

## Некоторые особенности изменения обменных процессов в мышцах при длительном введении симвастатина и тиоктовой кислоты в эксперименте

Инна Александровна Семенец\*

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

### Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-450

**Цель.** Выявить биохимические изменения в мышечной ткани крыс при длительном комплексном введении симвастатина и тиоктовой кислоты (липоевой кислоты).

**Методы.** Исследование проведено на 120 беспородных крысах-самцах. Животных разделили на две группы: первая — интактные животные, которых содержали на общем рационе вивария; вторая — с индуцированной эссенциальной гиперхолестеринемией. Животные экспериментальной группы были разделены на три подгруппы: подгруппа 1 — животные, получавшие рацион без добавления лекарственных веществ; подгруппа 2 — получавшие симвастатин; подгруппа 3 — получавшие симвастатин в сочетании с тиоктовой (липоевой) кислотой. По окончании эксперимента в мышцах экспериментальных животных определяли концентрации пировиноградной кислоты, лактата, восстановленного глутатиона, активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы.

**Результаты.** Установлено, что формирование гиперхолестеринемии характеризуется накоплением пировиноградной кислоты и лактата в мышцах крыс, что может указывать на формирование метаболического ацидоза. Активность антиоксидантных ферментов имела разнонаправленный характер, что свидетельствует о дезорганизации основных механизмов антиоксидантной защиты. Динамика активности антиоксидантных ферментов в мышцах животных после введения симвастатина указывает на усугубление нарушения антиоксидантной защиты. При этом снижение концентрации пировиноградной кислоты и лактата — признак уменьшения тяжести гипоксии. В то же время снижение активности цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы указывает на превалирование анаэробных биоэнергетических механизмов. При введении симвастатина в сочетании с тиоктовой (липоевой) кислотой установлены снижение уровня пировиноградной кислоты и лактата до значений контрольной группы, увеличение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, увеличение сниженной активности глутатионпероксидазы и концентрации восстановленного глутатиона.

**Вывод.** Анализируя полученные данные, можно полагать, что тиоктовая (липоевая) кислота при сочетанном применении с препаратом из группы статинов способствует снижению тяжести гипоксии, стабилизации биоэнергетических и антиоксидантных процессов, что может быть использовано для целенаправленного воздействия на отдельные патобиохимические нарушения в мышечной ткани при длительном приёме статинов.

**Ключевые слова:** статиновая миопатия, мышцы, липоевая кислота.

### Some features of muscle metabolic processes changes with prolonged use of simvastatin and thioctic acid in the experiment

I.A. Semenets

Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russia

**Aim.** To identify biochemical changes in the muscle tissue of rats in long-term comprehensive administration of simvastatin and thioctic acid (lipoic acid).

**Methods.** The study was conducted on 120 male outbred rats. The animals were divided into 2 groups: group 1 — intact animals fed common vivarium diet, group 2 — with induced essential hypercholesterolemia. The animals of the experimental group were divided into three subgroups: subgroup 1 — animals that received a diet without the additional drugs; subgroup 2 — those who received simvastatin, and subgroup 3 — those who received simvastatin in combination with thioctic (lipoic) acid. At the end of experiment the concentrations of pyruvic acid, lactate, and reduced glutathione, activity of glutathione reductase, glutathione peroxidase, succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase were determined in the muscle of experimental animals.

**Results.** The development of hypercholesterolemia was found to be characterized by the accumulation of pyruvic acid and lactate in the muscles of rats, which may indicate metabolic acidosis formation. The activity of antioxidant enzymes was multidirectional, indicating disorganization of the main mechanisms of antioxidant defense. The dynamics of antioxidant enzymes activity in animal muscles after the administration of simvastatin indicates aggravation of antioxidant defense disorders. The decrease of the concentration of pyruvic acid and lactate indicates a decrease of the severity of hypoxia. At the same time, decrease of the activity of cytochrome oxidase and succinate dehydrogenase indicates the prevalence of anaerobic bioenergetic mechanisms. After administration of simvastatin in combination with

thioctic (lipoic) acid, a decrease of the level of pyruvic acid and lactate to the levels in the control group, an increase of the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase, and increase of the reduced activity of glutathione peroxidase and the concentration of reduced glutathione were detected.

