**Павлюченко Иван Иванович. Окислительный стресс, его мониторинг и критерии оценки антиокислительной активности лекарственных препаратов и БАД : диссертация ... доктора медицинских наук : 03.00.04 / Павлюченко Иван Иванович; [Место защиты: ГОУВПО "Ростовский государственный медицинский университет"].- Ростов-на-Дону, 2005.- 316 с.: ил.**

КУБАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

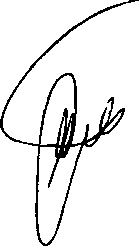
0520.0 5021 5 7

На правах рукописи

**Павлюченко Иван Иванович**

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, ЕГО МОНИТОРИНГ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БАД**

1. 04 - биохимия
2. 16 - патологическая физиология



**Диссертация** на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков, доктор медицинских наук, профессор С.В. Орлова

Краснодар

2005

ОГЛАВЛЕНИЕ

**Введение 8**

**Глава 1. Проблемы окислительного стресса и эндогенной интоксикации в клинической практике, мониторинг и способы антиоксидантной коррекции (литературный обзор) 15**

1. Проблемы эндогенной интоксикации (ЭИ) в клинической

практике, взаимосвязь с процессами свободнорадикального окисления,

методы диагностики 15

1.2.0кислительный стресс (ОС) - понятие, патофизиологические и

[физиологические аспекты 18](#bookmark9)

[І.З.Цитотоксические эффекты активных форм кислорода 23](#bookmark10)

[1 АФизиологические эффекты активных форм кислорода 31](#bookmark12)

* 1. [Антиоксидантная система организма 32](#bookmark14)
     1. .Факторы неферментной антиоксидантной защиты 34

1. [Ферментное звено антиоксидантной системы 40](#bookmark15)
   1. Показатели прооксидантного звена при различных

патологических состояниях 55

* 1. [Интегральные методы диагностики окислительного стресса 60](#bookmark17)
  2. Антиоксидантные средства коррекции окислительного

стресса — литературные данные. Современные подходы к изучению

антиоксидантной активности фармпрепаратов и биодобавок 63

[**Глава 2. Материалы и методы исследования 77**](#bookmark21)

1. [Клиническая характеристика больных 77](#bookmark22)
2. [Методы исследования 81](#bookmark23)
3. Методика количественной оценки содержания эритроцитов

в исследуемом образце крови 82

1. Методика определения активности каталазы эритроцитов 82
2. Методика определения активности суперокисддисмутазы эритроцитов 83
3. Методика определения активности глкжозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов 83
4. Методика определения активности ФАД-дегидрогеназной активности эритроцитов 83
5. Методика определения количества SH-групп эритроцитов 84
6. Методика количественного определения продуктов

окислительной модификации биомолекул эритроцитов 84

1. Определение базального количества продуктов

окислительной модификации биомолекул эритроцитов 85

1. Определение индуцированного количества продуктов окислительной модификации биомолекул эритроцитов ; 85
2. Методика количественного определения продуктов

окислительной модификации в плазме 86

1. Методика определения общего количества продуктов окислительной модификации в эритроцитах и в плазме крови 87
2. Методика оценки уровня эндогенной интоксикации по

изменению сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) 87

1. Методика оценки уровня эндогенной интоксикации по ' количеству молекул средней и низкой массы (МСиНМ)

в эритроцитах и плазме крови 87

1. Расчет коэффициента окислительной модификации

биомолекул эритроцитов 88

1. [Интегральный показатель уровня эндогенной интоксикации 89](#bookmark24)
2. Методика оценки интенсивности свободнорадикальных процессов в плазме с помощью индуцированной люминол- зависимой хемилюминесценции 90
3. Определение антиоксидантной активности (АОА) фармпрепаратов и биологически активных добавок (БАД) в авторских тест-системах 91
4. Методика определения АОА фармпрепаратов и

БАД in vitro с помощью однократной индукции

перекисного окисления 91

1. Методика определения АОА фармпрепаратов и БАД in vitro с помощью пролонгированной индукции

перекисного окисления 92

1. Методика определения АОА фармпрепаратов и БАД

in vitro в тест-системах с плазмой при помощи индуцированной

люминол-зависимой хемилюмииесценции 93

1. [Статистическая обработка полученных результатов 94](#bookmark25)

**Глава 3. Показатели эндогенной интоксикации у реанимационных больных (1-я группа) при критических состояниях и у терапевтических больных (2-я группа) с хроническими заболеваниями 95**

* 1. [Изменение сорбционной способности эритроцитов у обследуемых больных 1-й и 2-й группы 95](#bookmark26)
  2. Изменения количества молекул средней и низкой массы

