

ВЛИЯНИЕ ДИКЛОФЕНАКА В РАЗНЫХ СВЕРХМАЛЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ФОСФОЛИПИДОВ МЕМБРАН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МИОКАРДИТЕ У КРЫС

Денисов Ю.Д.

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Республика Казахстан, Алматы

E-mail: yuriden@hotmail.ru

Сохраняющаяся актуальность проблемы миокардита объясняется как недостаточным изучением патогенетических аспектов, снижающим как трудности ранней диагностики, особенно при латентном течении болезни, частые осложнения (сердечная недостаточность, аритмии, дилатация полостей сердца, гипертрофия миокарда, тромбоэмболия), высокий процент инвалидизации, а также снижение эффективности лечения. Следует учесть, что при воспалительных заболеваниях миокарда одним из самых опасных осложнений воспалительных заболеваний является постепенное нарастание сердечной недостаточности [1-3,4,5,6].

Общепринятой тактикой в лечении миокардитов является использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в основе действия которых лежит подавление синтеза медиаторов воспаления. Однако НПВП обладают большим количеством серьезных побочных эффектов, что ограничивает их применение [5,7,8,9-11]. НПВП вызывают нарушения минерального обмена в связи с подавлением синтеза простагландинов (циклооксигеназа-2), изменяют активность ренин – ангиотензин-альдостероновой системы. Угнетение синтеза медиаторов воспаления обуславливает развитие эффектов гастропатии, снижение функции почек, нарушение функции центральной нервной системы и т.д. [7-12].

Для исследования, как патогенеза, так и лечения миокардита используют моделирование на животных. Наиболее эффективной моделью оказались неимбредные крысы. В основном, используют модель инфекционно-аллергического миокардита. Для воспроизведения процесса животному вводят культуру средневирulentного штамма β -гемолитического стрептококка группы А в перикардальное пространство. В наших исследованиях была использована цитокиновая модель миокардита. После периода обсервации вводились исследуемые препараты и изучались их свойства.

Безусловно, главной мишенью в исследовании тонких механизмов экспериментального миокардита, является кардиомиоцит, его межклеточное пространство и мембраны. Еще в начале века было установлено, что при изменении качественного состава фосфолипидов мембран, меняются свойства рецепторов [21]. Это объясняется изменением биофизических характеристик мембраны (ее текучести, поляризации, гидрофобности и т.д.). Следовательно, при наблюдении за жирнокислотным составом фосфолипидов мембран, исследователь может не только изучать эффективность лекарственных препаратов, но и рассчитывать их эффективность и прогнозировать терапевтическую привлекательность лекарственного средства.

Более 20 лет внимание ученых разных стран привлекает использование препаратов в сверхмалых дозах (СМД). В базе данных "Medline" [13] с 1994 по 1999 гг. можно было найти более 1200 ссылок на публикации, посвященные СМД. В настоящее время количество публикаций если не утроилось, то удвоилось. Это можно объяснить не только стабильным эффектом препаратов, но и полным отсутствием побочных свойств.

К сверхмалым дозам лекарственных препаратов относят те, концентрации которых на один или несколько порядков ниже равновесной константы взаимодействия вещества с эффектором. Для обратимых химических реакций отношение среднеквадратичного отклонения числа образующихся в результате реакций молекул и их математическому ожиданию значительно больше, взаимодействие биологически-активных веществ (БАВ), или иного химического агента, с эффектором становится стохастическим, и использование закона действующих масс приводит к существенным ошибкам.

При низких концентрациях, но больших или равных их равновесной константе диссоциации с эффекторными молекулами для описания взаимодействия БАВ с эффектором применим закон действующих масс. При этом величина среднеквадратичного отклонения образующихся молекул ничтожно мала по сравнению с математическим ожиданием [14].

