**УДК 615.322 (09) +615.89+615.322.014.2**

EJIEKTPOHHIСТАНИ МОЛЕКУЛ ЛВИНОПРИЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ У ВОДНИХ РОЗЧИНАХ

 1 І. С. Чекман, д. мед. н., проф., чл.-кор. HAH i НАМН України, зав. каф. фармакол.

2М. П. Куліш, чл.-кор, НАН України, д. фіз.-мат. н., зав. каф. фіз. функц. мат.

3Т. П. Гарник, д. мед. н., проф., зав. каф., фіготер., гомеопат, i біоенергоіформ. мед.

3В. А. Туманов, д. мед. н., проф., зав. каф. фармакол., клін. фармакол., фармац.

1Н. О. Горчакова, д. мед. н., проф. каф. фармакол.

5Г. О. Сирова, д. фарм. н., проф., зав. каф. мед. та біоорг. хім.

1A. С. Свінціцький, д. мед. н., проф. каф. внутр. мед. № 3
1М. I. Загородний, д. мед. и., доц. каф, внутр. мед. № 3

2B. А. Сендюк, студент-магістр

2О. Л. Павленко, доц. каф. фіз. функц. мат.

2О. П. Дмитренко, канд. фЬ.-мат. н., доц. каф. фи\* функц. мат.

2М. А. Заболотннй, канд. фіз.-мат. наук, с. н. с, зав. НДЛ «Радіаційна фізика»

2Т. О. Буско, мол. наук. співр.

4Н. В. Вітюк, к, xiм. н., с. наук. cпівp.

**1Національный медичний університет ім.** *О.* **О. Богомольця, м. Kuїв**

**2Національний університет *ім.* Тараса Шевченко, фізичний факультет, м. Київ 3ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ»**

**4Інcmumym хімії поверхні *ім.* Чуйка НАН України, м. Kuїв**

**5 Харківський національний медичний університет**

**Вступ**

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед причин смертності, інвалідності та непрацездатності населення. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим хронічним захворюванням. Як свідчать статистичні дані, на AГ xвopiє п'ята частина дорослого населення світу [2, 7,11,13].

Застосування у кардіологічній практиці інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) має важливе значення для лікування АГ завдяки високій антигіпертензивній активності, метаболічній нейтральнocтi, кардіо- та ренопротекторній дії. Серед ІАПФ за фармакокінетичними i фармакодинамічними властивостями особливу роль має лізиноприл, який широко застосовують для лікування АГ, він попереджає розвиток коронарних негативних подій у хворих з АГ, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) або систолітичною дисфункцією лівого шлуночка, покращує прогноз у хворих з цими захворюваннями [10, 21].

Існують поодинокі дослідження щодо ефективності метаболічних препаратів при сумісному застосуванні з антигіпертензивними засобами для лікування АГ [6, 8, 13]. Останнім часом виявлені кардіопротекторні властивості кверцетину, які проявляють різнобічну фармакологічну активність i широко застосовуються в клінічній практиці для лікування серцево-судинних та інших захворювань [1, 5, 9, 23].

До метаболічних препаратів відноситься флавоноїд кверцетин - похідне фенолів, який чинить антиоксидан­тну, мембраностабілізуючу, гіпохолестеринемічну, антитоксичну дію, нормалізує функцію печінки, обмін речовин в організмі. Розроблена нова лікарська форма кверцетину для внутрішньовенного введення - корвітин, який проявляє виражену антиоксиданту дію, пригнічує активність мембранозв'язувального ферменту ліпооксигенази, сприяє синтезу оксиду азоту (N0), у хворих на гострий інфаркт міокарду зменшує розміри пошкодження серцевого м'яза, покращує насосну функцію серця [9, 15].

Вказані особливості вимагають детального поетапного розгляду кожного окремого прояву взаємодії з урахуванням ycіx зовнішніх факторів. На першому етапі важливо визначити особливості молекулярної будови кожної сполуки, розподілу заряду, електронних та коливних властивостей у вакууму, що визначають її поведінку. Доцільність досліджень спектральних властивостей, зокрема елек­тронних переходів при вивченні оптичного поглинання i фотолюмінісценції, ІЧ-поглинання та комбінаційного розсіяння світла диктується необхідністю електронно-конформаційної ідентифікації цих сполук та їхньої поведінки. Kpiм того, для встановлення механізмів взаємодії лікарських засобів та білків-мішеней важливим є прове­дення квантово-хімічних розрахунків.

