УДК 577. 115.3 : 616.36 : 615. 225 : 616.12 – 005.4

Котловский М. Ю.[1], Якименко А. В.[1], Курдояк Е.В.[1], , Гришанова А.Ю.[2], Покровский А.А.[1], Оседко А.В.[1], Якимович И.Ю.[3], Аксютина Н.В. [1], Котловский Ю.В.[1], Дыгай А. М.[4]

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЕЧЕНИ КРЫС НА ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНОВОЙ ДИЕТЕ ПРИ ПРИЕМЕ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ОМЕГА 3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИБС

[1]ГБОУ ВПО Красноярский государственный университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск
[3]Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск
[3] ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, г.Томск
[4] ГУ НИИ Фармакологии ТНЦ СО РАМН, г.Томск

Резюме. *Изучен жирнокислотный состав печени крыс линии Вистар на модели экспериментальной гиперхолестеринемии при терапии ИБС. В качестве терапии животные получали симвагексал, β-блокаторы, препарат, содержащий ω3 ЖК. Было сформировано пять разных групп животных отличающихся разными сочетаниями препаратов. Жирнокислотный состав печени крыс определялся методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. В ходе эксперимента было установлено, что холестерин, симвастатин и препарат ω3 повышали С18:1 ω9 ЖК и сумму ω9. Симвастатин увеличивал С16:0 ЖК и процентное значение суммы четных ЖК. Холестерин положительно повлиял на абсолютное значение С16:0 ЖК и сумму НасЖК. Препарат ω3 увеличивал абсолютное содержание С16:0 и процентное значение суммы НасЖК. В свою очередь использование бисопролола и ацетилсалициловой кислоты приводило к снижению содержания С18:1, С16:0 ЖК, суммы ω9 ЖК и значение суммы данных НасЖК. Полученные данные говорят о изменении транспорта ЖК в ЛП.*

Ключевые слова: *симвастатин, жирные кислоты, холестерин, ацетилсалициловая кислота, ω3 препарат, β-блокаторы.*

Kotlovskiy M.Y.[1], Yakimenko A.V.[1], Kurdoyak E. V.[1], Grishanova A.U.[2], Pokrovskiy A A.[1], Osedko A.V.[1], Yakimovich I.Y.[3], Aksyutina N.V.[1], Kotlovskiy Y.V.[1], **Dygai A.M.[4]**

CHANGES OF FATTY ACID CONTENT OF LIVER IN RATS ON HYPERCHOLESTEROL DIET WHILE TAKING THE DRUG, INCLUDE OMEGA-3 FATTY ACIDS AT STANDARD ISCHEMIC HEART DISEASE THERAPY

Summary. *It was studied the fatty acid composition of the liver of Wistar rats on the experimental model of hypercholesterolemia in the therapy of IHD. The animals received a therapy with simvastatin, β-blockers, drug of ω-3 fatty acids. It was formed five different groups of animals distinguished by different combinations of drugs. Fatty acid composition of rat liver was determined by gas-liquid chromatography-mass spectrometry. During the experiment, it was found that cholesterol, simvastatin and drug of ω-3 fatty acids increased C18:1 ω-9 fatty acid and sum of ω-9 fatty acids. Simvastatin increased the C16:0 fatty acid and the percentage value of the sum of fatty acids with an even number of carbon atoms. Cholesterol had a positive effect on the absolute value of C16:0 fatty acid and the sum of saturated fatty acids. Drug of ω-3 fatty acids increased the absolute content of C16:0 fatty acid and the percentage value of the sum of saturated fatty acids. In turn, the use of bisoprolol and acetylsalicylic acid leads to a decrease in the content of C18:1 fatty acid, C16:0 fatty acid, sum of ω-9 fatty acids and value of the sum of presented saturated fatty acids. The data suggest a change in the fatty acid transport by lipoproteins.*

Key words: *simvastatin, fatty acids, cholesterol, acetylsalicylic acid, drug of ω-3 fatty acids, β-blockers.*

Введение. В настоящее время используются различные модели атеросклеротического поражения стенки сосудов. Они могут быть вызваны самыми различными факторами: механическими, химическими, иммунологическими, а также диетой [9]. Модели на животных позволяют создавать экспериментальную гиперхолестеринемию и дают возможность управлять этим процессом. Наиболее популярной является модель экспериментальной гиперхолестеринемии, вызванной путем скармливания животным продуктов с избыточным количеством холестерина [2, 4, 11]. В случаях ИБС, а также при первичной и вторичной профилактике ате-

росклеротических поражений сердечно-сосудистой системы свою высокую эффективность во многих исследованиях показали статины [12]. Из литературы известно, что данные препараты оказывают влияние на спектр ЖК, воздействуя на содержание холестерина в липопротеидах, что приводит к изменению их конформации и активному поглощению клетками [8, 10]. Одной из задач терапии ИБС является оптимизация энергообеспечения кардиомиоцитов, поэтому также проводится сопутствующая терапия β-блокаторами и дезагрегантами. Действие β-блокаторов направлено на уменьшение потребления энергии кардиомиоцитами. Однако эффект данных препаратов на спектр ЖК, основной субстрат энергии кардиомиоцитов, плохо изучен. В то же время для корректировки спектра ненасыщенных ЖК, в благоприятную с терапевтической целью сторону, на рынке предлагаются препараты, содержащие ω3 ЖК.

