

Рус.:УДК 615.153.915:615.272:547:542

*Влияние некоторых 8-аминозамещенных производных 3-метилксантина на активность процессов липопероксидации и состояние антиоксидантной системы при экспериментальной гиперлипидемии*

Остапенко Андрей Алексеевич, Белай Иван Михайлович, Романенко Николай Иванович

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Запорожский государственный медицинский университет

г. Запорожье, Украина

*Аннотация:*

Проведено исследование по изучению антиоксидантных свойств впервые синтезированных производных 3-метилксантина в условиях экспериментальной гиперлипидемии у крыс. Результаты проведенного компьютерного прогнозирования проявлений возможных видов биологической активности указывают, что большинство анализируемых соединений способно влиять на разные стороны обмена липидов. Изучены маркеры влияния на активность процессов липопероксидации и комплексной антиоксидантной активности при введении производных 3-метилксантина. Этот скрининг позволил определить некоторые закономерности между структурой соединений и направленностью и выраженностью изменений антиоксидантных свойств крови опытных животных. Кроме того, подтверждена соответствующими патентами и информационными листами перспективность дальнейших фармакологических исследований эффектов синтетических аналогов ксантина.

*Ключевые слова:* антиоксидантные свойства, производные 3-метилксантина, липопероксидация, экспериментальная гиперлипидемия.

Eng.:*Investigation of the activity some 8-aminoderivatives of 3-methyl-7- $\beta$ -hydroxi- $\gamma$ -isopropoxipropylxanthines at the experimental hyperlipidemia.*

Ostapenko A. A., Belay I. M., Romanenko N. I.

*Abstract:*

We made research in analysis of the antioxidant features of the newly synthesized derivatives of 3-methylxanthine in experimental hyperlipemia in rats. The results of the computer prediction of the possible manifestations of the biological activities indicate that the majority of the analyzed compounds can influence on the different sides of lipid metabolism. Markers of the influence on the activity of lipid peroxidation and the complex antioxidant activity during administration of derivatives 3-methylxanthine were studied.

This screening has allowed to identify some patterns of connections between the structure and the direction and severity of changes in the antioxidant properties of the blood of experimental animals. In addition, prospect of further pharmacological

studies of the effects of synthetic analogs of xanthine are confirmed by appropriate patents and informational letters.

Keywords: antioxidant properties, derivatives of 3-methylxanthine, lipid peroxidation, experimental hyperlipidemia.

### **Введение**

Наиболее частой причиной сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся одной из основных причин инвалидизации и смертности работоспособного населения, является атеросклероз [3].

Из данных литературы известно, что производные ксантина обладают периферическим вазодилаторным, антиагрегантным, кардионейропротекторным, гиполипидемическим действием [6]. Механизм их связан с ингибированием изоферментов 3',5'-фосфодиэстеразы PDE<sub>1</sub> – PDE<sub>5</sub> при активации A<sub>1</sub>- и A<sub>3</sub>-аденозиновых рецепторов. Такие свойства уже используют для создания лекарственных средств с комплексным антиишемическим и цитопротекторным действием, что может найти применение в патогенетической терапии ишемической болезни сердца, церебральном атеросклерозе, осложнениях гипертонической болезни. Ожидаемым механизмом действия является ограничение первичного очага повреждения и предупреждение вторичной альтерации при ишемически-постреперфузионных феноменах:

1) феномен «no-reflow» («невосстановленного кровотока») с активацией Ca<sup>2+</sup>-глутаматного каскада при ишемическом инсульте;

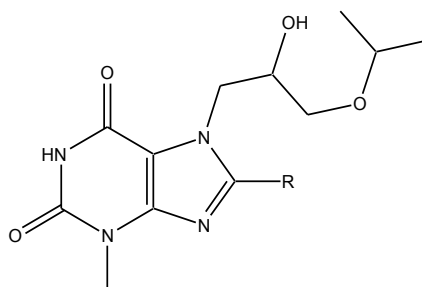
2) феноменах Браунвальда («оглушенный миокард»), «гибернирующего или спящего миокарда», Warm-up («разминки») при ишемической болезни сердца.