**Метою** даної роботи є квантово-хімічне вивчення бу­дови, електронних властивостей молекул антигіпертензивного препарату лізиноприлу та метаболічного лікарського засобу кверцетину, а також їx спектрів оптичного погли­нання у воді для кожної сполуки окремо та в комбінаціях для встановлення можливості їx взаємодії.

**Матеріали та методи дослідження**

Для вивчення спектрів оптичного поглинання були приготовані розчини лізинопрнлу та кверцетину в дистильованій воді з концентрацією 1 мг/мл та 0,0125 мг/мл задля виключення ефектів, пов'язаних з агломерацією молекул у розчинах. Спектри оптичного поглинання розчинів були одержані з використанням спектрометра Perkin Elmer Lambda 35.

Квантово-хімічне моделювання проводили з допомогою програмного пакету Gaussian 09. На першому етапі проводили оптимізацію молекули напівемпіричним ме­тодом AM1, методом Xapтpi-Фока HF/6-31(d,p), а також методом функціоналу густини DFT/B3LYP//6-31 (d,p) [22]. Оскільки кожен метод, а також базисний набор має ряд переваг i недоліків щодо розрахунків різних величин, то для отримання певної величини обирали результати розрахунків там методом, який дає найбільш точні зна­чення у порівнянні з експериментальними даними. Так, наприклад, розрахунки енергій молекулярних орбіталей HOMO (Вищої заповненої молекулярної орбіталі), LUMO (найнижчої вільної молекулярної орбіталі), що відповідають за потенціали іонізації та енергії спорідненості, отримано методом функціоналу густини, розрахунки енергій та форми молекулярних орбіталей для пояснення спектрів поглинання, а також характеристики електронних переходів розраховано напівемпіричним ZINDO/S методом. Повної збіжності між експериментальними та теоретичними даними не спостерігалося, що типово для даного підходу, але її достатньо для коректного аналізу природи електронних переходів [12, 22].

**Результати дослідження та їх обговорення**

На рис. 1 зображено структурну формулу молекули лізиноприлу, вуглецевий ланцюг якої розгалужується; за рахунок ряду функціональних труп ОН, NН2, атомів кисню, а також містить бензольне кільце, п'ятичленне кільце, три атоми кисню [17, 18, 20, 21].



*Рис. 1. Структурна формула молекули лізиноприлу*

Оптимізовано у просторову геометрію молекули лізиноприлу, що складається з атомів вуглецю та водню, трьох атомів азоту, та п'яти атомів кисню.

Величина дипольного моменту, яка дорівнює 2,6 Дебаї (DFT), обумовлена розподілом зарядів, зокрема, внаслідок атомів азоту та двох груп подвійних атомів кисню, що мають великі негативні заряди більше - 0,5 електронних одиниць (е. о.) у порівнянні з атомами вуглецю, що несуть надлишки електронної густини.

Найбільш негативно заряджені атоми кисню та азоту молекули лізиноприлу можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини (вуглецю, водню), навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами.

Більш щільне розташування ізоденситних ліній вказує на більші перепади значень електростатичного потенціалу, розрідженість ліній свідчить, що ці перепади відбуваються плавно. Найбільші перепади значень спостерігаються в околі атомів кисню, що під’єднані до п'ятичленного кільця. Найбільша електронна густина оточує електронегативні атоми кисню i азоту, менша - атоми вуглецю.

Потенціал іонізації молекули, що відповідає за переда­чу електронів іншим сполукам, дорівнює енергії електронного стану HOMO i становить - 5,4 еВ у випадку застосування методу функціоналу густини. Енергія спорідненості (=LUMO), що відповідає за приєднання молекулою лізиноприлу зовнішніх електронів дорівнює 0,34 еВ.

