

**С. Н. Бобкова,
Г. С. Бобков,
М. В. Зверева**

Влияние оксиэтиламмония метилфеноксиацетата на активность кислой липазы при нарушениях липидного обмена

Аннотация. Актуальность данного исследования обусловлена высокой смертностью среди лиц трудоспособного возраста от сердечно-сосудистых заболеваний. Применение диагностических маркеров и адаптогенов может быть эффективным на ранних стадиях развития коронарного атеросклероза. Целью исследования была оценка влияния атеросклеротического процесса и адаптогена оксиэтиламмония метилфеноксиацетата на активность кислой липазы в моноцитах и тромбоцитах при дислипидемиях. В статье рассматривается влияние адаптогена на активность лизосомального фермента кислой липазы в клетках крови (моноцитах и тромбоцитах) и уровень липидов сыворотки крови при дислипидемиях. Активность фермента определялась *спектрофотометрическим методом*; липиды сыворотки крови — энзиматическим колориметрическим методом. В исследовании принимали участие 77 мужчин в возрасте $37 \pm 4,6$ лет с нарушениями липидного обмена (дислипидемиями). Все участники исследования были обследованы на выявление факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Более чем у половины мужчин имелось от 2 и более таких факторов риска. Участники контрольной и экспериментальной групп придерживались рекомендаций по содержанию пищевого рациона и двигательной активности. В течение одного месяца 40 человек экспериментальной группы принимали трекрезан (600 мг в сутки). Первоначальная оценка уровня активности кислой липазы лизосом в тромбоцитах и моноцитах при дислипидемии у мужчин контрольной и экспериментальной групп показало ее снижение по сравнению с нормой, что свидетельствовало об активности атеросклеротического процесса. Прием адаптогена вызывал достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня активности фермента в клетках крови у мужчин экспериментальной группы (в тромбоцитах — на 32 %, а в моноцитах — на 30,1 %), а также снижение уровня атерогенных липидов на 12–35 % и повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности на 15,5 %, что

свидетельствует о гиполипидемическом действии оксиэтиламмония метилфеноксиацетата, а кислую липазу можно рассматривать как маркер активности атеросклероза.

Ключевые слова: дислипидемии, липиды сыворотки крови, атеросклероз, кислая липаза, тромбоциты, мононуклеары, адаптогены, оксиэтиламмония метилфеноксиацетата, трекрезан

UDC 577.125.8

DOI: 10.25688/2076-9091.2021.44.4.1

**S. N. Bobkova,
G. S. Bobkov,
M. V. Zvereva**

The effect of oxy-ethylammonium methylphenoxyacetate on the activity of cholesterol esterase in lipid metabolism disorders

Abstract. The relevance of this study is due to the high mortality rate among people of working age from cardiovascular diseases. The use of diagnostic markers and adaptogens can be effective in the early stages of coronary atherosclerosis. The aim of the study was to evaluate the effect of the atherosclerotic process and the adaptogen oxy-ethylammonium methylphenoxyacetate on the activity of acid lipase in monocytes and platelets in dyslipidemia. The article examines the effect of the adaptogen on the activity of the lysosomal enzyme acid lipase in blood cells (monocytes and platelets) and the level of serum lipids in dyslipidemia. Enzyme activity was determined by spectrophotometric method; serum lipids by enzymatic colorimetric method. The study involved 77 men aged $37 \pm 4,6$ years with lipid metabolism disorders (dyslipidemia). All study participants were examined to identify risk factors for cardiovascular complications. More than half of the men had 2 or more of these risk factors. The participants of the control and experimental groups adhered to the recommendations on the content of the diet and physical activity. For one month, 40 people in the experimental group took trecresan (600 mg per day). The initial assessment of the level of acid lipase activity of lysosomes in platelets and monocytes in dyslipidemia in men of the control and experimental groups showed its decrease compared to the norm, which indicated the activity of the atherosclerotic process. Adaptogen intake caused a significant ($p < 0,05$) increase in the level of enzyme activity in blood cells in men of the experimental group: in platelets by 32 %, and in monocytes by 30,1 %, and a decrease in the level of atherogenic lipids by 12–35 % and an increase in high-density lipoprotein cholesterol by 15,5 %, which indicates the hypolipidemic effect of oxy-ethylammonium methylphenoxyacetate, and acid lipase can be considered as a marker of atherosclerosis activity.