**Conclusion.** Analyzing the data obtained, thioctic (lipoic) acid with the concomitant use of a statin can be assumed to provide reduction of the severity of hypoxia, stabilization of the bioenergetic and antioxidant processes that can be used for targeted impact on certain pathobiochemical violations in muscle tissue with chronic administration of statins.

**Keywords:** statin-induced myopathy, muscles, lipoic acid.

Статины — группа наиболее эффективных гиполипидемических средств, обычно назначаемых на продолжительный срок. По данным результатов крупных клинических исследований (CARE, LIPID, WOSCOPS, ASCOT-LLA, CARDS, GALAXY), постоянный приём статинов в течение 3–6 лет уменьшает риск развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертельных исходов на 25–40%, ишемических инсультов — на 25–30% [1, 2].

Применение статинов ассоциируется с развитием специфического побочного эффекта — миопатии различной степени тяжести. Согласно данным официальной статистики, частота развития статиновой миопатии составляет не более 1%, однако исследованию патогенеза этого заболевания и способов его профилактики посвящено большое количество исследований. Несмотря на это обстоятельство, отсутствует полноценное представление о комплексе биохимических изменений, лежащих в основе структурно-функциональных нарушений мышечной ткани, что существенно затрудняет разработку эффективных схем профилактики и коррекции патогенетических сдвигов [3].

Согласно результатам проведённых ранее исследований и данным литературы, длительное введение статинов способствует нарушению биоэнергетических процессов в мышечной ткани [4–6].

Накоплен обширный материал по применению тиоктовой (липоевой) кислоты как метаболического корректора при различных видах патологии. При этом корригирующее воздействие липоевой кислоты направлено на нормализацию энергетического метаболизма и процессов антиоксидантной защиты [7].

В связи с этим целью работы был анализ биохимических изменений в мышечной ткани после длительного приёма симвастатина в сочетании с тиоктовой (липоевой) кислотой.

Исследование выполнено на 120 беспородных крысах-самцах в возрасте 12–14 мес (масса тела 300–350 г). Животных кормили

натуральными и брикетированными кормами в соответствии с нормами, утверждёнными приказом №755 от 12.08.1977 (приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»). Все работы проведены согласно принципам гуманного отношения к животным в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003).

В процессе эксперимента животные были разделены на две группы. В первую (контрольную) группу входили 30 интактных животных, которых содержали на общем рационе вивария. У крыс второй (экспериментальной) группы индуцировали эссенциальную гиперхолестеринемию путём содержания в течение 3 мес на рационе, обогащённом животными жирами (топлённое сливочное масло) и легко усваиваемыми углеводами (тростниковый сахар, манная крупа).

По истечении этого срока животные экспериментальной группы были разделены на три подгруппы:

– подгруппа 1 — 30 животных, получавших рацион без добавления лекарственных веществ;

– подгруппа 2 (сравнения) — 30 животных, получавших в течение 2 мес симвастатин (Zocor, 20 мг) по 0,001 г на 100 г массы тела 1 раз в сутки в виде водной суспензии через пищеводный зонд [8];

– подгруппа 3 (экспериментальная) — 30 животных, получавших в течение 3 мес симвастатин (Zocor, 20 мг) в терапевтической дозе (0,001 г на 100 г массы тела) и липоевую кислоту (Тиоктацид БВ, 600 мг) в терапевтической дозе (0,857 мг на 100 г массы тела) 1 раз в сутки в виде водной суспензии через пищеводный зонд.