В патогенезе этих процессов решающая роль принадлежит образованию генераторов свободных радикалов – активных форм кислорода (супероксид-радикал, перекись водорода, синглетный кислород и гидроксид-радикал), азота (оксид азота (II), пероксинитрит-радикал, нитрозоний-катион) и углерода (оксид углерода (II), которые инициируют каскад реакций оксидативного стресса: реакции Фентона, Габера-Вейсса, Халливелла-Осипова [2]. Для торможения гипероксидации используют синтетические препараты (дибунол, эмоксипин и мексидол) и природные антиоксиданты (убихинон, аскорбаты), являющиеся «ловушками» свободных радикалов [1, 5]. Нами было сделано предположение о наличии антиоксидантной активности (АОА) среди фармакологически перспективных синтетических производных ксантина.

В последнее время существенная роль в прогрессировании атерогенеза отводится повышению активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4]. Потому изучение АОА производных ксантина является перспективным не только в плане поиска соединений с цитопротекторным и метаболитотропным действием, но и в исследовании зависимости в системе «структура–эффект».

### ***Постановка задачи***

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния на активность процессов липопероксидации и комплексной антиоксидантной активности в ракурсе потенциального антиатеросклеротического действия некоторых впервые синтезированных 8-аминозамещенных производных 3-метилксантина, представленных формулой ниже:



где R – алкиламино-, ариламино-, 4-R'-пиперазинил-1

### Материал и методы исследования

В качестве препаратов сравнения использовались широко применяющиеся в лечебной практике антиатеросклеротические препараты: эмоксипин и  $\alpha$ -токоферол.

Предварительно проводилось прогнозирование биологического действия производных 3-метилксантина. Химическая структура соединений вводилась с помощью Java апплета сайта прогноза спектра биологической активности Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)

Из результатов компьютерного прогноза были изъяты данные тех веществ, проявления биологической активности которых представляли менее 70 % ( $P_a \geq 0,700$ ). Дополнительно проводился поиск молекул, которые влияют на обмен липидов с достоверностью выше 30 % ( $P_a \geq 0,300$ ). Результаты проведенного компьютерного прогнозирования проявлений возможных видов биологической активности указывают, что большинство анализируемых соединений способно влиять на разные стороны обмена липидов.

Исследования проводились на крысах массой 260-280г. Экспериментальная гиперлипидемия воспроизводилась путем интрагастрального введения гиперлипидемогенной смеси (холестерол с эргокальциферолом в масляном растворе: холестерол в дозе 40 мг/кг в подсолнечном масле и эргокальциферол в дозе 350 000 ЕД/кг) взрослым крысам-самцам. Исследуемые вещества вводились в виде водной суспензии тем же путем [6, 10]. В качестве контроля использовалась дистиллированная вода, эталонными препаратами были выбраны эмоксипин и  $\alpha$ -токоферол, которые вводились перорально дважды в сутки в следующих дозах:  $\alpha$ -токоферол 10 мг/кг; эмоксипин- 50 мг/кг.

Гиперлипидемию воспроизводили в течение 5 суток [10]. На 6 день эксперимента животных наркотизировали диэтиловым эфиром, производили забор крови из аорты. Состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалось путем определения в сыворотке крови крыс уровня

промежуточных продуктов: первичных продуктов ПОЛ (диеновые (ДК), триеновые конъюгаты (ТК)) [3] и конечного дериватов ПОЛ – активных продуктов тиобарбитуровой кислоты – (ТБК-АП) [5]. Состояние антиоксидантных систем оценивалось по содержанию  $\alpha$ -токоферола [5], а также по активности глутатионпероксидазы (ГП)[9] и глутатионредуктазы (ГР)[9]. Определяли общую пероксидазную активность крови (ПАК) по методу А.В. Попова, активности каталазы – по М.А. Королюку и супероксиддисмутазы (СОД) [5].

