© Коллектив авторов, 1998
УДК 616-002.151-02:612.015.3

Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов

О РОЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

G.Kh.Mirsaeva, R.M.Fazlyeva, F.Kh.Kamilov

ON THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION IN PATHOGENESIS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH THE RENAL SYNDROME

Кафедры внутренних болезней № 3, биохимии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Башкортостан, Россия

РЕФЕРАТ

Целью исследования явилось комплексное изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояния антиоксидантной системы (АОС) и выяснение возможного значения их в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС).

Анализ полученных результатов свидетельствует о глубоких нарушениях в системе ПОЛ, что документируется достоверным увеличением его продуктов, образующихся на разных стадиях перекисного каскада гидроперекисей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов, малонового диальдегида ($p<0,001$). Интенсивность процессов ПОЛ зависит от тяжести течения ГЛПС. Наибольшая степень накопления продуктов ПОЛ выявлена у больных с тяжелой формой ГЛПС. Важно отметить, что увеличение интенсивности ПОЛ у больных с ГЛПС сопровождается существенным угнетением общей антиокислительной активности крови и каталазы ($p<0,001$). Снижение данных показателей свидетельствует о глубоком срыве прооксидантной—антиоксидантной систем в разные периоды заболевания.

Таким образом, у больных с ГЛПС происходят достоверные изменения концентрации как промежуточных, так и конечных продуктов пероксидации. Повышение активности ПОЛ в организме больных с ГЛПС, вполне вероятно, является одним из патогенетических звеньев развития заболевания и требует корригирующей терапии.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

ABSTRACT

The aim of the investigation was to study the intensity of lipid peroxidation (LP) processes and the state of the antioxidant system, to find out the possible role of these processes in pathogenesis of hemorrhagic fever with the renal syndrome (HFRS). An analysis of the data obtained shows deep damages in the LP system which is confirmed by a reliable enhancement of LP products formed at different stages of the LP peroxide cascade of hydroperoxide formation, dien conjugates, triens and ketodiens, malon dialdehyde ($p<0.001$). The intensity of LP processes depends on the degree of the disease severity, i. e. HFRS. The greatest amount of LP products was found in patients having severe forms of HFRS. It should be noted that intensification of LP is accompanied by a significant suppression of general antioxidant blood activity and catalase ($p<0.001$). Reduction of these indices is the evidence of a severe damage of the prooxidant-antioxidant system at different stages of the disease.

Thus, in HFRS patients there occur reliable changes in the concentration of intermediate and final products of peroxidation.

Increased LP activity in organism of a HFRS patient is probably one of the pathogenetic stages in the development of the disease and requires correction therapy.

Key words: Hemorrhagic fever with the renal syndrome, lipid peroxidation, antioxidant defence.

ВВЕДЕНИЕ

Республика Башкортостан относится к особо неблагоприятным регионам в отношении геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Заболеваемость до сих пор не имеет тенденции к снижению. Общее число переболевших лиц трудоспособного возраста за последние годы превысило несколько десятков тысяч, составив более 60% регистрируемой в России заболеваемости ГЛПС.

Часто клиническая картина ГЛПС протекает в стертых, атипичных формах, а манифестно

протекающие заболевания нередко не подтверждаются серологически. Этиотропная терапия ГЛПС находится на стадии разработки, практически нет специфической профилактики. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения заболевания и разработки методов патогенетически обоснованной терапии.

В патогенезе вирусных заболеваний существенное значение придается процессам дестабилизации клеточных мембран. Среди механизмов повреждения мембран важное значение имеют усиления процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Образующиеся продукты пероксидации оказывают повреждающее действие на структурную и функциональную полноценность биологических мембран.

Проявлению повреждающего действия перекисных соединений препятствует сложная система, которая предупреждает образование перекисей и обеспечивает их разрушение [4]. Антиоксидантная система включает как ферментативный, так и неферментативные механизмы защиты клеток и субклеточных структур. Одним из основных энзимов ферментативной защиты является каталаза.

Однако вопросы нарушения ПОЛ при ГЛПС ограничиваются единичными сообщениями, касающимися определения малонового диальдегида и ацилгидроперекисей [11, 12].

Исследования процессов ПОЛ при ГЛПС представляют особый интерес, поскольку существует двусторонняя взаимосвязь между ПОЛ и гемостазом [23].

Как показывают проведённые нами исследования, развитие и течение ГЛПС протекают с резкими нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза [17—19, 30].

При гиперкоагулемиях различного генеза происходит активация свободно-радикальных процессов и снижается антиоксидантная активность [8, 25].

