

**О. Я. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Л. С. Мхітарян, О. Б. Кучменко, І. Н. Євстратова,
Г. Б. Капітан, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник, О. В. Денисова**
**ЯКІСНИЙ СКЛАД ЛІПОПРОТЕЇДІВ КРОВІ У ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМ ПРОЦЕСОМ НИЖНІХ
ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ**

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
ДУ «НЦЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України»

**КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ЛИПОПРОТЕИДОВ КРОВИ
У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРОЦЕССОМ
НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ КАК ФАКТОР РИСКА
АТЕРОСКЛЕРОЗА**

**А. Я. Дзюблик, Н. И. Гуменюк, Л. С. Мхитарян, О. Б. Кучменко,
И. Н. Евстратова, Г. Б. Капитан, Н. Н. Недлинская, В. А. Ячник,
О. В. Денисова**

Резюме

Цель работы — оценить качественное состояние липопротеидов крови у больных с воспалительным процессом нижних дыхательных путей как фактор атеросклероза, а также влияние основного лечения (антисептик и муколитик) и дополнительного применения L-аргинина аспартата в комплексной терапии на процессы свободнорадикального окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты организма.

Материал та методи. Обследовано 20 больных с инфекционным обострением хронического бронхита (средний возраст — $43,0 \pm 1,3$ года). Для характеристики интенсивности процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови определяли содержание конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — ТБК-позитивных продуктов и карбонильных продуктов свободно-радикального окисления белков — 2,4 динитрофенилгидразонов, а также степень перекисной модификации липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим и спектрофлуориметрическим методами. Активность миелопероксидазы в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом.

Результаты. У пациентов с обострением хронического бронхита наблюдается изменение качественного состава липопротеидов крови, что может служить фактором риска развития патологии сердечно-сосудистой системы. Изменение активности миелопероксидазы и параоксоназы-1 может быть использовано в качестве маркера активности воспалительной реакции с участием нейтрофильных лейкоцитов и прогрессирования атеросклеротического процесса, а также для оценки эффективности лечения.

В результате проведенного лечения, особенно при использовании в комплексной терапии препарата L-аргинина аспартата, наблюдается нормализация показателей, характеризующих качественное состояние липопротеидов крови, что позволяет говорить о снижении риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

L-аргинина аспартат целесообразно использовать в комплексном лечении больных с инфекционным обострением хронического бронхита.

Ключевые слова: хронический бронхит, обострение, антиоксидантная система, атеросклероз.

Укр. пульмонол. журнал, 2017, № 3, С.21–24.

Дзюблик Александр Ярославович
ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Заведуючий відділенням технологій лікування неспецифічних
заболеваний легких,
Д. мед. н., професор
03680, Київ, ул. Амосова, 10
Тел.: 380 44 270 35 61, факс: 380 44 275 27 53, Treat@pulmon.kiev.ua

**QUALITATIVE COMPOSITION OF BLOOD LIPOPROTEIDS
IN PATIENTS WITH INFLAMMATION OF LOWER
RESPIRATORY TRACT AS A RISK FACTOR
OF ATHEROSCLEROSIS**

**O. Ya. Dziublyk, N. I. Gumenyuk, L. S. Mhityryan, O. B. Kuchmenko,
I. N. Evstratova, G. B. Kapitan, N. M. Nedlinska, V. A. Iachnyk,
O. V. Denisova**

Abstract

The aim: to assess the composition of blood lipoproteins in patients with inflammatory diseases of the lower respiratory tract as a factor of atherosclerosis, as well as the effect of the maintenance treatment (antiseptic and mucolytic compounds) and additional use of L-arginine aspartate in combination on free radical lipid oxidation and the activity of antioxidant defense enzymes.

Methods. We examined 20 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis (mean age $(43,0 \pm 1,3)$ years). To evaluate the intensity of lipid peroxidation a protein and lipid peroxidation products were determined in blood serum. Catalase and superoxidodismutase activity was measured using spectrophotometric and spectrofluorometric methods. Blood serum myeloperoxidase activity was determined by means of spectrophotometry.

Results. In patients with exacerbation of chronic bronchitis there was revealed a change in the qualitative composition of blood lipoproteins, which was a risk factor for the development of cardiovascular diseases. The change in the activity of myeloperoxidase and paraoxonase-1 can be used as a marker of the activity of the inflammatory response, involving neutrophils, and the progression of the atherosclerosis, as well as for the evaluation the treatment effectiveness.

The treatment, especially when L-arginine aspartate was used, led to normalization of blood lipoproteins composition and reduction of the risk of cardiovascular complications.

