

6. Аковбян В. А. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / В. А. Аковбян, А. С. Анкировская, И. В. Андреева ; под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск : НИИАХ СГМА, 2007. – 464 с.

7. Цимар А. В. Антибактерійна терапія тонзиллофарингіту / А. В. Цимар, О. М. Остапик // Матеріали XI з'їзду оториноларингологів України. – Судак, 2010. – С. 215–216.

8. Яремчук С. Э. Применение первого отечественного таблетированного цефалоспоринового антибиотика третьего поколения цефиксим-кмп в оториноларингологии / С. Э. Яремчук // ЖВНІГХ. – 2000. – № 2 – С. 35–36.

9. Steele R. W. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children / R. W. Steele, M. P. Thomas, R. E. Bégué // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 1–5.

10. Wald E. R. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children / E. R. Wald, D. Nash, J. Eickhoff // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124 (1). – P. 9–15.

11. Williams J. D. Beta-Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone / J. D. Williams // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 24 (3). – P. 494–497.

REFERENCES

1. Blatun L.A., Terekhova R.P., Svetukhin A.M., Zviagin A.A. (eds) Clinical efficiency of Ciprofloxacin in treatment of surgical infections of cutis and soft tissues. *Consilium Medicum* 2007; 9 (7): 4-6.

2. Dzhons R. N. Can antimicrobial activity be preserved? *Ukr. med. chasopys* 1999; 2(10): 26-34.

3. Yevchev F.D., Piotkovskaya M.B., Chernysheva I.E. et al. The diagnostic importance of the nasal cavity microbiota and its function in treatment of the rhinosinusitis *ZhVNiGH* 2011; 3: 85.

4. Zinchenko D.A. Antibacterial therapy of the inflammation in the ENT department. *Materialy XI z'izdu otorinolaringologov Ukrainy* 2010, p. 93-94.

5. Kovalenko V.N., Viktorov A.P. *Compendium 2010 — lekarstvennyye preparaty* [Compendium-2010 — pharmaceutical compositions]. Kyiv, MORION, 2010. 2240 p.

6. Abovian V.A., Ankirovskaya A.S., Andreyeva I.V. eds. Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. *Practicheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimoterapii* [The practical book for anti-infectious chemotherapy]. Smolensk, NIIAH SGMA, 2007. 464 p.

7. Cimar A.V., Ostapik O.M. Antibacterial therapy of the tonsillopharyngitis. *Materialy XI z'izdu otorinolaringologov Ukrainy* 2010, p. 215-216.

8. Yaremchuk S.E. Application of the first domestic pelleted third-generation antibiotic Cefixime-KMP in the ENT practice. *ZhVNiGH* 2000; 2: 35-36.

9. Steele R.W., Thomas M.P., Bégué R.E. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 1–5

10. Wald E. R., Nash D., Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics*, 2009; 124(1): 9-15.

11. Williams J.D. Beta-Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24(3): 494-497.

Поступила 17.07.2012

УДК 616.12-008.331.1-092:547.857:577.156.5

Л. М. Самохіна, С. М. Коваль, І. О. Снігурська, Д. К. Милославський АКТИВНІСТЬ ХІМАЗИ, ТОНІНУ І КАЛЬПАЇНІВ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

УДК 616.12-008.331.1-092:547.857:577.156.5

Л. М. Самохіна, С. Н. Коваль, И. А. Снегурская, Д. К. Милославский
АКТИВНОСТЬ ХИМАЗЫ, ТОНИНА И КАЛЬПАИНОВ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Виявлено зниження активності кальпаїнів і тоніна на фоні збільшення рівня хімази, причому у хворих без гіперурикемії змінення активності хімази і тоніна мали достовірний характер порівняно з контролем: активність хімази знижувалась, а тоніна — підвищувалась. Указані змінення можуть бути пов'язані з розвитком вазоконстрикції і апоптогенних процесів. Наявність гіперурикемії може обумовлювати порушення синтезу і высвобождения хімази в зв'язі з підвищеною смертю тучних кліток в жировій тканині. При цьому підвищення активності тоніна вказує на можливість його синтезу, що обумовлено збільшенням вмісту ангіотензиногена в адипозній тканині.