Розташування та форма зовнішніх молекулярних opбіталей визначає не лише донорно-акцепторні характерис­тики молекул, але i характеристики оптичних переходів. Спектри оптичного поглинання молекули лізиноприлу у водному розчині (рис. 2) свідчать, що спектр має макси­мум поглинання в околі 250 нм та трименш інтенсивні піки при довжинах хвиль 252, 263 та 267 нм.

|  |  |
| --- | --- |
| Інтенсивність, відн. од. |  |
|  | Довжина хвилі, нм |

*Рис. 2. Спектр оптичного поглинання молекули лізиноприлу у воді*

Як було зазначено вище, перша заселена орбіталь локалізована на бензольному кільці, наступна орбіталь НОМО-2 локалізована по всій молекулі окpiм бензо­льного та п'ятичленного кілець, НОМО-3 локалізуєтъся на п'ятичленному кільці. Перша LUMO локалізована на двох атомах кисню i відноситься до n-типу електронних переходів, орбіталь LUMO+1 частково локалізована на бензольному кільці.

Розрахунки збудженого стану молекули лізиноприлу вказують, що перший збуджений стан молекули реалізується за рахунок переходу між НОМО-3 та LUMO, що локалізовані на п'ятичленних кільцях, даний перехід відноситься до π→π типу електронних переходів. Зазвичай такі переходи найбільш інтенсивні [10] i могли б пояснювати найбільш інтенсивний пік у спектрі поглинання лізиноприлу при 258 нм, проте розрахунки сили осцилятора, f = 0,0015 вказують, що інтенсивність цього піка за величиною друга (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Електронні переходи у молекулі лізиноприлу (метод ZINDO)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стан молекули | Основна конфігурація | Тип переходу | Е, еВ | F | Х, нм |
| S0 →S1 | HOMO-3-LUMO | π→π | 3,88 | 0,0015 | 319 |
| S0 →S2 | НОМО-2-LUMO+1 | Зміш. | 3,93 | 0,002 | 315 |
| S0 →S3 | HOMO-LUMO+2 | π→π | 4,58 | 0,008 | 270 |

*Примітка: Позначення S0 – відповідає за основний стан в молекулі, S1 – перший збуджений стан за рахунок поглинання кванта світла (відбувається енергетичний перерозподіл електронів у молекулі), S2, S3 – відповідно другий та третій збуджені стани.*

Найбільш негативно заряджені атоми кисню та азоту молекули лізиноприлу можуть реагувати з електроноакценторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини (вуглецю, водню), навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами.

Більш щільне розташування ізоденситних ліній вказує на більші перепади значень електростатичного потенціалу, розрідженість ліній свідчить, що ці перепади відбуваються плавно. Найбільші перепади значень спостерігаються в околі атомів кисню, що під'єднані до п'ятичленного кільця. Найбільша електронна густина оточує електронегативні атоми кисню i азоту, менша - атоми вуглецю.

Потенціал іонізації молекули, що відповідає за переда­чу електронів іншим сполукам, дорівнює енергії електронного стану HOMO i становить - 5,4 еВ у випадку застосування методу функціоналу густини. Енергія спорідненості (=LUMO), що відповідає за приєднання молекулою лізиноприлу зовнішніх електронів дорівнює 0,34 еВ.

Розташування та форма зовнішніх молекулярних opбiталей визначає не лише донорно-акцепторні характерис­тики молекул, але i характеристики оптичних переходів. Спектри оптичного поглинання молекули лізиноприлу у водному розчині (рис. 2) свідчать, що спектр має макси­мум поглинання в околі 250 нм та трименш інтенсивні пiки при довжинах хвиль 252, 263 та 267 нм.

Як було зазначено вище, перша заселена орбіталь локалізована на бензольному кільці, наступна орбіталь НОМО-2 локалізована по всій молекулі, окрім бензо­льного та п'ятичленного кілець, НОМО-3 локалізуєтъся на п'ятичленному кільці. Перша LUMO локалізована на двох атомах кисню i відноситься до n-типу електронних переходів, орбіталь LUMO+1 частково локалізована на бензольному кільці.