L-arginine aspartate is expedient for use in the complex treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis.

Key words: chronic bronchitis, exacerbation, antioxidant system, atherosclerosis.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 3:21–24.

Oleksandr Ya. Dziublyk
State organization "National institute of phthysiology and pulmonology
named after F. G. Yanovsky,
National Academy of medical sciences of Ukraine,
Chief of department of treatment non-specific lung diseases,
Doctor of medicine, professor,
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv,
Tel.: 380 44 270 3561, fax: 380 44 275 2753, Treat@pulmon.kiev.ua

Доведено взаємозв'язок між розвитком атеросклерозу і наявністю запального процесу в організмі [1, 2].

Зміни метаболізму ліпідів у гострій фазі запалення (або при загостренні хронічного запального процесу) мають чітку проатерогенну спрямованість, що пояснюється активацією вільнорадикальних окислювальних реакцій і розвитком оксидативного стресу, у формуванні якого

© Дзюблик О. Я., Гуменюк М. І., Мхітарян Л. С., Кучменко О. Б., Євстратова І. Н., Капітан Г. Б., Недлінська Н. М., Ячник В. А., Денисова О. В., 2017

беруть участь як ліпідні, так і білкові компоненти [1, 2]. Численними дослідженнями показано, що медіатори запалення є ключовим регулятором метаболізму ліпідів [3]. У той же час результати досліджень останніх років свідчать про те, що основою атеросклерозу є не кількісні зміни вмісту в крові ліпідів і ліпопротеїдів, а якісна перебудова і «збочений» характер їх обміну. В результаті окремі фракції ліпопротеїдів втрачають свої нормальні властивості і стають атерогенними, тобто здатними викликати в стінці судин зміни, що призводять до розвитку атеросклеротичної бляшки [4]. Метою цієї роботи було вивчити якісний стан ліпопротеїдів крові при загостренні запального процесу в нижніх відділах дихальних шляхів, а також при використанні амінокислотного препарату L-аргініну аспартату.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження включили 20 пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту (середній вік — $(43,0 \pm 1,3)$ року). Всі пацієнти проходили лікування в ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Основу медикаментозної терапії пацієнтів склали антисептичний хіміопрепарат (інгаляції декаметоксину в дозі 2,0 мл 0,02 % розчину 2–3 рази на добу протягом 5–7 діб) і муколітик (амброксола гідрохлорид в дозі 30 мг 3 рази на добу перорально протягом 7–10 діб). Пацієнти були розподілені на 2 групи: пацієнтам 1 групи проводили комбіновану терапію (муколітик разом з інгаляціями декаметоксину), пацієнтам 2 групи додатково призначали амінокислотний препарат L-аргініну аспартат в дозі 5 мл (1 г) 4 рази на добу перорально протягом 10 діб. Віковий і статевий склад пацієнтів, ступінь тяжкості перебігу захворювання в обох групах були співставні. Контрольну групу склали 10 практично здорових донорів відповідного віку.

Для характеристики інтенсивності процесів вільнорадикального окислення в сироватці крові визначали вміст кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) — ТБК-позитивних продуктів [5] та карбонільних продуктів вільнорадикального окислення білків — 2,4-дінітрофенілгідразонів [6], а також ступінь перекисної модифікації ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ і ЛПДНЩ) [7]. Активність антиоксидантних ферментів каталази та супероксиддисмутази в сироватці крові визначали спектрофотометричним і спектрофлуориметричним методами [8, 9]. Активність мієлопероксидази в плазмі крові визначали спектрофотометричним методом [10, 11]. Результати дослідження оброблені за допомогою математичної статистики, критерієм достовірності змін вважали ($p \leq 0,05$).

Результати та їх обговорення

У результаті проведених біохімічних досліджень показано, що у пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту до лікування спостерігається інтенсифікація вільнорадикальних окислювальних реакцій і зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, що може призводити до розвитку оксидативного стресу (табл.). На це вказує вірогідне зростання в крові пацієнтів кінцевих продуктів ПОЛ — ТБК-позитивних продук-

тів в середньому на 18–21 %, карбонільних продуктів вільнорадикального окислення білків на 80–86 %, а також величини індексу перекисної модифікації ЛПНЩ і ЛПДНЩ в середньому на 65–67 % у порівнянні з контрольними величинами у донорів. Ці дані вказують на модифікацію структури і функціонального стану білків сироватки крові, таких як альбуміни, глобуліни, фібриноген, плазмін, біологічно активні сполуки білкової природи, ферменти, гормони і т.д.