По истечении срока эксперимента животных декапитировали под эфирным наркозом. Все манипуляции выполняли

**Таблица 1.** Концентрация метаболитов и активность ферментов в мышечной ткани экспериментальных животных

Группы животных Показатель	Первая группа, n=30 Контрольная группа	Вторая группа, n=90		
		Подгруппа 1, n=30 Гипер-холестериновая диета	Подгруппа 2, n=30 Гипер-холестериновая диета + симвастатин	Подгруппа 3, n=30 Гипер-холестериновая диета + симвастатин + тиоктовая кислота
Пировиноградная кислота, мкмоль/мл плотного осадка	2,25±0,024	7,81±0,570 p <0,001	3,28±0,269 p <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,0±0,22 p >0,05 p <sub>1</sub> <0,001
Лактат, мкмоль/мл плотного осадка	3,96±0,447	6,86±0,657 p <0,001	4,64±0,491 p >0,05 p <sub>1</sub> <0,001	5,56±0,564 p >0,05 p <sub>1</sub> >0,05
Сукцинатдегидрогеназа, мкмоль/г Нб	2,14±0,235	2,44±0,261 p >0,05	0,79±0,066 p <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	3,83 ±0,43 p <0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Цитохромоксидаза, мкмоль/г Нб	0,0039±0,0005	0,0036±0,00028 p >0,05	0,0011±0,0001 p <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,0053±0,0008 p <0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Восстановленный глутатион, мкмоль/г Нб	28,79±4,187	96,55±7,894 p <0,001	48,44±3,213 p <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	59,41 ±7,754 p <0,001 p <sub>1</sub> >0,05
Глутатионпероксидаза, мкмоль/г Нб	13,04±0,892	6,59±0,554 p <0,001	2,43±0,191 p <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	19,79 ±3,392 p <0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Глутатионредуктаза, мкмоль/г Нб	0,023±0,0042	0,048±0,0030 p <0,001	0,030±0,0029 p >0,05 p <sub>1</sub> <0,001	0,010±0,0015 p <0,001 p <sub>1</sub> <0,001

Примечание: статистическая значимость различий p — относительно контрольной группы; p<sub>1</sub> — относительно группы сравнения; Нб — гемоглобин.

в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов над животными», утверждёнными I Национальным конгрессом по биоэтике.

Для исследования отбирали с задней лапы животного фрагменты скелетных мышц. Гомогенат мышечной ткани готовили в соотношении 1 г ткани на 9 мл охлаждённого изотонического раствора натрия хлорида и центрифугировали при 3000 об./мин. В гомогенатах определяли концентрацию лактата, пировиноградной кислоты и восстановленного глутатиона [9], а также активность ферментов — глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [10].

Митохондрии выделяли дифференциальным центрифугированием после гомогенизации в солевом растворе (0,15 М КСl и 10 мМ трис-НСl). Для удаления ядерной фракции гомогенаты центрифугировали 15 мин при 640 g. Фракцию митохондрий

выделяли в течение 25 мин при 20 000 g с двукратным промыванием средой выделения. Суспензию митохондрий использовали для определения активности цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы [10].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Статистически значимыми считали различия, соответствующие оценке ошибки вероятности p ≤ 0,05.

Полученные результаты представлены в табл. 1. В скелетных мышцах испытуемых животных с экспериментальной гиперхолестеринемией (подгруппа 1) обнаружено существенное увеличение уровня пирувата и лактата — на 247% (p <0,001) и 73% (p <0,001) соответственно относительно контрольной группы.

При определении активности ферментов энергетического обмена в митохондриях выявлено, что активность цитохромоксидазы

и сукцинатдегидрогеназы не отличалась от значений контрольной группы.

Повышение уровня лактата и пировиноградной кислоты можно рассмотреть как показатель увеличения интенсивности окислительного распада глюкозы. С другой стороны, накопление недоокисленных продуктов гликолиза способствует формированию метаболического ацидоза.

