

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА, ДИГОКСИНА, АТЕНОЛОЛА И ДИЛТИАЗЕМА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ СОЧЕТАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.А. Усанова, А.А.Александровский, А.В. Зорькина, О.М.Киселева

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

Влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на перекисное окисление липидов при сочетанных метаболических нарушениях (экспериментальное исследование)

А.А. Усанова, А.А.Александровский, А.В. Зорькина*, О.М.Киселева

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева. 430005 Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, 68

Цель. Изучить влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты организма при нарушении углеводного и липидного обмена.

Материал и методы. Сочетанные метаболические нарушения у мышей моделировали введением аллоксана и холестерина. Определяли острую токсичность препаратов и оценивали активность супероксиддисмутазы и каталазы, а также содержание малонового диальдегида.

Результаты. На фоне сочетанных метаболических нарушений повышается токсичность дигоксина, дилтиазема, атенолола, а эналаприла – не меняется. Последний препарат обладает антиоксидантным эффектом. Атенолол оказывает прооксидантное действие в миокарде и почках, дилтиазем – в почках.

Заключение. Эналаприл снижает содержание вторичных продуктов ПОЛ в тканях почек в эксперименте и может быть препаратом выбора при необходимости терапии на фоне сочетанных метаболических нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, перекисное окисление липидов.

РФК 2009;(6):63–67

Influence of enalapril, digoxin, atenolol and diltiazem on lipid peroxidation in experimental model of complex metabolic disorders

A.A. Usanova, A.A. Aleksandrovsky, A.V. Zorkina*, O.M. Kiselev

Mordovian State University named after N.P. Ogarev. Bolshevitskaya ul. 68, Saransk, Republic of Mordovia, 430005 Russia

Aim. To study influence of enalapril, digoxin, atenolol and diltiazem on lipid peroxidation and antioxidative protection in experimental disorders of glucose and lipid metabolism.

Material and methods. White nonlinear mice were used for modeling of the complex metabolic disorders by alloxan and cholesterol infusion. Evaluation of acute drug toxicity and indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection was performed. Superoxide dismutase and catalase activity, malondialdehyde concentration were evaluated.

Results. Toxicity of digoxin, diltiazem, atenolol in complex metabolic disorders was increased, and toxicity of enalapril was unchanged. Enalapril had antioxidant effect. Atenolol had prooxidative effect in myocardium and kidneys, and diltiazem - in kidneys.

Conclusion. Enalapril showed antioxidant effect and decreased concentration of secondary products of lipid peroxidation in renal tissue. It may be considered as the first line drug in complex metabolic disorders.

Key words: diabetes mellitus, dyslipidemia, lipid peroxidation.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):63–67

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): wind-lina@mail.ru

Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из звеньев патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний [1–3], а также сахарного диабета [4,5]. Поэтому исследование влияния фармакологических препаратов на процессы липопероксидации представляется весьма актуальным. Большинство исследований в эксперименте проводилось на интактных животных [6,7]. Изменение антиоксидантно-прооксидантного баланса в организме под влиянием фармакологических препаратов в условиях длительной активации процессов ПОЛ при метаболических нарушениях может привести к прогнозируемым эффектам: как к усугублению патологического процесса, так и, напротив, к предотвращению его прогрессирования [8,9], что должно явиться одним из факторов, определяющих выбор лекарственного средства.

Экспериментальной моделью метаболических из-

менений в миокарде является сахарный диабет [10] в сочетании с гиперхолестеринемией [11].

Цель работы – изучить в эксперименте влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на некоторые показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты организма при нарушении углеводного и липидного обмена в эксперименте.