Целью нашего исследования явилось комплексное изучение интенсивности процессов перекисного окисления липидов, состояния антиоксидантной системы (АОС) и выяснения возможного значения их в патогенезе ГЛПС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Показатели ПОЛ и АОС определены в динамике заболевания у 96 больных с ГЛПС — 75 мужчин и 21 женщина, в возрасте от 15 до 50 лет. Тяжелая форма болезни была у 36 пациентов, среднетяжелая — у 45, легкая — у 15.

Для исследования подбирали лиц с четкой клинической картиной, наличием в анамнезе эпидемиологических факторов и с подтверждением ГЛПС лабораторными методами исследования, включающими и метод флюоресцирующих антител. Диагноз считался достоверным при четырех и более кратном возрастании титра антител во втором образце сыворотки.

В плазме крови больных проводили определение концентрации гидроперекисей, диеновых конъюгатов, кетодиенов в крови в гептан-изопропанольном экстракте по методу И.А.Волчегорского [5], содержания малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу И.Д.Стальной, Т.Г.Гаришвили [22]; активность каталазы по методу М.А.Королюк, Л.И.Ивановой [14]; общей антиокислительной активности (АОА) по методу Е.Б.Спектор, А.А.Ананенко [21].

Забор крови проводили утром натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи. В работе применяли реактивы отечественного производства.

Статистическую значимость полученных результатов оценивали методами вариационной статистики, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ГЛПС приводит к существенным сдвигам ПОЛ, что подтверждается достоверным увеличением его продуктов на всех стадиях перекисного каскада — концентрация гидроперекисей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов статистически достоверно выше на всем протяжении заболевания в 1,3—2,1 раза (табл. 1, 2). Наиболее высокое содержание первичных продуктов пероксидации отмечалось в периоде восстановленного диуреза у больных с тяжелой формой ГЛПС (см. табл. 2). Об интенсификации процессов ПОЛ свидетельствовала также и высокая концентрация кетодиенов и сопряженных триенов в олигоанурическом периоде ($0,19\pm0,03$ Ед/мл, $p<0,001$), которая сохранялась и в последующие периоды заболевания ($p<0,001$), вплоть до конца стационарного лечения. Это является доказательством значительных изменений липидного состава мембран клеток и интенсивности метаболизма липопротеидов плазмы крови.

Концентрация одного из конечных продуктов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) также оказалась повышенной на всем протяжении заболевания в 1,4—2,2 раза, причем к концу лечения нормализации данного показателя не обнаружено.

Одновременно на фоне сниженной АОА крови выявлено угнетение одного из основных ферментов антиокислительной системы — каталазы: у пациентов с тяжелой формой ГЛПС в олигоанурическом периоде активность ее составила

Таблица 1

Изменения параметров ПОЛ у больных со среднетяжелой формой ГЛПС ($\bar{X}$±m)

Показатели	Фазы липидного экстракта	Здоровые	Периоды заболевания		
			олигоанурический	полиурический	восстановленного диуреза
Диеновые коньюгаты, Ед/мл	Гептан Изопропанол	0,84±0,03 0,68±0,01	0,94±0,05* 0,83±0,02*	0,98±0,01* 0,77±0,01*	0,95±0,02 0,71±0,005*
Гидроперекиси, Ед/мл	Гептан Изопропанол	1,44±0,321 4,99±0,252	2,248±0,072* 5,24±0,192*	2,282±0,088* 5,11 ±0,048	2,368±0,064* 5,576 ±0,01*
Кетодиены и сопряжённые триены, Ед/мл	Гептан Изопропанол	0,12±0,02 0,31±0,02	0,16 ±0,03 0,33±0,03	0,24 ±0,03* 0,32±0,02	0,22 ±0,01* 0,31±0,009
МДА, мкмоль/(мг·мл)	–	0,44±0,042	0,52±0,034*	0,82±0,039*	0,61±0,051*
Каталаза, мкмоль/(мл·мин)	–	2,05±0,154	1,35±0,15*	1,47±0,18*	1,84±0,24
Общая антиокислительная активность, %	–	42,1±1,2	34,1±0,45*	35,2±2,2*	38,2±1,3*

* Различия достоверны по сравнению со здоровыми (p<0,001).

