

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО КОЭЗИМ Q, НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

С.Г. Дзугкоев¹, В.А. Метельская^{2*}, И.В. Можяева¹, Ф.С. Дзугкоева^{1*}

¹ Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и правительства Республики Северная Осетия-Алания.

362019, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Влияние комплексного гомеопатического препарата, содержащего коззим Q, на показатели окислительного стресса и гемодинамики при экспериментальном сахарном диабете

С.Г. Дзугкоев¹, В.А. Метельская^{2*}, И.В. Можяева¹, Ф.С. Дзугкоева^{1*}

¹ Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и правительства Республики Северная Осетия-Алания. 362019, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Изучить влияние комплексного гомеопатического препарата убихинон композитум на гемодинамику, активность Na,K-АТФазы, показатели окислительного стресса и содержание метаболитов оксида азота (NO) при экспериментальном сахарном диабете.

Материал и методы. Экспериментальный сахарный диабет моделировали введением крысам (n=75) 5% водного раствора аллоксана из расчета 15-18 мг/100 г массы; животные без диабета составили контрольную группу (n=20). В сыворотке крови, эритроцитах, гомогенатах коркового и мозгового вещества почечной ткани исследовали показатели макро- и микрогемодинамики, активность Na⁺,K⁺-АТФазы, концентрацию малонового диальдегида (МДА) и содержание метаболитов (NO) на фоне введения животным препарата убихинон композитум в течение 1 мес в дозе 0,11 мг/100 г массы животного.

Результаты. Показано, что экспериментальный сахарный диабет сопряжен с развитием окислительного стресса, что выражалось в активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышении уровня МДА в крови, корковом и мозговом веществе почечной ткани. Наряду с этим отмечены снижение антиоксидантного потенциала клеток, нарушение функции эндотелия — снижение уровня метаболитов NO — и неблагоприятные изменения гемодинамических показателей. Лечение препаратом убихинон композитум восстанавливало концентрацию стабильных метаболитов NO, снижало интенсивность ПОЛ в крови и почечной ткани, уменьшало гемодинамические проявления микрососудистых осложнений сахарного диабета, повышало активность Na,K-АТФазы.

Заключение. Показано, что под действием препарата убихинон композитум снижаются проявления микрососудистых осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, гемодинамика, диабетическая ангиопатия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, оксид азота.

РФК 2010;6(3):376-380

Effect of complex homeopathic drug containing coenzyme Q on parameters of oxidative stress and hemodynamics in experimental diabetes mellitus

S.G. Dzugkoev¹, V.A. Metelskaya^{2*}, I.V. Mozhaeva¹, F.S. Dzugkoeva^{1*}

¹ Institute of Biomedical Research. Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Science and Government of Republic of North Osetia-Alania. Pushkinskaya ul. 40, Vladikavkaz, Republic of North Osetia-Alania, 362019 Russia

² State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the influence of complex homeopathic drug ubichinon compositum on hemodynamics, Na,K-ATPase activity, parameters of oxidative stress and serum nitric oxide (NO) metabolites concentration in experimental diabetes mellitus.

Materials and methods. Diabetes mellitus was induced by the administration of 5% alloxan solution to 75 rats, 15-18 mg/100 g of body weight; 20 rats without diabetes comprised control group. The parameters of macro- and microhemodynamic, lipid peroxidation, Na,K-ATPase activity, and stable NO metabolites concentration have been compared in animals with experimental diabetes mellitus under 1 month administration of ubichinon compositum (0,11 mg/100g of body weight).

Results. Experimental diabetes mellitus was shown to be associated with the development of oxidative stress expressed as activation of lipid peroxidation — increase of malonic dialdehyde (MDA) concentration both in serum and cortex and medulla substances of renal tissues. At the same time, the antioxidant potential as well as the endothelial function (assessed as NO metabolites concentration) were decreased as compared with control animals. Administration of ubichinon compositum for 1 month resulted in restoration of stable NO metabolites concentration and Na,K-ATPase activity, as well as reduction of lipid peroxidation in blood and renal tissues

Conclusion. The administration of ubichinon compositum resulted in reduction of hemodynamic manifestations of microvascular complications of diabetes mellitus.