Объектами исследования являлись сыворотка крови и ткани аорты, которые забирались у наркотизированных диэтиловым наркозом животных на 5-е сутки эксперимента.

Результаты сравнивали с аналогичными для интактных крыс контроля и эталонных препаратов, определяли достоверность с учетом t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Нами выявлено, что изученные производные ксантина различным образом влияют на состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной системы организма. 8-диалкиламинопроизводные снижают содержание как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ. Соединения с разветвленными алкильными радикалами оказывают гипероксидантный эффект. Ненасыщенные алкильные производные не оказывают антиоксидантной активности. Такие осцилляции, по нашему мнению, зависят от радикала в 8-положении молекулы ксантина, что определяет направленность и выраженность изучаемого биологического эффекта. Выявлены 8-арилиденгидразиноподобные производные которые по показателям комплексной антиоксидантной активности сравнимы с аналогичными эталонными препаратами, и это определяет перспективность дальнейшего поиска соединений с антиоксидантной активностью среди производных ксантина с расширением базы исследуемых субстанций.

Были получены следующие результаты, представленные в таблицах 1-3. Комплексную антиоксидантную активность ряда 8-N-алкиламинозамещенных 3-метил-7- $\gamma$ -гидрокси-изопропоксипропилксантина приведено в таблице 1.

*Таблица 1 - Содержание показателей «антиоксидантного зеркала» и их изменение (в %) в сыворотке крови крыс при введении 8-[4-алкил(-арил)-пиперазинил-1]-7- $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -изопропилоксипропил-3-метилксантинов относительно контрольных значений ( $M \pm m$ )*

№ в-ва	Радикал, R	ТБК - АП		ТК		ДК	
		мкмол/л	%	мМ	%	мМ	%
I	H	6,68 $\pm$ 0,356	-30,49*	0,473 $\pm$ 0,061	-15,5*	10,41 $\pm$ 0,276	-23,8*
II	CH <sub>3</sub>	5,15 $\pm$ 0,272	-46,41*	0,500 $\pm$ 0,0091	-10,7*	11,34 $\pm$ 0,277	-17,0*

III	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6,56±0,375	-31,74*	0,472±0,0060	-15,7*	12,42±0,198	-9,1*
IV	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> — CH <sub>3</sub>	2,81±0,277	-70,76*	0,382±0,0081	-31,8*	8,05±0,234	-41,1*
Контроль (n=8)		9,61±0,286	100	0,560±0,007	100	13,67±0,267	100
№ в- ва	Радикал, R	ГР		α - токоферол			
		мкМ/ч	%	мМ		%	
I	H	16,6±3,32	23	4,54±0,071		178,5	
II	CH <sub>3</sub>	29,9±4,69	121,5	1,54±0,083		-5,5	
III	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	18,5±5,16	37,01	2,09±0,127		28,2	
IV	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> — CH <sub>3</sub>	51,4±4,49	280,7	4,83±0,097		196,3	
Контроль (n=8)		13,5±2,85	100	1,63±0,07		100	
№ в- ва	Радикал, R	ГП		ВГ			
		мкмол/(мин·кг)	%	мМ/кг		%	
I	H	0,314±0,036	28,1*	4,56±0,11		9,6*	
II	CH <sub>3</sub>	0,376±0,022	53,4*	5,12±0,009		23,0*	
III	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,344±0,005	40,4*	4,72±0,006		13,4*	
IV	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> — CH <sub>3</sub>	0,426±0,007	73,9*	6,24±0,0081		50,0*	
Контроль (n=8)		0,245±0,006	100	4,16±0,037		100	
№ в- ва	Радикал, R	СОД		КТ			
		у.е./л	%	мккат/л		%	
I	H	1,56±0,016	23,8*	0,17±0,001		-24,0*	
II	CH <sub>3</sub>	2,15±0,022	70,6*	0,15±0,0011		-28,6*	
III	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,84±0,035	46,0*	0,14±0,0060		-33,3*	
IV	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> — CH <sub>3</sub>	1,91±0,027	51,6*	0,13±0,0081		-38,0*	
Контроль (n=8)		1,26±0,003	100	0,21±0,002		100	

Примечание: \* – результаты достоверны (p<0,05)

Активность процессов липопероксидации и комплексной антиоксидантной активности 8-N-алкоксипропиламино-7-β-гидрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропил-3-метилксантинов приведено в таблице 2.