У зв'язку з окисленням їх N-кінцевої частини виникає ризик набуття ними антигенних властивостей і розвитку аутоімунних реакцій. Вільнорадикальна модифікація білків системи гемостазу і фібринолізу є можливою причиною зміни гемореологічних властивостей крові пацієнтів з хронічним бронхітом. Крім того, отримані дані свідчать про збільшення атерогенного потенціалу крові у зв'язку із значним зростанням індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів.

Звертає увагу різке зростання (майже в 4 рази) активності мієлопероксидази, яка міститься в азурофільних гранулах нейтрофілів, а також в моноцитах і деяких типах тканинних макрофагів. Після активації фагоцитів відбувається дегрануляція клітин і мієлопероксидаза секритується або всередину фагосоми, або в позаклітинний простір. Мієлопероксидаза є важливою складовою антимікробної активності фагоцитів, що забезпечує вроджений неспецифічний імунітет. Оскільки мієлопероксидаза є катіонним білком, вона може зв'язуватися з негативно зарядженою клітинною мембраною, зокрема ендотеліоцитів, і, в присутності субстрату, викликати окисне пошкодження тканин в осередках запалення [12, 13]. Зокрема, припускають, що активація лейкоцитів може бути альтернативним фактором ризику розвитку атеросклерозу. Така активація прооксидантних процесів відбувається на тлі пригнічення активності ферментних антиоксидантних систем: каталази — на 20–24 %, супероксиддисмутази — на 31–34 % в порівнянні з контрольними величинами активності цих ферментів у донорів.

Проведені дослідження показали, що у пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту спостерігається значне зниження активності параоксонази-1 в середньому на 65–75 % в порівнянні з контролем. Параоксоназа-1, що гідролізує пероксили ліпідів, сприяє елімінації окислених ЛПНЩ, пригніченню біосинтезу холестеролу і стимуляції ЛПВП-опосередкованого виходу холестеролу із макрофагів, запобігаючи акумуляції холестеролу і оксістеролу в клітинах. Крім того, параоксоназа-1 захищає ЛПВЩ від переокислення і разом з іншими ЛПВЩ-асоційованими білками і ферментами визначає антиоксидантні, протизапальні і антиатерогенні властивості ЛПВЩ [14, 15]. Мієлопероксидаза може утворювати комплекс з ЛПВЩ-асоційованим ферментом параоксонази-1. Параоксоназа-1 частково пригнічує активність мієлопероксидази, тоді як остання здатна інактивувати параоксоназу-1, окислюючи залишок тирозину-71, що призводить до порушення зв'язку молекули ферменту з ЛПВЩ.

У пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту проведене лікування сприяло нормалізації величин

Таблиця

Показники вільнорадикального окислення білків і ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів із інфекційним загостренням хронічного бронхіту, (M ± m)

Показники	Донори (n = 10)	I група (n = 10)		II група (n = 10)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Продукти вільнорадикального окислення білків, ум.од / мл	3,94 ± 0,21	7,14 ± 0,42*	5,04 ± 0,24**	7,33 ± 0,41*	4,02 ± 0,2758#
Продукти вільнорадикального окислення ліпідів (ТБК-позитивні продукти, МДА), кмоль / мл	8,722 ± 0,179	10,5280 ± 0,2661*	9,7290 ± 0,1342**	10,2960 ± 0,2547*	8,8950 ± 0,1264#
Активність каталази, U / л	10,6180 ± 0,4137	8,4620 ± 0,6024*	9,4670 ± 0,3566*	8,0380 ± 0,6049*	10,4500 ± 0,3908#
Активність супероксид-дисмутази, U / мл	1237,6 ± 73,2	856,9 ± 40,6*	1059,80 ± 57,3438**	798,8 ± 47,2*	1434,4 ± 80,3**
Активність мієлопероксидази, ΔE ₄₆₀ /хв	0,0218 ± 0,0046	0,0865 ± 0,0105*	0,0500 ± 0,0064**	0,0866 ± 0,0096*	0,0290 ± 0,0056**

Примітки: * — різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$; # — різниця достовірна порівняно з групою пацієнтів до лікування, $p < 0,05$.