Материал и методы

Определение острой токсичности препаратов (304 нелинейные белые мыши) проводилось путем определения LD₅₀ (по методу Беренса) на фоне сочетанных метаболических нарушений (аллоксан 135 мг/кг внутривенно однократно; холестерин 40 мг/кг ежедневно внутрь в масляном растворе) [11]. Исследуемые препараты вводились внутрь через зонд однократно на 10-е сутки эксперимента; наблюдение вели в течение 14 суток, ежедневно проводили учет смертности жи-

вотных. Во втором разделе исследований, включающем 5 серий, моделировали сочетанные метаболические нарушения по вышеуказанной методике в течение 20 суток. Исследования проводились на 180 нелинейных белых мышах обоего пола массой 20-25 грамм. Животные контрольной группы ($n_1=30$) не получали какой-либо фармакологической коррекции. Животные подопытных групп ($n_2=n_3=n_4=n_5=30$) одновременно с холестериновой нагрузкой ежедневно с 11-го по 20-й день получали внутрь один из исследуемых препаратов в дозе 0,2% от LD_{50} (эналаприл — 0,43 мг/кг; дигоксин — 0,021 мг/кг; дилтиазем — 0,43 мг/кг; атенолол — 0,36 мг/кг). Интактную группу составили 30 животных. В работе использовали дигоксин (ФГУП «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко); атенолол (ЗАО «Верофарм», г. Белгород); дилтиазем (АО «Плива», Хорватия); эналаприл малеат (Энап, KRKA).

На 21-е сутки под легким эфирным рауш-наркозом у всех животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) с помощью игольчатых электродов на электрокардиографе ЭК1Т-03М2. При анализе ЭКГ использовали четырехбалльную систему оценки изменений степени дистрофии миокарда (А.Г. Дембо, Э.В. Земцовский). Животные выводились из опыта путем внутрибрюшинного введения тиопентала натрия в дозе 40 мг/кг.

После завершения эксперимента исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД) по методу С. Чевари (1985), активность каталазы по методу М.А. Корольюк (1988), содержание малонового диальдегида при спонтанном (МДА) и железоиндуцированном окислении (FeМДА) по методу С.Г. Конюховой (1989) в плазме крови, эритроцитах, гомогенатах печени, миокарда и почек. Резерв липидов для перекисного окисления (РЛПО) в крови и исследуемых тканях рассчитывали по формуле: $РЛПО = (FeМДА - МДА) / МДА$. В плазме крови исследовали содержание глюкозы с помощью набора реактивов «Глюкоза-ФКД» (Россия); концентрацию общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП) с использованием стандартных реактивов фирмы «Ольвекс» на биохимическом анализаторе ФП-901 (Финляндия). Рассчитывали концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП) по формуле Фридвальда: $ХсЛПНП = ОХ - ТГ / 2,2 - ХсЛПВП$; индекс атерогенности (ИА) по формуле А.Н. Климова (1980): $ИА = (ОХ - ХсЛПВП) / ХсЛПВП$.

Полученные данные обрабатывали на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ MS Excel. Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистическую значимость различий оценивали по критерию t Стьюдента и χ^2 , различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке острой токсичности препаратов на фоне сочетанных метаболических нарушений было отмечено уменьшение LD_{50} атенолола с $185 \pm 14,68$ мг/кг у интактных животных до $130 \pm 9,67$ мг/кг ($p < 0,05$); LD_{50} дигоксина с $10,8 \pm 1,04$ мг/кг до $6,75 \pm 0,88$ мг/кг ($p < 0,05$); LD_{50} дилтиазема с $190 \pm 14,61$ мг/кг до $140 \pm 14,23$ мг/кг ($p < 0,05$). LD_{50} эналаприла у интактных животных составила $180 \pm 15,70$ мг/кг, а на фоне сочетанных метаболических нарушений — $170 \pm 15,77$ мг/кг ($p > 0,05$).

Летальность к 21-м суткам эксперимента в контрольной группе составила 37%; при введении атенолола — 20% ($p > 0,05$), дилтиазема — 13,3% ($p > 0,05$), дигоксина — 16,6% ($p > 0,05$), на фоне введения эналаприла — 6,6% ($p < 0,01$). У животных контрольной группы средний балл ЭКГ-изменений возрастал ($1,31 \pm 0,24$ до $3,38 \pm 0,26$, $p < 0,001$). Статистически значимое снижение показателя наблюдалось только на фоне введения эналаприла ($2,57 \pm 0,2$ балла, $p < 0,001$). На фоне введения дигоксина показатель составил $3,14 \pm 0,14$ балла, дилтиазема — $2,88 \pm 0,23$ и атенолола — $2,71 \pm 0,29$ балла ($p > 0,05$). На фоне введения дигоксина и атенолола в изотоксичных дозах отмечалось статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений.

