

УДК: 616.12-008.331.1-092:577.861:577.156.1:616.89-008.441.13

Статеві особливості участі окремих ферментів утворення ангіотензину II та кальцій-залежних протеїназ в патогенезі алкоголь-залежної гіпертензії

Л.М.Самохіна, В.В.Ломако¹

Державна установа «Інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України» (Харків, Україна)
¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (Харків, Україна)
lub.samokhina@yandex.ua

Активність хімази за умов тривалого вживання алкоголю у щурів-самців знижується в сироватці крові, тканинах кори мозку, легень, серця, печінки та нирок, а у самок підвищується в сироватці крові, що вказує на можливість синтезу хімази та її участь в розщепленні ангіотензину II (All) і може обумовлювати стійкість самок до розвитку гіпертензивних змін під впливом алкоголю. Активність тоніну знижується в сироватці крові та печінці (у самок в печінці змінюється несуттєво), що вказує на можливість його витрачення на утворення All, крім того, у самців – на порушення біосинтезу білка. Активність кальпаїнів у самців характеризується більшою активністю в сироватці крові, тканинах легень, печінки та нирок в контролі та суттєвим зниженням у вказаних зразках за умов тривалого вживання алкоголю, що вказує на прискорення вазоконстрикторних змін.

Ключові слова: хімаза, тонін, кальпаїни, алкоголь, гіпертензія, стаття.

Половые особенности участия отдельных ферментов образования ангиотензина II и кальций-зависимых протеиназ в патогенезе алкоголь-зависимой гипертензии

Л.М.Самохіна, В.В.Ломако

Активность химазы при длительном употреблении алкоголя у крыс-самцов снижается в сыворотке крови, тканях коры мозга, легких, сердца, печени и почек, а у самок повышается в сыворотке крови, что указывает на возможность синтеза химазы и ее участие в расщеплении ангиотензина II (All) и может обуславливать устойчивость самок к развитию гипертензии под влиянием алкоголя. Активность тонина снижается в сыворотке крови, печени (у самок в печени изменения незначительные), что указывает на возможность его использования в образовании All, кроме того, у самцов – на нарушение биосинтеза белка. Активность кальпаинов имеет более выраженный характер у самцов в сыворотке крови, тканях легких, печени и почек в контроле и существенно снижается в указанных образцах при длительном употреблении алкоголя, что свидетельствует об ускоренном развитии вазоконстрикторных изменений.

Ключевые слова: химазы, тонин, кальпаины, алкоголь, гипертензия, пол.

Sexual features of participation of some enzymes of angiotenzin II formation and calcium-dependent proteinases in pathogenesis of alcohol-dependent hypertension

L.M.Samokhina, V.V.Lomako

The chymase activity at protracted use of alcohol in males decreases in blood serum, tissues of cerebral cortex, lung, heart, liver and kidneys, and in females increases in blood serum, that indicates the possibility of chymase synthesis and its participation in the All formation and may stipulate stability of females to hypertension development under alcohol influence. Activity of tonin decreases in blood serum and liver (in liver changes are not essential in females), that indicates possibility of its use for All formation; in addition, in males this indicates violation of protein biosynthesis. Activity of calpains in males is greater in blood serum, tissues of lung, liver and kidneys in control and decreases substantially in indicated samples at protracted use of alcohol that is evidence of vasoconstriction changes acceleration.

Key words: chymase, tonin, calpains, alcohol, hypertension, sex.

Вступ

Вплив алкоголю на організм багатоплановий і залежить від ряду об'єктивних і суб'єктивних факторів (Пархоменко и др., 2007). Чіткої системи уявлень щодо взаємозв'язку і послідовності метаболічних зрушень, які ініціюють алкоголь-залежні патології, немає і до теперішнього часу. Дослідження на тваринах з використанням різних моделей алкоголізації свідчать про неоднозначний

характер впливу етанолу на метаболізм окремих нейромедіаторів, функціонування іонних каналів, активність деяких ферментних систем, біосинтез білків.

