Влияние нового гипогликемического соединения лимиглидол на параметры гемостаза при экспериментальном сахарном диабете

Д.м.н. А.Ф. КУЧЕРЯВЕНКО*, акад. РАН А.А. СПАСОВ, д.м.н. Л.В. НАУМЕНКО

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Определение агрегации тромбоцитов проводили по методу G. Born в модификации З.А. Габбасова. Вязкость крови определялась при помощи вискозиметра ротационного типа-анализатора крови реологического (АКР-2) при шести скоростях сдвига ($10^{с-1}$, $20^{с-1}$, $50^{с-1}$, $100^{с-1}$, $200^{с-1}$, $300^{с-1}$), моделирующих различную интенсивность кровотока в сосудах. Артериальный тромбоз индуцировался электрическим током (метод G. Guglielmi и соавт.). В качестве препарата сравнения при изучении антиагрегантных и антитромботических свойств был использован гликлазид, а при изучении влияния на реологические свойства крови — пентоксифиллин. Лимиглидол ингибировал агрегацию тромбоцитов и пролонгировал время образования тромба, превосходя по этим параметрам гликлазид, а также снижал вязкость крови в большей степени, чем пентоксифиллин.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, вязкость крови, антитромботическое действие, лимиглидол, гликлазид, пентоксифиллин.

The influence of the new hypoglycemic agent limiglidol on the parameters of hemostasis in experimental diabetes mellitus

A.F. KUCHERYAVENKO, A.A. SPASOV, L.V. NAUMENKO

Volgograd State Medical University», Volgograd, Russia

Platelet aggregation was assessed by the method of G. Born modified as described by Z.A. Gabbasov. Blood viscosity was measured using an AKR-2 rotating-type viscometer - rheological blood analyzer at six shear rates (10^{s-1}, 20^{s-1}, 50^{s-1}, 100^{s-1}, 200^{s-1}, and 300^{s-1}) simulating different intensities of the blood flow through the vessels. The model of arterial thrombosis induced by electrical current was constructed based on the method of G. Guglielmi et al (1991). Gliclazide was used in the studies of limiglidol antiaggregant and antithrombotic properties and pentoxifylline in the studies of the influence of Limiglidol on rheological blood properties. It was shown that Limiglidol inhibited platelet aggregation and prolonged the time of thrombus formation. It proved to be superior to gliclazide in terms of these activities and reduced blood viscosity to a higher degree than pentoxifylline.

Key words: platelet aggregation, blood viscosity, antithrombotic action, limiglidol, gliclazide, pentoxifylline.

Медицинское и социальное значение сахарного диабета (СД) возрастает в течение последних десятилетий в связи с угрожающим увеличением частоты и тяжестью сердечно-сосудистых осложнений данной патологии [1]. Поэтому, наряду с изучением гипогликемизирующего действия сахароснижающих препаратов, в последнее время значительное внимание уделяется влиянию этих лекарственных форм на систему гемостаза, состояние которой неразрывно связано с проблемой артериальных тромбозов, определяющих исход сосудистых осложнений СД [2]. Одним из наиболее значимых показателей состояния данной системы является функциональная активность тромбоцитов [3]. Кроме того, доказано прямое и косвенное участие гемореологических факторов в развитии микрососудистых и атеросклеротических осложнений СД [4, 5]. При данной патологии повышается агрегация эритроцитов и вязкость крови, снижается способность мембраны эритроцитов к деформации, увеличивается адгезия эритроцитов к эндотелиальным клеткам. В основе этих гемореологических нарушений лежит изменение структурно-функциональных свойств клеточной мембраны, а именно дестабилизация ее липидного бислоя [6]. Изменения гемостаза обусловливают ускоренное прогрессирование атеросклероза, что повышает риск тромбозов и микроциркуляторных нарушений [7]. Поэтому антитромбогенная защита (помимо самостоятельного положительного эффекта коррекции гликемии) может и должна приниматься во внимание при лечении СД [8].

Новое гипогликемическое средство лимиглидол относится к классу производных бензимидазола. Соединениям этого класса свойственны различные биологические эффекты, в том числе ингибирование функциональной активности тромбоцитов и эритроцитов [9, 10], улучшение гемореологических свойств крови [11].