Ключевые слова: хімаза, тонін, кальпаїни, гіпертонічна хвороба, гіперурикемія.

UDC 616.12-008.331.1-092:547.857:577.156.5

L. M. Samokhina, S. M. Koval, I. O. Snigurska, D. K. Myloslavskyy
CHYMASE, TONIN AND CALPAINS ACTIVITIES AT HYPERTENSION WITH HYPERURICEMIA
SI «L. T. Malaya Institute of Therapy AMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Preadipocytes and differential fat cells have a components for local synthesis of angiotensin II, included chymase, tonin. Violation of secretory function of adipocytes found in chronic hypoxia of fatty tissue and oxidative stress, contributed to the activation of calcium-dependent proteinases — calpains. The changes of calcium concentration directly reflected in the reduction process smooth muscle cells of vascular wall and lead to the hypertension, which at hyperuricemia may contribute to worsening of disease course and development of cardiovascular complications.



The purpose is studying of chymase, tonin and calpains activities at essential hypertension taking into account hyperuricemia.

Hyperuricemia was determined by the presence of uric acid, which was assessed by uricase photometric method using a test-systems of «Cormay», Poland. The activities of calpains, chymase, tonin in blood serum were investigated by high-sensitivity enzymatic method.

The varying degrees of decrease of tonin and calpains activities with increased levels of chymase are revealed in patients with and without hyperuricemia. In patients without hyperuricemia the change of the chymase and tonin activities had a valid character in comparison with the control, and the chymase activity was reduced, and tonin activity had the tend to increase.

The increase of chymase activity, reduction of tonin, calpains activities took place due to vasoconstriction and apoptosis. The lower activity of chymase at hyperuricemia may indicate a violation of its synthesis and release, resulting from increased loss of must cells in adipose tissue. The increased tonin activity indicates to possibility of its synthesis, including the development of vasoconstriction and is caused by increasing concentrations of angiotensinogen in adipose tissue.

Key words: chymase, tonin, calpains, hypertension, hyperuricemia.

Актуальною проблемою охорони здоров'я залишається розвиток серцево-судинних ускладнень при гіпертонічній хворобі (ГХ) [1]. При цьому судинне ремоделювання розглядають як адаптивну відповідь на підвищений артеріальний тиск (АТ). Одним із важливих факторів, що впливають на артеріальне ремоделювання, є ангіотензин (АІІ) — ключовий ефектор ренін-ангіотензинової системи (РАС). Утворення АІІ у тканинах відбувається за участі протеїназ, серед яких особливу роль відіграють хімаза, тонін. Хімаза утворює АІІ з АІ, а тонін бере участь в утворенні АІІ не тільки з АІ, але й з ангіотензиногену, який, у свою чергу, здатний синтезуватися як печінкою, так і жировою тканиною. При ожирінні, особливо вісцерального типу, рівні ангіотензиногену, АІІ збільшені [2]. Переадипоцити і диференційовані жирові клітини мають повний набір компонентів, необхідний для локального синтезу АІІ, а також рецепторів АІІ 1 типу (АТ1), що забезпечує внутрішньоклітинну передачу сигналів. Висока активність РАС, у свою чергу, призводить до збільшення маси жирової тканини, до того ж тканинний АІІ фактично виконує функцію фактора росту для адипоцитів.