Известно, что печени отводится ведущая роль в обмене жирных кислот в организме. Данный орган участвует в синтезе желчных кислот, белков-липаз, белков-транспортеров жирных кислот, аккумулирует и модифицирует ЖК, поступившие с пищей, самостоятельно синтезирует ЖК. Содержание ЖК в ткани печени является отражением данных процессов [1].

Одной из наиболее важных функций ЖК является энергообеспечение клеток [3]. В этом процессе преимущественно участвуют насыщенные и мононенасыщенные ЖК, из которых основными являются пальмитиновая (С16:0) и олеиновая (С18:1) [6]. При этом олеиновая кислота является метаболически более выгодной для организма [7]. Данные жирные кислоты поступают с пищей, но могут образовываться и в самой печении.

Целью данного исследования явилось изучение показателей жирных кислот, используемых для энергетического обеспечения клеток в печени у крыс при терапии ИБС в модели экспериментальной гиперхолестеринемии.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовали 100 двухмесячных самцов крыс (линия Wistar) массой 200 г. Для проведения эксперимента методом случайной выборки формировались 5 групп по 20 крыс в каждой. На протяжении 2 месяцев эксперимента крысы содержались в стандартных условиях вивария.

Представители первой группы, получали обычное питание и являлись группой контроля. Крысам четырех оставшихся групп в течение двух месяцев в питание добавлялся холестерин (Sigma, Германия) в дозировке 2,5 г/сут. Представители третьей, четвертой и пятой групп после первого месяца эксперимента начинали получать сопутствующую терапию, состоящую из β-блокатора (бисопролол) (0,02 мг/сут) и дезагреганта (ацетилсалициловая кислота) (0,2 мг/сут). Дозировка всех препаратов рассчитывалась исходя из пересчета дневной дозировки, принимаемой пациентом весом 80 кг, пересчитанной на вес крысы принятый за 200г. Дополнительно к этому крысы третьей группы получали симвастатин (0,1мг/сут). В четвертой группе данный препарат в аналогичной дозировке сочетался с препаратом, содержащим ω3 ЖК (3,6 мг/сут). В пятой группе крысы получали, как и в предыдущей группе, препарат, содержащий ω3 ЖК, но без статина.

Через два месяца эксперимента, после 12-часового голодания, производился забой животных методом декапитации с применением фторотана в качестве наркоза.

Производилось определение метиловых эфиров жирных кислот ткани печени. Их состав определялся методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. Метиловые эфиры ЖК, получали методом кислого метанолиза [5, 13].

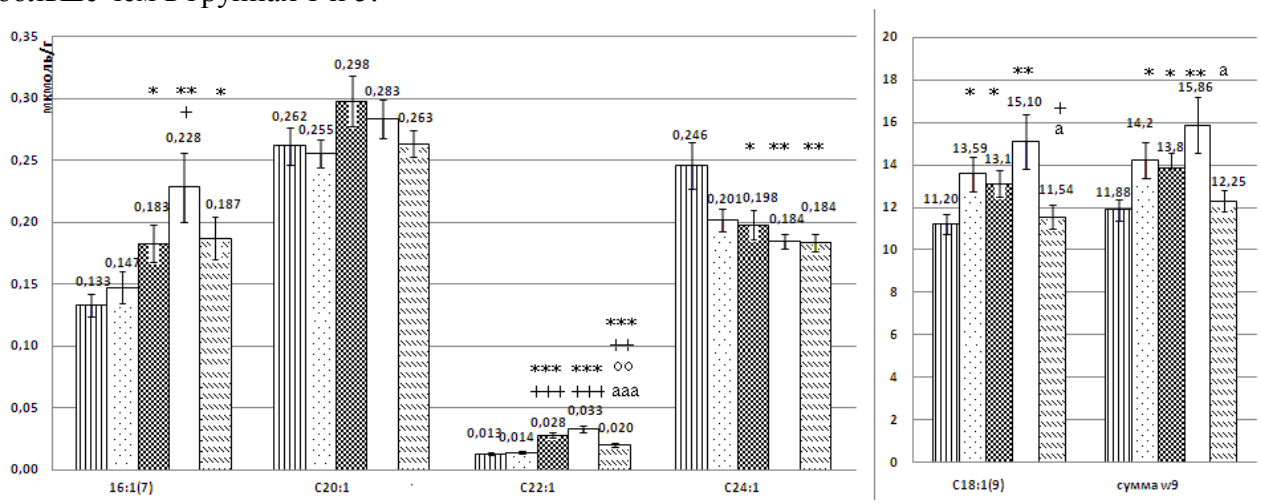
Для разделения использовалась колонка HP-5MS длиной 30 м, диаметром 0,25 мм (фирма Agilent Technologies, США). Идентификация осуществлялась использованием сопоставления масс-спектрометрических отпечатков анализируемой пробы с отпечатками, содержащимися в электронных библиотеках «NIST MS Search 2.0» и «AMDIS Analysis» и временем удерживания метиловых эфиров стандартов ЖК. Содержание ЖК рассчитывалось с помощью компьютерной программы «MSD ChemStation D.02.00.275» по методу нормализации пиков, относительно внутреннего стандарта и выражалось в абсолютных (мкмоль/мг) и относительных (%) величинах.