В одном моле вещества около $6 \cdot 10^{23}$ молекул, а число клеток в любом многоклеточном организме (например, животного) по порядку величины составляет примерно 10^{10} , так что при введении БАВ (или других препаратов) в дозах 10^{-12} – 10^{-13} М на одну клетку приходится от 10 до 1-й молекулы ксенобиотика. Поэтому СМД отвечают концентрациям 10^{-12} М и ниже (Бурлакова Е.Б. и др.[15]). Таким образом, концентрации сверхмалых доз колеблются в пределах 10^{-12} – 10^{-18} М.

Несмотря на то, что серьезные научные исследования СМД начались с изучения биологически – активных веществ, к настоящему времени эффекты сверхмалых доз изучаются и на нестероидных противовоспалительных препаратах, гормонах, цитостатиках, транквилизаторах, психотропных препаратах, антиоксидантах и даже экстрактах из генетически – модифицированных растений. Кроме того, изучаются эффекты ядовитых и токсических веществ.

К основным характеристикам, отличающим действие препаратов в СМД от других можно отнести:

1). Немонотонная, нелинейная (полимодальная) зависимость «доза – эффект» [16]. Как правило, максимумы активности наблюдаются в определенных интервалах доз и разделены своего рода «мертвой зоной», где система практически нечувствительна к воздействию;

2). Изменение (обычно увеличение) чувствительности объекта к разнообразным факторам как внутренним, так и внешним, как той же (что и воздействие в СМД), так и другой природы;

3). Эффект наблюдается даже «на фоне» воздействия значительно больших доз;

4). «Знак» (направленность) зависит от тех характеристик, которыми объект обладал до того, как подвергся воздействию [17,18].

5). Свойства БАВ, как и других препаратов, с уменьшением концентрации меняется, в частности, при сохранении активности лекарственных препаратов исчезают побочные эффекты от их применения. Например, феназепам нельзя использовать как дневной транквилизатор из-за его снотворно эффекта, но если этот препарат использовать в СМД, то снотворный эффект пропадает при сохранении седативного;

6). Для физических факторов (например, облучение) эффект усиливается с понижением интенсивности воздействия в определенных пределах;

7). Чувствительность биологических объектов к воздействию разнообразных факторов в «обычных» дозах и в СМД очень сильно меняется. Например, удавалось добиться синергизма (многократного усиления) действия двух противоопухолевых препаратов, вводя один из них в СМД.

8). При воздействии препаратов, как и БАДов, в СМД на ферменты (как изолированные, так и в клетках или организмах) появлялась следующая зависимость:

- на изолированный фермент (например, протеинкиназа С) из сердца животных, действовали токоферолом в обычных дозах (10^{-4} – 10^{-5} М), подавляющим активность фермента. В диапазоне концентраций: 10^{-18} – 10^{-5} М также подавляет активность фермента, а в промежутке концентраций 10^{-6} – 10^{-12} М токоферол практически не влияет на активность фермента.

Огромное значение в осмыслении эффекта ксенобиотиков в СМД играет понимание механизма действия. На данное время высказано более 10 гипотез. Одно важное свойство, объединяющее эти гипотезы – они не объясняют все свойства ксенобиотиков в СМД. Кроме того, довольно часто описывается идеальные условия эксперимента. Например, при обсуждении эффекта СМД как эффект «памяти воды», использовалась дистиллированная вода [3,19,20]. Однако в организме нет таких условий – плазма крови, межклеточное вещество содержат в своем составе электролиты, которые просто разрушат фантом препарата, зафиксированный водой. Кроме того, нет таких важных понятий – что является триггером «выключения» эффекта СМД в «мертвой зоне» (концентрации 10^{-8} – 10^{-12} М) и «включение» эффектов СМД в концентрациях, ниже 10^{-12} М? Что происходит с микрорайоном воздействия препаратов в СМД? Разрешение этих вопросов даст понимание о механизмах действия препаратов в СМД.

Целью данного исследования было выяснение изменения качественного и количественного состава фосфолипидов мембран клеток миокарда крыс при экспериментальном миокардите под действием диклофенака натрия в пограничных СМД.