*Таблица 2 – Изменение содержания показателей «липидного зеркала» в сыворотке крови крыс при введении 8-N-алиламинозамещенного и 8-N,N-диметиламинозамещенного 3-метил-7-γ-гидрокси-изопропоксипропилксантина*

Остапенко А. А., Белай И. М., Романенко Н. И., Влияние некоторых 8-аминозамещенных производных 3-метилксантина на активность процессов липопероксидации и состояние антиоксидантной системы при экспериментальной гиперлипидемии // «Живые и биокосные системы». – 2015. – № 13; URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-13/article-2>.

№ в-ва	Радикалы, R <sub>1</sub> та R <sub>2</sub>	ТБК – АП		ТК		ДК	
		мкмол/л	%	ммоль	%	ммоль	%
V	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub>	4,12±0,424	-57,13*	0,381±0,0064	-32,0*	9.40±0,332	-31,23
VI	R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>	2,36±0,0291	-75,44*	0,313±0,0086	-44,1*	7,12±0,296	-48,03
	Контроль (n=8)	9,61±0,286	100	0,560±0,0070	100	13,67±0,267	100
№ в-ва	Радикалы, R <sub>1</sub> та R <sub>2</sub>	ГР		α - токоферол			
		мкМ/ч	%	мМ	%		
V	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub>	29,9±4,69	121,5	4,89±0,095		+200	
VI	R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>	38,2±4,96	183	5,38±0,110		+230	
	Контроль (n=8)	13,5±2,85	100	1,63±0,07		100	
№ в-ва	Радикалы, R <sub>1</sub> та R <sub>2</sub>	ГП		ВГ			
		мкмоль/(мин· кг)	%	ммоль/кг	%		
V	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub>	0,387±0,024	58,00*	6,86±0,006		65,0*	
VI	R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>	0,364±0,029	48,60*	6,54±0,008		57,2*	
	Контроль (n=8)	0,245±0,006	100	4,16±0,037		100	
№ в-ва	Радикалы, R <sub>1</sub> та R <sub>2</sub>	СОД		КТ			
		у.е./л	%	мккат/л	%		
V	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub>	1,92±0,024	52,4*	0,13±0,006		-38,0*	
VI	R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>	1,76±0,0029	35,0*	0,14±0,0086		-33,3*	
	Контроль (n=8)	1,26±0,003	100	0,21±0,002		100	

Примечание: \* – результаты достоверные (p<0,05)

Активность процессов липопероксидации и комплексная антиоксидантная активность эталонных препаратов приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Изменения показателей «антиоксидантного зеркала» сыворотки крови крыс при введении эталонных препаратов

Эталонный препарат	Доза для животных, мг/кг	ТБК - АП	ТК	ДК
Эмоксипин	50	+87,35*	-69,0*	-64,6*

Остапенко А. А., Белаи И. М., Романенко Н. И., Влияние некоторых 8-аминозамещенных производных 3-метилксантина на активность процессов липопероксидации и состояние антиоксидантной системы при экспериментальной гиперлипидемии // «Живые и биокосные системы». – 2015. – № 13; URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-13/article-2>.