Key words: experimental diabetes mellitus, hemodynamics, diabetic angiopathies, lipid peroxidation, antioxidant potential, nitric oxide.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):376-380

*Авторы, ответственные за переписку (Corresponding authors): vmetelskaya@gnicpm.ru; institutbmi@mail.ru

Сведения об авторах:

Дзугкоев Сергей Гаврилович — к.м.н., м.н.с. Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и правительства Республики Северная Осетия-Алания

Можяева Ирина Викторовна — м.н.с. того же института

Метельская Виктория Алексеевна — д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий

Дзугкоева Фира Соломоновна — д.м.н., профессор, зам. директора Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и правительства Республики Северная Осетия-Алания

Микрососудистые осложнения (нефропатия, ретинопатия, нейроангиопатия), характерные для сахарного диабета (СД), развиваются вследствие эндотелиальной дисфункции. По данным литературы [1,2] и по результатам исследований в нашей лаборатории [3], в крови и почках крыс и мышей с экспериментальным сахарным диабетом увеличивается концентрация активных форм кислорода (АФК). Последние инициируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), играющих роль в гломерулярном и тубулярном поражении, развитии функциональных и патоморфологических изменений сосудистой стенки [1,2]. В условиях окислительного стресса нарушается биодоступность одного из важнейших вазодилатирующих факторов – оксида азота (NO). Это может быть связано с недостаточной его продукцией в сосудистом эндотелии эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) или его ускоренным распадом [4,5]. Дефицит NO может быть обусловлен и его взаимодействием с супероксиданион-радикалом (O_2^-), которое происходит в 3 раза быстрее, чем реакция дисмутации O_2^- -супероксиддисмутазы (СОД). Образующийся при этом пероксинитрит выступает в качестве интегрального звена, объединяющего две системы активных низкомолекулярных агентов – NO и O_2^- . Исследования на митохондриях, изолированных из коркового слоя почек у крыс со стрептозотоциновым диабетом, показали снижение активности III комплекса цепи переноса электронов, окислительного фосфорилирования и образование повышенного ко-

личества O_2^- , что играет патогенетическую роль при поражении почек [6]. В то же время, в литературе имеются данные о взаимосвязи между усиленной продукцией АФК и снижением биодоступности NO [4]. Более того, есть указания на то, что ограничение продукции АФК введением липосомальной СОД сопровождается повышением уровня оксида азота и снижением АД [7]. Принимая во внимание важную роль окислительного стресса и нарушения метаболизма NO в развитии сосудистых осложнений и диабетической нефропатии, можно полагать, что необходимой составляющей патогенетической терапии этой патологии является применение антиоксидантов [8,9].

Известно, что коэнзим Q как участник цепи переноса электронов стимулирует процессы биологического окисления и окислительного фосфорилирования в клетке в условиях ишемии, реперфузии, способствует выработке клеточной энергии, а также угнетает сукцинатзависимую генерацию O_2^- . В связи с этим можно считать, что препарат убихинон композитум может использоваться для снижения окислительного стресса [10]. Вместе с тем, исследования, посвященные изучению влияния препарата убихинон композитум на состояние вазоренальной системы при экспериментальном СД на фоне окислительного стресса, отсутствуют.

Цель настоящего исследования – изучение влияния комплексного гомеопатического препарата убихинон композитум на характер изменений макро- и микрогемодинамики, активность Na,K-АТФазы, показателей

Таблица. Показатели перекисного окисления липидов, активность ферментов антиоксидантной защиты и Na,K-АТФазы коркового и мозгового вещества почек, гемодинамические показатели в контроле у животных с экспериментальным сахарным диабетом до и после введения препарата убихинон композитум