Методы исследования: экспериментальный миокардит вызывался с помощью воздействия цитокинов (коммерческий препарат – Беталейкин. Производство Россия) на не-

имбредных крыс обоего пола весом 180-220 г. Выделение мембран из органов, экстракция жирных кислот, их метилирование проводилось по общепринятой методике. Кроме того, были исследованы свободные жирные кислоты (СЖК) межклеточного вещества и цитоплазмы клеток. Качественный и количественный анализ жирных кислот производился на газовом хроматографе Agilent 6890. Газ-носитель – гелий. Результаты вычислялись в процентах к общей сумме жирных кислот, исследованных прибором.

Диклофенак натрия вводили в следующих концентрациях: $2,3 \cdot 10^{-12}$; $2,3 \cdot 10^{-13}$; $2,3 \cdot 10^{-14}$ М. Группа сравнения – $2,3 \cdot 10^{-8}$ М. Как выше было показано, все три концентрации – пограничные к «мертвой» зоне, причем, концентрация $2,3 \cdot 10^{-8}$ М – последняя действующая концентрация перед «мертвой» зоной.

Были исследованы следующие жирные кислоты: цис-9-октадекановая кислота; цис-6-петроселиновая кислота; миристиолеиновая кислота; эйкозатетраеновая (арахионовая) кислота; докозагексаеновая кислота; линолевая и линоленовая кислоты. Критерием отбора кислот служила их функциональная принадлежность. Предполагалось изучить уровень кислот, входящих в мембрану как строительный материал; как субстраты в синтезе макроэргических молекул, и, наконец, как субстраты для синтеза месенджеров второго порядка (например, эйкозаноидов).

Все количественные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке. Статистическую значимость различий в сравниваемых выборках оценивали при помощи t-критерия Стьюдента, статистически достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Накопление базы данных и её информационно-аналитическую переработку, вычислительные операции и графическое изображение результатов исследований осуществляли на компьютере с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2010 для Windows 7.

Обсуждение полученных результатов.

Как видно из таблицы 1, при влиянии диклофенака в пограничных концентрациях на мембраны кардиомиоцитов, прослеживается общая тенденция: с уменьшением концентрации: количественный состав ЖК сначала уменьшается ($2,3 \cdot 10^{-12}$ М), но потом увеличивается ($p \leq 0,005$). Исключение составляют докозагексаеновая, линолевая и линоленовая кислоты, концентрация которых меняется по-другому: уровень докозагексаеновой кислоты практически не менялся ($2,3 \cdot 10^{-12}$ М), а в концентрации $2,3 \cdot 10^{-13}$ М достоверно снижался на 17,62%. Уровень линолевой кислоты повышался на 53,7%, а в концентрации $2,3 \cdot 10^{-13}$ М были обнаружены лишь следовые концентрации. Обращает на себя концентрации 9-октадекановой и миристинолеиновой кислот при воздействии диклофенака в СМД $2,3 \cdot 10^{-12}$ М – они, практически, одинаковы.

Таблица 1. Изменение количественного состава ЖК в мембранах кардиомиоцитов			
Жирная кислота	КОНЦЕНТРАЦИЯ ДИКЛОФЕНАКА		
	$2,3 \cdot 10^{-8}$ М	$2,3 \cdot 10^{-12}$ М	$2,3 \cdot 10^{-13}$ М
PETROSELINIC	4,32±0,45	1,32±0,11	4,41±0,44
9-OCTADECANOIC	4,26±0,39	0,81±0,09	4,91±0,5
MYRISTOLEIC	2,22 ±0,24	0,83±0,08	48,32±4,92
EICOSATETRAENIC	13,65±1,4	2,2±0,23	36,66±3,58
DOCOSAHEXAENOIC	2,1±0,25	2,22±0,23	0,37±0,045
LINOLEIC	4,69±0,51	7,21±0,75	-*
LINOLENIC	2,08±0,21	3,42±0,31	2,18±0,22