Більшість ефектів АІІ, опосередкованих його взаємодією з АТ1, приводить до миттєвого включення кальцій-залежних реакцій [1]. Зростання рівня кальцію в організмі є сигна-

лом до скорочення гладком'язових клітин судинної стінки і призводить до розвитку гіпертензії [3]. Зміни рівня кальцію в організмі безпосередньо позначаються на активності кальцій-залежних нейтральних цистеїнових протеїназ — кальпаїнів. Пригнічення активності кальпаїнів сприяє зменшенню АІІ-індукованої гіпертрофії лівого шлуночка, ремоделюванню судин, виразності периваскулярного запалення та фіброзу [1]. Активація кальпаїнів відбувається в результаті вільнорадикального окиснення, оксидативного стресу. Збільшений оксидативний стрес проявляють і гіпоксичні адипоцити [4]. Хронічну гіпоксію жирової тканини виявляють при гіпертрофії адипоцитів, і це призводить до дизрегуляції секреції біоактивних молекул — адипоцитокінів.

Наявність ожиріння корелює з концентрацією сечової кислоти (СК) у крові, гіперурикемією (ГУЕ). Біохімічною основою даного взаємозв'язку є синтез пуринового ядра *de novo* з рибозо-5-фосфату, що утворюється в процесі пентозного шляху окиснення глюкози, який активується посиленням синтезу жирних кислот. Порушення обміну пуринів може бути першопричиною підвищення АТ і в рамках метаболічного синдрому зумовлювати більш ранній розвиток серцево-судинних ускладнень [5].

Характер участі і взаємозв'язок змін активності хімази, тоніну та кальпаїнів при ГХ на

фоні ГУЕ досі залишаються нез'ясованим.

Мета дослідження — вивчити активність хімази, тоніну та кальпаїнів при ГХ з урахуванням наявності ГУЕ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 24 хворих з ГХ ІІ стадії, 1–2-го ступеня, віком 39–60 років, з ГУЕ (n=12, 6 чоловіків і 6 жінок, середній вік $(47,2 \pm 3,4)$ року) і без ГУЕ (n=12, 7 чоловіків і 5 жінок віком $(46,4 \pm 3,1)$ року). Стадію ГХ визначали за рекомендаціями Українського товариства кардіологів (2008). Клінічне дослідження виконане згідно з вимогами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участі людини як об'єкта дослідження» (2008). Гіперурикемію визначили за концентрацією СК, яку оцінювали за допомогою уриказного фотометричного методу з використанням наборів «Cormay» (Польща). Діагноз ГУЕ встановлювали при концентрації СК понад 360 мкмоль/л (і для чоловіків, і для жінок) згідно з рекомендаціями Європейської ліги з боротьби із ревматизмом («EULAR evidence based recommendations for gout», 2006).

Контрольна група — 16 здорових осіб, середній вік $(34,8 \pm 1,9)$ року.

Досліджено активність кальпаїнів, хімази, тоніну в сироватці крові до лікування високочутливим ферментативним



методом [6]. Принцип методу ґрунтується на використанні як субстрату протеолітичної реакції іммобілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрону), попередньо кон'югованого із субстратом білкової природи (фрагмент 5–8 AII для хімази, протамінсульфат — для тоніну, альбумін сироватки бика (БСА) — для кальпаїнів). Активність хімази визначали, попередньо пригнітивши у дослідних зразках трипсиноподібні ферменти, такі як трипсин, сироватковий калікреїн, плазмін, частково тонін (має трипсино- і хімотрипсиноподібну активність), додаванням 1 : 1 за об'ємом соєвого інгібітора трипсину (CIT) у концентрації 0,01 мкг/мл, інкубували 5 хв при 37 °С. Перед визначенням тоніну пригнічували активність калікреїн-подібних ферментів додаванням 1 : 1 за об'ємом апротиніну (20 мкг/мл), 5 хв при 37 °С. Активність кальпаїнів визначали як різницю між активністю протеїнази з додаванням CaCl₂ і цистеїну проти етилендіамінтетраацетату (ЕДТА). Контролем слугував буферний розчин, при визначенні кальпаїнів додатково — розчини трипсину. Протеолітичну реакцію проводили при 37 °С 15 хв і після видалення продуктів реакції визначали залишкову активність пероксидази. Активність хімази, тоніну (Е) розраховували у мікромолях субстрату за 1 хв, кальпаїнів — у грамах на літр трипсину з перерахунком на 1 год. В експериментах використовували CIT виробництва "Reanal" (Угорщина), пероксидазу хрону, фрагмент 5–8 AII, протамінсульфат, апротинін фірми "ICN" (США), трипсин Spofa (Чехія), полістиролові плашки, інші реагенти (Росія), фотометр-аналізатор імуноферментний Humareader, "Human" (Німеччина). Статистичну обробку проводили за методом Ст'юдента — Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено різний ступінь виразності зниження активності кальпаїнів і тоніну на фоні збільшення рівня хімази в обох групах хворих (табл. 1). Слід зазначити, що у хворих без ГУЕ зміни активності хімази і тоніну мали вірогідний характер порівняно з контролем на відміну від хворих з ГУЕ. При цьому у пацієнтів з ГУЕ відзначена тенденція до зниження активності хімази порівняно з групою хворих без ГУЕ, що може свідчити про вичерпання або порушення можливостей її синтезу і/або вивільнення при більш тяжкому перебігу патологічного процесу. Це може бути зумовлено тим, що ожиріння характеризується підвищеною загибеллю клітин жирової тканини [7]. При цьому відзначають наявність як мертвих адипоцитів, макрофагів, так і тучних клітин, здатних синтезувати і вивільняти хімазу.