Показатель	Контроль	Экспериментальный сахарный диабет (исходные данные)	Экспериментальный сахарный диабет (после применения препарата)
МДА (корковый слой почек), нмоль/мг белка	3,18±0,22	4,39±0,18 ^{aaa}	3,47±0,08 ^{bbb}
МДА (мозговой слой почек), нмоль/мг белка	4,28±0,13	6,62±0,17 ^{aaa}	4,99±0,28 ^{bbb}
Активность СОД, ед	2,55±0,46	1,45±0,04 ^{aa}	1,88±0,10 ^{bbb}
Активность каталазы, мкат/л	225,6±29,1	345,3±3,3 ^{aaa}	329,5±4,8 ^{aaa,bbb}
Na,KАТФаза (корковый слой), мкмоль/Рн/мг /час	4,39±0,18	3,18±0,22 ^{aaa}	3,82±0,13 ^{bb}
Na,KАТФаза (мозговой слой), мкмоль/Рн/мг /час	6,62±0,35	4,38±0,15 ^{aaa}	5,37±0,26 ^{bbb}
NOx, мкМ	58,5±6,9	42,85±4,86 ^a	54,16±3,11
Средняя скорость кровотока (M)	2,52±0,076	2,14±0,064 ^{aaa}	2,63±0,22 ^{bbb}
Систолическая скорость (S)	11,34±0,26	1048±0,17 ^{aa}	11,33±0,34 ^{bb}
Диастолическая скорость (D)	6,34±0,17	6,25±0,22	5,95±0,28 ^{bb}
Индекс Гослинга Pi	7,67±0,25	9,50±0,23 ^{aaa}	8,02±0,75 ^{bb}
Градиент давления GD	0,042±0,001	0,04±0,001	0,042±0,003
Реографический индекс RI	1,49±0,036	1,572±0,03 ^a	1,45±0,03 ^{aaa,bbb}

a - p<0,05; aa - p<0,01; aaa - p<0,001 (по сравнению с контролем)
b - p<0,05; bb - p<0,01; bbb - p<0,001 (по сравнению с исходными значениями)

окислительного стресса и содержание метаболитов оксида азота при экспериментальном СД.

Материал и методы

Исследование проведено на 75 самцах крыс линии Вистар одной возрастной группы (10-14 месяцев) массой 220-250 г. Содержание крыс в виварии и проведение экспериментов соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанным и утвержденным МЗ СССР (1977 г), а также принципам Хельсинкской декларации (2000 г). Контрольную группу составили интактные животные (n=20), по возрасту и массе сопоставимые с основной группой. Аллоксановый диабет моделировали введением 5% водного раствора аллоксана, синтезированного в лаборатории кафедры биохимии СОГМА, в дозе 15-18 мг/100 г массы животного на фоне 24-48-часового голодания. Развитие диабета контролировали по уровню глюкозы крови, который определяли глюкозооксидазным методом. Модель считалась состоявшейся при повышении уровня глюкозы крови и диуреза более чем в 2 раза. Животных брали в опыт по окончании остротоксического периода действия аллоксана, т.е. спустя 14 дней с момента развития экспериментального СД.

В качестве объектов исследования использовали кровь, эритроциты, гомогенаты коркового и мозгового вещества почечной ткани. Об интенсивности ПОЛ в мембранах эритроцитов и в гомогенатах коркового и мозгового вещества почечной ткани судили по изменению концентрации конечного продукта этого процесса – малонового диальдегида (МДА), которую определяли колориметрически с тиобарбитуровой кислотой [11]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы в сыворотке крови [12] и СОД (методом аутоокисления адреналина). Содержание в плазме крови стабильных суммарных конечных метаболитов оксида азота (NO_2^- и NO_3^- , или NO_x) определяли с помощью реактива Грисса в реакции диазотирования, согласно модифицированному экспресс-методу [13]. Активность Na,K-АТФазы определяли по приросту концентрации неорганического фосфора в пробе при добавлении АТФ и инкубации с гомогенатом коркового и мозгового вещества почек [14]. Удельную активность фермента рассчитывали на мг белка в час (мкмоль/РН/мг белка/час). Белок в пробах определяли по методу Lowry [15].

Макро- и микрогемодинамику исследовали ультразвуковым доплерографом ММ-Д-Ф (Санкт-Петербург, Россия). У наркотизированных животных использовали 6 основных точек локации: брюшную аорту (БА), нижнюю полую вену (НПВ), почечную артерию (ПАпр, ПАлев), микроциркуляторное звено.