-* - следовые концентрации ЖК

Динамика изменения концентрации ЖК в межклеточном веществе и цитоплазме кардиомиоцитов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Изменение количественного состава ЖК в межклеточном веществе и цитоплазме кардиомиоцитов			
Жирная кислота	КОНЦЕНТРАЦИЯ ДИКЛОФЕНАКА		
	$2,3 \cdot 10^{-8}$ М	$2,3 \cdot 10^{-12}$ М	$2,3 \cdot 10^{-13}$ М
PETROSELINIC	7,11±0,719	8,3±0,82	2,19±0,22
9-OCTADECANOIC	4,18±0,42	4,48±0,47	2,96±0,31
MYRISTOLEIC	2,12±0,22	-*	2,39±0,23

EICOSATETRAENIC	15,63±1,54	28,88±3,0	23,31±2,34
DOCOSAHEXAENOIC	8,57±0,856	10,69±1,05	8,15±0,84
LINOLEIC	3,99±0,41	-*	6,04±0,61
LINOLENIC	19,61±2,01	6,41±0,59	29,23±2,9

-* - следовые концентрации ЖК

Если сравнивать пограничные концентрации до и после «мертвой» зоны, то можно сказать, что петроселиновая, 9-октадекановая, эйкозатетраеновая и докозагексаеновая кислоты достоверно выше в концентрации $2,3 \cdot 10^{-12}$ М, чем в концентрации $2,3 \cdot 10^{-8}$ М. Линоленовая кислота при тех же условиях, в 2,5 раза ниже, а уровень линолевой кислоты отмечался в следовых значениях.

Обращает на себя тот факт, что в концентрации $2,3 \cdot 10^{-13}$ М уровень жирных кислот достоверно снижается по отношению к концентрации $2,3 \cdot 10^{-12}$ М. Исключением является уровень линоленовой кислоты. Он возрастает в 4,6 раза. Следовательно, изменения в количественном содержании жирных кислот в межклеточном веществе и цитоплазме кардиомиоцитов показывает, что диклофенак в различных пограничных СМД меняет целый ряд метаболических процессов, начиная от синтеза фосфолипидов и биологически-активных соединений (эйкозаноиды) и заканчивая процессами синтеза АТФ (жирные кислоты, например, миристиновая и, отчасти, 9-октадекановая кислоты).

Весьма интересное наблюдение - если сравнить концентрации ЖК в мембранах кардиомиоцитов и межклеточном веществе, то прослеживается следующая закономерность - если уровень конкретной ЖК в мембране высок, то в межклеточном веществе он снижен. Например, петроселиновая кислота, в концентрации $2,3 \cdot 10^{-12}$ М в мембране составляет 1,32%, то в межклеточном веществе - 8,3%. Этот феномен не связан с насыщенностью ЖК двойными связями, т.к. если взять докозагексаеновую кислоту(22:6) при тех же СМД, то в мембране кардиомиоцитов она составляет 2,22%, а в межклеточном веществе - 10,69%. Этот факт прослеживается при всех изученных СМД и, как мы позже покажем, во всех исследованных органах. Однако были найдены исключения - концентрация 9-октадекановая кислота в мембранах кардиомиоцитов была выше таковой в межклеточном веществе на 0,08%. То же относится и к миристорениновой кислоте. Данный феномен мы наблюдали и в печени, однако, там он встречался лишь в одном случае, по отношению к миристорениновой кислоте. В почках данного эффекта СМД мы не наблюдали. Другой, не менее интересный факт, заключается в том, что вышеуказанный феномен касается только СМД диклофенака, равной $2,3 \cdot 10^{-8}$ М. В других исследованных СМД он не проявляется.

Таким образом, можно сделать предварительный вывод, что данный феномен может служить маркером начала «мертвой» зоны.

Известно, что при миокардите, в воспалительный процесс вовлекаются печень и почки. Поэтому мы изучили влияние диклофенака в СМД на ткани печени и почек. Алгоритм исследования был тем же, что и при изучении сердца.

