

Животные белки и атеросклероз (гипотеза)

Е.Н. Николаева

Animal proteins and atherosclerosis: a hypothesis

E.N. Nikolaeva

Известно, что с конца 20-х годов XX века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза в экономически развитых странах приняли характер эпидемии, а в экономически неразвитых встречались в 25-30 раз реже [1-3]. Однако в последние десятилетия их частота увеличивается в Китае, в развивающихся странах Африки [4] и других регионах.

Рост благосостояния людей, прежде всего, меняет характер их питания. В развитых странах преобладает “западный” тип питания, характеризующийся большим содержанием в пище животных белков, жиров и простых углеводов, а в неразвитых странах – “восточный”, в котором преобладает растительная пища с небольшим добавлением животного белка и жира [68]. При переезде африканцев, китайцев, японцев в страны с “западным” типом питания гиперхолестеринемия (ГХС), внезапная смерть, инфаркты миокарда (ИМ), ишемические инсульты у них начинают появляться чаще и приближаются по частоте возникновения к характерной для местного населения [1,5-7]. Эти сведения дают основание считать, что возникновение атеросклероза связано с характером питания, о чем было высказано предположение более 100 лет назад [8]. Увеличение потребления мяса и дичи (статистические данные) способствует росту ССЗ во Франции.

В начале XX века отечественными учеными в опытах на кроликах было показано, что мясо, а также молоко и яйца способствуют развитию липоидоза аорты. В связи с тем, что на вскрытии у больных атеросклерозом в бляшках артерий находили в большом количестве холестерин (ХС), то развитие атеросклероза стали соотносить с ХС, содержащимся в указанных продуктах.

Получение липоидоза, сходного с развивающимся у человека, путем введения кроликам

с пищей чистого ХС (200 мг на 1 кг веса животного) закрепило создание модели экспериментального атеросклероза и позволило Н.Н.Аничкову в 1915г [9] сформулировать холестериновую теорию генеза атеросклероза, которая была и остается признанной многими учеными в разных странах. Однако по прошествии 85 лет “ни в одном эпидемиологическом исследовании не обнаружено достаточной корреляции между снижением уровня ХС в рационе и уменьшением смертности от ССЗ либо общей смертности” [4].

Необходимо подчеркнуть, что при кормлении кроликов мясом (экспериментальная работа [11]), содержание ХС в нем было недостаточно, чтобы вызвать у животных липоидоз и что “должна быть какая-то другая причина атерогенного действия мяса” [10]. О непонятной причине атерогенного влияния мясных продуктов упоминается в других работах [12]. Следует отметить, что при кормлении кроликов молоком [11] содержание ХС составляло лишь 23 мг на 1 кг веса животного, т. е. тоже было недостаточным для быстрого воспроизведения липоидоза.

Но мясо, молоко и яйца помимо ХС содержат также белки, жиры и другие соединения. Известные многочисленные эпидемиологические исследования показали, что животные жиры пищи повышают уровень ХС в плазме крови у больных атеросклерозом [13]. Введение не содержащих ХС насыщенных жирных кислот (ЖК), из которых преимущественно состоят животные жиры, вызывает в эксперименте ГХС и выраженный липоидоз, а введение ненасыщенных ЖК, из которых преимущественно состоят растительные жиры, не ведет к развитию ГХС [14]. Экспериментальные и эпидемиологические наблюдения показали, что животные белки, не содержащие ХС, способствуют развитию ГХС и липоидоза

[15-24], и тем самым подтвердили предположение об атерогенном действии мяса.

При содержании в суточном рационе кроликов 27% очищенного молочного белка казеина уровень ХС плазмы повышался до 313 мг/дл через 28 дней с начала кормления животных полусинтетическим бесхолестериновым кормом (декстроза – 60%, целлюлоза – 5%, смесь солей – 4%, патока – 3%, смесь витаминов – 0,2%), содержащим 1% кукурузного масла [23]. Продление эксперимента или удвоение дозы казеина сопровождались нарастанием ГХС и развитием выраженного липоидоза. ГХС наблюдалась и при замене казеина на белок яичного желтка [24] или на белок говядины [25]. Замена казеина на изолированный белок сои, других бобовых, овса, подсолнечника, кунжута, в том же процентном соотношении, к повышению ХС в плазме крови не приводила [23].

