

АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

А.А.Елагина, Ю.Д.Ляшев, Е.Б.Артюшкова, А.Ю.Ляшев, А.В.Солин

ANTIOXIDANT EFFECT OF PEPTIDE DRUGS IN DIABETES MELLITUS

A.A.Elagina, Y.D.Lyashev, E.B.Artyushkova, A.Y.Lyashev, A.V.Solin

Курский государственный медицинский университет, ann.elagina92@yandex.ru

Исследовано влияние пептидных препаратов дельталицина и семакса на прооксидантно-антиоксидантный баланс при сахарном диабете. Сахарный диабет моделировали однократным внутривенным введением стрептозотоцина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 45 мг/кг на цитратном буфере (pH=4,5). Различным группам животных с сахарным диабетом ежедневно в течение 10 дней применяли внутримышечно дельталицин в дозе 100 мкг/кг, семакс — 200 мкг/кг. В качестве препарата сравнения был выбран сулодексид (весел дуз ф, «Alphasigma S.p.», Италия), который применяли внутрижелудочно в дозе 30 ЕВЛ (единицы высвобождения липопроteidлипазы) в течение 28 дней. Животных выводили из опыта и определяли концентрацию в плазме крови ацилгидропероксидов, малоновой диальдегида и церулоплазмينا, активность супероксиддисмутазы и каталазы. У крыс с сахарным диабетом установлена активация перекисного окисления липидов и снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы. Содержание церулоплазмينا увеличилось. Применение дельталицина, или семакса, или сулодексида, оказывало антиоксидантное действие и приводило к повышению активности антиоксидантных ферментов. Содержание церулоплазмينا было ниже, чем в контрольной группе. Применение комбинации дельталицина и сулодексида или семакса и сулодексида оказывало антиоксидантное действие, сравнимое с введением только дельталицина или семакса. Полученные результаты указывают на наличие у дельталицина и семакса антиоксидантного действия при сахарном диабете и подтверждают перспективность их использования для коррекции эндотелиальной дисфункции, как отдельного препарата, так и в комбинации с другими эндотелиопротекторами.

Ключевые слова: дельталицин, семакс, сулодексид, антиоксидантное действие, сахарный диабет

The influence of the peptide drugs on the prooxidant-antioxidant balance in diabetes mellitus was investigated in this report. Diabetes mellitus was simulated by single intravenous streptozotocin (Sigma-Aldrich, USA) injection at the dose 45 mg/kg in citrate buffer (pH=4.5). Deltalycin at the dose 100 mcg/kg, semax at the dose 200 mcg/kg were administered intramuscularly daily during 10 days to the different groups of animals with the diabetes mellitus. Sulodexid (drug Vessel Due F "Alphasigma S.p.", Italy) was selected as the reference drug, which was used intragastrically at the dose 30 ULR (units of lipoproteidlipase release) during 28 days. The animals were sacrificed on the 28th day and the concentrations of acylhydroperoxides, malonic dialdehyde and ceruloplasmin, the activity of superoxiddismutase and catalase were detected in the plasm. Lipid peroxidation activation and the decrease in superoxiddismutase and catalase activity were established in the rats with the diabetes mellitus. The content of ceruloplasmin was increased. The administration of deltalycin, or semax, or sulodexid, had antioxidant action and caused the increase in the antioxidant enzymes activity. The content of ceruloplasmin was less than in the control group. The administration of deltalycin and sulodexid or semax and sulodexid had antioxidant action, which was the same to deltalycin or semax injection only. The received results show the antioxidant action of deltalycin and semax in the diabetes mellitus and confirm the prospect of their using for endothelial dysfunction correction as separate drug or in the combination with another endothelioprotectors.

Keywords: deltalycin, semax, sulodexid, antioxidant action, diabetes mellitus

Известно, что ключевым звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции является дефицит оксида азота (NO), а использование препаратов, повышающих продукцию NO, оказывает эндотелиопротективное действие [1]. Окислительный стресс приводит к нарушению продукции оксида азота, ускорению его распада, подавлению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [2]. Причинами нарушения биодоступности оксида азота при окислительном стрессе являются повышенный уровень образования диметилларгинина, который представляет собой эндогенный конкурентный ингибитор eNOS, а также нарушение проникновения L-аргинина в эндотелиальные клетки под влиянием окисленных липопротеидов низкой плотности [3]. В связи с вышесказанным изучение антиоксидантного действия потенциальных корректоров эндотелиальной дисфункции представляет особый интерес.