У животных контрольной группы отмечалось статистически значимое снижение РЛПО и рост содержания МДА в тканях печени на 304%, в эритроцитах — на 120%, в плазме крови — на 84%, в миокарде — на 78%, в почках — на 69%. Уровень FeМДА также возрастал во всех средах по сравнению с интактными мышами. Кроме того, регистрировалось угнетение активности каталазы и СОД: в миокарде — на 43% и 53%, в печени — на 52% и 80%, почках — на 66% и 44%. Активность каталазы снижалась в плазме крови на 47%, в эритроцитах — на 79%. В контрольной группе в плазме крови отмечалось повышение содержания глюкозы — на 79% ($p < 0,001$), содержания ОХ — на 47% ($p < 0,001$), ТГ — в 2,7 раза ($p < 0,001$), ИА — в 24 раза ($0,17 \pm 0,05$ до $4,07 \pm 0,25$ усл.ед., $p < 0,001$), ХсЛПНП — в 12 раз ($p < 0,001$) и снижение содержания ХсЛПВП на 66% ($p < 0,001$) по сравнению с показателями интактных животных.

Во всех подопытных группах отмечалось статистически значимое снижение вторичных продуктов липопероксидации в плазме крови и эритроцитах, менее выраженное при введении атенолола, а также возрастание индекса РЛПО в эритроцитах. В плазме крови по сравнению с показателями контрольной группы повышение РЛПО было выявлено на фоне введения эналаприла и дилтиазема, а на фоне введения атенолола — снижение на 22% ($p < 0,05$). Во всех подопытных сериях наблюдалось возрастание активности каталазы в

Таблица 1. Влияние эналаприла, атенолола, дигоксина и дилтиазема на показатели ПОЛ в плазме крови мышей на фоне сочетанных метаболических нарушений ($M \pm m$)

Параметр	Группа					
	Интактная группа	Контроль	Эналаприл 0,43 мг/кг	Атенолол 0,36 мг/кг	Дигоксин 0,021 мг/кг	Дилтиазем 0,43 мг/кг
Каталаза, мкКат/л·с	0,12±0,001	0,064±0,002 ^a	0,1±0,005 ^{ab}	0,008±0,003 ^{ab}	0,079±0,004 ^{ab}	0,08±0,004 ^{ab}
МДА, ммоль/л	5,03±0,29	9,25±0,37 ^a	5,99±0,38 ^{ab}	8,02±0,65 ^a	6,68±0,28 ^{ab}	6,13±0,3 ^{ab}
FeМДА, ммоль/л	11,66±1,02	14,87±0,8 ^a	12,29±0,49 ^b	11,71±0,72 ^b	10,83±0,23 ^b	10,92±0,35 ^b
РЛПО, %	131±13,6	60,37±3,2 ^a	107,65±9,9 ^b	47,39±5,1 ^{ab}	63,4±6,6 ^a	79,71±8,5 ^{ab}

Здесь и в табл. 2-4 ^a $p < 0,05$ по сравнению с показателями интактной группы; ^b $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы

Таблица 2. Влияние эналаприла, атенолола, дигоксина и дилтиазема на показатели ПОЛ в тканях миокарда мышей на фоне сочетанных метаболических нарушений ($M \pm m$)

Параметр	Группа					
	Интактная группа	Контроль	Эналаприл 0,43 мг/кг	Атенолол 0,36 мг/кг	Дигоксин 0,021 мг/кг	Дилтиазем 0,43 мг/кг
Каталаза, мкКат/л·с	1,62±0,09	0,93±0,04 ^a	1,37±0,04 ^{ab}	1,21±0,4 ^{ab}	1,41±0,03 ^{ab}	1,44±0,03 ^b
СОД, усл.ед.	0,86±0,04	0,40±0,03 ^a	1,38±0,09 ^{ab}	1,11±0,05 ^{ab}	1,09±0,06 ^{ab}	1,13±0,06 ^{ab}
МДА, ммоль/л	9,84±0,56	17,56±0,59 ^a	11,85±0,36 ^{ab}	16,92±0,55 ^a	13,12±0,39 ^{ab}	12,49±0,19 ^{ab}
FeМДА, ммоль/л	19,78±0,7	24,41±0,98 ^a	23,14±0,33 ^a	28,37±0,68 ^{ab}	20,6±0,55 ^b	20,84±0,35 ^b
РЛПО, %	102,49±5,41	38,91±1,12 ^a	95,96±5,28 ^b	67,9±1,8 ^{ab}	57,03±0,99 ^{ab}	67,01±2,78 ^{ab}