Таблица 2

Изменения параметров ПОЛ у больных с тяжелой формой ГЛПС ($\bar{X}$±m)

Показатели	Фазы липидного экстракта	Периоды заболевания		
		олигоанурический	полиурический	восстановленного диуреза
Диеновые коньюгаты, Ед/мл	Гептан Изопропанол	1,04±0,01* 0,78±0,02*	1,07±0,01* 0,79±0,018*	1,11±0,02* 0,80±0,01*
Гидроперекиси, Ед/мл	Гептан Изопропанол	3,12±0,072* 5,95±0,132*	3,23±0,035* 6,34±0,112*	3,28±0,054* 6,94±0,108*
Кетодиены и сопряжённые триены, Ед/мл	Гептан Изопропанол	0,19±0,03* 0,34±0,01	0,23±0,02* 0,34±0,021*	0,25±0,01* 0,36±0,02*
МДА, мкмоль/(мг·мл)	–	0,60±0,058*	0,72±0,069*	0,61±0,058*
Каталаза, мкмоль/(мл·мин)	–	1,01±0,134*	0,83±0,093*	1,04±0,089*
Общая антиокислительная активность, %	–	35,4±1,2*	32,7±2,4*	33,3±1,7*

* Различия достоверны по сравнению со здоровыми (p< 0,001).

1,01±0,134 мкмоль/(мл·мин) (у здоровых — 2,05±0,154), в полиурическом — 0,83±0,093 (p<0,001), а в периоде восстановленного диуреза оставалась на 1,01 мкмоль/(мл·мин) ниже, чем у здоровых (p<0,001). У больных же со среднетяжелым течением ГЛПС тенденция к активации каталазы (см. табл. 1) отмечается в полиурическом периоде с нормализацией к моменту выписки из стационара (p>0,05).

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о глубоких нарушениях в системе ПОЛ, что документируется достоверным увеличением его продуктов, образующихся на разных стадиях перекисного каскада — гидроперекисей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов, малонового диальдегида. Интенсивность изменений процессов ПОЛ зависит от тяжести течения ГЛПС. Наибольшая степень накопления продуктов ПОЛ выявлена у больных с тяжелой формой ГЛПС. Важно отметить, что увеличение интенсивности ПОЛ у больных с ГЛПС сопровождается существенным снижением общей антиокислительной активности крови. Снижение данного показателя свидетельствует о глубоком срыве прооксидантной — антиоксидантной систем в разные периоды течения заболевания. Снижение антиоксидантной защиты касается как неферментативной, так и ферментативной систем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты позволяют предположить, что интенсификация процессов ПОЛ имеет важное значение в генезе ряда нарушений, развивающихся у больных с ГЛПС, например, развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, повышения проницаемости сосудов, гипоксемии и гипоксии тканей, вазоконстрикции и других.

Предыдущие наши исследования показали, что в патогенезе ГЛПС ведущее место занимают нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, приводящие к развитию различных осложнений, в частности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, кро-

вотечений, острой почечной недостаточности [17—19, 30]. Экспериментальные и клинические наблюдения показывают наличие определенного параллелизма между усилением процессов ПОЛ и развитием синдрома ДВС [20, 23] А.Ш.Бышевский и соавт. [23] в ходе клинико-лабораторных наблюдений за больными сахарным диабетом пришли к заключению, что повышение интенсивности ПОЛ привело к развитию ДВС-синдрома. Факторы, активирующие ПОЛ в плазме и форменных элементах крови, повышают высвобождение перекисных соединений, которые концентрационно зависимо активируют тромбоциты и увеличивают их вклад в тромбообразование [16]. Зависимость между ПОЛ и активностью тромбоцитов обеспечивается системой синтеза простагландинов, модулирующих их функциональное состояние [33]. Усиление ПОЛ оказывает существенное влияние на функциональное состояние эндотелиоцитов сосудистой стенки [27]. Из результатов наших исследований видно, что наиболее резко выраженная интенсификация ПОЛ отмечается у больных с тяжелой формой ГЛПС, у которых ДВС крови имеет важное значение в развитии органных поражений [24]. Следовательно, терапия, направленная на снижение интенсивности ПОЛ у больных с ГЛПС, может способствовать уменьшению внутрисосудистого свертывания крови у них. О такой возможности сообщают авторы, которым удавалось предупредить развитие ДВС-синдрома у больных инсулинзависимым сахарным диабетом, включая в комплексную терапию препарат с антиоксидантным действием [23], а также экспериментальные исследования [3, 34].

Активации процессов ПОЛ способствуют развитие гипоксемии и гипоксии тканей, органов при ГЛПС, установленные различными авторами [6, 13]. Повышение количества и первичных, и вторичных, и конечных продуктов ПОЛ в почках установлено при их полной экспериментальной ишемии [31], в сердце млекопитающих, подвергнутых ишемии и реперфузии [2].