Все большее применение в клинической практике находят пептидные препараты, в том числе дельталицин (препарат дельта сон-индуцирующего пептида — ДСИП) и семакс (производное АКТГ). Ранее показано, что ДСИП обладает антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротекторным действием [4-6]. Широкий спектр фармакологических эффектов присущ и семаксу, включая антиоксидантное, антигипоксическое действие [7].

Ранее нами показано эндотелиопротективное действие дельталицина и семакса при сахарном диабете [8], однако, учитывая важную роль оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции, актуальным остается исследование влияния препаратов на перекисное окисление липидов (ПОЛ).

Цель работы — изучение антиоксидантных свойств препаратов дельталицина и семакса у животных с экспериментальным сахарным диабетом.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 100 крысах-самцах Вистар весом 210-230 г. Сахарный диабет моделировали однократным внутривенным введением стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 45 мг/кг на цитратном буфере (pH=4,5) [9]. Через 72 часа в крови экспериментальных животных определяли содержание глюкозы глюкозооксидазным методом с использованием набора Глюкоза-ФКД (Россия). Отбирали крыс с концентрацией глюкозы в крови 12,0 ммоль/л и более, которых использовали в дальнейших экспериментах [10].

Различным группам животных с сахарным диабетом ежедневно в течение 10 дней применяли внутримышечно дельталицин в дозе 100 мкг/кг массы тела, семакс — 200 мкг/кг массы тела. В качестве препарата сравнения был выбран сулодексид (препарат весел дуэ ф фирмы «Альфасигма С.п. А», Италия), который применяли внутривенно в дозе 30 ЕВЛ (единицы высвобождения липопроотеидлипазы) в течение 28 дней. Применяемые дозы выбраны на основании литературных данных о высокой активности использованных препаратов в указанных дозах [4,5,7,10].

В исследовании выделены следующие экспериментальные группы: 1) интактная; 2) контрольная №1 (сахарный диабет и внутримышечное введение физиологического раствора); 3) контрольная №2 (сахарный диабет и внутривенное введение физиологического раствора); 4) контрольная №3 (сахарный диабет и внутривенное-внутримышечное введение физиологического раствора); 5) опытная №1 (сахарный диабет и введение дельталицина); 6) опытная №2 (сахарный диабет и введение семакса); 7) (сахарный диабет и введение сулодексида); 8) опытная №5 (сахарный диабет и введение дельталицина + сулодексида); 9) опытная №6 (сахарный диабет и введение семакса+сулодексида).

Животных выводили из опыта на 28 сутки и традиционными методами определяли показатели, характеризующие прооксидантно-антиоксидантный баланс: концентрацию в плазме крови ацилгидроперекисей (АГП), малонового диальдегида (МДА) и церулоплазмينا, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [11-14].

Исследования проводили с соблюдением положений, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивы Европейского сообщества (86/609ЕС). Выполнение исследований одобрено Региональным этическим комитетом (протокол №3 от 7 октября 2016 г.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых параметров с помощью программного обеспечения MS Excel и Statistica 10.

Результаты исследования

У крыс контрольных групп установлена активация ПОЛ: увеличение концентрации АГП и МДА на 62,3-68,1% и 50,2-56,2% соответственно в разных

Влияние дельталицина, семакса, сулодексида и их комбинаций на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов у крыс с сахарным диабетом ($n = 8$)