Keywords: dyslipidemia, serum lipids, atherosclerosis, acid lipase, platelets, mononuclears, adaptogens, oxy-ethylammonium methylphenoxyacetate, trecresan

Введение

Нарушения обмена липидов — дислипидемии (ДЛП) — являются модифицированными факторами риска и предикторами развития атеросклероза и заболеваний, связанных с ним (Вербовой и др., 2018, с. 15). По данным Федеральной службы государственной статистики, смертность от заболеваний системы кровообращения в Российской Федерации за 2018 год составила 856,1 случаев на 100 000 населения¹. Имеется взаимосвязь между развитием заболеваний системы кровообращения и адаптационным синдромом. Рассматривая ДЛП как срыв адаптации, представляется актуальным применение адаптогенов для профилактики и коррекции таких состояний.

На модели экспериментального атеросклероза было изучено влияние оксиэтиламмония метилфеноксиацетата (трекрезана) на патогенез атеросклеротического процесса. Имея протатрановую структуру, которая способствует стабилизации клеточной мембраны, и действуя как антиоксидант, трекрезан (Тк) влияет на обмен липидов. Кроме того, он оказывает влияние на формирование неспецифического иммунитета, активируя мРНК триптофанил-ТРНК-синтетазу, и тем самым поддерживая нужный уровень триптофана, участвующего в синтезе иммунокомпетентных белков (Расулов и др., 2011, с. 561). Кислая липаза (КЛ) — фермент, относящийся к классу лизосомальных гидролаз (КФ 3.1.1.3), принимает участие в обмене липидов, в частности осуществляя гидролиз триглицеридов (ТГ), ди-, моноглицеридов, ХС ЛНП в лизосомах различных клеток, и имеет широкую субстратную специфичность. При гиперлипидемии моноциты (Мц), перемещаясь в субэндотелиальное пространство артериальных сосудов, превращаются в макрофаги, находящиеся в атеросклеротических бляшках, которые, в свою очередь, аккумулируют излишки свободного холестерина (ХС), являясь катализаторами образования ЛНП, и число их увеличивается по мере развития атеросклеротического процесса (Стороженко и др., 2019, с. 85). Также при гиперлипидемиях, сопровождающихся нарушением свертывания крови, приобретает значение ферментативная активность тромбоцитов (Тц) (Бобкова и др., 2011, с. 61; Grover, & Mackman, 2020, p. 84).

Ранее на модели экспериментального атеросклероза, по Н. Н. Аничкову, изучалось влияние Тк на активность атеросклеротического процесса в различных тканях, оценивалась реакция гидролаз лизосом, в том числе КЛ (Воронков и др., 2011, с. 271). Также изучалось влияние Тк на гемодинамические показатели при артериальной гипертензии и ожирении (Нурбеков и др., 2011, с. 559–561). Однако влияние данного адаптогена на активность КЛ и липиды сыворотки крови при ДЛП не изучалось. Поэтому целью нашего исследования была оценка влияния атеросклеротического процесса и адаптогена

¹ Россия в цифрах 2019. Краткий статистический сборник. М.: Росстат. 2019.

оксиэтиламмония метилфеноксиацетата на активность кислой липазы в моноцитах и тромбоцитах при дислипидемиях.

Задачи исследования:

1. Провести предварительную оценку липидного спектра сыворотки крови, факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и активности лизосомального фермента — кислой гидролазы КЛ в Тц и Мц у лиц с ДЛП.

2. Оценить влияние адаптогена оксиэтиламмония метилфеноксиацетата на уровень липидов и липопротеидов сыворотки крови и активность лизосомальной гидролазы КЛ Тц и Мц у мужчин с ДЛП.

Методы исследования

Исследование проводилось на базе Центральной поликлиники ФТС России и Государственного научно-исследовательского института химии и технологии элементоорганических соединений. В рамках планового диспансерного обследования были отобраны 77 мужчин в возрасте от 33 до 40 лет с нарушениями липидного спектра сыворотки крови — ДЛП. Участники эксперимента были разделены на контрольную (КГ) (18 человек) и экспериментальную (ЭГ) (20 человек) группы. Все испытуемые были обследованы на выявление факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. К ним относились: повышенное артериальное давление (систолическое), курение, избыточная масса тела, уровень двигательной активности. В течение 30 дней все участники исследования придерживались рекомендаций, касающихся рациона питания (гиполипидемического) и двигательного режима², а участники экспериментальной группы дополнительно принимали адаптоген оксиэтиламмония метилфеноксиацетат (трекрезан) в дозе 600 мг/сутки.