Цель данного исследования — комплексная оценка воздействия лимиглидола на показатели агрегации тромбоцитов, вязкости крови и способность предотвращать артериальный тромбоз, вы-

© Коллектив авторов, 2015

*e-mail: aidakucheryavenko@yandex.ru

doi: 10.14341/probl201561151-56

званный электрическим током в условиях аллоксанового диабета.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 96 белых нелинейных крысах-самцах массой 300—350 г, содержащихся в условиях вивария (температура 22—24 °С, относительная влажность воздуха 40—50%) на стандартной диете (ГОСТ Р 50258-92) в условиях естественного светового режима. Исследования выполнялись согласно методическим руководствам и нормативным документам (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96; правилам и Международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997); правилам лабораторной практики (GLP) в РФ (приказ Минздрава РФ №267 от 19.06.03). Забой животных производили с соблюдением требований «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1997). В течение 24 ч до начала экспериментов все животные находились в условиях полной пищевой депривации со свободным доступом к воде. Протокол экспериментальной части исследования согласован с Региональным этическим комитетом (Протокол №94-2009).

Применяли субстанцию лимиглидола [дигидрохлорид-9-диэтиламиноэтил-2,3-дигидроимидазо (1,2-а)бензимидазол] (НИИ ФОХ РГМУ), прошедшего III фазу клинических испытаний [12]. Экспериментальный СД вызывали внутрибрюшинным введением свежеприготовленного на 0,01М ацетатном буфере раствора аллоксана («Merck», США) в дозе 150 мг/кг [13]. Эксперименты проводили через 2 мес на животных со стойкой гипергликемией (содержание глюкозы >15 ммоль/л). Уровень глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора Глюкоза ФКД (Россия).

Изучали влияние лимиглидола (17 мг/кг) и препарата сравнения гликлазида (20 мкг/кг) на агрегацию тромбоцитов и время образования тромба под действием электротока. При изучении реологических свойств крови лимиглидол также вводили в дозе 17 мг/кг, а препарат сравнения пентоксифиллин — в дозе 4 мг/кг [14]. Все соединения вводились ежедневно в течение 1 нед до начала определений.

Действие лимиглидола на агрегацию тромбоцитов крыс *in vivo* изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации (модель 220 LA фирмы «Биола», Москва). Определение агрегации тромбоцитов проводили по методу G. Born в модификации З.А. Габбасова [15]. Степень агрегации тромбоцитов оценивали по величине максимальной амплитуды агрегатограммы. Пробы крови для исследования агрегации тромбоцитов и вязкости крови отбирали из брюшного отдела аорты животных, наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг). Вязкость крови определяли с помощью вискозиметра ротационного типа-анализатора крови реологического (АКР-2) при шести скоростях сдвига ($10^{с-1}$, $20^{с-1}$, $50^{с-1}$, $100^{с-1}$, $200^{с-1}$, $300^{с-1}$), моделирующих различную интенсивность кровотока в сосудах [16]. Величины вязкости в области малых скоростей сдвига служат числовой характеристикой агрегации эритроцитов, а в области более высоких скоростей сдвига — показателем их деформируемости. Для изучения влияния веществ на агрегациюю эритроцитов последние отмывали для исключения влияния углеводов. Агрегацию оценивали по индексу агрегации эритроцитов (ИАЭ), рассчитываемому как отношение вязкости крови при скорости сдвига $10^{с-1}$ к вязкости крови при $300^{с-1}$ [17], которая определялась при стандартизированном гематокрите (40%). Величину гематокрита определяли центрифугированием капилляров с образцами крови на Hematocrit Centrifuge GM-70 («Elmi», Латвия) (8000 об/мин, 3 мин) как отношение протяженности в центрифужном капилляре столбика эритроцитов к столбику плазмы.

Артериальный тромбоз индуцировали электрическим током, согласно методу G. Guglielmi и соавт. [18]. Индукция тромбоза сонной артерии крыс, наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг), проводилась постоянным током напряжением 12 В и силой 50 мА. Сосуд стимулировали до момента полной окклюзии. Артериальный кровоток регистрировали с помощью ультразвукового допплерографа Минимакс-Доплер-К («СП Минимакс», Санкт-Петербург, Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 с использованием критерия Манна—Уитни и программного обеспечения Microsoft Excell 2006.