Таблица 3. Влияние эналаприла, атенолола, дигоксина и дилтиазема на показатели ПОЛ в тканях печени мышей на фоне сочетанных метаболических нарушений ($M \pm m$)

Параметр	Группа					
	Интактная группа	Контроль	Эналаприл 0,43 мг/кг	Атенолол 0,36 мг/кг	Дигоксин 0,021 мг/кг	Дилтиазем 0,43 мг/кг
Каталаза, мкКат/л·с	1,88±0,08	0,9±0,05 ^a	1,26±0,04 ^{ab}	0,63±0,02 ^{ab}	1,25±0,06 ^{ab}	1,31±0,05 ^{ab}
СОД, усл.ед.	1,62±0,06	0,32±0,03 ^a	0,85±0,04 ^{ab}	0,47±0,02 ^{ab}	0,63±0,04 ^{ab}	0,66±0,03 ^{ab}
МДА, ммоль/л	6,99±0,29	28,2±1,1 ^a	13,9±0,4 ^{ab}	18,6±0,4 ^{ab}	15,2±1 ^{ab}	17,5±0,7 ^{ab}
FeМДА, ммоль/л	16,5±1,04	34,43±1,05 ^a	29,6±0,6 ^{ab}	24,9±0,5 ^{ab}	26,2±1,1 ^{ab}	32,7±0,6 ^a
РЛПО, %	135±7	22,24±1,32 ^a	113,1±4,5 ^{ab}	33,8±1,1 ^{ab}	73,3±5,8 ^{ab}	87,5±4,2 ^{ab}

плазме крови и эритроцитах, особенно при введении эналаприла (табл. 1).

Эналаприл, дигоксин и дилтиазем в изученных дозах снижали содержание вторичных продуктов ПОЛ в миокарде при спонтанном и железоиндуцированном окислении (дигоксин — на 25 и 15%, дилтиазем — на 29 и 15%, эналаприл — на 33%. На фоне введения атенолола, напротив, наблюдался дальнейший рост уровня FeМДА в миокарде на 16% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Отмечалось сходное возрастание активности каталазы и СОД (в серии с введением эналаприла — на 47% и 245%, атенолола — на 39% и 178%, дигоксина — на 52% и 173%, дилтиазема — на 55% и 183%). Причем, во всех опытных группах активность СОД даже превышала уровень показателя у интактных животных, особенно значительно на фоне введения эналаприла ($p < 0,001$). Индекс РЛПО также возрастал при введении энала-

прила на 147% ($p < 0,001$), атенолола — на 75% ($p < 0,001$), дилтиазема — на 72% ($p < 0,001$) и дигоксина — на 47% ($p < 0,001$) в отличие от животных контрольной группы (табл. 2).

В печени введение эналаприла, дилтиазема, дигоксина и атенолола привело к статистически значимому снижению накопления МДА на 34-51% и FeМДА на 28-13% по сравнению с контрольной группой. Было выявлено возрастание активности каталазы при введении эналаприла, дигоксина и дилтиазема на 40%, 39% и 46%, соответственно. Однако введение атенолола в дозе 0,2% от LD₅₀ привело к угнетению активности антиперекисного фермента на 30% ($p < 0,05$). В то же время, активность СОД в ткани печени возрастала на фоне введения эналаприла на 166% ($p < 0,001$), дилтиазема — на 106% ($p < 0,001$), дигоксина — на 97% ($p < 0,001$) и атенолола — на 47% ($p < 0,001$), не достигая, однако,

Таблица 4. Влияние эналаприла, атенолола, дигоксина и дилтиазема на показатели ПОЛ в тканях почек мышей на фоне сочетанных метаболических нарушений ($M \pm m$)