Уменьшение в рационе больных ишемической болезнью сердца (ИБС) количества животного белка за счет растительного (15% соевого белка) снижало уровень ХС в крови [26,27]. Малобелковое питание сопровождалось значительным снижением уровня общего ХС (ОХС) и ХС β-липопротеидов (β-ЛП) в плазме крови [28]. У вегетарианцев, относящихся, по существу, к людям с “восточным” типом питания, уровень ХС плазмы составляет в среднем 150-170 мг/дл, ИБС у них возникает значительно реже [29-31].

На основе этих данных можно заключить, что животные жиры, а также животные белки, не содержащие ХС, способствуют развитию ГХС и липоидоза аорты у кроликов, а растительные жиры, а также растительные белки не вызывают повышения уровня ХС в плазме крови. Избыток в пище больших атеросклерозом людей животных жиров и животных белков увеличивает содержание ХС в плазме крови, а недостаток – уменьшает. По-видимому, это связано с различием химического состава растительных и животных продуктов.

Известно, что животные продукты имеют кислый зольный остаток, обусловленный, главным образом, содержанием фосфора [32]. Длительное употребление относительно большого количества животной пищи уменьшает буферную емкость крови и вызывает сдвиг ее кислотно-щелочного состояния (КЩС) в кислую сторону [33].

Растительные продукты имеют щелочной зольный остаток вследствие большого содержания калия, кальция, магния, натрия и устраняют тканевую ацидоз, способствуя снижению уровня ХС в плазме крови [34]. Входящие в продукты растительного происхождения соли органических кислот (лимонной, яблочной, щавелевой, янтарной и др.) расщепляются в процессе метаболизма до углекислого газа, который выводится легкими, а щелочные компоненты остаются в организме,

участвуя в образовании некоторого количества сильных оснований [35].

Уменьшение содержания ХС в плазме крови при употреблении большого количества овощей и фруктов отмечают и другие исследователи [36-39], связывая этот факт с действием антиокислителей, пектинов и клетчатки.

Известно, что в здоровом организме в процессе жизнедеятельности в норме за сутки образуется количество кислот, в 20 раз превышающее образование оснований [32]. Следовательно, увеличение содержания кислот за счет постоянного преобладания кислотообразующих продуктов питания будет закислять организм и затруднять нормальные обменные процессы. Хорошо известно, что для оптимального действия каждого фермента, гормона или другого активного вещества необходимо свое значение рН среды как внутри клетки и ее компартаментах, так и вне ее. Установлено, что буферные системы крови регулируют КЩС организма, поддерживая значение рН на относительно постоянном уровне 7,35-7,45, но буферная емкость крови может быть различной. Ее показатели (уровень буферных оснований, стандартных бикарбонатов, абсолютных бикарбонатов и др.) лучше характеризуют КЩС организма. Удаление избытка углекислоты из плазмы крови осуществляется легкими при усилении дыхания, а нелетучих кислот – почками. Выделение избытка кислот почками происходит сравнительно медленно (от нескольких часов до 2-3 суток) [32,33], что служит причиной периодического неблагоприятного воздействия кислот на весь организм при относительно избыточном употреблении кислотообразующих продуктов.

При разовом введении в желудок крыс животных белков (альбумина сыворотки марки Б из расчета 1 г на 100 г веса) [40] через 3 часа отмечено достоверное снижение уровня буферных оснований, стандартных бикарбонатов, рН и повышение уровня общих липидов в сыворотке крови на 100%. Введение крысам животных жиров и маргарина (1 г на 100 г веса) изменяло указанные показатели в кислую сторону и повышало уровень общих липидов в сыворотке крови на 64%. Введение растительного масла вызывало короткий недостоверный сдвиг показателей КЩС плазмы крови в кислую сторону, а уровень общих липидов в сыворотке крови практически не изменялся [41].

Таким образом, избыточное разовое введение крысам животного белка или жира не только сопровождается увеличением содержания общих липидов в сыворотке крови, но и приводит к сдвигу КЩС в кислую сторону. Однако введение кроликам ХС также приводит к сдвигу КЩС плазмы крови в кислую сторону. Этот факт был отмечен в 1961г [42] при воспроизведении обычного экспериментального холестеринового атеросклероза. При введении кроликам ХС в водной взвеси по 400 мг на 1

