по сравнению с контролем и оксигенированным физиологическим раствором вызывает интенсификацию процессов ПОЛ в ткани печени, при этом наблюдается повышение активности ферментов антиоксидантной защиты, что отражает сохранность эндогенного антиоксидантного фонда гепатоцитов. Однако повышение соотношения «лактат/пируват» относительно исходного показателя свидетельствует о наличии гипоксических очагов, следовательно, о возможном развитии нарушений функций печени в отдаленном постшемическом периоде и, соответственно, о необходимости проведения дополнительной коррекции в течение восстановительного периода.

### Литература

1. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. Патол физиология и эксперим терапия 2004; 2: 2—11.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М: Медицина; 1989; 368 с.
3. Лескова Г.Ф. Роль нарушений липидного обмена в патогенезе геморрагического шока и пути их коррекции. Успехи сов биологии 2001; 121(1): 79—90.
4. Hula N.M., Hordid T.M., Marhitych V.M. Effect of N-palmitoylethanolamine on phospholipids and fatty acid level in ischemic rat liver and reperfusion. Urk Biokhim Th 2001; 73(4): 33—38.
5. Местиашвили М.З. Морфофункциональные изменения в гепатоцитах при 15, 20 и 40-минутной ишемии печени. Georgian Medical News 2002; 87(6): 80—82.
6. Suzuki M., Takeuchi H., Kakita T. The involvement of the intracellular superoxide production system in hepatic ischemia-reperfusion injury. In vivo and in vitro experiments using transgenic mice manifesting excessive CuZn-COD activity. Free Radic Biol Med 2000; 29(8): 756—763.
7. Ytrehus K., Hegstad A. Lipid peroxidation and membrane damage of heart. Acta physiol Scand Suppl 1991; 142(5): 81—91.
8. Grynberg A. Role of membrane lipids in myocardial cytoprotection. Arch Mal Coeur Vaiss 2000; 93(2): 175—182.
9. Бояринов Г.А., Соколов В.В. Озонированное искусственное кровообращение (экспериментальное обоснование и результаты клинического применения). Н. Новгород: Покровка; 1999; 318 с.
10. Контрщикова К.Н. Озонотерапия: биологические механизмы эффективности. Эксперим и клин дерматокосметология 2004; 3: 23—30.
11. Контрщикова К.Н., Перетягин С.П. Закономерность формирования адапционно-приспособительных механизмов гомеостаза при системном воздействии низкими дозами озона. Нижегородский мед журнал. Приложение. Озонотерапия 2005; с. 17—18.
12. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Телль Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. Патол физиология и эксперим терапия 1994; 5: 44—48.
13. Folch J., Less M., Stanley G. A simple method for the isolated and purification of total lipids from animal tissue Biol Chem 1957; 226(2): 497—509.
14. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. М: Мир; 1980; 621 с.
15. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. М: Мир; 1975; 322 с.
16. Пецев Н., Коцев Н. Справочник по газовой хроматографии. М: Мир; 1987.
17. Ланкин В.З., Герасимова Е.Н., Касаткин Л.Б. Перекиси липидов и атеросклероз. Ферментативная детоксикация перекисей липидов в крови больных ишемической болезнью сердца, обусловленной атеросклерозом коронарных артерий. Кардиология 1979; 6: 71—75.
18. Smith J.B., Jngerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indication of prostaglandin production by human platelets. J Lab Clin Med 1976; 88(1): 167—172.
19. Nishicimi M., Roo A., Xagi K. The occurrence of anion in reaction of reduced phenaxinemetasulfate and molecular oxygen. Biochem Biophys Res Commun 1972; 146(2): 849—854.
20. Aebi H. Methoden der erymatiechen analyses. Biochemistry 1970; 2: 636—647.
21. Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии. М: Наука; 1965; 541 с.
22. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. Пер. с англ. М: Мир; 1975; 324 с.
23. Reynolds F.S. The use of lead citrate at high pH fs an electronopaque stain electron microscopy. J Cell Biology 1963; 17: 208—212.
24. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика; 1999; 459 с.
25. Фролова Е.В. Роль липидов в развитии клеточного повреждения при тепловой ишемии и гипотермической консервации органов. В кн.: Проблема низкотемпературной консервации органов. М: ВИНТИ; 1987; с. 5—53.
26. Бурлакова Е.Б. Роль липидов в процессе передачи информации в клетке. В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. Науч. ред. С.Е. Северин. М: Наука; 1981; с. 23—24.
27. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: Питер; 1999; 505 с.
28. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. Пер. с нем. Науч. ред. Т.Н. Решетова. М: Мир; 2000; 469 с.
29. Vance J.E., Vance D.E. Phospholipid biosynthesis in mammalian cell. Biochem. Cell Biol 2004; 82(1): 113—128.
30. Бабенко Н.А., Семенова Я.А. Влияние диеты, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами рыбьего жира, на обмен фосфолипидов и когнитивные функции старых крыс. Рос физиол журнал им. И.М. Сеченова 2008; 94(12): 1400—1406.

31. Проказова Н.В., Звездина А.А. Влияние лизофосфатидилхолина на передачу трансмембранного сигнала внутрь клетки. Биохимия 1998; 63(1): 38—46.
32. Дятловицкая Э.В., Безуглов В.В. Липиды как биоэффекторы. Биохимия 1998; 63(1): 3—5.
33. Тимушева Ю.Т. Роль структуры мембран в активации мембранных фосфолипаз. 1. Активация мембранных фосфолипаз продуктами перекисного окисления липидов. Биол мембраны 1998; 15(1): 36—42.
34. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Осис Ю.Г. Моделирование каскада ферментативных реакций в липосомах, включающих свободнорадикальное окисление, восстановление и гидролиз полиеновых ацилов фосфолипидов для исследования влияния этих процессов на структурно-динамические параметры мембраны. Биохимия 2002; 67(5): 679—689.