Разнонаправленные модификации активности ферментов глутатионового звена антиоксидантной защиты выявлены в мышцах испытуемых животных с экспериментальной гиперхолестеринемией. Активность глутатионпероксидазы снизилась на 49,47% ( $p < 0,001$ ) на фоне существенного увеличения активности показателей глутатионредуктазы (на 109%,  $p < 0,001$ ) и концентрации восстановленного глутатиона (на 235,36%,  $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы.

О формировании дисбаланса в организации ферментативной антиоксидантной защиты свидетельствуют разносторонние изменения активности ферментов антиоксидантной защиты. Согласно данным литературы, длительное содержание экспериментальных животных на высокожировом рационе способствует понижению активности антиоксидантных ферментов, что обусловлено усилением продукции активных форм кислорода в процессе митохондриального и пероксисомального окисления жирных кислот, активацией НАДФ<sup>1</sup>-оксидазы и усилением окислительной дегградации липидов, происходящей под действием свободных радикалов [11].

В гомогенате мышц испытуемых животных подгруппы 2 (с экспериментальной гиперхолестеринемией, получавших симвастатин) было обнаружено снижение концентрации и лактата на 32,36% ( $p_1 < 0,001$ ), и пировиноградной кислоты на 58% ( $p_1 < 0,001$ ) относительно группы сравнения. По отношению к контрольной группе концентрация пировиноградной кислоты увеличилась на 45,8% ( $p < 0,001$ ), а лактата достоверно не отличалась.

Нужно отметить, что, несмотря на сохраняющийся режим питания, применение симвастатина способствовало выравниванию гиперметаболизма глюкозы, о чём свидетельствует снижение показателей лактата и пировиноградной кислоты.

Кроме этого, у экспериментальных животных подгруппы 2 в митохондриях установлено резкое уменьшение активности цитохромоксидазы на 69,44% ( $p_1 < 0,001$ ) и сукцинатдегидрогеназы на 67,62% ( $p_1 < 0,001$ ). Также при сравнении полученных результатов с показателями первой (контрольной) группы активность цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы снизилась на 71,8% ( $p < 0,001$ ) и 63% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

В литературе содержатся весьма противоречивые данные о нарушениях биосинтеза убихинона при введении высоких доз статинов. Однако можно предположить, что снижение активности цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы может быть связано с дефицитом коэнзима, осуществляющего коллекторную функцию и обеспечивающего полноценное окисление НАД<sup>2</sup>- и ФАД<sup>3</sup>-зависимых субстратов. С другой стороны, эти же модификации, возможно, связаны с ингибирующим влиянием повышенной концентрации лактата, способного вступать в реакции межмолекулярной дегидратации, образовывать комплексы с мембранными фосфолипидами и снижать поступление кислорода в клетку [3].

В ходе эксперимента после введения симвастатина на основании полученных показателей было установлено дальнейшее уменьшение активности глутатионпероксидазы на 63,13% ( $p_1 < 0,001$ ), глутатионредуктазы — на 37,5% ( $p_1 < 0,001$ ), концентрации восстановленного глутатиона — на 49,93% ( $p_1 < 0,001$ ) по отношению к показателям подгруппы 1. Также при сравнении полученных результатов с показателями первой (контрольной) группы была снижена активность глутатионпероксидазы на 81,37% ( $p_1 < 0,001$ ), а уровень восстановленного глутатиона был повышен на 68,25% ( $p < 0,001$ ), но показатели глутатионредуктазы достоверно не отличались.

Принимая во внимание низкие показатели активности глутатионпероксидазы, можно предположить, что основным механизмом, направленным на сохранение внутриклеточной антиокислительной активности, служит окисление SH-групп (тиольных групп) глутатиона.

При исследовании анализируемых показателей в скелетной мышечной ткани

<sup>1</sup> НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

<sup>2</sup> НАД — никотинамидадениндинуклеотид.

<sup>3</sup> ФАД — флавинадениндинуклеотид.