кг веса животного отмечено снижение рН крови с 7,46 в начале опыта до 7,2 через 4 нед. и до 7,1 через 8 нед. Содержание ХС в крови через 4 нед. опыта повысилось со 110 мг% до 1159 мг%, уровень фосфолипидов (ФЛ) – со 112 мг% до 525 мг%, индекс ХС/ФЛ увеличился с 0,98 до 2,2, уровень ЖК, не входящих в состав ФЛ – со 147 мг% до 1321 мг%, а общих липидов в плазме повысился с 288 до 2320 мг%. За время опыта животные потеряли в весе > 500 г. По мнению автора, все изменения липидного обмена в крови были связаны с нарушением КЩС. Сдвиг КЩС в сторону ацидоза и нарушения липидного обмена были отмечены и при других модификациях экспериментального атеросклероза [42]. Введение кроликам ежедневно на 1 кг веса ХС в количестве в 2 раза меньшем в 1 мл подсолнечного масла не уменьшало развития ГХС (1047 мг%) в аналогичные сроки опыта и не снижало веса животных [43]. Для всасывания поступившего с пищей ХС эпителиальными клетками тонкого кишечника необходимы ЖК [32], которые поступают из жировых депо в процессе обмена в печени вместе с желчью. В эксперименте [42] дополнительно жиры не вводились, животные худели. Расщепление жира при эндогенном и экзогенном поступлении приводило к сдвигу КЩС плазмы в кислую сторону вплоть до возникновения декомпенсированного ацидоза [41]. Хорошо известно, что через один месяц при введении кроликам ХС липоидоза в аорте еще нет, а выраженный ацидоз (рН 7,2), как показывают исследования [42], уже возник! При дальнейшем введении ХС нарастают ГХС и другие нарушения липидного обмена, развивается выраженный липоидоз на фоне прогрессирующего декомпенсированного ацидоза (рН 7,1).

На основе этих данных можно придти к заключению, что большое количество работ на модели холестеринного атеросклероза посвящено изучению изменений липидного обмена и других нарушений при кислотном сдвиге, который однако не учитывался.

Известно, что полное голодание сопровождается развитием ацидоза [32] и повышением уровня ХС плазмы крови. Отмечено увеличение содержания кетоновых тел в крови у кроликов через 3-5 дней голодания в 5 раз, а повышение уровня ХС в 3 раза. Причиной увеличения уровня ХС авторы считали гиперкетонемию [44]. ГХС у голодающих кроликов выявлена также и другими авторами [45].

Был констатирован тяжелейший атеросклероз аорты, коронарных и мозговых сосудов у нескольких десятков тысяч заключенных концентрационного лагеря Дахау [46]. Уже в первый месяц люди теряли в весе 15-20 кг, а в дальнейшем вес снижался до половины и ниже первоначального. Рацион же заключенных состоял почти исключительно из углеводов и содержал ~ 600-1000 ккал; экзогенный ХС, естественно, не поступал. Распро-

страненный атеросклероз обнаруживали уже в возрасте 17-30 лет. В миокарде определяли инфаркты различного срока давности, в сосудах – тяжелейшие атеросклеротические изменения и множественные тромбы.

По результатам этого исследования можно предположить, что практически полное голодание вело к быстрой потере веса вследствие расщепления собственных жиров, а затем и белков для образования высокоэнергетических ЖК, кетоновых тел и глюкозы (глюконеогенез из аминокислот), что способствовало поддержанию жизни узников. Однако в результате этого компенсаторного процесса возникал ацидоз и развивался тяжелейший атеросклероз с безболевыми ИМ, т. к. значительное уменьшение рН в организме снижает порог болевой чувствительности [32]. Был сделан вывод, что “не следует упрощать вопросы патогенеза артериосклероза <...> и сводить до рамок борьбы с ожирением и ограничением поступления холестерина...” [46].

Подводя итог, можно констатировать, что избыточное введение крысам животного белка без ХС или животного жира и маргарина изменяет КЩС плазмы крови в сторону ацидоза и сопровождается повышением уровня ХС в крови; введение кроликам ХС приводит к усиленному расщеплению эндогенного жира, что также способствует развитию ацидоза, нарушению липидного обмена и липоидозу. Полное голодание животных и людей усиливает распад жира, а позднее и белка, ведет к ацидозу, нарушению липидного обмена с развитием ГХС и атеросклероза.

Можно предположить, что в обычной жизни относительно избыточное потребление человеком животного жира и белка сопровождается сдвигом КЩС в кислую сторону и приводит к нарушению липидного обмена, развитию ГХС, атеросклероза, ИБС и т. д.