Активність тоніну у хворих із ГУЕ має тенденцію до підвищення порівняно з групою без ГУЕ, що вказує на можливість його синтезу, хоча в недостатній мірі для врівноваження з контролем. Можна стверджувати про залучення тоніну в розвиток вазоконстрикції на фоні меншого прояву активності хімази, що може бути зумовлено активацією локальної PАС в адипоцитах. Отримані дані можна пояснити наявністю у

жировій тканині біологічно різноманітних зон. Враховуючи можливості утворення ангіотензиногену в жировій тканині [2], можна припустити, що підвищення активності тоніну у хворих з ГУЕ відбувається в одній із біологічно активних зон і приводить до збільшення утворення AII з ангіотензиногену. При цьому у хворих з ГХ без ГУЕ активність хімази підвищена, а тоніну знижена, що свідчить про можливість активного утворення AII з AI.

Зниження активності кальпаїнів може бути пов'язане з їх участю у розщепленні білків цитоскелета, ядерного матриксу, деяких факторів транскрипції та ін. Кальпаїни беруть участь в активації проапоптозного фактора Вах, подальшого виходу з мітохондрій цитохрому С і активації каспази 3 [8]. Вони також інактивують XIAP (X chromosome linked inhibitor apoptosis), білок сімейства IAP (inhibitor apoptosis protein), які блокують обидва шляхи активації апоптозу (мітохондріальний і Fas-рецептор-опосередкований) завдяки прямому зв'язуванню та пригніченню ініціюючих і ефекторних каспаз. Сприяння активації NF-В може призводити до збільшення експресії ендотеліну-1 у судинах, що, у свою чергу, викликає запальну реакцію внаслідок збільшення окиснювального стресу та стимулювання прозапальних цитокінів [1]. При оксидативному стресі активність кальпаїнів значно

Таблиця 1

Активність хімази, тоніну і кальпаїнів у сироватці крові при гіпертонічній хворобі з гіперурикемією

Група	Активність кальпаїнів, г/(л·год)	Активність хімази, Е·10 ⁻³	Активність тоніну, Е·10 ⁻³
Контроль	0,657±0,105 n=10	1,073±0,294 n=16	0,981±0,277 n=15
ГХ без ГУЕ, n=12	0,148±0,018**	2,097±0,429**	0,260±0,130*
ГХ з ГУЕ, n=12	0,154±0,012**	1,885±0,331	0,343±0,114

Примітка. *, ** — ступінь вірогідності відмінностей порівняно з контролем p<0,05, p<0,001 відповідно.



збільшується і сприяє розвитку АІІ-залежної гіпертрофії лівого шлуночка. Зниження активності кальпаїнів при ГХ, швидше за все, виникає для запобігання наслідкам АІІ-індукованої гіпертензії та відіграє захисну роль; при цьому необхідно зберегти базальну активність кальпаїнів.