$\alpha$ – токоферола ацетат	10	+77,44*	–31,4*	–45,3*
Контроль (n=8)	–	100,0	100,0	100,0
		ГП	ВГ	СОД
Эмоксипин	50	60,25*	74,2*	69,2*
$\alpha$ – токоферола ацетат	10	47,45*	42,2*	40,3*
Контроль (n=8)	–	100,0	100,0	100,0
		ГР	$\alpha$ – токоферол	КТ
Эмоксипин	50	+490,3	+235,6	–57,1*
$\alpha$ – токоферола ацетат	10	+343,0*	+327,6*	–47,6*
Контроль	–	100,0	100,0	100,0

Примечание: \* - результаты достоверны ( $p < 0,05$ )

На основании полученных нами данных можно предположить следующее:

1) как видно из таблицы, где представлена АОА 8-моно - и 8-диалкиламино-, 8-гидроксиалкиламинопроизводных,:

а) при удлинении алкильного радикала отмечается снижение АОА;

б) соединения с разветвленными алкильными радикалами, в том числе и изоамильный радикал, обладают меньшей АОА по сравнению с неразветвленными аналогами или прооксидантным действием;

в) ненасыщенные алкильные радикалы и оксиалкилзамещенные среди 8-аминопроизводных дают определенное повышение АОА в области низких концентраций по сравнению с таковыми 8-моноалкилзамещенными;

г) среди 8-диалкиламинопроизводных АОА повышается по сравнению с 8-моноалкиламинопроизводными;

2) как видно из таблицы, где представлена АОА гетероциклических 8-аминозамещенных, их АОА превышает таковую алкильных аналогов, но несколько ниже АОА 8-арилиденгидразинозамещенных. С увеличением размеров радикала в 4-ом положении остатка пиперазина отмечается уменьшение АОА;

3) как видно из таблицы, где представлена активность процессов липопероксидации и АОА 8-арилиденгидразинопроизводных, их активность наиболее высокая в изученных рядах 7,8-дизамещенных ксантина. Надо отметить, что с введением электронацепторного заместителя в пара-положение бензольного кольца 8-арилиденгидразинопроизводных отмечается увеличение АОА. Но расположенные рядом пара- и мета-заместители способствуют достоверному снижению АОА.

Последним звеном защиты клеток от перекисления является глутатионовая антиоксидантная система, которую образуют глутатион и ферменты – глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза и НАДФ Н. Под влиянием производных 3-метилксантина активность ГП нарастала относительно контрольных животных, также наблюдалось

повышение ГР и ВГ на протяжении всего эксперимента. Анализируя полученные данные можно сделать вывод, что при действии производных изменения компонентов антиоксидантной защиты носят компенсаторный характер и направлены на уничтожение продуктов свободнорадикального окисления.

Активность СОД при введении 8-моноалкиламинопроизводных увеличивалась до 70,6 %, что превышало активацию этого фермента при введении эталонных препаратов. Увеличение активности СОД при введении большинства производных является признаком стимуляции синтеза фермента.

У подопытных крыс наблюдалось достоверное снижение активности каталазы в сыворотке крови относительно контрольной группы крыс от 24 % до 38 % во всех группах.

Для повышения АОА необходимо, по нашему мнению, введение в молекулу ксантина ароматических и трет-бутильных радикалов.

В заключение можно сказать, что поиск антиоксидантных соединений в ряду ксантина является весьма перспективным направлением для создания оригинальных отечественных фармакологических препаратов с антиоксидантным действием.

## **Выводы**

1. Изучение антиоксидантной активности и изменения процессов липопероксидации при введении разных производных 3-метилксантина показало, что 8-арилиденгидразинопроизводные соединения имеют выраженные антиоксидантные эффекты.
2. Работа по поиску антиоксидантных средств в ряду производных пурина имеет не только теоретическую, но и практическую значимость, что обуславливает необходимость ее продолжения.