В нашей работе мы определяли сумму мононенасыщенных ЖК которая включала в себя: сумму НЖК семейства ω-7, ω-9 (цис-7-гексадеценовая (С16:1), олеиновая (С18:1), гон-

доиновая (С20:1), эруковая (22:1), нервоновая (С24:1)). Помимо этого мы определяли суммарное содержание НасЖК с четным числом атомов углерода в углеводородном скелете: состоящее из суммы НасЖК с четным (миристиновой (С14:0), пальмитиновой (С16:0), стеариновой (С18:0), арахиновой (С20:0), бегеновой (С22:0), лигноцериновой (С24:0)).

Статистический анализ данных проводился при использовании пакета прикладных программ SPSS 13.0 for Windows. Выборка соответствовала нормальному распределению, что проверялось по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилкоксона. Сравнение проводилось между всеми пятью группами, при этом каждая группа сравнивалась с каждой. Статистическая значимость различий для каждой выборок определяли по t-критерию Стьюдента, с применением поправки Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. По результатам сравнения производилось ранжирование выборок с последующим определением направления и силы воздействия препаратов путем сравнения положения каждой группы в ранге с положением остальных выборок.

Результаты исследования и их обсуждение. Обращая внимание на абсолютное содержания ω9 ЖК, мы видим, что уровень цис-7-гексадеценовой (С16:1) ЖК в группах 3 и 5 был выше, чем в группе 1, а в группе 4 выше, чем в группах 1 и 2 (рис. 3). Уровень олеиновой (С18:1) ЖК в группе 3 превысил таковой в группе 1, а в группах 2 и 4 был выше, чем в группах 1 и 5. Содержание эруковой (С22:1) ЖК в группах 3 и 4 было выше, чем в группе 1 и 2, а в группе 5 выше, чем во всех группах. Значение содержания нервоновой (С24:1) ЖК в группе 1 было выше, чем в группах 3, 4 и 5. Говоря об абсолютном значении суммы ω9 ЖК, мы видим, что данный показатель в группах 2 и 3 был выше, чем в группе 1, а в группе 4 был больше чем в группах 1 и 5.



Примечание: (здесь и далее на рисунках, таблицах и схемах): символами обозначена статистическая значимость различий между группами: *- отличия от контроля, + - отличия от группы 2, о - отличия от группы 3, а - отличия от группы 4, *** - $p \leq 0,001$, ** - $p \leq 0,01$, * - $p \leq 0,05$.

Рис. 1. Абсолютное содержание ω9 ЖК ткани печени крыс в группах сравнения.

Рассматривая процентное содержание ω9 ЖК, мы видим, что уровень цис-7-гексадеценовой (С16:1) ЖК в группах 3, 4 и 5 был выше, чем в группах 1 и 2 (рис. 4). Содержание олеиновой (С18:1) ЖК в группе 4 было выше, чем в группе 1. Уровень гондоиновой (С20:1) ЖК в группе 5 превысил таковой в группах 2, 3 и 4. Говоря о эруковой (С22:1) ЖК, мы видим, что уровень данного показателя в группах 3 и 4 был выше, чем в группах 1 и 2, а в группе 5 был выше, чем в группах 1, 2 и 4. Рассматривая содержание нервоновой (С24:1) ЖК мы видим, что значение содержания данной ЖК в группе 2 было больше чем в группе 4, а в группе 1 больше чем во всех остальных. Значение процентной суммы ω9ЖК в группе 4 было выше, чем в группе 1.