Епідеміологічні і клінічні спостереження пов'язують споживання алкоголю і артеріальний тиск (АТ) (Грунченко, Тверетинів, 2002; Barclay et al., 2008). У людей за умов надлишку біологічно непередбачених стресових реакцій на фоні негативних факторів (в тому числі алкоголю) виникає більш часте і філогенетично невиправдане зростання АТ (Тарасова та ін., 2008). При цьому вказують на вікові і статеві особливості метаболічних зрушень під впливом алкоголю, на зв'язок віку і систолічного АТ (САТ), САТ і споживання алкоголю (Duprez et al., 2002). Алкоголь вважають розповсюдженою причиною не лише систолічної, а і діастолічної гіпертензії (Barclay et al., 2008). Відомо також, що при частоті споживання алкоголю від декількох разів на тиждень до щоденного АТ вище, ніж при помірному чи рідкому вживанні (Грунченко, Тверетинів, 2002). До того ж, у чоловіків 4-тижневий прийом алкоголю приводить до підвищення ранкового АТ (Murray et al., 2002; Kawano et al., 2002). Атрибутивний ризик розвитку гіпертензії становить близько 16%, жінки менш уразливі (Barclay et al., 2008). Зменшення вживання алкоголю сприяє зниженню АТ (Грунченко, Тверетинів, 2002).

Головним механізмом підвищення АТ при споживанні алкоголю є констрикція резистивних судин внаслідок активації судинної ренін-ангіотензинової системи (Тарасова та ін., 2008). Якщо механізми регуляції АТ мають значний запас міцності, то гіпертензія має лабільний і в основному ситуаційно виправданий характер.

У прояві множинних фізіологічних ефектів, пов'язаних з регуляцією АТ, ключова роль належить вазоконстрикторному пептиду ангіотензину II (АII) (Rofls et al., 1994). Серед ферментів, що каталізують утворення АII, особливе значення мають хімаза опасистих клітин та тонін, які локалізовані в тканинах головного мозку, легень, серця, нирок (Liao, Husain, 1995). Посиленню вазоконстрикції сприяє і зростання рівня кальцію в організмі, що є сигналом скорочення гладенько-м'язових клітин судинної стінки і може призводити до розвитку гіпертензії (Есаян, 2008). Зміни рівня кальцію в організмі безпосередньо віддзеркалюються на активності кальцій-залежних протеїназ – кальпаїнів. Нативні кальпаїни, які знаходяться в цитозолі, в основному, у вигляді проферменту, при підвищенні концентрації Ca^{2+} до мікромолярного рівня зв'язуються з внутрішньою стороною мембран через гідрофобну ланку малої субоднини і в присутності Ca^{2+} і фосфатидилінозиту стають активними шляхом автолізу.

Мета дослідження – вивчити вплив тривалого споживання алкоголю на активність хімази, тоніну та кальпаїнів в тканинах щурів різної статі.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на самцях і самках дорослих та старих білих щурів з дотриманням всіх біоетичних норм при роботі з хребетними лабораторними тваринами. Дорослих (6 міс.) тварин утримували групами (n=10, 5 – самки, 5 – самці), у клітках в умовах вільного вибору між водою і розчином етанолу, так званого «двохпляшкового методу». Ця модель найбільш широко використовується в експериментах і є загально визнаною моделлю хронічного алкоголізму у людей. Перший тиждень щури одержували 5% розчин етанолу, 2-ий – 10%, а 3-ій і до кінця експерименту – 15%. Спочатку, тобто в період формування потягу до алкоголю, щури споживали 5–15, потім до 50 мл/кг. Загальний термін впливу – 10 місяців. Тиск контролювали за допомогою медичного тонометра, манжету накладали на хвіст. З експерименту щурів виводили шляхом декапітації. Контрольна група представлена інтактними старими (16–17 міс.) щурами (n=10, 5 – самки, 5 – самці).