Розрахунки збудженого стану молекули лізиноприлу вказують, що перший збуджений стан молекули реалізується за рахунок переходу між НОМО-3 та LUMO, що локалізовані на п'ятичленних кільцях, даний перехід від­носиться до π→π типу електронних переходів. Зазвичай такі переходи найбільш інтенсивні [10] i могли б пояснювати найбільш інтенсивний пік у спектрі поглинання лізиноприлу при 258 нм, проте розрахунки сили осцилятора, f = 0,0015 вказують, що інтенсивність цього піка за величиною друга (табл. 1).

Найбільш інтенсивним переходом, як свідчить ве­личина сили осцилятора f = 0,008, є перехід з HOMO на LUMO+2. HOMO локалізується на бензольному кільці,

LUMO+2 носить змішаний характер, оскільки крім локалізації π - типу на п'ятичленному кільці, містить електронну густину на неподілених парах атомів кисню, це дозволяє віднести даний перехід до π→π типу. Ще один перехід відбувається з НОМО-2, локалізованої на більшій частині молекули лізиноприлу на рівень LUMO+1, що містить електронну густину на бензольному кільці та неподілених парах атомів кисню.

На рис. 3 зображено структурну формулу молекули кверцетину. Це послідовно з'єднані три бензольні кільця, що містятъ 2 атоми кисню та 5 гідроксильних груп - ОН [16,19,20].



*Рис. 3. Структурна формула молекули кверцетину*

Величина дипольного моменту, яка дорівнює 4,6 Д, обумовлена геометрією молекули та розподілом зарядів, зокрема, внаслідок атомів кисню, що мають великі нега­тивні заряди більші - 0,2 (е. о.) у порівнянні з атомами вуглецю. Найбільша електронна густина сконцентрована в околі атомів оксигену, менше — в околі атомів вуглецю та водню.

У молекулі кверцетину орбіталі HOMO та LUMO є делокалізованими по всій молекулі. Потенціал іонізації молекули, що відповідає за передачу електронів ішим сполукам, дорівнює енергії орбіталі HOMO i становить - 5,4 еВ. Енергія спорідненості, що відповідає за приєд­нання зовнішніх електронів, дорівнюе 1,9 еВ. Розта­шування та форма зовнішніх молекулярних орбіталей визначає не лише донорно-акцепторні характеристики молекул, але i характеристики оптичних переходів.

Спектр оптичного поглинання молекули кверцетину (рис. 4) характеризується чотирма характерними піками при довжині хвилі 205 нм, 262 нм, 325 нм та 391 нм.

|  |  |
| --- | --- |
| Інтенсивність, відн. од. |  |
|  | Довжина хвилі, нм |

*Рис. 4. Спектр оптичного поглинання молекули кверцетину*

Пояснити природу піків оптичного поглинання можна, скориставшись квантово-хімічними розрахунками елект­ронних переходів в молекулі кверцетину (табл. 2).

*Таблиця 2*

**Електронні переходи у молекулі кверцетину, розрахованих методом ZINDO**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стан молекули | Основна конфігурація | Тип переходу | Е, еВ | F | Х, нм |
| S0 →S1 | HOMO-4-LUMO | n→π | 2,94 | 0,0125 | 421 |
| S0 →S2 | НОМО-LUMO | π→π | 3,30 | 0,6982 | 375 |
| S0 →S3 | HOMO-1-LUMO | π→π | 3,85 | 0,0133 | 322 |

*Примітка: Позначення S0 – відповідає за основний стан в молекулі, S1 – перший збуджений стан за рахунок поглинання кванта світла (відбувається енергетичний перерозподіл електронів у молекулі), S2, S3 – відповідно другий та третій збуджені стани.*

Найменш інтенсивним переходом е перший перехід з HOMO-4-LUMO при 421 нм i відноситься до n → π типу, оскільки НОМО-4 локалізується на неподілених парах кисню молекули кверцетину. Решта переходів відбувається за участю LUMO орбіталі. Другий перехід HOMO → LUMO при 375 нм є найбільш інтенсивним переходом π → π типу. Третій перехід - це НОМО -1-LUMO π → π типу.