При прогрессирующей стенокардии и ИМ декомпенсированный ацидоз диагностирован в 58% случаев [47].

Однако надо отметить, что при атеросклерозе и ИБС окисление жира замедлено, и содержание кетоновых тел в крови снижено [48]. Следовательно, сдвиг КЩС в организме у больных ИБС атеросклеротического генеза связан не с кетоацидозом.

У больных ИБС вне стадии обострения наблюдается увеличение в крови содержания молочной кислоты в 2 раза по сравнению со здоровыми и уменьшение буферных оснований также в 2 раза [49]. Другие авторы отметили при атеросклерозе коронарных артерий вне стадии обострения повышение в крови уровня молочной кислоты в среднем на 23% по сравнению с контролем, при стенокардии напряжения и покоя – на 50%, при сочетании ИБС с приступами стенокардии и гипертонической болезнью с кризами – на 98%, при ИМ – на 68% [50]. У больных атеросклерозом мозговых сосудов

и цереброваскулярной недостаточностью в ~50% случаев имеет место декомпенсированный метаболический ацидоз: рН крови снижается до 7,26, а уровень молочной кислоты повышается в ~ 3 раза [51].

Сочетание атеросклероза с сахарным диабетом, как известно, увеличивает частоту ИМ в 3-5 раз, что, вероятно, связано с периодически наступающим кетоацидозом на фоне лактат-ацидоза.

На основании приведенных данных можно предположить, что атерогенное действие пищи связано с относительно избыточным длительным употреблением животного белка и развитием в организме в процессе его утилизации сдвига КЩС плазмы крови в сторону ацидоза, возникающего вследствие накопления молочной кислоты.

Известно, что метаболический ацидоз возникает при передозировке аминокислот при парентеральном питании [52]. Обнаружена также взаимосвязь кислотного сдвига КЩС крови и ГХС при введении кроликам азотистого соединения – гидроксида аммония (NH_4OH) [53]. При ежедневном через зонд введении по 40 мл 1% раствора гидроксида аммония уровень ХС в плазме крови постепенно возрастал до 250 мг%, а при увеличении дозы гидроксида аммония до 60-85 мл – до 350 мг%, соответственно. В работе подтверждается ацидоз, но не объясняется, почему он развивается при введении этого азотистого соединения. Наблюдали, что при введении гидроксида аммония происходит достоверное уменьшение щелочного резерва крови, определенного по методу Ван Слайка. При завершении введения NH_4OH аммониемия длилась всего несколько часов, а ацидоз обнаруживали через 24 ч и позже. Существует мнение, что гидроксид аммония является “отравляющим” веществом [54].

Можно предположить, что ацидоз в крови при длительном введении гидроксида аммония возникает в связи с гипераммониемией и токсическим действием аммиака из-за снижения резервной мощности функционирования орнитинового цикла образования мочевины. Давно установлено, что нейтрализация аммиака и синтез мочевины в основном происходят в печени. Но при гипераммониемии другие органы могут обезвреживать аммиак путем синтеза мочевины. При введении кроликам солей аммония наблюдался рост в ткани миокарда содержания аммиака, глутамина и мочевины [55]. Установлены синтез и выделение мочевины клетками миокарда у людей [55]. У части больных ИБС отмечено появление избытка мочевины в венозной крови миокарда, что рассматривается как компенсаторная перестройка азотистого обмена в сердечной мышце в ответ на недостаточную эффективность других механизмов нейтрализации аммиака, который является клеточным ядом. При обсуждении указанных положений подчерки-

вается, что этот защитный механизм выведения аммиака из сердца используется, когда обычные способы выведения уже не могут справиться с его притоком [56].

В норме орнитиновый цикл функционирует на ~ 60% от своей полной мощности. Запас мощности необходим для того, чтобы не возникала гипераммониемия при неизбежных колебаниях количеств потребляемого белка [32]. Иными словами, при относительно избыточном потреблении белка может развиваться гипераммониемия, сопровождающаяся токсическим действием аммиака. Аммиак блокирует активность ферментов окислительного декарбоксилирования α -кетокислот, окисление изоцитрата в 2-оксиглутарат в цикле трикарбоновых кислот [55], что, вероятно, в итоге ведет к накоплению молочной кислоты в клетках печени с изменением их рН [57].