испытуемых животных с экспериментальной гиперхолестеринемией, получавших симвастатин в сочетании с тиоктовой (липовой) кислотой (подгруппа 3), установлено снижение уровня пировиноградной кислоты на 61% ( $p_1 < 0,001$ ), тогда как уровень лактата достоверно не изменился относительно показателей подгруппы 2. Необходимо отметить, что при введении симвастатина в сочетании с тиоктовой (липовой) кислотой оба показателя соответствовали таковым в первой (контрольной) группе.

При определении концентраций ферментов, участвующих в энергетическом обмене, было обнаружено существенное увеличение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в 5 раз по отношению к показателям группы сравнения. Необходимо сказать, что повысилась активность сукцинатдегидрогеназы на 179% ( $p < 0,001$ ), а цитохромоксидазы — на 136% ( $p < 0,001$ ) относительно показателей контрольной группы.

Принимая во внимание коферментную роль тиоктовой (липовой) кислоты в реакциях дегидрирования, можно полагать, что её сочетанное применение с симвастатином способствует нивелированию нарушений энергетического обмена за счёт окисления молочной кислоты в пировиноградную и уменьшения выраженности метаболического ацидоза [3].

В проведённых ранее исследованиях показано, что включение липовой кислоты (тиактоцида БВ) в комплексную терапию повторного инфаркта миокарда способствовало снижению выраженности метаболического ацидоза, на что указывало снижение концентрации лактата в эритроцитах. При этом соотношение окисленных и резистентных к окислению фракций липопротеинов, уровень суммарных метаболитов азота и снижение активности гранулоцитарной эластазы указывали на уменьшение выраженности воспалительного процесса и интенсивности процессов ремоделирования венечных сосудов и миокарда [4, 7].

Нами выявлены значительное увеличение активности глутатионпероксидазы (в 8 раз) и тенденция к дальнейшему увеличению содержания глутатиона, тогда как активность глутатионредуктазы была снижена на 33,96% ( $p_1 < 0,001$ ) относительно показателей группы сравнения. По сравнению с показателями контрольной группы активность глутатионпероксидазы была

увеличена на 51,8% ( $p < 0,001$ ), содержание восстановленного глутатиона — на 106% ( $p < 0,001$ ), а активность глутатионредуктазы была снижена на 56,6% ( $p < 0,001$ ).

Вероятно, повышение активности глутатионпероксидазы может быть связано с устранением ингибирующего влияния лактоацидоза. С другой стороны, липовая кислота служит эффективным антиоксидантом, связывая ионы железа и способствуя снижению интенсивности свободнорадикального окисления [12].

## ВЫВОД

Исходя из полученных данных, можно полагать, что тиоктовая (липовая) кислота при сочетанном применении с препаратом из группы статинов способствует снижению тяжести гипоксии, стабилизации биоэнергетических и антиоксидантных процессов, что может быть использовано для целенаправленного воздействия на отдельные патобиохимические нарушения в мышечной ткани при длительном приёме статинов.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Schuster H. The GALAXY Program an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Investigating cardiovascular risk reduction — the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007; 5: 177–193. DOI: 10.1586/14779072.5.2.177.
2. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1149–1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
3. Сторожук П.Г. *Биохимическая природа автоматизма сердца, его связь с нервной системой и экстраполяция химических процессов на элементы кардиограммы.* Краснодар: Изд-во ГБОУ ВПО КубГМУ, 2011; 104 с. [Storozhuk P.G. *Biokhimicheskaya priroda avtomatizma serdtsa, ego svyaz' s nervnoy sistemoy i ekstrapolyatsiya khimicheskikh protsessov na elementy kardiogrammy.* (The biochemical nature of automatism of the heart, its connection to the nervous system and extrapolation of chemical processes on the elements of the electrocardiogram.) Krasnodar: Izd-vo GBOU VPO KubGMU. 2011; 104 p. (In Russ.)]
4. Гридасова П.А., Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Коваленко Т.Д. Оценка клинической эффективности липовой кислоты у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Ж. фундамент. мед. и биол.* 2012; (1): 57–61. [Gridasova P.A., Mikashinovich Z.I., Belousova E.S., Kovalenko T.D.