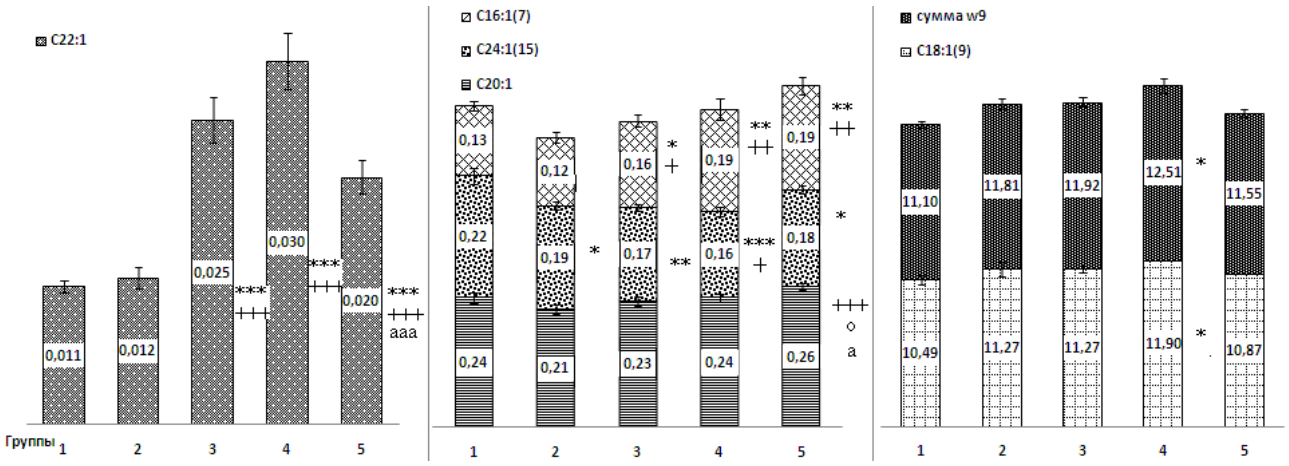


Рис. 2. Относительное содержание ω9 ЖК ткани печени крыс в группах сравнения.

Таким образом, мы видим, что холестерин положительно повлиял на абсолютное и относительное (табл. 1) содержание олеиновой (С18:1) ЖК, как и значение суммы ω9 ЖК. Положительным был его эффект на абсолютное содержание цис-7-гексадеценовой (С16:1) ЖК. В то же время отмечалось отрицательное влияние на абсолютное и относительное содержание нервоновой (С24:1) ЖК и относительное содержание гондоиновой (С20:1) ЖК.

Таблица 1.

Эффекты препаратов на абсолютное и относительное содержание ЖК семейства ω9 в тканях печени крыс

Показатель	Название препарата			
	холестерин	симвастатин	ω3- содержащий препарат	сопутствующая терапия
С16:1(7), мкмоль/г	1	1	1	0
С18:1(9), мкмоль/г	3	2	1	-3
С20:1, мкмоль/г	0	0	0	0
С22:1, мкмоль/г	0	1	0	1
С24:1(15), мкмоль/г	-1	0	0	-1
Сумма ω9, мкмоль/г	2	2	1	-2
С16:1(7), %	0	0	0	1
С18:1(9), %	1	1	1	-1
С20:1, %	-1	-1	0	3
С22:1, %	0	2	1	0
С24:1(15), %	-1	-1	-1	0
Сумма ω9, %	1	1	1	-1

Примечание: здесь и далее в таблицах: 0 – отсутствие влияние, 1 – положительное влияние не выраженного характера, 2 – положительное влияние выраженного характера, 3 – положительное влияние максимальной силы, - 1 - отрицательное влияние не выраженного характера, - 2 – отрицательное влияние выраженного характера, - 3 – отрицательное влияние максимальной силы.

Говоря о влиянии симвастатина, мы видим положительный эффект на абсолютное и относительное содержание олеиновой (С18:1), эруковой (С22:1) ЖК, значение суммы ω9 ЖК. Отрицательным был эффект препарата на относительное содержание гондоиновой (С20:1) ЖК и нервоновой (С24:1) ЖК. Препарат ω3 ЖК положительно повлиял на абсолютное и относительное содержание олеиновой (С18:1) ЖК, значение суммы ω9ЖК и только абсолютное содержание цис-7-гексадеценовой (С16:1) ЖК, процентное содержание эруковой (С22:1) ЖК. Отрицательным было его влияние на нервоновую (С24:1) ЖК.

Рассматривая эффект препаратов сопутствующей терапии, мы видим, что отрицательным был их эффект на абсолютное и относительное содержание олеиновой (С18:1) ЖК, значение суммы ω9 ЖК, абсолютное содержание нервоновой (С24:1) ЖК. В то же время, был

отмечен их положительный эффект на абсолютное содержание эруковой (С22:1) ЖК и относительное содержание цис-7-гексадеценовой (С16:1), гондоиновой (С20:1) ЖК.

Изменение содержания отдельных НЖК отразилось на их интегративных показателях. Говоря об абсолютном значении МНЖК, мы видим, что данный показатель в группах 3, 4 и 5 был достоверно выше, чем в группах 1 и 2. Рассматривая процентное значение суммы МНЖК, мы видим, что значение данного показателя в группах 3 и 4 превысило таковое в группах 1 и 2, а в группе 5 он было больше, чем в группах 1, 2 и 3.