Все исследования проводили до и на фоне введе-

ния экспериментальным животным комплексного гомеопатического препарата убихинон композитум (Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ, Германия). Состав раствора в одной ампуле (2,2 мл): Ubichinonum Д10; Acidum ascorbicum Д6; Thiaminum hydrochloricum Д6; Natrium riboflavinum phosphoricum Д6; Pyridoxinum hydrochloricum Д6; Nicotinamidum Д6; Vaccinium myrtillus Д4; Colchicum autumnale Д4; Podophyllum peltatum Д4; Conium maculatum Д4; Hydrastis canadensis Д4; Acidum sarcosolicum Д6; Hydrochinonum Д8; Acidum alpha-liponicum Д8; Sulfur Д8; Manganum phosphoricum Д8; Natrium diethyloxalaceticum Д8; Trichinoylum Д10; Anthrachinonum Д10; Naphthochinonum Д10; para-Benzochinonum Д10; Adenosinum triphosphoricum Д10; Coenzymum A Д10; Galium aparine Д6; Acidum acetylosalicylicum Д10; Histaminum Д10; Nadidum Д10; Magnesium gluconicum Д10 по 22 мкл; вода для инъекций, натрия хлорид для установления изотонии. Препарат вводили подкожно в дозе 0,11 мг/100 г массы животного 1 раз в сутки в течение 30 дней.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2003. Результаты представлены в виде среднего значения (Mean) и ошибки среднего (SEM). Статистическую значимость различий между двумя группами животных проверяли с помощью t-критерия Стьюдента. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При экспериментальном СД у животных развивается гипергликемия, уровень которой превышает аналогичный показатель контрольной группы почти в три раза ($14,32 \pm 0,03$ против $4,66 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,001$). У животных с экспериментальным СД по сравнению с контрольной группой повышено и содержание гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который отражает уровень гликемии за последние 1-3 мес ($8,6 \pm 0,71\%$ против $5,3 \pm 0,81\%$; $p < 0,001$).

В табл. 1 представлены данные по содержанию МДА как показателя интенсивности ПОЛ, а также активности ферментов СОД и каталазы, обеспечивающих антиоксидантную защиту организма, и концентрации суммарных стабильных метаболитов оксида азота. Развитие СД сопровождается активацией процессов ПОЛ клеточных мембран, о чем свидетельствуют статистически значимое повышение концентрации МДА в мембранах эритроцитов, снижение активности СОД и возрастание активности каталазы. Иными словами, развивается окислительный стресс, на фоне которого нарушается NO-продуцирующая функция эндотелия. Действительно, у крыс с СД концентрация суммарных метаболитов NO оказалась более низкой, чем у контрольных животных (см. табл.).

Выявленные изменения сопровождались повыше-

нием сосудистого тонуса и нарушениями микроциркуляции, о чем свидетельствуют данные, представленные в этой же таблице (показатели гемодинамики). Анализ перфузии тканей показал, что при экспериментальном СД во всех точках локации выявлено снижение средней скорости кровотока (M) в среднем на 20%. Это произошло преимущественно за счет снижения систолической скорости кровотока (S) на 15% при повышении диастолической скорости кровотока (D) на 10%. Реографические показатели характеризуются более высокими значениями индекса Гослинга, отражающего повышение упруго-эластических свойств (плотности) сосудистой стенки и снижением градиента давления в сосудах микроциркуляторного русла. Индекс Пурселло (реографический индекс RI), который отражает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), у животных с экспериментальным СД был статистически значимо выше, чем в контроле.

Снижение средней и систолической скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла отражает уменьшение скорости тканевого обмена (перфузии). Это, по данным литературы, объясняется утолщением базальных мембран сосудов, пролиферацией и набуханием эндотелиальных клеток [16, 17] и развивается уже в первые месяцы течения СД. Более того, гипергликемия нарушает продукцию матрикса (коллагена IV типа и фибронектина) [18, 19], что и ведет к утолщению базальной мембраны. Согласно нашим данным, повышение упруго-эластических свойств сосудистой стенки (PI) и общего периферического сосудистого сопротивления ОПСС (RI) свидетельствует о преобладании вазоконстрикторных влияний в микроциркуляторном русле, обусловленных сниженным содержанием метаболитов оксида азота в крови у диабетических крыс.