Тц и Мц выделяли из крови путем последовательного центрифугирования в градиенте фикол-верографин с дальнейшей их гомогенизацией. Активность КЛ (КФ 3.1.1.13) определяли спектрофотометрически (спектрофотометром СФ-16) по методу (Булычев и др., 1986, с. 703–711), используя в качестве субстрата β-нафтилкаприлат (AB SCIEХ, Сингапур) и выражали в мкмольх β-нафтола, образовавшегося за 1 минуту на 1 грамм белка.

Липиды сыворотки крови: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛВП) определяли энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы фирмы «Абрис» (Россия). По формуле Фридвальда рассчитывали содержание ХС ЛПОНП и ЛНП (Friedewald et al., 1972, p. 499–502). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:

$$(ОХС - ХС ЛВП) / ХС ЛВП.$$

² Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. 2020. № 1 (38). С. 7–42.

Проводилась статистическая обработка результатов исследования (по программе Statistica 10.0 Rus).

Результаты исследования

Поскольку ЭГ и КГ формировались из лиц, имеющих повышенный уровень атерогенных липидов в сыворотке крови, также проводилось обследование на выявление факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В таблице 1 представлены результаты оценки частоты факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин обеих групп.

Таблица 1

Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (% от общего числа участников исследования) у мужчин с дислипидемиями в контрольной ($n = 37$) и экспериментальной ($n = 40$) группах

Показатели	Контрольная группа ($n = 37$)	Экспериментальная группа ($n = 40$)
Повышенное АД (систолическое)	35	32
Курение	87	90
Избыточная масса тела	47	50
Липидные нарушения	100	100
Низкая физическая активность	60	65

По результатам обследования было выявлено, что почти у половины участников эксперимента имелось от двух и более факторов риска развития патологии сердца и сосудов как модифицируемых, так и немодифицируемых. Частота встречаемости (в %) факторов риска у мужчин обеих групп была примерно одинакова (табл. 1).

В задачи исследования не входила дифференциация нарушений липидного спектра с идентификацией ДЛП на первичные и вторичные. При оценке липидного спектра сыворотки крови у мужчин как КГ, так и ЭГ на начальном этапе исследования было выявлено повышение уровня атерогенных липидов и липопротеидов по сравнению с нормой в среднем от 12–15 % (общий ХС) до 30–35 % (ТГ). У всех исследуемых отмечалось снижение уровня ХС ЛВП в пределах 10 %. КА также был повышен относительно верхней границы нормы, в среднем на 8,5 %. Достоверных различий между показателями липидного спектра у лиц обеих групп отмечено не было ($p > 0,05$) (табл. 2).

Полученные результаты предварительной оценки уровня липидов можно связать с факторами риска, которые присутствуют более чем у половины участников исследования (курение, низкая физическая активность, избыточная масса тела).

Таблица 2

Показатели липидного спектра сыворотки крови у лиц с дислипидемиями контрольной ($n = 37$) и экспериментальной ($n = 40$) групп на начальном и конечном этапах исследования

Показатели					
ХС общий, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛВП, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	ХС ЛПОНП, ммоль/л	КА, у. е.
Норма					
< 5,2	< 1,7	> 1,0	< 3,0	< 0,8	2,2–3,5
Контрольная группа ($n = 37$)					
Исходные показатели					
5,83 ± 0,37	2,21 ± 0,20	0,92 ± 0,11	4,23 ± 0,33	1,0 ± 0,07	3,92 ± 0,63
Конечные показатели					
5,53 ± 0,33	1,96 ± 0,29	0,98 ± 0,08	3,86 ± 0,72	0,89 ± 0,04	3,66 ± 0,77
Экспериментальная группа ($n = 40$)					
Исходные показатели					
5,98 ± 0,40	2,29 ± 0,18	0,90 ± 0,06	4,24 ± 0,56	1,04 ± 0,08	4,01 ± 0,31
Конечные показатели					
5,26 ± 0,24	1,56 ± 0,22*	1,04 ± 0,09*	3,7 ± 0,48	0,71 ± 0,05*	3,51 ± 0,21

Примечание: * — $p < 0,05$ разница достоверна относительно исходной величины.