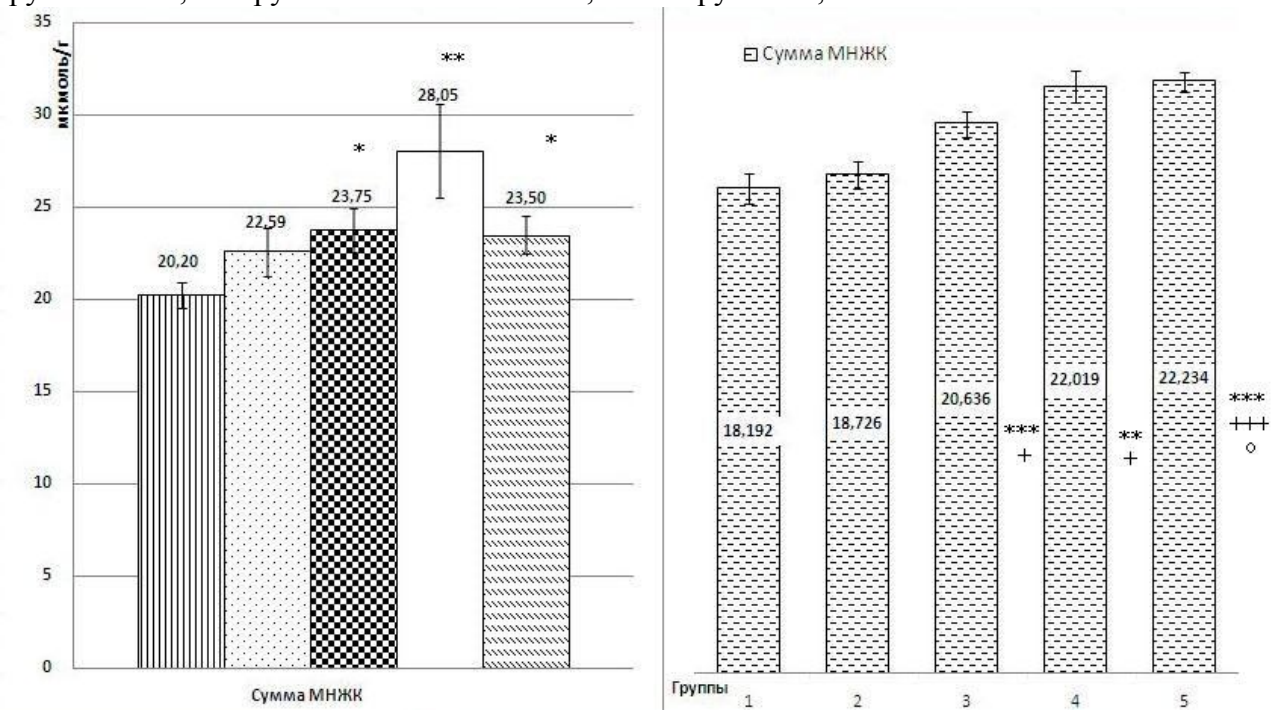


Рис. 3. Абсолютное и относительное содержание МНЖК ткани печени крыс в группах сравнения.

Таким образом, говоря о сумме МНЖК, мы видим, что холестерин положительно повлиял на ее абсолютное значение (табл. 2). Симвастатин же проявил отрицательный эффект в отношении ее процентного значения. Влияние препарата ω3 ЖК было положительным, на процентное значение данного показателя. В то же время препараты сопутствующей терапии повлияли положительно как на абсолютное, так и процентное значение данного показателя.

Таблица 2

Эффекты препаратов на абсолютное и относительное содержание МНЖК в тканях печени крыс

Показатель	Название препарата			
	холестерин	симвастатин	ω3- содержащий препарат	сопутствующая терапия
Сумма МНЖК, мкмоль/г	1	0	0	1
Сумма МНЖК, %	0	-1	1	2

Рассматривая абсолютное содержание НасЖК с четным числом атомов углерода, мы видим, что содержание пальмитиновой (С16:0) ЖК в группе 2 было больше чем в группе 1, а в группе 4 больше чем во всех группах. Уровень стеариновой (С18:0) ЖК в группах 3 и 4 превысил таковой в группе 5, а в группах 1 и 2 был больше, чем в группах 3, 4 и 5. Содержание арахиновой (С20:0) ЖК в группах 1 и 2 и 5 было больше чем в группе 4. Говоря о содержании бегеновой (С22:0) ЖК, мы видим, что данный показатель в группе 3 и 4 был больше чем в группе 5. В то же время, данный показатель в группах 1 и 2 превысил таковой в группах 4 и 5. Рассматривая лигноцериновую (С24:0) ЖК, мы наблюдаем, что данный показатель в группе 3 и 4 был больше чем в группе 5, в группе 2 превысил таковой в группах 4 и 5, а в группе 1 был больше, чем группах 3, 4 и 5.