Как показано в таблице 3, единого механизма изменения уровня ЖК в мембранах сердца, печени и почек выявлено не было. Тем не менее, уровень ЖК в мембранах при воздействии диклофенака в СМД был значительно выше, чем у здоровых животных и при экспериментальном миокардите. Однако, при сравнении с ЖК в мембране гепатоцитов и межклеточном веществе и цитоплазме печени под действием диклофенака в СМД ($2,3 \cdot 10^{-8}$ М), повторяется как эффект «компенсирования» концентрации ЖК в мембране и межклеточном веществе (ср. таблица 3,4), так и проявляется маркер «мертвой» зоны. Это касается миристорениновой кислоты. Данный эффект можно наблюдать и в СМД равной $2,3 \cdot 10^{-12}$ М для миристорениновой кислоты.

Таблица 3. Изменение количественного состава ЖК в мембранах печени			
Жирная кислота	КОНЦЕНТРАЦИЯ ДИКЛОФЕНАКА		
	$2,3 \cdot 10^{-8}$М	$2,3 \cdot 10^{-12}$М	$2,3 \cdot 10^{-13}$М
PETROSELINIC	3,86± 0,4	2,45± 0,25	5,49± 0,55
9-OCTADECANOIC	2,35± 0,22	2,78± 0,27	2,96± 0,3
MYRISTOLEIC	0,44± 0,045	0,59± 0,06	0,37± 0,04
EICOSATETRAENIC	11,39± 1,14	16,48± 1,7	9,75± 0,98
DOCOSAHEXAENOIC	3,11± 0,31	2,51± 0,26	4,19± 0,42
LINOLEIC	4,13± 0,414	0,47± 0,05	0,41± 0,04
LINOLENIC	6,37± 0,64	2,96± 0,3	8,02± 0,8

Таблица 4. Изменение количественного состава ЖК в межклеточном веществе и цитоплазме печени			
Жирная кислота	КОНЦЕНТРАЦИЯ ДИКЛОФЕНАКА		
	$2,3 \cdot 10^{-8} \text{М}$	$2,3 \cdot 10^{-12} \text{М}$	$2,3 \cdot 10^{-13} \text{М}$
PETROSELINIC	$2,65 \pm 0,3$	$3,59 \pm 0,36$	$1,86 \pm 0,19$
9-OCTADECANOIC	$3,1 \pm 0,32$	$4,1 \pm 0,41$	$1,9 \pm 0,19$
MYRISTOLEIC	$0,42 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,04$
EICOSATETRAENIC	$8,47 \pm 0,85$	$12,51 \pm 1,25$	$5,55 \pm 0,56$
DOCOSAHEXAENOIC	$7,37 \pm 0,74$	$13,25 \pm 1,33$	$10,24 \pm 1,03$
LINOLEIC	$3,02 \pm 0,3$	$8,27 \pm 0,83$	$4,33 \pm 0,44$
LINOLENIC	$8,59 \pm 0,9$	$1,41 \pm 0,14$	$2,49 \pm 0,25$

Кроме того, было обнаружено, что в СМД, равном $2,3 \cdot 10^{-12} \text{М}$ и $2,3 \cdot 10^{-13} \text{М}$ концентрации линолевой кислоты мало отличаются, но значительно ниже чем в СМД, равном $2,3 \cdot 10^{-8} \text{М}$. Это может, косвенно, говорить или об изменении текучести мембраны (при увеличении полиненасыщенных ЖК текучесть мембраны увеличивается) или о фазовом переходе структуры мембраны из состояния гель в жидкокристаллическое состояние.