Нарушение гемодинамики в почечных артериях у экспериментальных животных в хронической стадии аллоксанового диабета сопровождается увеличением экскреции ионов натрия и калия с мочой вследствие снижения уровня канальцевой реабсорбции натрия и фильтрационного заряда калия. Для выяснения механизма нарушенного транспорта натрия была проведена оценка активности ион-транспортирующего фермента Na,K-АТФазы. У всех подопытных животных выявлено статистически значимое снижение активности Na,K-АТФазы в клетках коркового и мозгового слоев почечной ткани по сравнению с контролем.

Наиболее выраженное угнетение активности фермента было обнаружено в мозговом слое почечной ткани (см. табл.). Это согласуется с тем, что толстый восходящий отдел петли Генле, в котором функционирует данный фермент, локализуется в мозговом веществе почек. В условиях окислительного стресса структурная модификация липидного компонента мембраны клеток почечных канальцев, в частности ПОЛ, может из-

менять конформацию встроенной транспортной Na,K-АТФазы [20]. Действительно, нами выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между сниженной активностью Na,K-АТФазы и повышенной концентрацией МДА в корковом ($r=-0,8$) и мозговом ($r=-0,75$) веществе почек.

Для коррекции избыточного процесса ПОЛ, нарушений системы антиоксидантной защиты и активности Na,K-АТФазы в клетках почечной ткани крысам с экспериментальным СД в течение месяца вводили убихинон композитум.

Введение препарата сопровождалось существенным снижением концентрации МДА в корковом и мозговом веществе почечной ткани. На фоне введения улучшилась и активность ферментов антиоксидантной защиты. Активность СОД практически восстановилась до уровня контроля, а активность каталазы статистически значимо снизилась, но не достигла уровня, характерного для контрольных животных. Это, скорее всего, свидетельствует об увеличении концентрации перекиси водорода, т.к. реакция дисмутации супероксид-анион радикала, катализируемая СОД, способствует образованию перекиси водорода. Иными словами, в этих условиях выявлено компенсаторное повышение активности каталазы, катализирующей превращение перекиси водорода в молекулы воды и кислорода.

Проведен корреляционный анализ для выяснения эффективности действия антиоксидантов на процессы ПОЛ и ферменты антиоксидантной защиты. Показано наличие прямой сильной корреляционной связи между концентрацией МДА и активностью каталазы ($r=0,64$, $p<0,001$) и отрицательной связи средней силы между уровнем снижения концентрации МДА и повышением активности СОД ($r=-0,46$; $p=0,03$). Таким образом, можно полагать, что коэнзим композитум, с одной стороны, оказывает регулирующее влияние на дыхательную цепь, угнетая образование АФК, а с другой — повышает энергообразование и активность ферментов антиоксидантной защиты клеток.

Введение животным с экспериментальным СД препарата убихинон композитум сопровождалось повышением активности Na,K-АТФазы в корковом и мозговом веществе почек. Повышению активности фермента способствовала нормализация липидного микроокружения фермента в результате ингибирования ПОЛ в мембранах клеток почечных канальцев. Нарастанию активности Na,K-АТФазы способствовало увеличение эффективности использования кислорода за счет включения коэнзима Q в цепь переноса электронов, т.е. увеличение субстрата АТФ, необходимого для активности биологического насоса.

Таким образом, изучаемый препарат положительно влиял на функциональную активность сосудистого эпителия, о чем свидетельствует повышение концент-

рации метаболитов NO в сыворотке крови животных с экспериментальным СД, в течение месяца получавших этот препарат.