Показатель	Концентрация МДА плазме, мкмоль/л	Концентрация АГП в плазме, у.е.	Активность СОД в плазме, у.е.	Активность каталазы в плазме, мкат/мл	Содержание церулоплазмينا в плазме, мг/л
Группа					
Интактная группа	4,82±0,18	0,69±0,04	8,56±0,30	35,5±0,63	73,9±3,3
Контрольная группа №1	7,24±0,25 ^{xxx}	1,16±0,06 ^{xxx}	5,04±0,35 ^{xxx}	20,8±1,1 ^{xxx}	98,4±3,4 ^{xx}
Контрольная группа №2	7,29±0,28 ^{xxx}	1,12±0,07 ^{xxx}	5,18±0,34 ^{xxx}	18,6±0,9 ^{xxx}	100,1±4,4 ^{xx}
Контрольная группа №3	7,53±0,26 ^{xxx}	1,15±0,06 ^{xxx}	6,04±0,35 ^{xxx}	20,9±1,0 ^{xxx}	97,3±3,6 ^{xx}
Введение дельталицина	5,17±0,13 ^{***}	0,80±0,04 ^{**}	7,28±0,27 ^{***}	28,0±0,8 ^{***}	85,0±2,8 [*]
Введение семакса	5,95±0,25 ^{**}	0,83±0,03 ^{**}	6,69±0,28 ^{**}	25,7±0,9 ^{**}	83,8±3,1 [*]
Введение сулодексида	6,18±0,16 [*]	0,96±0,04 [*]	6,30±0,27 [*]	22,3±0,9 [*]	86,6±3,7 [*]
Введение дельталицина и сулодексида	5,07±0,20 ^{***}	0,71±0,02 ^{***}	7,31±0,29 [*]	30,6±1,2 ^{***}	72,4±2,0 ^{***}
Введение семакса и сулодексида	5,62±0,21 ^{***}	0,78±0,02 ^{***}	7,58±0,24 ^{**}	28,2±0,8 ^{***}	80,1±2,3 ^{**}

Примечание. ^{xx} — $p < 0,01$ по сравнению с интактными животными; ^{xxx} — $p < 0,001$ по сравнению с интактными животными; ^{*} — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей контрольной группой; ^{**} — $p < 0,01$ по сравнению с соответствующей контрольной группой; ^{***} — $p < 0,001$ по сравнению с соответствующей контрольной группой.

контрольных группах ($p < 0,001$) (см. табл.). Активность антиоксидантных ферментов у крыс с сахарным диабетом снижалась: СОД — на 39,5-41,1% ($p < 0,001$), а каталазы — на 44,4-47,6% ($p < 0,001$). Содержание церулоплазмينا также увеличилась на 29,0-35,5% ($p < 0,01$).

Применение дельталицина в дозе 100 мкг/кг оказывало антиоксидантное действие: установлено падение концентрации АГП и МДА на 31% ($p < 0,01$) и 40% ($p < 0,01$) соответственно. Выявлено увеличение активности СОД на 44,4% ($p < 0,001$), при этом не установлено отличий по указанному параметру между крысами контрольной и интактной групп. Повышение активности каталазы по сравнению с контрольной группой составило 34,6% ($p < 0,001$). Содержание церулоплазмينا, напротив, снизилось по сравнению с контрольной группой на 13,6% ($p < 0,05$).

Семакс при его внутримышечном введении в дозе 200 мкг/кг также оказывал антиоксидантное действие. Снижение концентрации МДА составило 17,8% ($p < 0,01$), а АГП — на 28,4% ($p < 0,01$). Препарат оказывал стимулирующее действие на активность СОД (на 32,7% по сравнению с контрольной группой, $p < 0,01$) и каталазы — на 23,6% ($p > 0,05$). Уменьшение концентрации церулоплазмينا составило 14,8% ($p < 0,05$).

Внутрижелудочное введение сулодексида в дозе 30,0 ЕВЛ приводило к снижению концентрации МДА на 15,2% ($p < 0,05$), а АГП — на 14,3% ($p < 0,05$). Его применение вызывало повышение активности СОД на 21,6%, каталазы — на 19,9% и снижение концентрации церулоплазмينا ($p < 0,05$).

Применение комбинации дельталицина и сулодексида или семакса и сулодексида оказывало антиоксидантное действие, сравнимое с введением только дельталицина или семакса.