В результате приема участниками ЭГ адаптогена в дозе 600 мг в сутки в течение месяца были выявлены следующие изменения в уровне липидов: отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня ТГ и ХС ЛПОНП на 31,9 % и 31,7 % соответственно, а интегрального показателя прогноза поражения КА — на 12,5 %. ХС ЛПВП повысился на 15,5 % до уровня нормальных значений для данного показателя. Имелась тенденция к снижению уровня общего ХС и ЛГП на 12 % и 13 % соответственно. Поскольку одной из теорий развития атеросклероза является теория иммунного воспаления, снижение уровня атерогенных липидов и липопротеидов у лиц, принимавших Тк, можно связать с тем, что данный адаптоген стимулирует γ -интерферон, и это приводит к образованию триптофанил-тРНК-синтетазы (ТРСазы), образующей мини-ТРСазы, которые обладают антиатерогенным и антиангиогенным воздействием. Этот процесс сопровождается снижением активности ТРСазы (Нурбеков и др., 2011, с. 561). Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии и эффективности применения оксиэтиламмония метилфеноксиацетата для коррекции показателей липидного обмена при ДЛП.

У лиц КГ, придерживавшихся рекомендаций, которые касались двигательного режима и рациона питания (гиполипидемического, антиатерогенного), также отмечалась положительная динамика в картине липидного спектра, но полученные значения липидов и липопротеидов сыворотки крови были недостоверны ($p > 0,05$). В среднем по группе отмечалось снижение атерогенных липидов на 5–11 % (см. табл. 2).

Полученные результаты можно связать с тем, что Тк, имея протатрановую структуру, влияет на состояние клеточных мембран и, действуя как антиоксидант, улучшает состояние эластических волокон сосудистой стенки и защищает ее от негативных воздействий.

На этапе предварительного обследования лиц ЭГ и КГ с ДЛП была выявлена обратная корреляционная связь между активностью КЛ Тц и Мн и содержанием в сыворотке крови общего ХС ($r = -0,63$; $-0,74$ соответственно), а также с ХС ЛНП ($r = -0,77$; $-0,81$ соответственно) и ТГ ($r = -0,79$). Также отмечалось снижение активности этого фермента в Тц у мужчин КГ на 21,7 % по сравнению с нормой и у лиц ЭГ — на 26 %. В Мц наблюдалась та же картина: снижение активности этого фермента по сравнению с нормой у участников КГ на 29,8 %, а в ЭГ — на 29 % (табл. 3).

Таблица 3

Изменение уровня активности кислой липазы лизосом Мц и Тц крови (мкмоль/мин на 1г белка) при дислипидемии у мужчин КГ ($n = 37$) и ЭГ ($n = 40$) на начальном и конечном этапах исследования ($M \pm m$)

Клетки крови	Норма	Контрольная группа ($n = 37$)		Экспериментальная группа ($n = 40$)	
		Исходные показатели	Конечные показатели	Исходные показатели	Конечные показатели
Моноциты	$2,48 \pm 0,2$	$1,74 \pm 0,19$	$1,93 \pm 0,32$	$1,76 \pm 0,21$	$2,29 \pm 0,13^*$
Тромбоциты	$0,46 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,04$	$0,40 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,05$	$0,45 \pm 0,06^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ разница достоверна относительно исходной величины.

При изучении влияния оксиэтиламмония метилфеноксиацетата на активность КЛ у лиц ЭГ была получены следующие данные: в Тц наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение активности этого фермента на 32 %, а в Мц активность этого фермента возросла на 30,1 % ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

У мужчин КГ, придерживавшихся рекомендаций по содержанию пищевого рациона и двигательному режиму, также наблюдалась положительная динамика: отмечалось повышение активности КЛ и клетках крови в среднем на 11 % (см. табл. 3).

Известно, что Тц, являясь частью атеросклеротического процесса на его ранних стадиях, активируются и происходит их адгезия к субэндотелиальному коллагену, а КЛ, являясь гидролитическим ферментом, выходит из Тц и вызывает гидролиз проникших в эндотелий липопротеинов, что провоцирует атерогенез. Однако такую реакцию лизосомальных гидролаз (КЛ) можно также рассматривать как компенсаторную, так как при атеросклерозе преобладают процессы неспецифического и нерегулируемого эндоцитоза трансформированных ЛНП. При этом специфический рецептор — опосредованный путь эндоцитоза ЛНП — тормозится эфирами холестерина по принципу обратной связи.