Параметр	Группа					
	Интakтная группа	Контроль	Эналаприл 0,43 мг/кг	Атенолол 0,36 мг/кг	Дигоксин 0,021 мг/кг	Дилтиазем 0,43 мг/кг
Каталаза, мкКат/л·с	1,24±0,08	0,42±0,03 ^a	1,32±0,1 ^b	0,48±0,04 ^a	0,87±0,04 ^{ab}	1,05±0,07 ^b
СОД, усл.ед.	1,06±0,05	0,59±0,06 ^a	0,79±0,05 ^{ab}	0,64±0,02 ^a	0,5±0,04 ^a	0,92±0,07 ^b
МДА, ммоль/л	8,95±0,6	15,1±0,4 ^a	8,97±0,41 ^b	18,2±0,4 ^{ab}	15,4±0,4 ^a	12,0±0,3 ^{ab}
FeМДА, ммоль/л	17,68±1,09	22,3±0,9 ^a	17,7±0,7 ^b	28,7±0,4 ^{ab}	25,9±0,6 ^{ab}	21,97±0,48 ^a
РЛПО, %	97,8±2,46	47,3±4,1 ^a	98,2±5,7 ^b	57,9±1,9 ^{ab}	68,9±1,4 ^{ab}	84,02±3,07 ^{ab}

уровня интактных животных. Отмечалось и статистически значимое возрастание индекса РЛПО в ткани печени, особенно при введении эналаприла (табл. 3).

В ткани почек при введении изучаемых препаратов в дозе 0,2% от LD₅₀ снижение содержания вторичных продуктов ПОЛ наблюдалось при введении эналаприла (МДА — на 41%, FeМДА — на 20%) и дигоксина (МДА — на 21%), тогда как дилтиазем (прирост FeМДА на 16%) и особенно атенолол (прирост МДА на 21%, FeМДА — на 29%) оказывали прооксидантное действие. РЛПО возрастал во всех подопытных группах, причем в большей степени при введении эналаприла. Кроме того, в ткани почек отмечалось возрастание активности каталазы при введении эналаприла на 214% ($p < 0,001$), дилтиазема — на 150% ($p < 0,001$) и дигоксина — на 107% ($p < 0,001$) по сравнению с данными в контрольной группе. Атенолол в изученной дозе не оказывал влияния на активность фермента. В то же время активность СОД повышалась при введении дилтиазема на 56% ($p < 0,01$), практически до уровня интактной группы, эналаприла — на 34% ($p < 0,05$). Атенолол и дигоксин не увеличивали активность фермента (табл. 4).

Показатели углеводного и липидного обмена при введении изучаемых препаратов в дозе 0,2% от LD₅₀ практически не отличались от таковых у животных контрольной группы. Только при введении эналаприла наблюдалось некоторое снижение ИА с $4,07 \pm 0,25$ (в контрольной группе) до $3,46 \pm 0,13$ усл.ед. ($p < 0,05$).

Обсуждение

Аллоксановый диабет используется как модель свободнорадикальной патологии и дистрофических изменений в миокарде [10], в основе которых лежит нарушение пластического обеспечения миокарда с постепенным изнашиванием сократительных белков [12,13]. Учитывая роль дислипидемии в качестве прогностического фактора у больных сахарным диабетом, мы дополнительно нагружали мышей экзогенным холестерином [11]. В эксперименте показано,

что сочетание аллоксанового диабета и гиперхолестеринемии усиливает активацию процессов липопероксидации.

По нашим данным, острая токсичность атенолола на фоне сочетанных метаболических нарушений возрастает на 30%, дигоксина — на 37%, дилтиазема — на 26%, а эналаприла — не меняется. Особенностью действия эналаприла в этих условиях было снижение летальности подопытных животных, а также ограничение нарушений реполяризации миокарда. Препарат обладал определенным антиоксидантным действием во всех изученных тканях, повышая активность каталазы, особенно в плазме крови и почках, СОД и индекса РЛПО (в тканях миокарда и печени). Кроме того, он в большей степени снижал содержание вторичных продуктов ПОЛ в тканях почек, чем другие препараты.