Полученные в работе результаты подтверждают данные литературы о нарушении прооксидантно-антиоксидантного баланса у животных с экспериментальным сахарным диабетом, что проявляется накоплением в крови конечных и промежуточных продуктов ПОЛ — МДА и АГП, а также подавлением активности антиоксидантных ферментов [15,16]. Ранее показано, что избыток метаболитов ПОЛ — МДА и АГП оказывает ингибирующее влияние на активность СОД, а также усиливает ее гликирование [17]. Известно, что разрушение супероксид-анион радикала, который образуется в избыточном количестве при активации свободнорадикального окисления, составляет основную функцию СОД. Супероксид-анион радикал не только сам вызывает повреждение клеточных структур, но и вступает во взаимодействие с перекисью водорода в реакции Хабера—Вайса, в результате которой образуется одна из наиболее реактогенных форм кислорода гидроксил-радикал [18]. Снижение активности антиоксидантных ферментов также может быть связано с окислительным повреждением ДНК: перекись водорода тормозит активность СОД, а синглетный кислород — активность каталазы [18].

Ранее показано, что хотя ДСИП и не обладает прямой антирадикальной активностью, его применение

приводит к снижению концентрации МДА в тканях мозга [19]. Авторы связывают механизм антиоксидантного эффекта ДСИП с активацией ферментов из семейства СОД. Установлено стимулирующее влияние пептида на активность СОД и каталазы в мозге крыс, перенесших холодовой стресс [19].

В литературе присутствуют отдельные сведения о наличии у семакса антиоксидантных свойств [7]. Результаты, представленные в работе, подтверждают антиоксидантное действие пептида. По-видимому, ингибирующее влияние семакса на ПОЛ связано не с прямым антирадикальным действием, а со стимулирующим эффектом пептида на активность антиоксидантных ферментов, а также его антигипоксическим эффектом [7].

Представляют интерес данные о повышении концентрации церулоплазмينا в плазме крови при применении дельталицина и семакса у крыс с сахарным диабетом. Это указывает на повышение антиоксидантного потенциала, поскольку церулоплазмин проявляет выраженные антиоксидантные свойства и способен влиять на активность ферментов, регулирующих сосудистый тонус [8].

Выводы

1. Дельталицин в дозе 100 мкг/кг и семакс в дозе 200 мкг/кг оказывают антиоксидантное действие при сахарном диабете, что проявляется снижением концентрации продуктов ПОЛ и повышением активности антиоксидантных ферментов в плазме крови.

2. Антиоксидантное действие комбинаций дельталицина и сулодексида или семакса и сулодексида не отличалось статистически достоверно от эффекта только дельталицина или семакса на прооксидантно-антиоксидантный баланс при сахарном диабете.

1. Shakhno E.A., Savitskaya T.A., Pokrovskaya T.G., et al. Use of L-arginine immobilized on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction // Research Result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. Vol.2. №1(2). P.30-35.
2. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А. и др. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. Т.11. №1. С.14-25.
3. Cooke J.P. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker // Circulation. 2004. Vol.109. №7. P.1813-1818.
4. Бондаренко Т.И., Кутилин Д.С., Михалева И.И. Коррекция пептидом дельта-сна антиоксидантного статуса крыс при физиологическом старении организма // Успехи геронтологии. 2014. Т.27. №1. С. 98-107.
5. Бондаренко Т.И., Кутилин Д.С., Михалева И.И. Влияние дельта сон-индуцирующего пептида на состояние мембран лизосом и интенсивность лизосомального протеолиза в разных тканях крыс при физиологическом старении организма // Успехи геронтологии. 2014. Т.27. №3. С.488-495.
6. Михалева И.И., Иванов В.Т., Оноприенко Л.В., и др. Антиоксидантная и детоксицирующая активность аналогов пептида дельта-сна // Биоорганическая химия. 2014. Т.40. №1. С.3-11.
7. Яснецов В.В., Воронина Т.А. Исследование противогипоксических и антимиотических свойств мексидола и