Слід зазначити, що кальпаїни також беруть участь у регуляції апоптозу нейтрофілів — цей процес здійснюється через активацію проапоптогенних факторів і деградацію антиапоптогенних білків [9]. При цьому спонтанний апоптоз нейтрофілів пов'язаний з градуальним збільшенням позаклітинного Ca^{2+} . Низька активність кальпаїнів вказує на зменшення концентрації вільного Ca^{2+} і зниження апоптозу нейтрофілів. Останнє, в свою чергу, може сприяти значному зменшенню активності еластази, що вивільняється нейтрофілами при їх руйнуванні, як показано в попередньому дослідженні [10]. Збільшена активність еластази у пацієнтів з ГУЕ узгоджується з наявністю певної активації кальпаїнів і може свідчити про більш інтенсивний перебіг апоптогенних процесів і призводити до підвищеної загибелі клітин.

Для корекції порушень, пов'язаних зі зміною активності зазначених ферментів, слід врахувати можливості інгібіторів утворення АІІ і блокаторів їх рецепторів і звернути увагу на кардіопротекторний ефект вітаміну D (1,25(ОН)₂-вітамін D або кальцетриол (КТ), або D-гормон), дія якого призводить до підвищення концентрації кальцію в крові. При дефіциті вітаміну D підвищується активність PАС, що спричинює зростання АТ. Завдяки антипроліферативному ефекту вітамін D пригнічує прогресування гіпертрофії міокарда, покращує його скоротливу здатність. Призначення вітаміну D може сприяти нормалізації активності кальпаїнів, що важливо для

підтримки апоптозу як фізіологічного механізму видалення зайвих або функціонально ушкоджених клітин, для тканинного гомеостазу у дорослих організмів.

Висновки

1. При ГХ ІІ стадії у сироватці крові спостерігається підвищення активності хімази, зниження тоніну, кальпаїнів, що пов'язано з розвитком вазоконстрикції й апоптогенних процесів.

2. У хворих на ГХ з ГУЕ зростання активності хімази менш виражене порівняно з пацієнтами без ГУЕ, що свідчить про порушення можливостей її синтезу та вивільнення і може бути зумовлене підвищеною загибеллю тучних клітин у жировій тканині.

3. Активність тоніну у хворих з ГУЕ має тенденцію до підвищення порівняно з групою без ГУЕ, що вказує на можливість його синтезу і включення у розвиток вазоконстрикції та може бути зумовлене збільшенням вмісту ангіотензиногену в ади-позній тканині.

Перспективним є дослідження можливостей корекції вказаних змін, урахування ступеня виразності порушень обміну пуринів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Targeting the Calpain/Calpastatin System as a New Strategy to Prevent Cardiovascular Remodeling in Angiotensin II-Induced Hypertension* / E. Letavernier, J. Perez, A. Bellocq [et al.] // *Circulation Research*. – 2008. – Vol. 102. – P. 720.
2. *Асташкин Е. И. Ожирение и артериальная гипертензия* / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер // *Проблемы женского здоровья*. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 23–33.
3. *Есаян А. М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. Насколько это актуально в наши дни?* / А. М. Есаян // *Нефрология*. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 16–22.
4. *The effect of hypoxia mimetic cobalt chloride on the expression of EC-SOD in 3T3-L1 adipocytes* / T. Kamiya, H. Hara, N. Inagaki, T. Adachi

// *Redox. Rep.* – 2010. – Vol. 15, N 3. – P. 131–137.

5. *Коваль С. Н. Нарушения пуринового обмена и артериальная гипертензия* / С. Н. Коваль, В. В. Божко, О. В. Мысниченко // *Украинский ревматологический журнал*. – 2009. – Т. 38, № 4. – С. 75–80.