Коррекция дисфункции эндотелия на фоне введения препарата убихинон композитум сопровождалась статистически значимым снижением плотности сосудистой стенки в брюшной аорте, в правой и левой почечных артериях, а также в сосудах микроциркуляторного русла. Это свидетельствует об улучшении перфузии, обусловленном снижением плотности сосудистой стенки и повышением средней и систолической скоростей кровотока. В пользу этого также свидетельствует и обнаруженная отрицательная корреляционная связь средней силы между концентрацией метаболитов NO и скоростью кровотока ($r=0,41$; $p=0,03$).

Заключение

Окислительный стресс при экспериментальном СД сопровождается дефицитом оксида азота, обусловленным, по-видимому, снижением биодоступности этой сигнальной молекулы за счет ее инактивации при

взаимодействии с супероксид анионом (O_2^-) и образования пероксинитрата, обладающего более высокой реакционной способностью, чем NO и O_2^- . Химические реакции с его участием вызывают повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, мутации различных генов и запускают апоптоз. Убихинон композитум, обладающий антиоксидантной активностью, ингибирует процессы ПОЛ, способствует генерации оксида азота и, соответственно, усилению дилатации сосудов микроциркуляторного русла, о чем свидетельствуют полученные нами данные о снижении сосудистого сопротивления и плотности сосудистой стенки. Более того, на фоне применения препарата убихинон композитум вследствие нормализации липидного матрикса в клетках почечных канальцев происходит более полное восстановление кислорода в дыхательной цепи, увеличение синтеза АТФ – субстрата, необходимого для функционирования натрий-транспортирующего фермента. Таким образом, под действием препарата убихинон композитум снижаются проявления микрососудистых осложнений СД, включая вазоренальную патологию.

Литература

1. Davila-Esqueda M.E., Vertiz-Hernandez A.A., Martinez-Morales F. Comparative analysis of the renoprotective effects of pentoxifylline and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Ren Fail* 2005;27(1):115-22.
2. de Haan J.B., Stefanovic N., Nikolic-Paterson D. et al. Kidney expression of glutathione peroxidase-1 is not protective against streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(3):F544-51.
3. Дзугкоева Ф.С., Кастуева Н.Э., Каряева Э.А., Дзугкоев С.Г. Патогенетические аспекты диабетических ангиопатий и их антиоксидантная коррекция (тезисы). *Успехи современного естествознания* 2006;(6):71-2.
4. Kojda G., Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;43(3):562-71.
5. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. *Вестн Росс Акад Мед Наук*. 2000;(4):3-5.
6. Rosca M.G., Mustata T.G., Kinter M.T. et al. Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(2):F420-30.
7. Laursen J.B., Rajagopalan S., Galis Z. et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation*. 1997;95(3):588-93.
8. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии* 2008;54(5):43-50.
9. Yin X., Zhang Y., Yu J. et al. The antioxidative effects of astragalus saponin I protect against development of early diabetic nephropathy. *J Pharmacol Sci* 2006;101(2):166-73.
10. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. *РМЖ* 2003;11(21):1185-8.
11. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids* 1980;15(3):137-40.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб дело* 1988;(1):16-9.
13. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. *Клин лаб диагн* 2005;(6):15-8.
14. Scou J.C. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerve. *Biochim Biophys Acta* 1957;23(2):394-401.
15. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193(1):265-75.
16. Петрайкина Е.Е., Мартынова М.И. Исследование состояния кожи при сахарном диабете 1 типа у детей неинвазивными методами (обзор литературы). *Медицинский научный и учебно-методический журнал* 2002;(11):64-119.
17. Winocour P.D. Platelets abnormality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41 Suppl 2:26-31.
18. Cohen M.P., Lautenslager G.T., Hud E. et al. Inhibiting albumin glycation attenuates dysregulation of VEGFR-1 and collagen IV subchain production and the development of renal insufficiency. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(2):F789-95.
19. Flyvbjerg A. Inhibition and reversibility of renal changes: lessons from diabetic kidney disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95(451):83-92.
20. Флеров М.А., Смирнова Н.Н., Светлова З.В. Перекисное окисление белков, плазмы крови больных сахарным диабетом типа 1. *Проблемы эндокринологии* 2003;49(4):3-8.

Поступила 10.01.2010
Принята в печать 01.02.2010