- семакса // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т.73. №4. С.2-7.
8. Елагина А.А., Ляшев Ю.Д., Артюшкова Е.Б., и др. Коррекция пептидными препаратами нарушений липидного обмена при сахарном диабете // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т.168. №11. С.556-559.
 9. Спасов А.А., Чепляева Н.И., Ленская К.В., Снигур Г.Л. Влияние лимиглидола на DPP-4 и морфологические особенности островкового аппарата поджелудочной железы при стрептозототином сахарном диабете // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т.78. №5. С.8-12.
 10. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Снигур Г.Л. Влияние мексидола и сулодексида на уровень специфических маркеров развития эндотелиальной дисфункции у животных с экспериментальным сахарным диабетом // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т.75. №5. С.14-16.
 11. Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчанинова С.А., Варшавский Б.Я. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая и лабораторная диагностика. 1998. №6. С.10-14.
 12. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. №1. С.6-19.
 13. Крайнова Т.А., Ефремова Л.М. Церулоплазмин – биологические свойства и клиническое применение. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. 32 с.
 14. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах больных с хроническими заболеваниями печени // Лабораторное дело. 1988. №11. С.48-50.
 15. Дзугкоев С.Г., Метельская В.А., Дзугкоева Е.С. Влияние эндогенных регуляторов эндотелиальной NO-синтазы на гомеостаз оксида азота и липопротеины сыворотки крови при экспериментальном сахарном диабете // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т.156. №8. С.171-174.
 16. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., и др. Гиполипидемическое, антиоксидантное и эндотелиопозитивное действие нового агониста рецептора GPR 119 соединения ZB-16 при экспериментальном сахарном диабете // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т.80. №1. С.18-23.
 17. Зорькина А.В., Инчина В.И., Костин Я.В. Антиоксидантное действие цитохрома С в условиях пролонгированного иммобилизационного стресса / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1997. Т.123. №6. С.642-644.
 18. Swain M.G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management // Canadian Journal of Gastroenterology. 2006. Vol. 20. Iss.3. P. 181-188.
 19. Шустанова Т.А., Бондаренко Т.И., Милютин Н.П., Михалева И.И. Регуляция дельта-сон индуцирующим пептидом свободно-радикальных процессов в тканях крыс при холодном стрессе // Биохимия. 2001. Т.66. №6. С.632-639.
 4. Bondarenko T.I., Kutilin D.S., Mihalyeva I.I. Korrektsiya peptidom delta-sna antioksidantnogo statusa krysa pri fiziologicheskom starenii organizma [Correction of antioxidant status of rats in the physiological aging of organism]. Uspehi gerontologii, 2014, vol.27, no.1, pp.98-107.
 5. Bondarenko T.I., Kutilin D.S., Mihalyeva I.I. Vliyaniye delta son-indutsiruyushogo peptide na sostoyaniye membrane lizosom i intensivnost' lizosomal'nogo proteoliza v raznykh tkanyah krysa pri fiziologicheskom starenii organizma [Influence of delta sleep-inducing peptide on the condition of lysosomal membranes and the intensity of lysosomal proteolysis in the different tissues of rats in the physiological aging of organism]. Uspehi gerontologii, 2014, vol.27, no.3, p.488-495.
 6. Mihalyeva I.I., Ivanov V.T., Onopriyenko L.V., Prudchenko I.A., Chikin L.D., Yakubovskaya R.I., Nemtsova E.R., Bezborodova O.A. Antioksidantnaya i detoksitsiruyushaya aktivnost' analogov peptide delta-sna [Antioxidant and detoxing activity of the analogues of delta-sleep peptide]. Bioorganicheskaya himiya, 2014, vol.40, no.1, pp.3-11.
 7. Yasnetsov V.V., Voronina T.A. Issledovaniye protivogipoksicheskikh i antimnesticheskikh svoystv meksidola i semaksa [Investigation of antihypoxic and antimnemonic properties of mexidol & semax]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 2010, vol.73, no.4, pp.2-7.
 8. Elagina A.A., Lyashev Y.D., Artyushkova E.B., Liashev A.Y. Korrektsiya peptidnymi preparatami narusheniy lipidnogo obmena pri saharnom diabete [Correction of lipid metabolism disorders in the diabetes mellitus by peptide drugs]. Bulletin' eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2019, vol.168, no. 11, pp.556-559.
 9. Spasov A.A., Cheplyayeva N.I., Lenskaya K.V., Snigur G.L. Vliyaniye limiglidola na DPP-4 i morfologicheskiye osobennosti ostrovkovogo apparata podheludochnoi zhelezy pri streptozototsinovom diabete [Influence of limiglidol on DPP-4 and morphological peculiarities of pancreatic islets in streptozotocin diabetes. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 2015, vol.78, no. 5, pp.8-12.
 10. Turenkov I.N., Voronkov A.V., Sliyetsans A.A., Snigur G.L. Vliyaniye meksidola i sulodeksida na uroven' spetsificheskikh markerov razvitiya endotelial'noi disfunktsii u zhivotnykh s eksperimental'nym saharnym diabedom [Influence of mexidol and sulodexid on the level of specific markers of the development of endothelial dysfunction in the animals with experimental diabetes mellitus]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 2012, vol.75, no.5, pp.12-16.
 11. Galaktionova L.P., Molchanov A.V., El'chaninov S.A., Varshavskiy B.Ya. Sostoyaniye perekisnogo okisleniya u bol'nykh s yazvennoi boleznyu zheludka i dvenadtsatipervostoi kishki [Condition of lipid peroxidation in the patients with peptic ulcer of stomach and duodenum]. Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika, 1998, no.6, pp.10-14.
 12. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Maiorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method of the determination of catalase activity]. Laboratornoye delo, 1988, no.1, pp.16-19.
 13. Krainova T.A., Efremova L.M. Ceruloplasmin – biologicheskiye svoystva i klinicheskoye primeneniye [Ceruloplasmin – biological properties and clinical using], Nizhniy Novgorod, NGMA Publ., 2000. 32 p.
 14. Makarenko E.V. Kompleksnoye opredeleniye aktivnosti superoksidismutazy i glutationereduktazy v eritrotsitakh bol'nykh s hronicheskimi zabolevaniyami pecheni [Complex determination of superoxidismutase and glutathionereductase in the erythrocytes of the patients with chronic liver diseases]. Laboratornoye delo, 1988, no.11, pp.48-50.
 15. Dzugkoyev S.G., Metel'skaya V.A., Dzugkoyeva E.S. Vliyaniye endogennykh regulyatorov endotelial'noi NO-syntazy na gomeostaz oksida azota i lipoproteiny syvorotki krovi pri eksperimental'nom saharnom diabete [Influence of endogenous regulators of endothelial NO-synthase on the homeostasis of nitrogen oxide and the lipoproteins of blood serum in experimental diabetes mellitus]. Bulletin'