Результаты

Формирование тяжелой формы экспериментального СД сопровождалось изменением состояния крыс. Животные худели, у них развивалась полиурия, полидипсия, полифагия. Уровень глюкозы в крови увеличивался в 4 раза по сравнению с интактными животными. При 7-дневном введении лимиглидола и гликлазида уровень глюкозы снижался соответственно на 29 и 27% **(табл. 1)**.

Амплитуда агрегации тромбоцитов возрастала в 2 раза по сравнению с таковой у интактных животных. Лимиглидол и гликлазид значимо ингибировали функциональную активность тромбоцитов у крыс с экспериментальным диабетом на 30 и 27% соответственно **(рис. 1)**. У животных со стойкой гипергликемией (не менее 15 мМ) обнаруживалось

doi: 10.14341/probl201561151-56

Таблица 1. **Влияние лимиглидола и гликлазида (при 7-дневном пероральном введении) на концентрацию глюкозы в крови крыс с экспериментальным СД (*M±m, n*=6)**

Группа животных	Исходная концентрация глюкозы, моль/л	Концентрация глюкозы через 2 мес после создания аллоксанового диабета и 7-дневного введения соединений, моль/л
Контроль (интактные животные)	4,08±0,22	4,22±0,13
Аллоксановый диабет	16,20±0,58	15,6±0,6
Аллоксановый диабет + лимиглидол	15,96±0,23	10,69±1,11*
Аллоксановый диабет + гликлазид	16,40±0,73	10,99±0,48*

Примечание. * — $p<0,05$ по отношению к исходной концентрации глюкозы (критерий Манна—Уитни).

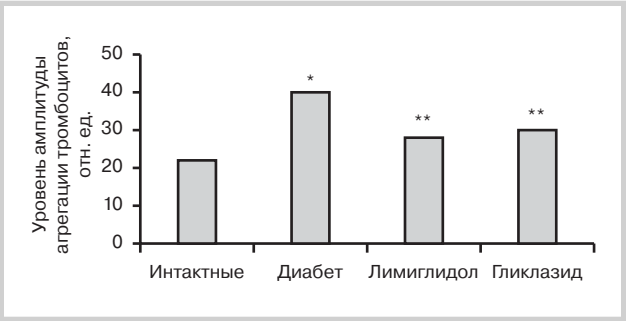

Рис. 1. **Действие лимиглидола и гликлазида при курсовом введении на агрегацию тромбоцитов крыс с аллоксановым диабетом *ex vivo*.**

* — $p<0,05$ по отношению к исходным концентрациям глюкозы (критерий Манна—Уитни); ** — $p<0,05$ по отношению к концентрациям глюкозы у крыс с аллоксановым диабетом.

повышение вязкости крови при различных скоростях сдвига **(рис. 2)**.

Лимиглидол снижал вязкость крови крыс с экспериментальным СД. Наибольший эффект наблюдался при низкосдвиговых скоростях. Так, при скорости сдвига 10^{c-1} и 20^{c-1} лимиглидол уменьшал вязкость крови на 31,7 и 22,7% соответственно. Пентоксифиллин оказывал менее выраженное действие на вязкость крови при низкосдвиговых скоростях. Так, при скорости сдвига 10^{c-1} и 20^{c-1} препарат сравнения снижал вязкость крови крыс с аллоксановым диабетом на 16 и 9,2% соответственно. При этом индекс агрегации эритроцитов животных с аллоксановым диабетом составил 2,31 **(рис. 3)**, что на 33% больше данного показателя у интактных животных. Лимиглидол снижал этот показатель на 28,5%, а пентоксифиллин — на 10,4%.

Среднее время наступления полной окклюзии сонной артерии при индуцировании тромбоза электротоком у интактных крыс составило 15,4 мин. У животных с аллоксановым диабетом данный показатель уменьшался до 11,5 мин **(рис. 4)**. Наиболее эффективным в отношении профилактики окклюзии сонной артерии у крыс с аллоксановым диабетом оказался лимиглидол. Полная окклюзия сонной артерии на фоне введения данного вещества наблюдалась на 21-й минуте, т.е. время образования тромба увеличивалось на 78,5% ($p<0,001$). Гликлазид в изученной дозе увеличивал время наступления полной окклюзии сосуда на 61,2% ($p<0,001$).