Досліджували активність хімази, тоніну та кальпаїнів в сироватці крові, гомогенатах тканин кори мозку (КМ), легенів, серця, печінки, нирок високочутливим (10^{-9} – 10^{-10} г) ферментативним методом (Самохіна, 2003). Принцип методу засновано на використанні в якості субстрату протеолітичної реакції іммобілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрону), який заздалегідь був кон'югований із субстратним білком. В якості субстрату для визначення активності хімази використовували фрагмент 4–8 АII, для визначення тоніну – протамінсульфат, кальпаїнів – альбумін сироватки бика (БСА).

Активність хімази визначали, заздалегідь пригнічуючи трипсиноподібні ферменти – трипсин, сироватковий калікреїн, плазмін, частково тонін (має трипсино- і хімотрипсиноподібну активність) доданням 1:1 за об'ємом соєвого інгібітору трипсину (СІТ) у концентрації 0,01 мкг/мл, інкубували 5 хв. при 37°C.

Для визначення активності тоніну перед протеолітичною реакцією пригнічували активність калікреїн-подібних ферментів в дослідних зразках доданням 1:1 за об'ємом апротиніну (20 мкг/мл) і інкубували 5 хв при 37°C.

Активність кальпаїнів визначали як різницю між активністю протеїназ з додаванням $CaCl_2$ і

цистеїну до отримання кінцевих концентрацій 5 mM та активністю протеїназ з додаванням етилендіамінтетраацетату (ЕДТА) до отримання кінцевої концентрації 10 mM.

У якості контролю використовували буферний розчин, при визначенні активності кальпаїнів додатково – розчини трипсину.

Протеолітичну реакцію проводили при 37°C протягом 15 хв і після видалення продуктів реакції визначали залишкову активність маркерного ферменту.

Активність хімази, тоніну розраховували в Е (мкмоль субстрату за хв), кальпаїнів – в мг/л трипсину з перерахунком на 1 годину.

В експериментах використовували СІТ виробництва "Reanal" (Угорщина), пероксидазу хрому, фрагмент 4–8 All, апротинін фірми "ICN" (США), трипсин фірми Spofa (Чехія), хлорид кальцію, цистеїн, БСА, протамінсульфат, ЕДТА, полістиролові плашки стріпові (Росія), фотометр-аналізатор імуноферментний Humareader, "Human" (Німеччина).

Статистичну обробку проводили за методом Стьюдента-Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

Результати та обговорення

Артеріальний тиск у алкоголізованих щурів становив $176,70 \pm 20,68$ мм рт.ст. проти $130,00 \pm 12,25$ мм рт.ст. в контролі без статевих відмінностей.

Відзначено відмінність змін активності хімази, тоніну та кальпаїнів у самок і самців щурів за умов тривалого вживання алкоголю (ТВА) (табл.).

Підвищення активності хімази при алкоголізації у самок в сироватці крові вказує на можливість локального синтезу хімази опасистими клітинами та її участь, скоріше за все, в розщепленні All, враховуючи видову специфічність хімази (Inoue et al., 1999). Це може обумовлювати більшу стійкість самок до розвитку гіпертензивних змін під впливом алкоголю і узгоджується з даними епідеміологічних досліджень у людей (Duprez et al., 2002; Murray et al., 2002; Kawano et al., 2002). Зниження під впливом алкоголю активності хімази у самців, на відміну від самок, у всіх досліджених зразках, можливо, обумовлене її витраченням при розщепленні All без подальшого відновлення за рахунок синтезу.

Локальне зниження активності тоніну у самок і самців щурів при ТВА в сироватці крові свідчить про витрачення тоніну на утворення All. Зниження активності тоніну у самців в печінці може бути обумовлено локальним зниженням відношення РНК/ДНК за умов ТВА, що свідчить про стійке порушення біосинтезу білків (Пархоменко и др., 2007).

Слід відзначити, що активність хімази у самців в контролі нижче, ніж у самок в тканинах серця та нирок і у всіх досліджених зразках при ТВА, а активність тоніну у самців нижча в тканинах легень в контролі, при ТВА – в усіх досліджених тканинах, що може бути пов'язано з більшою інтенсивністю протеолізу у самок як в нормі, так і при ТВА.