Исходное снижение активности КЛ в клетках крови может свидетельствовать о нарушении обмена липопротеинов и степени развития атеросклеротического процесса. Чем ниже активность этого фермента, тем более выражен процесс атерогенеза, так как при неспецифическом и нерегулируемом эндоцитозе ЛНП (или надмолекулярных ЛНП-содержащих комплексов), развивается субстратное насыщение, которое приводит к дефициту липолитических ферментов, таких как КЛ. Этот фермент, расщепляя этерифицированный холестерин, участвует в лизосомальном липолизе. При недостаточности этого фермента происходит накопление ХС и ТГ в клетках крови, что приводит к дальнейшему развитию атеросклеротического процесса. В результате накопления модифицированных липопротеидов включается система «вторичных мессенджеров», которая запускает ряд биохимических реакций, в результате которых активируется аденилатциклаза с образованием циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ), ц-АМФ-зависимых киназ, вследствие чего происходит активация ферментов, регулирующих процессы эндо- и экзоцитоза. Также индуцируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетение антиоксидантной системы. Продукты ПОЛ стимулируют перекисную модификацию ЛНП. Это сопровождается увеличением проницаемости лизосомальных мембран, активацией гидролаз (КЛ) и трансформацией ЛНП.

Таким образом, можно рассматривать реакцию ферментной системы лизосом, в частности кислых гидролаз, к которым относится КЛ, в клетках крови (Тц и Мц) как единую реакцию на нарушения структуры и функции субклеточных структур при атеросклерозе (Воронков и др., 2011, с. 271).

Одним из факторов эффективности противоатеросклеротических средств является их способность защищать стенку сосуда, а Тк соответствует этому требованию и может быть использован в комплексной терапии заболеваний, связанных с сердечнососудистой патологией.

Выводы

1. При оценке липидного спектра сыворотки крови у мужчин как контрольной, так и экспериментальной групп на начальном этапе исследования имелось повышение уровня атерогенных липидов и липопротеидов по сравнению с нормой в среднем от 12–15 % (общий ХС) до 30–35 % (ТГ). У всех исследуемых отмечалось снижение уровня ХС ЛВП в пределах 10 %. КА также был повышен относительно верхней границы нормы в среднем на 8,5 %. Было выявлено, что почти у половины участников эксперимента имелось от двух и более факторов риска развития патологии сердца и сосудов, как модифицируемых, так и немодифицируемых. Первоначальная оценка уровня активности кислой липазы лизосом в тромбоцитах и моноцитах при дислипидемиях у мужчин контрольной и экспериментальной групп показало ее снижение по сравнению с нормой: в тромбоцитах у испытуемых контрольной

группы — на 21,7 % по сравнению с нормой, и у испытуемых экспериментальной группы — на 26 %. В моноцитах наблюдалась та же тенденция: снижение активности этого фермента по сравнению с нормой у участников контрольной группы на 29,8 %, а в экспериментальной группе — на 29 %.

2. Прием адаптогена вызывал повышение уровня активности лизосомальной гидролазы в клетках крови (тромбоцитах и моноцитах) у мужчин экспериментальной группы: в тромбоцитах наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение активности кислой липазы на 32 %, а в моноцитах активность этого фермента возросла на 30,1 % ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении степени активности развития атеросклеротического процесса (а данный фермент можно рассматривать как маркер уровня активности атеросклероза с дальнейшим его использованием для скрининга).

Таким образом, было выявлено, что прием адаптогена оксиэтиламония метилфеноксиацетата (трекрезана) в дозе 600 мг в сутки в течение месяца вызывает достоверное снижение уровня атерогенных липидов сыворотки крови — ТГ и ХС ЛПОНП — на 31,9 % и 31,7 % соответственно, а также нормализацию уровня ХС ЛПВП. Трекрезан может быть рекомендован как средство профилактики и коррекции дислипидемий, а также дополнять базовую терапию сердечно-сосудистых заболеваний.