Обсуждение

Мы нашли, что лимиглидол помимо сахароснижающего действия оказывает выраженное антиагрегантное влияние у крыс с аллоксановым диабетом. Эффект лимиглидола несколько превосходил действие гликлазида. В физиологических условиях важнейшая роль в инициации первых этапов активации кровяных пластинок принадлежит АДФ, которая активирует фосфолипазы гранулярной и плазматической мембран, что ведет к высвобождению арахидоновой кислоты, последняя превращается в лабильный циклический эндопероксид, а затем в $ТХА_2$ стимулирующий высвобождение и агрегацию тромбоцитов [19]. Нарушение реактивности тромбоцитов при СД связывают именно с нарушением баланса простагландинов (т.е. с повышением уровня проагреганта и вазоконстриктора $ТХА_2$) и снижением концентрации антиагреганта и вазодилататора простациклина. Одним из механизмов антитромбоцитарного действия исследованных препаратов, возможно, является их способность подавлять агрегацию тромбоцитов, вызываемую АДФ *in vitro* и *in vivo*, и таким образом снижать уровень $ТХА_2$ [20]. Снижение агрегации тромбоцитов у крыс с аллоксановым диабетом на фоне введения лимиглидола и гликлазида свидетельствует о повышении чувствительности клеток к инсулину, что может сопровождаться повышением продукции NO в тромбоцитах и индуцировать образование цГМФ, блокирующего кальциевые каналы [21].

В области сосудистого дефекта нарушается геометрия потока крови с явлениями турбулентности, которые являются одним из основных гидродинамических факторов сосудистого тромбоза. Эти процессы могут усиливаться при повышеннии вязкости, крови, наблюдаемом при СД [22]. Вязкость крови при различных скоростях сдвига неодинакова, характеризует кровоток в разных областях гемоциркуляции и суммарно отражает агрегатное состояние эритроцитов, их деформируемость, содержание фибриногена крови. При оценке влияния лимиглидола на вязкость крови у крыс с аллоксановым диабетом

doi: 10.14341/probl201561151-56

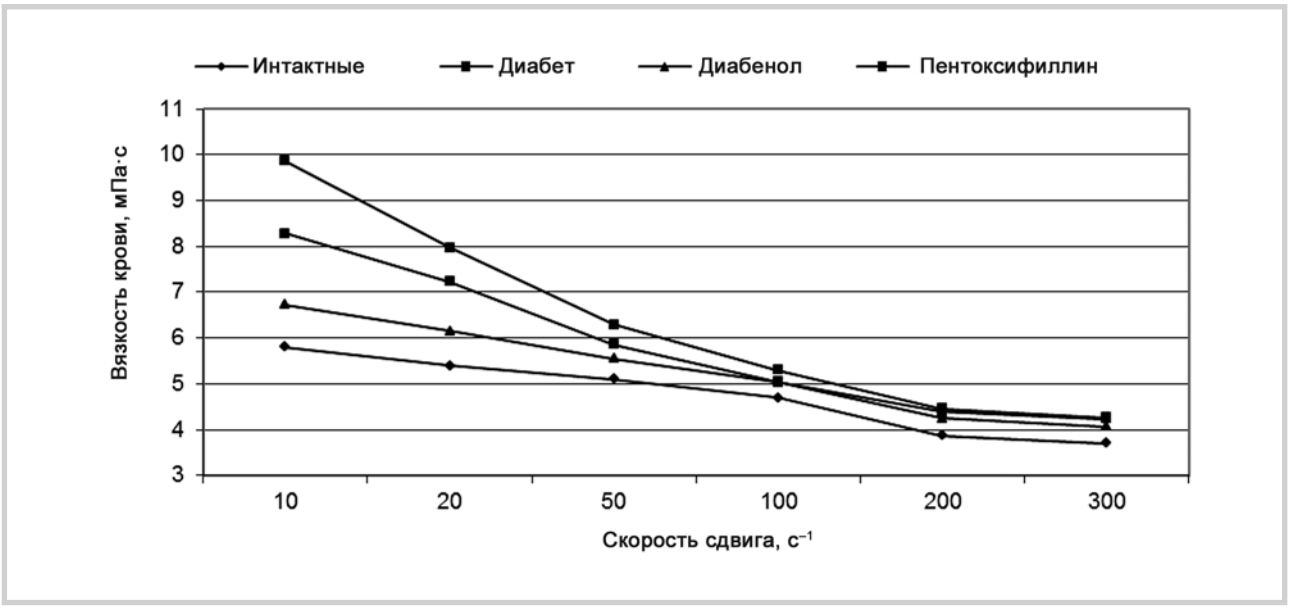

Рис. 2. **Влияние лимиглидола и пентоксифиллина на вязкость крови у крыс с аллоксановым диабетом в диапазоне скоростей сдвига $300^{с-1}$ до $10^{с-1}$.**