досліджуваних показників у порівнянні з величинами до початку лікування. Під впливом комбінованої терапії (антисептик і муколітик) вміст продуктів ПОЛ та карбонільних продуктів вільнорадикального окислення білків зменшується відповідно на 9 % і 53 % у порівнянні з величинами цих показників до початку лікування. При цьому активність мієлопероксидази також зменшується, хоча і залишається на 129 % вище контрольних величин. Арілестеразна активність параоксонази-1 має тенденцію до збільшення на 18 % у порівнянні з величинами до лікування. Під впливом проведеного лікування спостерігаються зміни активності антиоксидантних ферментів в сторону нормалізації: активність каталази майже досягає контрольного рівня, хоча залишається на 11 % нижче контрольних значень, активність супероксиддисмутази залишається зниженою на 14 % у порівнянні з контролем. Ці результати дозволяють стверджувати, що під впливом даної терапії у пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту спостерігаються позитивні зміни стану вільнорадикальних окислювальних систем і антиоксидантної системи захисту.

В результаті цього знижується інтенсивність оксидативного стресу, хоча показники, які характеризують ці процеси, в повному обсязі нормалізуються і деякі з них достовірно відрізняються від контрольних величин. У пацієнтів, яким додатково до комплексної терапії призначали амінокислотний препарат L-аргініну аспартат (група 2), визначається нормалізація процесів вільнорадикального окислення, активності антиоксидантних ферментних систем, і, як результат, зменшення ступеню проявів оксидативного стресу.

Вміст ТБК-позитивних продуктів та карбонільних продуктів вільнорадикального окислення білків не відрізнявся від контрольних величин. Активність каталази достовірно не відрізнялась від контрольних величин, що вказує на повне відновлення її функціональної активності. Важливо відзначити, що активність супероксиддисмутази не тільки повністю відновлюється у порівнянні з початковим рівнем, а і на 16 % зростає. Тобто, під впли-

вом комплексного лікування з включенням препарату L-аргініну аспартату відбувається активація антиоксидантних захисних систем організму.

Відмічалось зменшення ступеню прояву змін активності мієлопероксидази і величини індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїдів у бік їх нормалізації. Так, активність мієлопероксидази перевищує контрольний рівень лише на 33 %, а величина індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїдів на 24 %, що вказує на зменшення інтенсивності оксидативного стресу і запального процесу в організмі пацієнтів.

Висновки

1. Отримані дані свідчать про позитивну дію на процесі вільнорадикального окислення і активність ферментів антиоксидантного захисту організму як основного лікування (антисептик і муколітик), так і додаткового застосування L-аргініну аспартату. У той же час терапія із включенням L-аргініну аспартату була більш ефективною у порівнянні із застосуванням лише основного лікування.

2. Зміна активності мієлопероксидази і параоксонази-1 може бути використана в якості маркера активності запальної реакції за участю нейтрофільних лейкоцитів і прогресування атеросклеротичного процесу, а також для оцінки ефективності лікування. Для оцінки якісного стану ліпопротеїдів крові і ступеня їх атерогенності інформативними показниками слід вважати рівень активності ліпопротеїд-асоційованих білків-ферментів (параоксонази-1 і мієлопероксидази).

3. У пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту має місце зміна якісного стану ліпопротеїдів крові, що може служити фактором ризику розвитку патології серцево-судинної системи. В результаті проведеного лікування, особливо при використанні в комплексній препараті L-аргініну аспартату, спостерігається нормалізація показників, що характеризують якісний стан ліпопротеїдів крові, що дозволяє говорити про зниження ризику розвитку ускладнень зі сторони серцево-судинної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Климов АН, Никульчева НГ. Обмен липидов и липопротеидов. Санкт-Петербург: Питер Ком. 1999;512 с.
2. Братусь ВВ, Шумаков ВА, Талаева ТЛ. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром. Киев. 2004;345 с.
3. Насонов ЕЛ. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. Кардиология. 1999;39(2):81–85.
4. Aikawa M, Sugiyama S, Hill C. Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation*. 2002;106(11):1390–1396.
5. Стальная ИД, Гаршвили ТГ. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. Под ред. Ореховича ВН. Москва: Медицина. 1977;66–68.
6. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА. Окислительная модификация белков крови человека: метод определения. Вопросы мед. химии. 1995;41:24–26.
7. Евстратова ИН, Мхитарян ЛС. Спосіб діагностики прогресуючого атеросклерозу. Пат. 30972А Україна, МПК⁹ А 61 К 31/00, А 61 К 36/00, А 61 К 47/00, А 61 Р 11/00; заявник і власник патенту Український науково-практичний інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска. № 98063325; заявл. 25.06.98; опубл. 15.12.00, бюл. № 7, 2000 р.
8. Королюк МА, Иванова МИ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;(1):16–18.
9. Misra HP, Fridovich II. A simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 1972;247(10):3170–3175.
10. Горудко ИВ. Повышенная активность миелопероксидазы — фактор риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом. Биомед. химия. 2012;58(4):475–484.
11. Manolescu BN, Berceanu M, Cinteza D. Effect of the nutritional supplement ALAnerv[®] on the serum PON1 activity in post-acute stroke patients. *Pharmacol Reports*. 2013;65:743–750.
12. de Vries MA. Coronary leukocyte activation in relation to progression of coronary artery disease. *Front. Med.* 2016;10(1):85–90.
13. Libby P. Fanning the flames: inflammation in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research*. 2015;107:307–309.
14. Коваленко ВМ, Кучменко ОБ, Мхитарян ЛС. Молекулярно-генетичні особливості функціонування параоксонази та її значення в розвитку серцево-судинної патології. Укр. Кардіол. журн. 2014;(5):105–116.
15. Eren E, Yilmaz N, Aydin O. Functionally defective high-density lipoprotein and paraoxonase: a couple for endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Cholesterol*. 2013; doi: 10.1155/2013/792090.