Известно, что снижение рН внутри клеток и межклеточной жидкости ведет к ослаблению связи кислорода с гемоглобином в эритроцитах [32,58]. В такие клетки поврежденных тканей и, прежде всего, печени поступает больше кислорода, но он не усваивается ими и становится источником образования супероксидных радикалов [58,59]. Развивается перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембран органелл клеток печени и увеличивается нарушение обмена в клетках. В результате клетки печени продуцируют окисленные липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), а выведение молочной кислоты из клеток в кровь сопровождается развитием лактат-ацидоза.

При ацидозе уменьшается использование углеводов в организме [60]. Введение глюкозы внутривенно на фоне кислотного сдвига вызывает выраженную гипергликемию; снижение уровня глюкозы было замедленным. Ацидоз сопровождался нарушением липидного обмена, что проявлялось увеличением общей концентрации липидов в печени на 250% [61].

Вероятно, диагностированное нарушение толерантности к глюкозе у значительной части больных атеросклерозом и ИБС может косвенно свидетельствовать о наличии у них изменения КЩС крови в кислую сторону в момент исследования [62-64].

Сдвиг КЩС крови в сторону ацидоза вызывали у людей разного возраста для определения уровня адаптационных возможностей однократным введением хлористого аммония (125 мг/кг); при этом отмечали изменения на электрокардиограмме: снижения сегмента ST и зубца T у молодых в 3 случаях из 10, у пожилых – в 7 из 10, а у стариков – в 9 из 10. У 3 старых людей возникла предсердная и желудочковая экстрасистолия. Известно исходное снижение рН плазмы крови при старении [65].

При велоэргометрии на высоте нагрузки у больных с коронарным атеросклерозом незави-

симо от стадии заболевания имел место компенсированный и субкомпенсированный метаболический ацидоз [66], что свидетельствует о нарушении обменных процессов, ведущих к развитию и прогрессированию атеросклероза.

Установлена взаимосвязь сдвига КЩС организма в сторону ацидоза и нарушения сократительной функции миокарда при отсутствии сердечной недостаточности [7,67].

Таким образом, относительно избыточное употребление животного белка ведет к гиперамониемии, токсическому действию аммиака

на активность ферментов в цикле трикарбоновых кислот клеток печени. В результате в клетках накапливается молочная кислота, а закисление цитоплазмы способствует избыточному поступлению кислорода из крови в клетки. Кислород провоцирует образование свободных радикалов, ведущих к образованию ПОЛ мембран органелл клеток. Клетки печени вырабатывают окисленные ЛОНП, что служит иницирующим фактором развития атеросклероза. Накопление молочной кислоты в плазме крови также способствует его развитию.