На cпeктpi (рис. 5) видно характерні піки поглинання лізиноприлу 207 нм, 255 нм. Для кверцетину це 211 нм. На спектрі взаємодії видно характерні піки лізиноприлу 207 нм, 255 нм. Спектрооптичне поглинання є адитивним.

|  |  |
| --- | --- |
| Інтенсивність, відн. од. |  |
|  | Довжина хвилі, нм |

*Рис. 5. Спектр оптичного поглинання лізиноприлу (1), кверцетину (2) та їх взаємодії (3) у водному розчині*

Проведеними розрахунками встановлено, що лізиноприл можна віднести до м'яких реагентів, найбільш імовірно молекула буде реагувати з іншими м'якими реа­гентами в організмі - лужними амінокислотами та ароматичними сполуками (як відомо, в активному центрі АПФ лізиноприл взаємодіє з залишками гістидину). Наявність атомів азоту та кисню сприяє поляризації молекули лізиноприлу, що зумовлює відсутність метаболізму його в організмі людини [3].

У попередніх дослідженням встановлено, що за рахунок як полярних груп (гідрокси-, кето-), так i неполярних (бензольне кільце) угруповань, молекула кверцетину може взаємодіяти з різноманітними фрагментами інших молекул організму, наприклад, з білками i ліпідами. Мо­лекулі кверцетину притаманні як нуклеофільні, так i електрофільні властивості. Найбільш негативно заряджені атоми молекули (атоми кисню) потенційно можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, атоми з дефіцитом електронної густини (вуглець та атоми водню), навпаки, будуть взаємодіяти з електроно-донорами [4].

Проведені дослідження з вивчення квантово-хімічних властивостей кверцетину обґрунтовують з фізико-хімічних позицій різнобічну фармакодинаміку та фармакотерапевтичний спектр препарату та дозволили встановити, що даний препарат належить до м'яких реагентів, має нуклеофільні властивості, може реагувати з лужними, ненасиченими i ароматичними сполуками. Значення енергiї НВМО кверцетину пояснює антиоксидантні властивості цього препарату [14].

**Заключення.** Оптимізовано геометрію молекул антигіпертензивного препарату лізиноприлу та метаболічного лікарського засобу кверцетину напівемпіричними та першопринципними методами. Проведений аналіз розподілу зарядів свідчить, що негативно заряджені атоми кисню та азоту молекул можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини (вуглецю, водню), навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Встановлено значення потенціалів іонізації та енергії спорідненості молекул.

Найбільш інтенсивним переходом лізиноприлу, як свідчить величина сили осцилятора f = 0,008, є перехід з HOMO на LUMO+2. HOMO локалізується на бензольному кільці, LUMO+2 носить змішаний характер, оскільки крім локалізації π -типу на п'ятичленному кільці, містить електронну густину на неподілених парах атомів кисню, це дозволяє віднести даний перехід до π → π типу. Ще один перехід відбувається з НОМО-2, локалізованої на більшій частині молекули лізиноприлу на рівень LUMO+1, що містить електронну густину на бензольному кільці та неподілених парах атомів кисню.

Найменш інтенсивним переходом кверцетину є пер­ший перехід з HОMО-4-LUMО при 421 нм i відноситься до n → π типу, оскільки НОМО-4 локалізується на не­поділених парах кисню його молекули. Решта переходів відбувається за участю LUMO орбіталі Другий перехід HOMO → LUMO при 375 нм є найбільш інтенсивним пе­реходом π → π типу. Третій перехід - це HOMO-1-LUMO π → π типу.

**Висновок**

**Результати досліджень електронних станів молекул лізиноприлу та кварцетину свідчать про відсутність** їx xiмічної **взаємодії, що обґрунтовує доцільність сумісного** їx **застосування у клінічній практиці.**

***Література***

1. Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин) / Н. П. Максютина, А. А. Мойбенко, Н. А. Мохорт [и др.] - НПП «Издательство «Наукова думка» НАН Украины». - 2012. - 274 с.