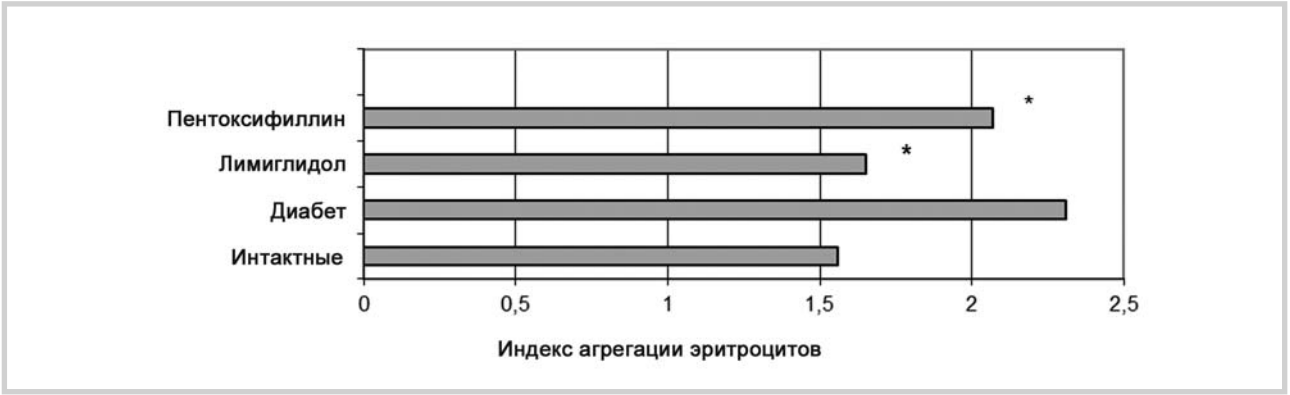

Рис. 3. **Влияние лимиглидола и пентоксифиллина при курсовом введении на индекс агрегации эритроцитов крыс с аллоксановым диабетом.**

* — $p<0,05$ по отношению к индексу агрегации эритроцитов у крыс с экспериментальным диабетом.

было выявлено значимое снижение этого показателя при различных скоростях сдвига, превосходящее эффект пентоксифиллина. Следует отметить, что наибольшее действие лимиглидов оказывал при низкосдвиговых значениях вязкости крови, характеризующих агрегацию эритроцитов в венулярных отделах микроциркуляторного русла. Корригирующее воздействие лимиглидола на данный реологический показатель при повышении скоростей сдвига, которые свидетельствуют о способности эритроцитов к деформации, оказалось незначительным.

Таким образом, можно предположить, что лимиглидол при курсовом введении крысам с экспериментальным СД ликвидирует синдром повышенной вязкости крови за счет снижения способности эритроцитов к агрегации и тем самым улучшает реологические свойства крови.

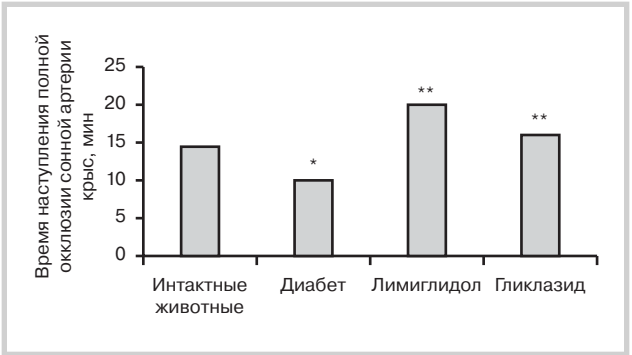

Рис. 4. **Влияние лимиглидола и гликлазида при курсовом введении на время наступления полной окклюзии сонной артерии крыс с аллоксановым диабетом на модели тромбоза, индуцированного электрическим током.**