6. *Пат. 46357 А Україна, МПК G01N33/48, A61B19/02. Набір для визначення активності кальпаїнів у біологічних рідинах* / Л. М. Самохіна, А. А. Самохін. – № 2001074537 ; заявл. 02.07.01 ; опубл. 15.05.2002, Бюл. № 5.

7. *Apoptosis, mastocytosis, and diminished adipocytokine gene expression accompany reduced epididymal fat mass in long-standing diet-induced obese mice* / M. M. Altintas, M. A. Rossetti, B. Nayer [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2011. – Vol. 10. – P. 198.

8. *Винокуров М. Г. Регуляция апоптоза нейтрофилов при действии липополисахаридов* / М. Г. Винокуров, М. М. Юринская // *Биологические мембраны*. – 2010. – Т. 27, № 1. – С. 18–27.

9. *Granulocyte colony-stimulating factor delays neutrophil apoptosis by inhibition of calpains upstream of caspase-3* / B. J. van Raam, A. Drewniak, V. Groenewold [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, N 5. – P. 2046–2054.

10. *Активность эластаз и эластазоингибиторная активность α -1-ингибитора протеиназ в сыворотке крови при гипертонической болезни с учетом нарушенной обмена пуринов* / Л. М. Самохіна, С. Н. Коваль, И. А. Снегурская [и др.] // *Вісник проблем біології та медицини*. – 2011. – Т. 90, вип. 4. – С. 142–144.

REFERENCES

1. Letavernier Ye., Perez J., Bellocq A., Mesnard L., de Castro Keller A., Haymann J.-P., Baud L. Targeting the Calpain/Calpastatin System as a New Strategy to Prevent Cardiovascular Remodeling in Angiotensin II-Induced Hypertension. *Circulation Research* 2008; 102: 720.
2. Astashkin Ye.I., Glezer M.G. Obesity and hypertension. *Problemy jenskogo zdorovya* 2008; 3(4): 23-33.
3. Esayan A.M. Essential hypertension with nephropathy. Is it relevant today? *Nefrologiya* 2008; 12(2): 16-22.
4. Kamiya T., Hara H., Inagaki N., Adachi T. The effect of hypoxia mimetic cobalt chloride on the expression of



EC-SOD in 3T3-L1 adipocytes. *Redox Rep.* 2010; 15(3): 131-137.

5. Koval S.N., Bojko V.V., Mysnichenko O.V. Disorders of purine metabolism and hypertension. *Ukrainskiy revmatologicheskij jurnal* 2009; 38(4): 75-80.

6. Samokhina L.M., Samokhin A.A. Set to determine the calpains activity in biological fluids *Patent of Ukraine № 46357 A. IPC G01N33/48, A61B19/02. Application number 2001074537. Date of filling: 02.07.2001. Publ.: 15.05.2002. Bul. N 5.*

7. Altintas M.M., Rossetti M.A., Nayer B., Puig A., Zagallo P., Ortega L.M., Johnson K.B., McNamara G., Reiser J., Mendez A.J., Nayer A. Apoptosis, macrocytosis, and diminished adipocytokine gene expression accompany reduced epididymal fat mass in long-standing diet-induced obese mice. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 198.

8. Vinokurov M.G., Yurinskaya M.M. Regulation of neutrophil apoptosis by the action of lipopolysaccharides. *Biologicheskie membrany* 2010; 27(1): 18-27.

9. Van Raam B.J., Drewniak A., Groenewold V., van den Berg T.K., Kujpers T.W. Granulocyte colony-stimulating factor delays neutrophil apoptosis by inhibition of calpains upstream of caspase-3. *Blood* 2008; 112(5): 2046-2054.

10. Samokhina L.M., Koval S.N., Snegurskaya I.A., Miloslavskiy D.K., Mysnichenko O.V. Elastase activity and the elastase inhibitory activity of α -1-proteinase inhibitor in blood serum at hypertension in view of purine metabolism. *Visnyk problem biologii ta medycyny* 2011: 90(issue 4): 142-144.

Надійшла 19.06.2012

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