1. Дзяк Г. В. Динамика показателей жесткости артериальной стенки на фоне комбинированной антигипертензивной терапии / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Э. Л. Колесник // Укр. мед. часопис. - 2011. - №5(85).-С. 57-59.
2. Загородит М. І. Квантово-фармакологічні властивості ліприлу / М. І. Загородний // Лікар. справа. Врачеб. дело. - 2007. - № 4. - С. 82-86.
3. Загородний М. 1. Дослідження квантово-фармакологічних влас­тивостей кверцетину / М. 1. Загородний // Лікар. справа. Врачеб. дело. - 2007. - №7-С. 86-91.
4. Загородний М. I. Квантово-фармакологічні властивості молекул інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту каптоприпу та лізиноприлу / М. 1. Загородний, О. О. Казакова // Доп. НАНУ. -2010.-№ 10. -С 190-194.
5. Загородній М. I. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарсъких засобів / M. І. Загородній, Р. С. Довгань, О. О. Нагорна [та in.] - К: Задруга, 2014. - 280 с.
6. Коваленко В. М. Настанова з кардіології / В. М. Коваленко. - К: Моріон, 2009. -1368 с.
7. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.] - Запорожье, К.: ЗГМУ, 2007. - 309 с.
8. Hoвi можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та гострого серцевоюнедостатністю / О. М. Пархоменко, С. М. Кожухов, О.I. Іркін [та т.]// Укр. мед. час. - 2010. - № 4 (78). - С. 34-37.
9. Радченко А. Д. «Старые» и «новые» ингибиторы АПФ: портит ли старый конь борозду? /А. Д. Радченко //Артериальная гипертензия. - 2011.- №4 (8). - С. 123-140.
10. Свищенко Е. П. Традиционные представления и новые данные о природе гипертонической болезни /Е. П. Свищенко // Укр. кардіол. журн. - 2013. - додаток 4. - С. 30-34.

12. Сендюк В. А. Електронні властивості комплексів молекул
антигіпертензивних та метаболічних препаратів / В. А. Сендюк,
О. Л. Павленко // Тези доп. наук. конф. молодих вчених «Наука XXI
сторіччя: сучасні проблеми фізики». - 2015. - с. 37-38.

1. Схренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба i артеріальні гіпертензії / Ю. М. Сіренко. - Донецьк: Видавець Заславський О. Ю., 2011. - 304 с.
2. Чекман 1. С. Квантова фармакологія / I. С. Чекман // К.: Наукова думка. -2012. - С. 8-12.
3. Чекман И. С. Препараты метаболического типа действия в кардиологии / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова / Діагност. i лікув. - 2003. - №4. - С. 55-56.
4. Dhaouadi Z DFT study of the reaction of quercetin with 02 and OH radicals / Z. Dhaouadi // J. of Molec. Struct. -2009. - № 231. - P. 35-42.
5. Flourey K. Lisinopril / K. Flourey // Analyt. Prof. of Drug Suhstan. And Excip. - 1992.- № 21. - P. 236-250.
6. Hinojosa-Torres J. Degradation of lisinopril: Aphysic-chemicalstud / J. Hinojosa-Torres // J. of Molec. Struct. - 2008. - №88.- P. 51-58.
7. Mendoza-Wilson A. CH1H-DFT determination of the molecular structure, in frared and ultraviolet spectra of the flavonoid quercetin / A. Mendoza-Wilson // J. Molecular Structure. – 2004. - № 78. - P. 71-76.
8. Mendoza-Wilson A. CHIH-DFT study of the electronic properties and chemical reactivity of quercetin / A. Mendoza-Wilson // J. of Molec. Struct. - 2005. - № 135. - P. 67-72.
9. Sleight P. New evidence on the importance of the renin-angiotensin system in the treatment of higher-risk patients with hypertension / P. Sleigh, S. Yusuf // J Hypertens. - 2003. - № 21 (9). - P. 1599-1608.
10. Veda Y. Molecular recognition and crystal lization behavior of Lisinoprilester / Y. Veda // Cryst. Engineer. - 2001. - No 4.-P. 32-37.
11. Valuer B. Molecular Fluorescence: Principles and Application. 2001.- Wiley-VCH Verlag Gmbh. - 381 p.
12. Xiada A. M. Additional salutary effects of the combination of exercisetraining and angiotensin-converting enzymeinhibitor on the leftventricular function of spontaneously hypertensfverats / A. M. Xiada , J. Hypertens. - 2009. - Vol. 27, №6.-P. 1309-1316.