## **Список литературы**

1. Авалиани В. М. Новые взгляды на механизм развития атеросклероза / В. М. Авалиани, А. В. Попов, С. И. Мартюшов // Экология человека. – 2005. – № 4. – С.24–30.
2. Биохимия человека / Р. Марри, Д Греннер, П. Мейес [и др.]. – Мир, 2003. – 206 с.
3. Гаврилов В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ – поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова // Лаб. дело. – 988. – № 2. – С. 60–63.
4. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб: ПитерПресс, 1995. – 318 с.

Остапенко А. А., Белай И. М., Романенко Н. И., Влияние некоторых 8-аминозамещенных производных 3-метилксантина на активность процессов липопероксидации и состояние антиоксидантной системы при экспериментальной гиперлипидемии // «Живые и биокосные системы». – 2015. – № 13; URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-13/article-2>.



5. Колесова О. Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лаб. дело. – 1984. - № 9. – С.540-546.
6. Н. И. Романенко, Б. А. Применко, В. С. Якушев и др. Синтез и гиполипидемическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина // Запорож. мед. журн. – 2004. – №3 (24). – с. 127-129.
7. Gutteridge J. M. C. Lipid peroxidation and antioxidation as biomarkers of tissues damage / J. M. C. Gutteridge // *Clinical Chemistry*, 2005. – Vol. 41. – № 12. – P. 1819–1828.
8. Imidazo[2,1-i]purin-5-ones and related tricyclic water – soluble purine derivatives: potent  $A_{2A}$  – and  $A_3$  – adenosine receptor antagonists / Ch. E. Muller, M. Thorand, R. Qurishi [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45 (16). – P. 3440–3450.
9. Tateishi N. // *Glutathione metabolism and physiological* / Ed. J. Vina. – Boston GRG Press. 1990 / - P. 341-351.
10. Yousufzai S. Y. K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / S. Y. K. Yousufzai, M. Siddiqi // *Experientia*. – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033–1034.

## Spisok literatury

1. Avaliani V. M. Novye vzglyady na mexanizm razvitiya ateroskleroza / V. M. Avaliani, A. V. Popov, S. I. Martyushov // *E'kologiya cheloveka*. – 2005. – № 4. – S. 24–30.
2. *Bioximiya cheloveka* / R. Marri, D. Grenner, P. Mejes [i dr.]. – M.: Mir, 2003. – 206 s.
3. Gavrilov V. B. Izmerenie dienovykh kon'yugatov v plazme krovi po UF – pogloshheniyu heptanovykh izopropanol'nykh e'kstraktov / V. B. Gavrilov, A. R. Gavrilova // *Lab. delo*. – 1988. – № 2. – S. 60–63.
4. Klimov A. N., Nikul'cheva N. G. *Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz* – SPb: PiterPress, 1995. –318 s.
5. Kolesova O. E. Perekisnoe okislenie lipidov i metody opredeleniya produktov lipoperoksidacii v biologicheskix sredax / O. E. Kolesova, A. A. Markin, T. N. Fedorova // *Lab. delo*. – 1984. - № 9. – S. 540-546.
6. N. I. Romanenko, B. A. Применко, V. S. Yakushev i dr. Sintez i Gipolipidemicheskaya aktivnost' 7,8-dizameshennykh 3-metilksantina // *Zaporozh. med. zhurn.* – 2004. – № 3 (24). – s. 127-129.

7. Gutteridge J. M. C. Lipid peroxidation and antioxidation as biomarkers of tissues damage / J.M.C. Gutteridge // *Clinical Chemistry*, 2005. – Vol. 41. – № 12. – P. 1819–1828.
8. Imidazo[2,1-i]purin-5-ones and related tricyclic water – soluble purine derivatives: potent A2A – and A3 – adenosine receptor antagonists / Ch. E. Muller, M. Thorand, R. Qurishi [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45 (16). – P. 3440–3450.
9. Tateishi N. // *Glutathione metabolism and physiological* / Ed. J. Vina. – Boston GRGPress. 1990. - P. 341-351.
10. Yousufzai S.Y.K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / S.Y.K. Yousufzai, M. Siddiqi // *Experientia*. – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033–1034.