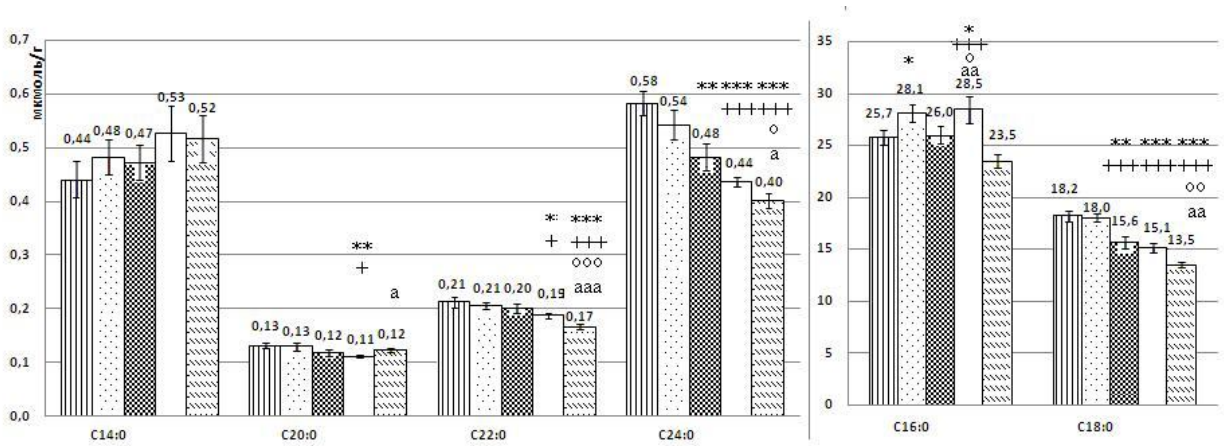


Рис. 4. Абсолютное содержание насыщенных четных ЖК ткани печени крыс в группах сравнения.

Говоря о процентном содержании Нас ЖК с четным числом атомов углерода в углеводородном скелете, мы видим, что содержание пальмитиновой (С16:0) ЖК в группах 1, 2 и 4 было выше, чем в группах 3 и 5. Содержание стеариновой (С18:0) ЖК в группах 1 и 2 было больше чем в группах 3, 4 и 5. Уровень арахиновой (С20:0) ЖК в группах 2 и 5 превысил таковой в группе 4, а в группе 1 был вше, чем в группах 3 и 4. Рассматривая процентное содержание бегеновой (С22:0) ЖК мы видим, что оно в группе 3 было больше, чем в группе 5, в группе 2 выше, чем в группах 4 и 5, а в группе 1 выше, чем во всех группах. Относительно содержания лигноцериновой (С24:0) ЖК было отмечено, что данный показатель в группе 2 был выше, чем в группах 4 и 5, а в группе 1 выше, чем во всех группах.

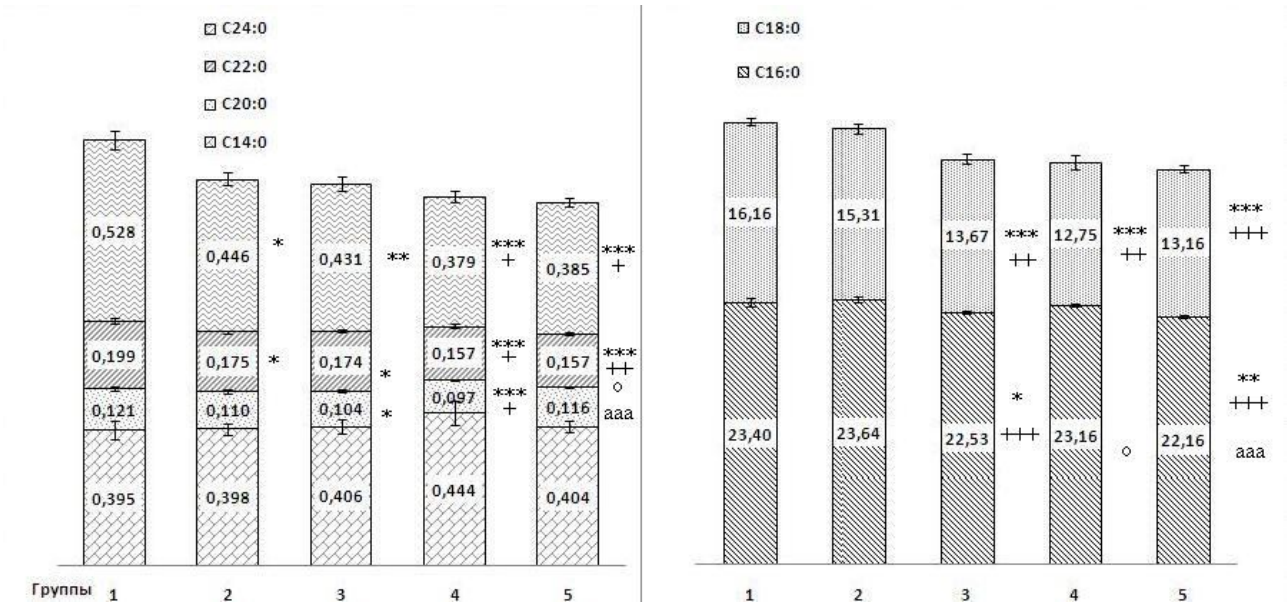


Рис. 5. Относительное содержание насыщенных четных ЖК ткани печени крыс в группах сравнения.