Активність кальпаїнів за умов ТВА змінюється більш суттєво порівняно з активністю хімази та тоніну, окрім сироватки крові та легень у самців. Зростання активності кальпаїнів може бути пов'язано з розвитком окислювального стресу (Калиман и др., 2003). Активуючись при підвищенні концентрації активних метаболітів кисню, кальпаїни самі можуть сприяти їх утворенню. Кальпаїни опосередковують перетворення ксантиндегідрогенази в ксантиноксидазу, яка каталізує окислення гіпоксантину або ксантину до сечової кислоти з утворенням супероксиданіон-радикалу. Це сприяє активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при алкоголізмі, що є важливим патогенетичним фактором (Пархоменко и др., 2007). Продукти ПОЛ можуть полегшувати проникнення Ca^{2+} через мембрани за рахунок пошкодження мембранних структур та зміни їх функціонального стану (Левицкий, 1990). Це призводить до підвищення концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} , активації кальпаїнів в тканинах. Кальпаїни здатні гідролізувати Ca^{2+} -залежну фосфодіестеразу циклічних нуклеотидів, при цьому фосфодіестераза зберігає свою активність, проте перестає залежати від кальцію (Сологуб та ін., 1992). В результаті може знижуватись рівень внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату, що запускає реакції респіраторного «вибуху» в нейтрофілах (Маянский, Маянский, 1989), тобто розвиток окислювального стресу.

Протеоліз кальпаїнами, як і збільшена генерація реактивних форм кисню, раннє порушення плазматичної мембрани та ін. є ознаками контрольованих процесів, що характеризують розвиток некрозу (Golstein, Kroemer, 2007). Кальпаїни руйнують структуру $(\text{Na}^+)/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника, що призводить до порушення гомеостазу кальцію, затримки та перевантаження кальцієм і, як наслідок, до загибелі клітин.

Висока активність кальпаїнів за умов ТВА у самців в КМ, печінці та серці є віддзеркаленням руйнуючого впливу етанолу.

В найпершу чергу при вживанні алкоголю уражаються тканини мозку. Саме там алкоголь має властивість накопичуватися. Ця отрута після всмоктування з кровотоком надходить до мозку і розпочинає процес інтенсивного руйнування клітин КМ, що виявляється в зниженні і навіть пригніченні активності кори головного мозку (Иваницкая и др., 2010). Активність хімази в КМ знижується.

Алкоголь також є найбільш частою причиною ураження печінки. Це пов'язано з тим, що гепатоцит – основне місце, де проходить окислення етанолу з утворенням ацетальдегіду, тому «основний удар» приходить саме на печінку, яка у самців виявилась більш уразливою. При цьому найбільші зміни є характерними для централобулярної зони, в якій відбувається некроз гепатоцитів, що може бути обумовлено і участю кальпаїнів. В результаті знижується синтетична здатність печінки, що, можливо, і віддзеркалюється на зниженні активності хімази опасистих клітин і тоніну.

Таблиця.

Активність хімази, тоніну та кальпаїнів у самок і самців щурів за умов тривалого вживання алкоголю (ТВА)