Литература

1. Уайт П. Распространение коронарной болезни в США по 25-летним интервалам за последнее столетие (1866, 1891, 1959, 1966). В сб.: Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии 1967; 26-31.
2. Seftel H.C. The rarity of coronary heart disease in South African blacks. S Afr med J 1978; 54(3): 99-105.
3. Bertrand Ed. Le coeur noir africain. Ann Cardiol Angéiol 1987; 36(10): 533-6.
4. Репин В.С. Современные молекулярно-клеточные основы липопротеидной теории атеросклероза. Москва 1987; вып. 2: 37, 67 стр.
5. Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, et al. Epidemiology studies on coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Am J Cardiol 1977; 39(2): 244-52.
6. Репин В.С., Смирнов В.Н. Лечение атеросклероза. В кн.: Фундаментальные науки против атеросклероза. Москва 1989; 41-56.
7. Gotto Y. Atherosclerosis in Japan. Atheroscl Rev 1977; 2: 201-5.
8. Huchard H. Traité clinique des maladies du coeur et des vaisseaux. Paris 1893; 79.
9. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии артериосклероза (атеросклероза). Русс врач 1915; 14(9): 207-11.
10. Климов А.Н., Липовецкий Б.М. Быть или не быть инфаркту. Москва "Медицина" 1981; 77 с.
11. Игнатовский А.И. К вопросу о влиянии животной пищи на организм кроликов. Известия Императорской военно-медицинской академии 1908; 16: 154-63.
12. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Ю.А.Владимиров, Коган Э.М. Холестериноз (Холестерин мембран. Теоретические и клинические аспекты). Москва "Медицина" 1983; 350 с.
13. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Москва "Медицина" 1965; 615 с.
14. Malmros H, Wigand G. Atherosclerosis and deficiency of essential fatty acids. Lancet 1959; 2: 749-51.
15. Недзвецкий С.В. Выступление в прениях. Труды конференции. Атеросклероз. Москва 1953; 150-1.
16. Sullivan IF. The effect of protein ingestion on alimentary lipemia. Am J Med Sci 1962; 243(6): 770-4.
17. Carrol KK. The role of dietary proteins in hypercholesterolemia and atherosclerosis. Lipids 1978; 13(5): 360-5.
18. Смолянский Б.Л. Влияние на организм избытка белка в питании. В кн.: Алиментарные заболевания 1979; 69-72.
19. Stallones RA. The rise and fall of ischemic heart disease. Sci Am 1980; 243(5): 53-9.
20. Carroll KK. Dietary protein in relation to plasma cholesterol levels and atherosclerosis. Nutr Rev 1978, 36: 1-5.
21. Мещерякова В.А., Самсонов В.А., Парамонова Э.Г. и др. Значение качественного состава пищевых белков в диетотерапии больных ишемической болезнью сердца. Вопр пит 1985; 6: 3-6.
22. Аронов Д.М., Егян Е.А. Сравнительная оценка характера питания здоровых, лиц с доклинической стадией ишемической болезни сердца и больных с выраженной ишемической болезнью сердца. Кардиология 1991; 6: 61-4.
23. Huff MW, Hamilton RMG, Carroll KK. Plasma cholesterol levels in rabbits fed low fat cholesterol-free semipurified diets: effects of dietary proteins, protein hydrolysates and amino acid mixtures. Atherosclerosis 1977; 28: 187-95.
24. Carroll KK. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: effects of dietary protein. Fed Proc 1982; 41(11): 2792-6.
25. Kritchevsky D, Tepper SA, Czarnicki TC, et al. Experimental atherosclerosis in rabbits fed cholesterol-free diets. Beef protein and textured vegetable protein. Atherosclerosis. In press. — цит. по Carroll K.K., 1982.
26. Sirtori CR, Gatti E, Kritchevsky D. Clinical experience with the soybean protein diet in the treatment of hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 1979; 32: 1645-58.
27. Wolfè BM, Giovanetti P, Cheng DCh, et al. Soy protein lowers both triglycerides and cholesterol in hyperbetaipoproteinemic men. Circulation 1980; 62(Suppl III): 227.
28. Шорохов Ю.А. Изменения липидов сыворотки крови и состава β -липопротеинов при малобелковом питании. Вопр пит 1969; 2: 16-9.
29. Ильинский Б.В. Профилактика, ранняя диагностика и лечение атеросклероза. Москва 1977; 165 с.
30. Burslem J, Schonfeld G, Howald MA, et al. Plasma apoprotein and lipoprotein lipid levels in vegetarians. Metab Clin Exp 1978; 27: 711-9.
31. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза. В кн.: Превентивная кардиология 1977; 266-322.
32. Николаев А.Я. Биологическая химия. Москва "МИА" 1998; 495 с.
33. Капланский С.Я. Кислотно-щелочное равновесие. БМЭ 1959; 12: 857-62.
34. Петровский К.С. Овощи. БМЭ 1961; 21: 414-9.
35. Меньшиков В.В. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Москва "Медицина" 1982; 560 с.
36. Паутс В.М. Об углеводном обмене и кислотно-щелочном равновесии в зависимости от питания у лиц физического и умственного труда в Эстонской ССР. Вопр пит 1984; 5: 19-21.
37. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343: 1454-9.
38. Дим Курт. Антиоксиданты: возможности применения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Pharmedicum 1996, 2: 15-7.

39. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999, 1: 4-10.
40. Синеок Л.Л., Медовар Б.Я. Влияние различного уровня белка в пище на возрастные особенности азотистого обмена и кислотно-щелочного равновесия. В сб.: 3-й Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров. Киев 1976; 141-4.
41. Григоров Ю.Г., Синеок Л.Л. Влияние жиров различной природы на кислотно-щелочное равновесие у животных разного возраста. Вопр пит 1983; 6: 51-5.
42. Бало Й. Кормление кроликов водной взвесью холестерина. В сб.: Атеросклероз. Москва 1961; 98-104.
43. Николаева Е.Н. Влияние некоторых форм артериальных гипертензий на атеросклероз. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1970.
44. Недзвецкий С.В., Дубова А.С. О гиперхолестеринемии у голодающих животных. Арх патол 1950; 5: 34-8.
45. Якубовская В.И. Влияние голодания на обмен холестерина. Бюлл экп биол мед 1960; 8: 87-9.
46. Блага Ф. О патогенезе артериосклероза. Арх патол 1963; 11: 13-21.
47. Синдеева М.Н., Давыдова М.В., Зайцева Л.А. Кислотно-щелочное состояние крови больных ИБС с аритмиями до и после лечения верапамилом. В сб.: Материалы областн. конф. кардиологов и терапевтов. Курск 1996; 144-7.
48. Сидельникова Т.Я. Содержание кетоновых тел в крови у больных атеросклерозом и изменение их содержания под влиянием лечения. В сб.: Атеросклероз и коронарная недостаточность. Москва 1956; 176-84.
49. Панченкова Л.А. Изменение показателей кислотно-щелочного состояния у больных гипертонической болезнью и хронической коронарной недостаточностью при эргометрии. В сб.: Результаты экспериментальных и клинических исследований. Москва 1976; 56-7.
50. Боринский Ю.Н., Шляпников В.Н. Ионы водорода, важнейшие окислительно-восстановительные системы и жиры в проблеме атеросклероза и ИБС. Кардиология 1981; 21(5): 82-5.
51. Шкробот С.И. Изменения кислотно-щелочного равновесия крови у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Врач дело 1980; 8: 66-70.
52. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Показатели кислотно-щелочного состояния. Биохимические анализы в клинике (справочник). Москва "МИА" 1998; 246-54.
53. Banga J, Schuler D, Laszlo J. Change of elastase inhibitor in the blood of ammonium hydroxide treated rabbits. Acta Physiol Acad Sci Hung 1954; 1-2(5): 1-6.
54. Baló J. Die mit Ammoniumhydroxydvergiftung erzeugbare experimentelle Arteriosklerose. Frankf Ztschr F Pathol 1938; 52(2): 205-20.
55. Смирнов В.Н., Асафов Г.Б., Черпаченко Н.М. и др. Нейтрализация аммиака и синтез мочевины в сердечной мышце. В кн.: Метаболизм миокарда. Москва 1975; 123-57.
56. Чазов Е.И. Обсуждение. В кн.: Метаболизм миокарда. Москва 1975; 145-57.
57. Lowenstein JM. Ammonia Production in Muscle and Other Tissues: the Purine Nucleotide Cycle. Physiol Rev 1972; 52: 382-414.
58. Culcasi M, Pietri S, Cozzone PJ. Use of 3,3,5,5-Tetramethyl-1-pyrroline-1-oxid spin trap for the continuous flow ESR monitoring of hydroxyl radical generation in the ischemic and reperfused myocardium. Biochem Biophys Res Commun 1989; 164(3): 1274-80.
59. Weisfeldt ML. Reperfusion and reperfusion injury. Clin. Res. 1987, 35; 1: 13-20.
60. Василенко В.Х. Ацидоз. БМЭ 1957; 2: 1250-1.
61. Долгова З.Я. Изменение углеводного и жирового обмена в организме при разных типах кормления животных. В кн.: Вопросы биологической и медицинской химии. Иваново 1968; 37-9.
62. Epstein FH. Hyperglycemia: a risk factor in a coronary heart disease. Circulation 1967; 36(3): 609-19.
63. Островская Т.П. Нарушенная толерантность к углеводам и ишемическая болезнь сердца. В сб.: Эпидемиология ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Москва 1971; 79-101.
64. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Бабин В.П., Малютина С.К. Распространенность ишемической болезни сердца у лиц с гиперинсулинемией (популяционное исследование). Кардиология 2001; 1: 12-5.
65. Коркушко О.В., Белый А.А., Фелько Г.П. Возрастные особенности реакции сердечно-сосудистой системы на изменение кислотно-основного состояния. Врач дело 1985; 11: 60-4.
66. Кугаевская А.А. Кислотно-щелочное равновесие и сердечный выброс в условиях физической нагрузки у больных ранними стадиями сердечной недостаточности. В сб.: Современные методы исследований в кардиологии. Москва 1974; 148-51.
67. Гольберг Я.С. Сократительная функция миокарда и ее взаимоотношение со сдвигами кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза у больных облитерирующим эндартериитом. Автореф дисс канд мед наук. Новосибирск 1983.
68. Уилкоккс БДж, Уилкоккс ДКр, Судзуки Макото. Программа жизни острова Окинава. Москва 2005; 540 стр.

Поступила 01/06-2009