Таким образом, рассматривая изменение содержания НасЖК под воздействием препаратов, мы видим, что холестерин отрицательно повлиял на абсолютное и относительное (табл. 3) содержание лигноцериновой (С24:0) ЖК, процентное значение, арахиновой (С20:0), бегеновой (С22:0) ЖК. Положительным было его влияние на абсолютное содержание пальмитиновой (С16:0) ЖК. Говоря о влияние симвастатина, мы видим его положительный эффект на абсолютное и относительное содержание пальмитиновой (С16:0), бегеновой (С22:0) ЖК и только абсолютное содержание стеариновой (С18:0), лигноцериновой (С24:0) ЖК. Отрицательным было влияние препарата на абсолютное и относительное содержание арахиновой (С20:0) ЖК.

Таблица 3

Эффекты препаратов на абсолютное и относительное содержание ЖК с четным числом атомов углерода в тканях печени крыс

Показатель	Название препарата			
	холестерин	симвастатин	ω3- содержащий препарат	сопутствующая терапия
С14:0, мкмоль/г	0	0	0	0
С16:0, мкмоль/г	2	2	0	-3
С18:0, мкмоль/г	0	0	0	0
С20:0, мкмоль/г	0	0	0	0
С22:0, мкмоль/г	-2	0	1	1
С24:0, мкмоль/г	-2	1	1	0
С14:0, %	0	0	0	0
С16:0, %	0	1	1	-2
С18:0, %	0	0	0	-1
С20:0, %	-1	-2	-1	1
С22:0, %	-1	1	-1	-2
С24:0, %	-1	0	-1	-1

Рассматривая влияние препарата ω3 ЖК, мы видим отрицательный эффект на абсолютное и относительное содержание арахиновой (С20:0), бегеновой (С22:0), лигноцериновой (С24:0) ЖК. В то же время эффект на процентное содержание пальмитиновой (С16:0) ЖК был положительным.

Препараты сопутствующей терапии отрицательно повлияли на абсолютное и относительное содержание пальмитиновой (С16:0), стеариновой (С18:0), бегеновой (С22:0), лигноцериновой (С24:0) ЖК. Положительным было влияние препаратов на абсолютное и относительное содержание арахиновой (С20:0).

Изменение отдельных НасЖК отражалось на их интегративных показателях.

Рассматривая абсолютное значение суммы НасЖК с четным числом атомов углерода, мы видим, что значение данного показателя в группах 1, 3 и 4 было выше, чем в группе 5, а в группе 2 превысило таковое в группах 3 и 5.

Говоря о процентном значении суммы НасЖК с четным числом атомов углерода, мы видим, что значение данного показателя в группах 1 и 2 было выше, чем в группах 3, 4 и 5.