В качестве вероятных источников активированных кислородных молекул при гипоксемии, гипоксии и полной ишемии тканей обсуждаются полиморфно-ядерные лейкоциты, ксантиноксидазная система, митохондриальное дыхание, усиленный катаболизм АТФ и аутокисление катехоламинов [9]. Характерным признаком гипоксии и ишемии тканей является прогрессирующее накопление гипоксантина, ксантина — субстратов ксантиноксидазы [28]. Более того, есть данные, свидетельствующие о том, что ишемия сопровождается связыванием циркулирующей ксантиноксидазы [32] с гликокаликсом эндотелиоцитов, в норме выстланным экстрацеллюлярной супероксиддисмутазой, содержание которой при гипоксии существенно снижается [26].

Кроме того, установлена отчетливая связь между накоплением продуктов ПОЛ, уменьшением содержания SH-групп и гипоальбуминемией [2], которые также имеют место у больных с ГЛПС [1].

Продукты ПОЛ обладают выраженными вазоактивными свойствами [2]. Наиболее доступным объектом воздействия для циркулирующих продуктов ПОЛ, помимо форменных элементов крови, являются клеточные мембраны сосудистого эндотелия, ранние повреждения которых вирусом ГЛПС (отек, десквамация, некроз) неизбежно ведут к дисфункции сосуда с выраженными нарушениями процессов микроциркуляции [29, 35]. Следовательно, можно полагать, что выявляемые у больных с ГЛПС изменения в различных сосудистых зонах усиливаются под воздействием продуктов ПОЛ, что, в свою очередь, вызывает нарастание гипоксии. Таким образом, развивается порочный круг, который имеет важное значение в развитии глубоких метаболических, функциональных и морфологических нарушений жизненно важных органов, в том числе и почек.

Согласно современным представлениям, усиление процессов ПОЛ существенно повышает проницаемость сосудов. Повышение сосудистой проницаемости у больных с ГЛПС является одним из начальных и постоянных проявлений, оказывающее выраженное влияние на тяжесть заболевания [13]. Можно предположить, что активация ПОЛ оказывает существенное влияние на повышение проницаемости сосудов при ГЛПС.

Таким образом, на основании результатов наших исследований и данных литературы, можно заключить, что активация процессов пероксидации имеет важное значение в патогенезе ГЛПС, что необходимо учитывать в комплексной терапии больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с ГЛПС развивается существенное усиление процессов перекисного окисления липидов. Это подтверждается значительным повышением уровня его продуктов, образующихся на разных стадиях перекисного каскада — гидроперекисей, диеновых коньюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов, малонового диальдегида.

2. При ГЛПС выявляется резкое падение активности антиоксидантной защиты (общей антиокислительной активности и фермента — каталазы) на фоне накопления в плазме крови первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ.

3. Степень усиления процессов ПОЛ и депрессия антиоксидантной защиты у больных с ГЛПС зависит от тяжести течения заболевания.

Усиление процессов пероксидации липидов у больных с ГЛПС имеет важное значение в патогенезе ГЛПС, в частности, в развитии внутрисосудистого свертывания крови, повышении сосудистой проницаемости, гипоксии и ишемии почек и других тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурашитов Р.Ф., Ахметов В.М., Муфтахова А.М., Хисамутдинов Р.А. Значение определения сульфгидрильных (SH) групп белка и белковых фракций в сыворотке крови у больных ГЛПС // Клинические аспекты инфекционной патологии: Сб. науч. трудов.—Нальчик, 1978.—С. 62—64.

2. Биленко М.В. Ишемические реперфузионные повреждения органов.—М.: Медицина, 1989.—С. 150—241.

3. Бышевский А.Ш., Кожевников В.Н. Витамины и здоровье женщины. — Красноярск, 1991.—191 с.

4. Воскресенский О.Н., Жужаев И.А., Бобырев В.Н., Безуглый Ю.В. Антиоксидантная система, онтогенез и старение // Вопр. мед. химии.—1982.—№1.—С. 14—24.

5. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии.—1989.—№1.—С. 127—131.

6. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на Дальнем Востоке СССР / А.И.Зеленский, Г.С.Ковальский, А.А.Константинов и др.—Хабаровск, 1979.

7. Давидович И.М., Федорченко Ю.Л. Сосудистая проницаемость и эритроцитарный гемостаз у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клин.мед.—1998.—Т. 66, №11.—С.102—104.

8. Едельцова С.Н. Гемокоагуляционные сдвиги и активность радикальных процессов в плазме и эритроцитах при экстремальных воздействиях в эксперименте: Автореф. дис. канд. мед. наук.—Челябинск, 1990.—21 с.

9. Зенков Н.К., Менщикова Е.Б., Шергин С.М. Окислительный стресс. Диагностика, терапия, профилактика.—Новосибирск, 1993.—181 с.