* — $p<0,05$ по отношению к времени наступления окклюзии сонной артерии у интактных крыс; ** — $p<0,001$ по отношению к времени наступления окклюзии сонной артерии у крыс с экспериментальным диабетом.

doi: 10.14341/probl201561151-56

Нарушения гемостаза при СД обусловливают ускоренное прогрессирование атеросклероза, что сопровождается риском тромбозов. Нами была изучена антитромботическая активность лимиглидола на модели артериального тромбоза, вызываемого повреждением стенки артерий электрическим током. Установлена высокая антитромботическая активность этого препарата, превосходящая эффект гликлазида. Пролонгирование времени образования тромба под действием исследуемых соединений может быть связано с их способностью не только устранять глюкозотоксичность, но и ингибировать агрегацию тромбоцитов и эритроцитов (данная модель тромбоза относится к тромбоцитзависимым моделям).

Заключение

Гипогликемическое соединение лимиглидол обладает антитромбогенным действием и способностью улучшать реологические свойства крови у крыс с экспериментальным диабетом. Применение лимиглидола в лечении СД может не только нормализовать уровень глюкозы крови, но и предупреждать развитие осложнений СД.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.А. Спасов, А.Ф. Кучерявенко

Сбор и обработка материала — А.Ф. Кучерявенко, Л.В. Науменко

Статистическая обработка данных — А.Ф. Кучерявенко, Л.В. Науменко

Написание текста — А.Ф. Кучерявенко

Редактирование — А.А. Спасов

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-25-00139) с использованием вычислительной техники и оборудования кафедры фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lopes RD. Antiplatelet agents in cardiovascular disease. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011;31(3):306-309. doi: 10.1007/s11239-011-0558-9
2. Morel O, Kessler L, Ohlmann P, Bareiss P. Diabetes and the platelet: Toward new therapeutic paradigms for diabetic atherothrombosis. *Atherosclerosis.* 2010;212(2):367-376. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.019
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Значимость результатов исследования ADVANCE для контроля Сахарного диабета в России. // Сахарный диабет. – 2009. – №2 – С. 4-5. [Dedov II, Shestakova MV. Relevance of results of the ADVANCE study for diabetes control in Russia. *Diabetes mellitus*. 2009;12(2):4-5.] doi: 10.14341/2072-0351-5388
4. Tamariz LJ, Young JH, Pankow JS, et al. Blood Viscosity and Hematocrit as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Epidemiol.* 2008;168(10):1153-1160. doi: 10.1093/aje/kwn243
5. Singh M, Shin S. Changes in erythrocyte aggregation and deformability in diabetes mellitus: a brief review. *Indian J. Exp. Biol.* 2009;47(1):7-15.
6. Муравьев А.В., Чепоров С.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови). – Ярославль: Изд.-во ЯГПУ; 2009. [Murav'ev AV, Cheporov SV. *Gemoreologiya (eksperimental'nye i klinicheskie aspekty reologii krovi)*. Yaroslavl': YaGPU; 2009.]
7. Hagedorn I, Vogtle T, Nieswandt B. Arterial thrombus formation. Novel mechanisms and targets. *Hamostaseologie.* 2010;30(3):127-135.
8. Natarajan A, Zaman AG, Marshall SM. Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agents. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease.* 2008;5(2):138. doi: 10.3132/dvdr.2008.023.
9. Анисимова В.А., Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., и др. Синтез и фармакологическая активность 2-(гетарил)имидазо[1,2-а] бензимидазолов. // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36. – №10 – С. 12-17. [Anisimova VA, Spasov AA, Kucheryavenko AF, et al. Synthesis and pharmacological activity of 2-(hetaryl)imidazo[1,2-a]benzimidazoles. *Pharm. Chem. J.* 2002;36(10):528-534.] doi: 10.1023/a:1022498224975
10. Кучерявенко А.Ф., Спасов А.А., Петров В.И., Анисимова В.А. Антиагрегантная активность нового производного бензимидазола. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156. – №12 – С. 760-762. [Kucheryavenko AF, Cpasov AA, Petrov VI, Anisimova VA. Antiagregantnaya aktivnost' novogo proizvodnogo benzimidazola. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;156(12):760-762.]
11. Anisimova VA, Spasov AA, Kosolapov VA, et al. Synthesis and pharmacological activity of 3-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl) imidazo [1, 2-a]benzimidazole dihydrochlorides. *Pharm. Chem. J.* 2009;43(9):491-494. doi: 10.1007/s11094-009-0340-x
12. Спасов А.А., Петров В.И., Анисимова В.А. Новое гипогликемическое средство с гемореологическими свойствами. / Материалы IV Всероссийского диабетологического конгресса. – М.; 2008. С. 336. [Spasov AA, Petrov VI, Anisimova VA. Novoe gipoglikemicheskoe sredstvo s gemoreologicheskimi svoystvami. *Proceedings of IV Russian diabetology congress*. Moscow; 2008.]
13. Chougale AD, Panaskar SN, Gurao PM, Arvindekar AU. Optimization of Alloxan Dose is Essential to Induce Stable Diabetes for Prolonged Period. *Asian Journal of Biochemistry.* 2007;2(6):402-408. doi: 10.3923/ajb.2007.402.408
14. Эленга А., Штрыголь С.Ю., Назаров С.Б., Кинкембо Н. Роль солевого режима и модуляция гемореологических эффектов трентала при экспериментальной недостаточности кровообращения. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65. – №1 – С. 37-40. [Elenga A, Shtrygol' SY, Nazarov SB, Kinkembo N. The effect of a dietary mineral intake on the hemorheological effects of trental in rats with experimental circulatory insufficiency. *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiia*. 2002;65(1):37-40].