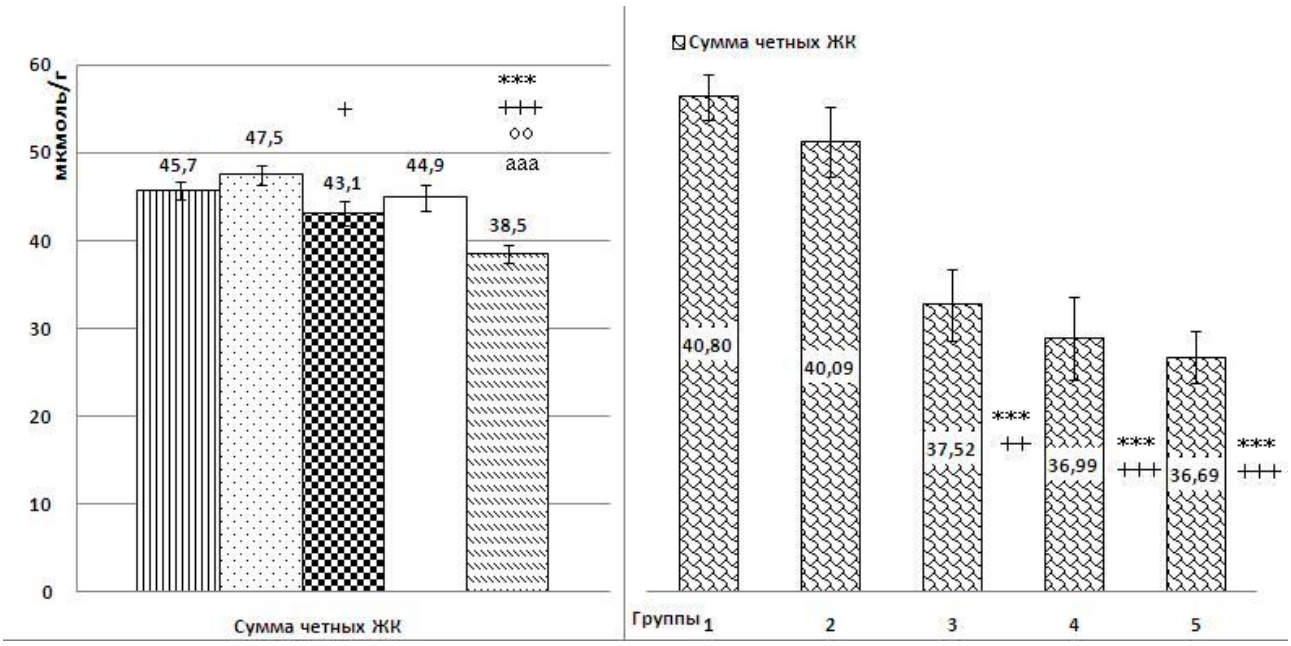


Рис. 6. Абсолютное и процентное суммарное содержание НасЖК с четным числом атомов углерода в ткани печени крыс в группах сравнения.

Таким образом, мы видим, что холестерин, симвастатин и препарат ω3 ЖК положительно повлияли на абсолютное значение суммы НасЖК с четным числом атомов углерода (табл. 4). Влияние препаратов сопутствующей терапии было отрицательным на абсолютное и относительное значение данного показателя.

Таблица 4

Эффекты препаратов на абсолютное и относительное значение суммы НасЖК с четным числом атомов углерода МНЖК в тканях печени крыс

Показатель	Название препарата			
	холестерин	симвастатин	ω3- содержащий препарат	сопутствующая терапия
Сумма четных НасЖК, мкмоль/г	1	2	1	-4
Сумма четных НасЖК , %	0	0	0	-1

Вывод. В ходе эксперимента было установлено, что холестерин, симвастатин и препарат ω3 повысили абсолютное и процентное содержание в печени как С18:1 ω9 ЖК так и суммы ω9. В то же время их влияние на общую сумму МНЖК было разнонаправленным. Симвастатин увеличивал абсолютное и относительное содержание С16:0 в ткани печени. Было отмечено положительное влияние на процентное значение суммы НасЖК с четным числом атомов углерода. Холестерин положительно повлиял на абсолютное значение как С16:0, так и абсолютное значение суммы НасЖК. Препарат ω3 увеличивал абсолютное содержание С16:0 и процентное значение суммы НасЖК. В свою очередь использование бисопролола и ацетилсалициловой кислоты приводило к снижению абсолютного и относительного содержания С18:1 ЖК, так и суммы ω9 в ткани печени. Снижалось абсолютное и относительное содержание С16:0 и значение суммы данных НасЖК. Данные изменения происходили в связи с нарушением образования ЛПОНП и усилению захвата ЛПНП из плазмы.

Литература

1. Березов Т.Т. Биологическая химия: учеб., 3-е изд., доп и перераб. / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.

2. Клинникова М.Г. Ремоделирование миокарда крыс при хронической дислипидемии и введении верапамила / М.Г. Клинникова, Е.И. Южик, В.И. Пичигин, Е.Л. Лушникова // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2014. – Т. 158, № 7. – С. 108–115.
3. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки: учеб. – М.: Мир, 1974. – 956 с.
4. Структурные реакции миокарда и липидный спектр сыворотки крови при моделировании гиперхолестеринемии и гипотиреоза / Л.М. Непомнящих [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 647–652.
5. Струкова Е.Г. Химико-аналитическое изучение микробных сообществ с использованием хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров, дис. канд. хим. наук: 02.00.02: защищена 9.02.11. Красноярск, 2011. 184 с.
6. Титов В. Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. –№ 3. – С. 3-10.
7. Титов В. Н. Олеиновая жирная кислота. Олеиновые, линолевые и линоленовые липопротеины низкой плотности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 3-13.
8. Титов В.Н. Статины, холестерин, жирные кислоты и сахарный диабет. Научный диалог // Естествознание. Экология. Науки о земле. – 2013. – Т. 3, № 15. – С. 148–183.
9. Drew A.F. Animal models of diet-induced atherosclerosis // Methods Molec. Med. – 2001. – Vol. 52. – P. 1–6.
10. Effects of Diet and Simvastatin on Fatty Acid Composition in Hypercholesterolemic Men A Randomized Controlled Trial / A. Jula [et al.] // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. 2005. P. 1952-1959.
11. Getz G.S. Diet and murine atherosclerosis / G.S. Getz, C.A. Reardon // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. – 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 242–249.
12. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival study (45): Scandinavian Simvastatin Survival study Group // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P.1383-1389.
13. Ruggieri S. Separation of the methyl esters of fatty acids by thin layer chromatography // Nature. – 1962. – Vol. 193. – P. 1282-1283.