Досліджені показники	Досліджені групи	Кора мозку	Сироватка крові	Легені	Серце	Печінка	Нирки
Самки							
Хімаза, $E \times 10^{-4}$	Контроль	0,303± 0,101	0,009± 0,003	0,319± 0,110	0,416± 0,110	0,170± 0,056	0,372± 0,075
	ТВА	0,46± 0,16	0,56± 0,04**	0,27± 0,09	0,33± 0,11	0,34± 0,11	0,40± 0,14
Тонін, $E \times 10^{-4}$	Контроль	0,047± 0,004	0,032± 0,008	0,044± 0,006	0,043± 0,004	0,050± 0,006	0,052± 0,008
	ТВА	0,06± 0,02	0,017± 0,006*	0,04± 0,01	0,078± 0,031	0,035± 0,012	0,058± 0,018
Кальпаїни, мг/л год	Контроль	0,185± 0,052	0,079± 0,014	0,419± 0,153	0,405± 0,147	0,116± 0,026	0,203± 0,048
	ТВА	13,57± 2,94***	9,008± 2,715	4,948± 2,006	11,94± 2,59***	4,617± 1,509	7,53± 2,75*
Самці							
Хімаза, $E \times 10^{-4}$	Контроль	0,322± 0,060	0,122± 0,031	0,207± 0,083	0,209± 0,087'	1,28± 0,42	0,14± 0,05'
	ТВА	0,14± 0,04**	0**	0**	0**	0**	0**
Тонін, $E \times 10^{-4}$	Контроль	0,055± 0,018	0,025± 0,008	0,013± 0,004'	0,050± 0,016	0,038± 0,012	0,047± 0,015
	ТВА	0,004± 0,001	0,009± 0,003*	0,011± 0,003'	0,025± 0,008'	0,010± 0,003**	0,027± 0,008'
Кальпаїни, мг/л год	Контроль	0,337± 0,112	0,384± 0,121'	4,152± 1,350'	0,357± 0,107	0,344± 0,111'	0,763± 0,254'
	ТВА	0,988± 0,332**	0,328± 0,108'	0,92± 0,18****	0,91± 0,39****	0,832± 0,177**	1,079± 0,250'

Примітка тут і надалі: *, **, *** – ступінь вірогідності відмінностей порівняно з контролем, ', ", "" – порівняно з самками <0,05, <0,01, <0,001 відповідно.

Активация кальпаїнів вказує також і на прискорення вазоконстрикторних змін, що впливає на роботу серця. Слід зазначити, що у самців в контролі активність кальпаїнів вища порівняно з самками в сироватці крові, тканинах легень, печінки та нирок, що може свідчити про більшу схильність самців до прискореного розвитку вазоконстрикторних змін. Але за умов ТВА – нижче у вказаних зразках, що, можливо, обумовлене витраченням кальпаїнів та відсутністю синтезу. Це узгоджується з даними про стійке порушення біосинтезу білків при хронічному алкоголізмі, як вказано раніше (Пархоменко и др., 2007).

Зниження активності кальпаїнів в легенях у самців за умов ТВА може бути обумовлено їх участю в активації окисних процесів. Окислювач здатний модулювати кальпаїн-індукований протеоліз шляхом прямого окислення цистеїну в активному центрі (Gopalakrishna, Jaken, 2000). Посилення

окислювального стресу в легенях може призводити до зменшення напрацювання поверхнево-активних речовин, апоптозу і підвищення проникності альвеолярних клітин типу II (Barclay et al., 2008). Таким чином, знижена активність кальпаїнів саме в легенях може бути пов'язана з пригніченням гуморального та клітинного імунітету, що відзначають за умов розвитку хронічного бронхіту (Москвичев и др., 2006). Активність кальпаїнів змінюється в результаті порушення зв'язування іонів Ca^{2+} через кальцій-рецепторний протеїновий комплекс, що призводить до зниження скорочувальної здатності м'язів, як наслідок – істотно погіршуються показники функції зовнішнього дихання і газів крові, виникає гіпоксемія, розвивається хронічне обструктивне захворювання легень (Шмелев, 2003).

Виявлені різновиражені алкогользалежні зміни активності ферментів у щурів різної статі можуть бути використані для вивчення можливостей профілактики декомпенсації органів-мішеней. Чим глибше будуть уявлення про ензимопатологію, роль протеолітичних ферментів в гомеостазі, тим більш направленим буде пошук засобів для лікування алкоголізму за рахунок регуляції активності ферментів.

Висновки

Тривале споживання алкоголю призводить до статевоспецифічних змін активності хімази, тоніну та кальпаїнів у щурів.

Активність хімази за умов ТВА підвищується у самок в сироватці крові, що вказує на можливість синтезу хімази та її участь в розщепленні АІІ і може обумовлювати більшу стійкість організму самок до розвитку гіпертензивних змін.

Активність тоніну за умов ТВА у щурів знижується в сироватці крові, що вказує на можливість його витрачання на утворення АІІ, крім того, у самців – в печінці, що свідчить про порушення біосинтезу білка.