Другим интересным фактом влияния диклофенака в СМД служит то, что в межклеточном веществе и цитоплазме печени концентрация миристиолеиновой кислоты во всех трех исследованных СМД мало изменяется. Это может говорить о том, что данная ЖК не чувствительна к воздействию СМД, что также может быть маркером воздействия лекарственных препаратов в СМД. В мембранах почек уровень миристиолеиновой кислоты под действием СМД меняется несколько иначе: в концентрации $2,3 \cdot 10^{-8} \text{М}$ и $2,3 \cdot 10^{-13} \text{М}$ ее уровень практически одинаков (0,49% и 0,43%, соответственно), но втрое выше, чем в СМД, равном $2,3 \cdot 10^{-12} \text{М}$.

Таблица 5. Изменение количественного состава ЖК в мембранах почек			
Жирная кислота	КОНЦЕНТРАЦИЯ ДИКЛОФЕНАКА		
	$2,3 \cdot 10^{-8} \text{М}$	$2,3 \cdot 10^{-12} \text{М}$	$2,3 \cdot 10^{-13} \text{М}$
PETROSELINIC	$3,52 \pm 0,35$	$2,15 \pm 0,22$	$7,25 \pm 0,73$
9-OCTADECANOIC	$3,39 \pm 0,34$	$5,06 \pm 0,5$	$4,45 \pm 0,45$
MYRISTOLEIC	$0,49 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,04$
EICOSATETRAENIC	$17,02 \pm 1,7$	$14,88 \pm 1,5$	$31,63 \pm 3,2$
DOCOSAHEXAENOIC	$1,92 \pm 0,19$	$2,77 \pm 0,3$	$2,39 \pm 0,24$
LINOLEIC	$5,65 \pm 0,6$	$1,65 \pm 0,17$	$15,67 \pm 1,6$
LINOLENIC	$5,72 \pm 0,57$	$0,87 \pm 0,09$	$13,92 \pm 1,4$

Таблица 6. Изменение количественного состава ЖК в межклеточном веществе и цитоплазме почек			
Жирная кислота	КОНЦЕНТРАЦИЯ ДИКЛОФЕНАКА		
	$2,3 \cdot 10^{-8} \text{М}$	$2,3 \cdot 10^{-12} \text{М}$	$2,3 \cdot 10^{-13} \text{М}$
PETROSELINIC	$4,84 \pm 0,48$	$4,45 \pm 0,45$	$3,85 \pm 0,39$
9-OCTADECANOIC	$4,45 \pm 0,45$	$4,66 \pm 0,47$	$0,69 \pm 0,07$
MYRISTOLEIC	$1,17 \pm 0,12$	$0,95 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,08$
EICOSATETRAENIC	$15,01 \pm 1,5$	$17,60 \pm 1,77$	$27,96 \pm 2,8$
DOCOSAHEXAENOIC	$9,31 \pm 0,93$	$12,49 \pm 1,25$	$10,68 \pm 1,07$
LINOLEIC	$2,78 \pm 0,28$	$0,05 \pm 0,006$	$5,99 \pm 0,6$
LINOLENIC	$9,55 \pm 0,96$	$4,41 \pm 0,45$	$1,33 \pm 0,14$

Таким образом, исследования показали, что при воздействии диклофенака в пограничных СМД количественный состав ЖК фосфолипидов мембран всех изученных органов и межклеточного вещества дозозависимо меняется. Кроме того, прослеживается обратно-

пропорциональная взаимосвязь между концентрацией ЖК в мембранах и межклеточном веществе и цитоплазме – чем она выше в мембранах, тем ниже в межклеточном веществе и цитоплазме и наоборот. Выявленные исключения данного феномена, возможно, могут быть маркерами пограничных «триггер - концентраций», запускающих феномен «мертвой» зоны, как в ее начале, так и в конце.

EFFECT OF DICLOFENAC IN DIFFERENT ULTRA LOW CONCENTRATIONS FOR QUANTITATIVELY OF FATTY ACIDS MEMBRANE'S PHOSPHOLIPIDS IN EXPERIMENTAL MYOCARDITIS IN RATS

Denisov Yu. D.