10. Ковальский Г.С., Сидельников Ю.Н. Об аллергии при ГЛПС // Клин. мед.—1981.—№8.—С. 96—99.

11. Ковальский Ю.Г. Основные показатели обмена липидов и их перекисного окисления у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Дис. канд. мед. наук.—Л., 1988.

12. Ковальский Ю.Г. Липиды крови и показатели перекисного окисления липидов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1988.—№ 6.—С. 82—85.

13. Константинов А.А., Поступаев В.В. Избранные лекции по патобиохимии.—Владивосток, 1989.—С. 136—153.

14. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова К.М., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.—1988.—№ 1.—С. 16—19.

15. Ланкин В.З. Атеросклероз как пример свободнорадикальной патологии: механизмы нарушения ферментативной регуляции процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов в биомембранах при атерогенезе.—Тюмень: Биоксидант, 1997.—С. 51—53.

16. Мазуров А.В., Васильев С.А. Структура и функция мембранных гликопротеинов тромбоцитов // Гематол. и трансфузиол.—1994.—№ 1.—С. 29—34.

17. Мирсаева Г.Х. Коррекция внутрисосудистого свертывания крови в комплексном лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Уфа, 1992.—20 с.

18. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х. Применение трентала для коррекции ДВС при ГЛПС // Казанск. мед. журн.—1992.—Т. 73, № 3.—С. 187—193.

19. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Хусаинова Ф.С. Внутрисосудистое свертывание крови у больных ГЛПС // Здравоохр. Башкортостана.—1993.—№ 1.—С. 33—35.

20. Соловьев В.Г. Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки в регуляции тромбинемии при активации перекисного окисления липидов: Дис. д-ра мед. наук.—Тюмень, 1997.—229 с.

21. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.И. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора // Лаб. дело.—1984.—№1.—С. 26—28.

22. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии.—М.: Медицина, 1977.—С.66—68.

23. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение) / А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, И.А.Дементьева и др.—Тюмень, 1996.—249 с.

24. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан.—Уфа, 1995.—243 с.

25. Федорченко Ю.Л. Нарушение проницаемости сосудов и влияние на неё дицинона при ГЛПС: Автореф. дис. канд. мед. наук.—Владивосток, 1990.—26 с.

26. Adacht J., Fukushima J., Usamt J., Hirano K. Binding of human xanthineoxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial — cell surface // Biochem J.—1993.—Vol. 129., Part. 2.—P. 523—527.

27. Buchanan M.R., Butt R.W., Magas Z. et al. Endothelial cells produce lipoxygenase derived chemo-repellent which influences platelet // Thromb. Haemost.—1985.—Vol. 53, № 3.—P. 306—311.

28. Das D.K., Engelman R.M. Mechanism of free radical generation during reperfusion of ischemic myocardium / Oxygen Radicals: Systemic Events and Disease Processes.—Basel: Karger, 1990.—P. 97—128.

29. Ehrhart T.C., Hofman W.F. Mechanisms of disease in hantavirus infection: Pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome // J. Appl. Physiol.—1981.—Vol. 50, № 6.—P. 115—120.

30. Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.Kh., Amirova G.F. Hemorrhagic fever with renal syndrome. The mechanism of intravascular coagulation and fibrinolysis // 3rd International Conference on HFRS and Hantaviruses, May 31—June 3, 1995, Helsinki, Finland.—P. 72

31. Green C.J., Healing G., Simpkin S. et al. Oxygen radical production during ischemia-reperfusion in the isolated perfused rat liver as monitored by luminol enhanced chemiluminescence // Comp. Biochem. Physiol. /B/.—1986.—Vol. 83.—P. 603—606.

32. Jokoyama J., Beckman J.S., Beckman T.K., et al. Circulating xanthine oxidase: Potential mediator ischemic injury // Amer. J. Physiol.—1990.—Vol. 268. P. 564—570

33. Juan J., Schoenwaelder S.M., Salem H.A. Jackson S.P. The bioactive phospholipid, lysophosphatidylcholine, induces cellular effects via G — protein — dependent activation of adenylic cyclase // J. Biol. Chem.—1996.—Vol. 271 (43).—P. 27090—27098.

34. Schoene N., Hunter R., Froeb H. et al. The analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant // Nutr. Res.—1986.—Vol. 6, № 1.—P. 75.

35. Seeger W. Wolf H., Stahler G. et al. Quantitative changes in platelet count and levels of thromboxane B2 and 6-keto-$PGF_{2\alpha}$ in patients with epidemic hemorrhagic fever // Prostaglandins.—1982.—Vol 23, № 2.—P. 175—184.

Поступила в редакцию 28.09.98 г.