Активність кальпаїнів у щурів-самців має більш виразний характер в сироватці крові, тканинах легень, печінки та нирок в контролі, та суттєво знижується у вказаних зразках за умов ТВА, що вказує на можливість прискороного розвитку вазоконстрикторних змін.

Перспективним є дослідження можливостей корекції порушень, викликаних тривалим споживанням алкоголю, пов'язаних саме з розвитком вазоконстрикції.

Список літератури

- Грунченко М.Н., Тверетинів А.Б. Артеріальна гіпертензія у популяції чоловіків, які вживають алкоголь // Матеріали Української наук.-практ. конф. «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми». – К.: Моріон, 2002. – С.128 /Grunchenko M.N., Tveretinov A.B. Arterial'na gipertenziya u populyatsii cholovikiv, yaki vzhivayut' alkogol' // Materialy Ukrain'skoi nauk.-prakt. konf. «Profilaktyka i likuvannya arterial'noi gipertenzii v Ukraini v ramkakh realizatsii Natsional'noi programy». – К.: Morion, 2002. – S.128./
- Есаян А.М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. Насколько это актуально в наши дни? // Нефрология. – 2008. – Т.12 (2). – С. 16–22 /Yesayan A.M. Essentsial'naya gipertenziya s nefropatiey. Naskol'ko eto aktual'no v nashi dni? // Nefrologiya. – 2008. – T.12 (2). – S. 16–22./
- Иваницкая Л.Н., Леднова М.И., Пустовая О.В., Колыбельникова Ю.Н. Изменение пространственной организации α -ритма у лиц, злоупотребляющих алкоголем // Тез. докл. «XXI съезд физиологического общества им. И.П.Павлова». – М.-Калуга: ООО «Бэст-принт», 2010. – С.237 /Ivanitskaya L.N., Lednova M.I., Pustovaya O.V., Kolybel'nikova Yu.N. Izmeneniye prostranstvennoy organizatsii α -ritma u lits, zloupotreblayayushchikh alkogolem // Tez. dokl. «XXI s'yezd fiziologicheskogo obshchestva im. I.P.Pavlova». – M.-Kaluga: ООО «Best-print», 2010. – S.237./
- Калиман П.А., Самохин А.А., Самохіна Л.М. Активность Ca^{2+} -зависимых нейтральных протеиназ в органах крыс при введении им хлоридов кобальта и ртути // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т.75 (1). – С. 104–106 /Kaliman P.A., Samokhin A.A., Samokhina L.M. Aktivnost' Ca^{2+} -zavisimykh neytral'nykh proteinaz v organakh kryis pri vvedenii im khloridov kobal'ta i rtuti // Ukr. biokhim. zhurn. – 2003. – T.75 (1). – S. 104–106./
- Левицкий Д.О. Кальций и биологические мембраны. – М.: Высш. шк., 1990. – 128с. /Levitskiy D.O. Kal'tsiy i biologicheskiye membrany. – M.: Vyssh. shk., 1990. – 128s./
- Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, Сиб. отделение, 1989. – 344с. /Mayanskiy A.N., Mayanskiy D.N. Ocherki o neytrofile i makrofage. – Novosibirsk: Nauka, Sib. otdeleniye, 1989. – 344s./
- Москвичев В.Г., Цыганков Б.Д., Волохова Р.Ю., Верткин А.Л. Гендерспецифические аспекты алкогольобусловленных соматических заболеваний // Трудный пациент (Архив). – 2006. – №9. – С. 57–62. /Moskvichev V.G., Tsygankov B.D., Volokhova R.Yu., Vertkin A.L. Genderspetsificheskiye aspekty alkogol'obuslovlennykh somaticheskikh zabolevaniy // Trudnyy patsient (Arkhiv). – 2006. – №9. – S. 57–62./
- Пархоменко Ю.М., Донченко Г.В., Пилипчук С.Ю. и др. Характерные метаболические нарушения в тканях крыс, вызванные длительным приемом алкоголя // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т.79 (3). – С. 61–