При введении атенолола в изученной дозе наблюдалась активация каталазы в плазме крови и эритроцитах, каталазы и СОД в миокарде. Однако снижение вторичных продуктов липопероксидации в плазме крови и эритроцитах при этом было менее выраженным, чем у животных других подопытных серий. В эритроцитах РЛПО возрастал, но в плазме крови наблюдалось его снижение (в отличие от действия других исследованных препаратов). Атенолол в изучаемой дозе не снижал содержание МДА в миокарде, а уровень FeМДА даже возрастал по сравнению с контрольными показателями. В печени отмечалось снижение накопления МДА; активность СОД увеличивалась в меньшей степени, чем у животных других подопытных серий, а активность каталазы угнеталась. В тканях почек при введении атенолола отсутствовала активация антиоксидантных ферментов и наблюдался прооксидантный эффект.

Дигоксин на фоне сочетанных метаболических нарушений снижал содержание МДА в плазме крови и эритроцитах, повышал РЛПО в эритроцитах, активность каталазы в плазме крови, эритроцитах и почках, каталазы и СОД в миокарде и печени. Дигоксин снижал содержание вторичных продуктов липопероксидации в миокарде, печени и почках (по сравнению с данными в контрольной группе), повышал активность каталазы.

При введении дилтиазема наблюдалось снижение вторичных продуктов липопероксидации в плазме крови и эритроцитах, возрастание индекса РЛПО и активности каталазы в эритроцитах и плазме крови, каталазы и СОД в миокарде и почках. Препарат в изученной дозе снижал содержание вторичных продуктов ПОЛ в миокарде и печени и проявлял некоторый прооксидантный эффект в почках.

Заключение

В эксперименте эналаприл обладает антиоксидантным эффектом и снижает содержание вторичных продуктов ПОЛ в тканях почек, в связи с чем может быть препаратом выбора при необходимости терапии в условиях сочетанных метаболических нарушений. При назначении соответствующим больным дилтиазема и ателолола необходимо учитывать возможное влияние этих препаратов на ПОЛ и осуществлять дополнительный контроль состояния антиоксидантной защиты.

Литература

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология. 2000;(7):48-61.
2. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Каминный А.И., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты и атеросклероз: Критический анализ проблемы и направление дальнейших исследований. Патогенез. 2004;(1):71-86.
3. Stocker R., Keaney J.F. Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev 2004;84(4):1381-478.
4. Baynes J.W., Thorpe S.R. Oxidative stress in diabetes. In Packer L., Rosen P., Tritschler H.J., editors. Antioxidants in diabetes management. NY: Marcel Dekker Inc; 2000. P.77-92.
5. Memisogullari R., Taysi S., Bakan E., Capoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. Cell Biochem Funct 2003;21(3):291-6.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М: Медицина; 2000.
7. Гацура С.В., Зинчук В.В. Влияние эналаприла малеата и лозартана на размеры экспериментального инфаркта миокарда, сродство гемоглобина к кислороду и некоторые показатели ПОЛ. Эксп клин фармакол. 2004;67(1):19-21.
8. Моругова Т.В., Лазарева Д.Н. Влияние лекарственных средств на свободно-радикальное окисление. Эксп клин фармакол. 2000;63(1):71-5.
9. Ceriello A., Quagliaro L., Piconi L., et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. Diabetes 2004;53(3):701-10.
10. Иванов В.В., Васенева И.В., Юдинцев Н.А. Пероксидация липидов в печени крыс с аллоксановым диабетом. Пробл эндокринол. 1984;30(1):70-3.
11. Артемьева О.В., Зорькина А.В. Изменение действия некоторых аритмогенных факторов в условиях моделирования метаболического дисгомеостаза. Российский кардиологический журнал. 2004;(5):74-77.
12. Матвеева И.В., Звягина В.И., Кременецкая Т.В., Песков Д.Д. Состояние лизосомного протеолиза в миокарде крыс при аллоксановом диабете. Тезисы доклада Российского национального конгресса кардиологов. М.; 2001. С. 248.
13. Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф. Современные возможности ранней диагностики и профилактики миокардиодистрофии у детей с сахарным диабетом. Российский медицинский журнал 2003; (3):32-5.