References

- eksperimental'noi biologii i meditsiny, 2013, vol.156, no.8, pp.171-174.
16. Turenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D. A., Volotova E.V., Shafeev M.A. Gipolipidemicheskoye, antioksidantnoye i endoteliopozitivnoye deistviye novogo agonista retseptora GPR 119 soyedineniya ZB-16 pri eksperimental'nom saharnom diabete [Hypolipidemic, antioxidant and endoteliopositive action of new receptor GPR 119 agonist preparation ZB-16 in experimental diabetes mellitus]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 2017, vol.80, no.1, pp.18-23.
17. Zor'kina A.V., Inchina V.I., Kostin Ya.V. Antioksidantnoye deistviye citohroma C v usloviyah prolongirovannogo immobilizatsionnogo stressa [Antioxidant action of cytochrome C in the condition of the prolonged immobilization stress]. Bulletin' eksperimental'noi biologii i meditsiny, 1997, vol.123, no.6, pp.642-644.
18. Swain M. G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. Canadian Journal of Gastroenterology, 2006, vol.20, iss.3, pp.181-188.
19. Shustanova T.A., Bondarenko T.I., Milyutina N.P., Mihalyeva I.I. Regulyatsiya delta-son indutsiruyushim peptidom svobodno-radikal'nyh protsessov v tkanyah krysa pri holodovom stresse [Regulation of free radical processes in the rats tissues by delta-sleep inducing peptide in cold stress]. Biokhimiya, 2001, vol.66, no.6, pp.632-639.