69. /Parkhomenko Yu.M., Donchenko G.V., Pilipchuk S.Yu. i dr. Kharakternyye metabolicheskiye narusheniya v tkanyakh krysa, vyzvannyye dlitel'nym priyemom alkogolya // Ukr. biokhim. zhurn. – 2007. – T.79 (3). – S. 61–69./
- Самохіна Л.М. Набір для визначення активності хімази в біологічних рідинах. Пат. України 34208 від 15.12.2003. МПК G01N33/48, A61B19/02 2003. Опубл.15.12.2003. Бюл. №12. /Samokhina L.M. Nabir dlya vyznachennya aktyvnosti himazy v biologichnykh ridynakh. Pat. Ukrainy 34208 vid 15.12.2003. MPK G01N33/48, A61B19/02 2003. Opubl.15.12.2003. Byul. №12./
- Сологуб Л.І., Пашковська І.С., Антоняк Г.Л. Протеази клітин та їх функції. – К.: Наукова думка, 1992. – 194с. /Sologub L.I., Pashkovs'ka I.S., Antonyak G.L. Proteazy klityn ta ikh funktsii. – K.: Naukova dumka, 1992. – 194s./
- Тарасова К.В., Шевчук В.Г., Чекман І.С., Французова С.Б. Патогенез артеріальної гіпертензії: деякі сучасні уявлення // Biochem. Biosoc. Anthropol. – 2008. – №10. – С. 304–311. /Tarasova K.V., Shevchuk V.G., Chekman I.S., Frantsuzova S.B. Patogenez arterial'noi gipertenzii: deyaki suchasni uyavlennya // Biochem. Biosoc. Anthropol. – 2008. – №10. – S. 304–311./
- Шмелев Е.И. ХОБЛ: ключевые проблемы // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2003. – №2. – С. 5–9. /Shmelev Ye.I. KhOBL: klyuchevyye problemy // Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. – 2003. – №2. – S. 5–9./
- Barclay G.A., Barbour J., Stewart S. et al. Adverse physical effects of alcohol misuse // Advances in Psychiatric Treatment. – 2008. – Vol.14. – P. 139–151.
- Duprez D., Van Helshoecht P., Van Den Eynde W., Leeman M. Prevalence of hypertension in the adult population of Belgium: report of a worksite study, Attention Hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2002. – Vol.16 (1). – P. 47–52.
- Golstein P., Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition // Trends. Biochem. Sci. – 2007. – Vol.32 (1). – P. 37–43.
- Gopalakrishna R., Jaken S. Protein kinase C signaling and oxidative stress // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol.28 (5). – P. 1379–1386.
- Inoue K., Nishimura H., Kubota J. et al. Alternative angiotensin II formation in rats arteries occurs only at very high concentrations of angiotensin I // Hypertension. – 1999. – Vol.34 (3). – P. 525–530.
- Kawano Y., Pontes C.S., Abe H. et al. Effects of alcohol consumption and restriction on home blood pressure in hypertensive patients: serial changes in the morning and evening records // Clin. Exp. Hypertens. – 2002. – Vol.24 (1–2). – P. 33–39.
- Liao Y., Husain A. The chymase-angiotensin system in humans: biochemistry, molecular biology and potential role in cardiovascular diseases // Can. J. Cardiol. – 1995. – Vol.11 (Suppl. F). – P. 13F–19F.
- Murray R.P., Connett J.E., Tyas S.L. et al. Alcohol volume, drinking pattern, and cardiovascular disease morbidity and mortality: is there a U-shaped function? // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol.155 (3). – P. 242–248.
- Rolfs A., Weber-Rolfs I., Reqitz-Zagrosek V. et al. Genetic polymorphisms of the angiotensin II type 1 (AT1) receptor gene // Eur. Heart. J. – 1994. – Vol.15 (Suppl. D.). – P. 108–112.

Представлено: Л.В.Масляєва / Presented by: L.V.Maslyayeva

Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky

Подано до редакції / Received: 28.12.2010.