Estimation of lipoic acid clinical efficacy at patients with postinfarction atherosclerosis. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2012; (1): 57–61. (In Russ.)]

5. Микашинович З.И., Белоусова Е.С. Биохимические изменения в эритроцитах как молекулярный индикатор клеточного повреждения при длительном введении симвастатина. *Клеточн. технол. в биол. и мед.* 2016; (2): 122–126. [Mikashinovich Z.I., Belousova E.S. Biochemical changes in erythrocytes as a molecular indicator of cell damage in long-term administration of simvastatin. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2016; (2): 122–126. (In Russ.)]

6. Белоусова Е.С., Микашинович З.И., Коваленко Т.Д. Признаки риска развития миопатии, вызванной длительным приёмом симвастатина (Зокора). *Ж. фундаментал. исслед.* 2014; (5): 1197–1200. [Belousova E.S., Mikashinovich Z.I., Kovalenko T.D. The signs of myopathy development caused by prolonged symvastatin (Zocor) intake. *Zhurnal fundamental'nykh issledovaniy*. 2014; (5): 1197–1200. (In Russ.)]

7. Гридасова Р.А. Влияние тиоктацида БВ на показатели липидного обмена у больных с ишемической болезнью сердца, перенёсших инфаркт миокарда. Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Приложение I к журналу «Кардиоваск. терап. и профил.». 2011; (6): 82–83. [Gridasova R.A. Influence of Thioctacid HR on the parameters of lipid metabolism in patients with ischemic heart disease after myocardial infarction. Materials of Russian National congress of cardiologists. Supplement 1 to the journal «Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika». 2011; (6): 82–83. (In Russ.)]

8. Белоусова Е.С., Микашинович З.И., Саркисян О.Г. и др. Способ моделирования миопатии. Патент на изобретение РФ №062632624. Бюлл. от 06.10.2017. [Belousova E.S., Mikashinovich Z.I.,

Sarkisyan O.G. et al. *A method of modelling myopathy*. Patent for invention RF №062632624. Bulletin issued at 06.10.2017. (In Russ.)]

9. *Справочник по лабораторным методам исследований*. Под ред. Л.А. Даниловой. СПб.: Питер. 2003; 736 с. [Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniy. (Laboratory methods reference.) Ed. by L.A. Danilova. Saint Petersburg: Piter. 2003; 736 p. (In Russ.)]

10. Микашинович З.И., Летуновский А.В., Волжин О.О., Белоусова Е.С. Биохимические исследования слюны в клинической практике. Ростов-на-Дону: изд-во РостГМУ. 2004; 80 с. [Mikashinovich Z.I., Letunovskiy A.V., Volzhin O.O., Belousova E.S. *Biokhimicheskie issledovaniya slyuny v klinicheskoy praktike*. (Biochemical analysis of the saliva in clinical practice.) Rostov-on-Don: izd-vo RostGMU. 2004; 80 p. (In Russ.)]

11. Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Виноградова Е.В., Семенец И.А. Ферментативная антиоксидантная защита в мышцах крыс при длительном введении симвастатина. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2017; 12 (1): 54–57. [Mikashinovich Z.I., Belousova E.S., Vinogradova E.V., Semenets I.A. Enzymatic antioxidant protection in muscles of rats under long-term administration of simvastatin. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2017; 12 (1): 54–57. (In Russ.)]

12. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А., Гадзиева И.В. Современный взгляд на возможность применения альфа-липоевой кислоты. *Эффективн. фармакотерап. Урол. и нефрол.* 2012; (1): 54–58. [Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Kurnikova I.A., Gadzieva I.V. Current view of the possibilities of alpha-lipoic acid use. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya*. 2012; (1): 54–58. (In Russ.)]