E-mail: yuriden@hotmail.ru

RI of cardiology and internal diseases MH RK, Republic Kazakhstan, Almaty

These results confirm not only that it is the intercellular substance is the trigger effect of ultra low doses, but their influence on the processes occurring in the cytoplasm. Also, studies have shown that when exposed of diclofenac in the border ultra low doses quantitative composition of membranes's phospholipid's fatty acids of all organs and intercellular substance are dose- dependent changes of. In addition, the observed inverse-proportional relationship between the concentration of fatty acids in membranes and intercellular substance and the cytoplasm - the higher it is in the membranes, the lower in intercellular substance and the cytoplasm and vice versa.

Литература

1. Палеев Н.Р., Гуревич М.А. Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы// Клиническая медицина, 1998. N 9. С.4-7.
2. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Миокардиты в клинической практике: современные представления о старой болезни//Русский медицинский журнал. 2001, Т.9, С.1-9.
3. Hufnagel G., Pancuweit S., Richter A. The European study of Epidemiology and treatment of cardiac Inflammatory Diseases (ESETDIC). First epidemiological results//Herz, 2000, Vol. 25, N 3, P. 279-285
4. Чазов Е.И. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний (руководство для врачей) Москва, 2000, С.223-241.
5. Палеев Н.Р., Левина Л.И. Некоронарогенные заболевания миокарда: миокардиты, кардиомиопатии, дистрофии миокарда // Диагностика и лечение внутренних болезней: руководство для врачей, под ред. Ф.Н. Комарова, М: Медицина, 1996, Т.1, С.205 – 250.
6. Джордж Дж. Тейлор Основы кардиологии // Москва «Медпресс-информ», 2004, 367 с.
7. Дональд Г. Пайен, Бертрам Г. Кацунг. Нестероидные противовоспалительные средства // В кн. «Базисная и клиническая фармакология» под ред. Бертрам Г. Катцунг, Москва: Бином, Санкт – Петербург: Невский диалект, 2000, Т.2, С.61-68.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.:ООО «Новая волна»: издатель С.Б. Дивов, Т.1.-изд-е 14.-2002г.- 540с.
9. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей, М., Универсум, 1993, 398 с.
10. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами //Российский журнал гастроэнтерологии и колонопроктологии, 2000, Т.10, N 4, С.23-28.
11. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е, Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая медицина, 2000, N4, С.4-8.
12. Тареева И.Е., Андросова С.О. Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки //Терапевтический архив, 1999, N, С.17-22.
13. <http://www.Medline.ru>

14. Подколотин А.А., Гуревич К.Г. Кинетические закономерности действия малых доз биологически-активных веществ.- Тез. Докл. III Междунар. Симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз» (3-6.12.2002). – Москва, 2002.-С.29.
15. Шевченко И.Н. Пути изучения механизмов действия сверхмалых доз биологически активных веществ. – Проблема Харчування, Киев, 2004, 2.С. 12-14.
16. Sergeeva M.G., Gonchar M.Y., Mevkh A.T., Varfolomeev S.D. // FEBS lett. 418. P. 235.
17. Бурлакова Е.Б., Кондратов А.А., Худяков И.В. // Известия АН СССР. сер. Биология 1990. N 2. С. 184.
18. Sergeeva M.G., Chistyakov V.V., Mevkh A.T. // Appl. Biochem. Biotech. 1996. 61. V 167.
19. Рыхлецкая О.С. Шангин – Березовский Г.Н./ Химический мутагенез в создании сортов с новыми свойствами. М., 1986. С. 210.
20. Шангин – Березовский Г.Н. Молоскин С.А. Рыхлецкая О.С./ Химический мутагенез в создании сортов с новыми свойствами. М. 1986. N 2. С. 243.
21. Модификация фосфолипидного компонента мембран кардиомиоцитов и гепатоцитов в постишемическом периоде/Н. Н. Андреева, Р.Д. Лапшин, И.В. Мухина ;Н. Н. Андреева, И. В. Мухина, Р. Д. Лапшин. Нижегород. мед. журн. 2003 . N 2. - С. 20-25.