doi: 10.14341/probl201561151-56

15. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилова И.Ю., и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. // Лабораторное дело. – 1989. – №10 – С. 15-18. [Gabbasov ZA, Popov EG, Gavrilova IY., et al. Novyy vysokochuvstvitel'nyy metod analiza agregatsii trombotsitov. *Laboratornoe delo*. 1989;(10):15-18.]

16. Добровольский Н.А., Лопухин Ю.М., Парфенов А.С., Пешков А.В. Анализатор вязкости крови. Реологические исследования в медицине. / Сборник научных трудов. – М.: НЦХ РАМН; 1997. [Dobrovol'skiy NA, Lopukhin YuM, Parfenov AS, Peshkov AV. *Analizator vyazkosti krovi. Reologicheskie issledovaniya v meditsine*. Moscow: RAMS; 1997.]

17. Парфенов А.С., Пешков А.В., Добровольский Н.А. Анализатор крови реологический АКР-2. Определение реологических свойств крови. / Методические рекомендации. М.: НИИ Физико-химической медицины; 1994. [Parfenov AS, Peshkov AV, Dobrovol'skiy NA. Analizator krovi reologicheskiy AKR-2. *Opredelenie reologicheskikh svoystv krovi.* (manual) Moscow: SRI Physical-Chemical Medicine; 1994.]

18. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. *J. Neurosurg.* 1991;75(1):8-14. doi: 10.3171/jns.1991.75.1.0008.

19. Cerbone AM, Macarone-Palmieri N, Saldalamacchia G, et al. Diabetes, vascular complications and antiplatelet therapy: open problems. *Acta Diabetol.* 2008;46(4):253-261. doi: 10.1007/s00592-008-0079-y

20. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Майстренко Б.П. Антиагрегантная активность гипогликемических средств. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – №6 – С. 27-29. [Spasov AA, Kucheryavenko AF, Maistrenko BP. Antiaggregant Activity of Hypoglycemic Drugs. *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiia*. 2009;72(6):27-29.]

21. Ambrosi P, Villani P, Bouvenot G. Antiplatelet therapy for primary prevention in diabetes. *Diabetes Metab.* 2006;32:2S52-52S56. doi: 10.1016/s1262-3636(06)70487-6.

22. Кудряшова М.В., Довгалюк Ю.В., Мишина И.Е., и др. Возможности коррекции нарушений реологических свойств крови и свободнорадикальных процессов у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. // Кардиология. – 2010. – Т. 50. – №5 – С. 9-12. [Kudryashova MV, Dovgalyuk YV, Mishina IE, et al. Possibilities of Correction of Rheological Properties of the Blood and Free Radical Processess in Patients With Acute Myocardial Infarction Combined With Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiia*. 2010;50(5):9-12.]

doi: 10.14341/probl201561151-56