REFERENCES

1. Klimov AN, Nikulcheva NG. *Obmen lipidov i lipoproteidov* (Exchange of lipids and lipoproteins). Sankt-Peterburg: Piter Kom. 1999;512 p.
2. Bratus VV, Shumakov VA, Talayeva TL. *Ateroskleroz, ishemičeskaya bolezn serdtsa, ostryy koronarnyy sindrom* (Atherosclerosis, ischemic heart disease, acute coronary syndrome). Kyiv. 2004;345 p.
3. Nasonov YeL. *Markery vospaleniya i ateroskleroz: znacheniye C-reaktivnogo belka* (Markers of inflammation and atherosclerosis: the value of C-reactive protein.). *Kardiologiya*. 1999;39(2):81–85.
4. Aikawa M, Sugiyama S, Hill C. Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation*. 2002;106(11):1390–1396.
5. Orekhovich VN, Stalnaya ID, Garishvili TG. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty. Sovremennyye metody v biokhimii* (Method for the determination of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry). Moscow: Meditsina. 1977;66–68.
6. Dubinina YeYe, Burmistrov SO, Khodov DA. *Okislitel'naya modifikatsiya belkov krovi cheloveka: metod opredeleniya* (Oxidative modification of human blood proteins: the method of determination). *Voprosy med. khimii*. 1995;41:24–26.
7. Yevstratova IN, Mkhitarjan LS. *Sposib diagnostyky progresuyuchogo aterosklerozu* (Method of diagnosis of progressive atherosclerosis). Pat. 30972A Ukraine, MPK⁹ A 61 K 31/00, A 61 K 36/00, A 61 K 47/00, A 61 R 11/00; zavavnyk i vlasnyk patentu: Ukrainian Scientific-Practical Institute of Cardiology, named by M. D. Strazhesko. № 98063325; zavavl. 25.06.98; opubl. 15.12.00, byul. № 7, 2000.
8. Korolyuk MA, Ivanova MI. *Metod opredeleniya aktivnosti katalazy* (Method for determination of catalase activity). *Laboratornoye delo*. 1988;(1):16–18.
9. Misra HP, Fridovich II. A simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 1972;247(10):3170–3175.
10. Gorudko IV. *Povyshennaya aktivnost miyeloperoksidazy — faktor riska ishemičeskoy bolezn serdtsa u bolnykh sakharnym diabetom* (The increased activity of myeloperoxidase is a risk factor for coronary heart disease in patients with diabetes mellitus). *Biomed. khimiya*. 2012;58(4):475–484.
11. Manolescu BN, Berceanu M, Cinteza D. Effect of the nutritional supplement ALAnerv[®] on the serum PON1 activity in post-acute stroke patients. *Pharmacol Reports*. 2013;65:743–750.
12. de Vries MA. Coronary leukocyte activation in relation to progression of coronary artery disease. *Front. Med.* 2016;10(1):85–90.
13. Libby P. Fanning the flames: inflammation in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research*. 2015;107:307–309.
14. Kovalenko VM, Kuchmenko OB, Mkhitarjan LS. *Molekulyarno-genetychni osoblyvosti funktsionuvannya paraoksonazy ta yiyi znachennya v rozvytku sertsevo-sudynnoyi patologiyi* (Molecular-genetic features of the functioning of paraoxonase and its importance in the development of cardiovascular pathology). *Ukr. Kardiol. zhurn*. 2014;(5):105–116.
15. Eren E, Yilmaz N, Aydin O. Functionally defective high-density lipoprotein and paraoxonase: a couple for endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Cholesterol*. 2013; doi: 10.1155/2013/792090.