Список источников

1. Булычев А. Г., Семенова Е. Г., Ассиновская О. А. Влияние агрегации нейтрального красного акридинового оранжевого и хлористого аммония клетками (сублинии Lam) на активность лизосомальных гидролаз // Цитология. 1986. № 7. С. 703–711.
2. Вербовой А. Ф., Пашенцева А. В., Вербовая Н. И. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Университетская медицина Урала. 2018. Т. 4. № 1 (12). С. 14–19. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32735950>
3. Стороженко П. А. Молекулярные основы атерогенеза / П. А. Стороженко, М. М. Расулов, И. В. Жигачева [и др.] // Инноватика и экспертиза: научные труды. 2019. № 3 (28). С. 77–88. DOI: 10.35264/1996-2274-2019-3-77-88; URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41858723>
4. Расулов М. М. Патент № 2429832 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/14, А61К 31/205, А61Р 9/02. Применение трекрезана для лечения больных артериальной гипертонией и ожирением: № 2010112636/15: заявл. 01.04.2010: опубл. 27.09.2011 / М. М. Расулов, М. К. Нурбеков, М. Г. Воронков [и др.]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37477723>
5. Нурбеков М. К. Трис-2(гидроксиэтил)аммоний 2-метилфеноксиацетат — активатор синтеза мРНК аминоксил-тРНК-синтетазы / М. К. Нурбеков, М. М. Расулов, М. Г. Воронков [и др.] // Доклады Академии наук. 2011. Т. 438. № 4. С. 559–561. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16456618>
6. Воронков М. Г. Трис-2(гидроксиэтил)аммоний-2-метилфеноксиацетат как активатор кислой липазы интимы аорты / М. Г. Воронков, С. Н. Бобкова, М. М. Расулов [и др.] // Доклады Академии наук. 2011. Т. 440. № 2. С. 270–271. URL <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16862786>

7. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972. № 18 (6). P. 499–502. URL <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38740520>

8. Steven P Grover, Nigel Mackman. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis // *j.atherosclerosis*. 2020. V. 307. P. 80–86. DOI: 10.1016 / .2020.06.003. Epub 2020. URL <https://en.x-mol.com/paper/article/1279154249229058048>

References

1. Bulychev A. G., Semenova E. G., Assinovskaya O. A. Vliyanie agregatsii neitral'nogo krasnogo akridinovogo oranzhevogo i xloristogo ammoniya kletkami (sublinii Lam) na aktivnost' lizosomal'ny'x gidrolaz // *Citologiya*. 1986. № 7. S. 703–711.

2. Verbovoj A. F., Pashenceva A. V., Verbovaya N. I. Nekotory'e aspekty' patologeaza ateroskleroza // *Universitetskaya medicina Urala*. 2018. T. 4. № 1 (12). S. 14–19. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32735950>

3. Storozhenko P. A. Molekulyarny'e osnovy' aterogeneza / P. A. Storozhenko, M. M. Rasulov, I. V. Zhigacheva [i dr.] // *Innovatika i e'kspertiza: nauchny'e trudy'*. 2019. № 3 (28). S. 77–88. DOI: 10.35264/1996-2274-2019-3-77-88; URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41858723>

4. Rasulov M. M. Patent № 2429832 C1 Rossijskaya Federaciya, MPK A61K 31/14, A61K 31/205, A61P 9/02. Primenenie trekrezana dlya lecheniya bol'ny'x arterial'noj gipertoniej i ozhireniem: № 2010112636/15: zayavl. 01.04.2010: opubl. 27.09.2011 / M. M. Rasulov, M. K. Nurbekov, M. G. Voronkov [i dr.]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37477723>

5. Nurbekov M. K. Tris-2(gidroksie'til)ammonij-2-metilfenoksiacetat — aktivator sinteza mRNK aminoacil-tRNK-sintetazy' / M. K. Nurbekov, M. M. Rasulov, M. G. Voronkov [i dr.] // *Doklady Akademii nauk*. 2011. T. 438. № 4. S. 559–561. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16456618>

6. Voronkov M. G. Tris-2(gidroksie'til)ammonij-2-metilfenoksiacetat kak aktivator kisloj lipazy' intimy' aorty' / M. G. Voronkov, S. N. Bobkova, M. M. Rasulov [i dr.] // *Doklady Akademii nauk*. 2011. T. 440. № 2. S. 270–271. URL <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16862786>

7. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972. № 18 (6). P. 499–502. URL <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38740520>

8. Steven P Grover, Nigel Mackman. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis // *j.atherosclerosis*. 2020. V. 307. P. 80–86. DOI: 10.1016 / .2020.06.003. Epub 2020. URL <https://en.x-mol.com/paper/article/1279154249229058048>