эритроцитов у обследуемых больных 1-й и 2-й группы 103

* 1. Изменения количества молекул средней и низкой массы

в плазме крови у обследуемых больных 1-й и 2-й группы 107

**Глава 4. Изменения прооксидантного уровня**

**крови у различных категорий реанимационных и терапевтических больных при эндотоксинемии 114**

1. .Интенсивность люминол-зависимой хемилюмииесценции

плазмы крови у обследуемых больных 1-й и 2-й группы 114

1. Изменение уровня ТБК-активных продуктов крови у

обследуемых больных 1-й и 2-й группы 118

**Глава 5. Изменение показателей системы антиоксидантной защиты эритроцитов в условиях эндотоксинемии у реанимационных и терапевтических больных 136**

1. Количественная оценка эритроцитов у обследуемых

[больных 1-й и 2-й группы 139](#bookmark33)

1. Изменение активности супероксиддисмутазы у обследуемых

[больных 1-й и 2-й группы 143](#bookmark35)

1. Изменение активности каталазы у обследуемых больных
2. й и 2-й группы 152
3. Изменение ФАД-дегидрогеназной активности эритроцитов

у обследуемых больных 1-й и 2-й группы 166

1. [Изменение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у обследуемых больных 1-й и 2-й группы 173](#bookmark36)
2. Уровень общих SH-групп эритроцитов и динамика их

изменений у обследуемых больных 1-й и 2-й группы 182

**Глава 6. *Интегральная оценка эндогенной интоксикации и окислительного стресса у реанимационных больных при критических состояниях и терапевтических больных с хроническими заболеваниями* 192**

* 1. Интегральные показатели ЭИ - индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ) и коэффициент катаболической деструкции (ККД) у

обследуемых больных 1-й и 2-й группы 192

6.2.0ценка уровня ОС с применением интегрального показателя - коэффициента окислительной модификации биомолекул у обследуемых больных 1-й и 2-й группы 198

**Глава 7. Сравнительная характеристика показателей окислительного стресса и эндогенной интоксикации у реанимационных и терапевтических больных 207**

1. .Сравнительная характеристика показателя каталаза/супероксиддисмутаза эритроцитов в условиях эндотоксинемии у обследуемых больных
2. й и 2-й группы ; 207
3. Сравнительная характеристика показателя количества

SH-групп у обследуемых больных 1-й и 2-й группы 211

1. Сравнительная интегральная оценка уровня ЭИ и выраженности

ОС и их корреляции у обследуемых больных 1-й и 2-й группы 214

1. [Корреляционные взаимоотношения степени анемии и интегральных показателей окислительного стресса и эндогенной интоксикации у обследованных больных 1-й и 2-й группы 220](#bookmark38)

[**Глава 8. Оценка антиоксидантной активности фармпрепаратов и биологически активных добавок 227**](#bookmark40)

1. [Исследование антиоксидантной активности фармпрепаратов и биологически активных добавок в авторской тест-системе с ультрафиолетовым облучением 231](#bookmark41)
2. [Исследование антиоксидантной активности фармпрепаратов и биологически активных добавок в авторской тест-системе с \*](#bookmark42)

перекисью водорода 234

1. Исследование антиоксидантной активности фармпрепаратов

и биологически активных добавок с помощью люминол-зависимой хемилюминесценции 236

**Глава 9. Обсуждение полученных результатов 240**

[**Выводы 256**](#bookmark44)

**Литература ; 258**

**310**

**Приложения**

**Список сокращений**

АОА - антиокислительная активность АОЗ - антиоксидантная защита АОС - антиоксидантная система АРЗ - антирадикальная защита АФК - активные формы кислорода

БАД - биологически активные добавки, биологически активная добавка

БВХЛ - быстрая вспышка хемилюминесценции

Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

ГП - глутатионпероксидаза

ИФ — индекс Франка

ИЭИ - индекс эндогенной интоксикации

КАТ - катал аза

ККД - коэффициент катаболической деструкции КОМБэр - коэффициент окислительной модификации биомолекул эритроцитов МСиНМ - молекулы средней и низкой массы ОМБ - окислительная модификация биомолекул ОПН - острая почечная недостаточность ОС - окислительный стресс ПОЛ - перекисное окисление липидов ПОН - полиорганная недостаточность СД — сахарный диабет СДГ - сукцинатдегидрогеназа СОД - супероксиддисмутаза СРО - свободнорадикальное окисление СРП - свободнорадикальные процессы ССЭ - сорбционная способность эритроцитов СЭИ - синдром эндогенной интоксикации ТБК - тиобарбитуровая кислота ТБЧ - тиобарбитуровое число УФО - ультрафиолетовое облучение ХЛ — хемилюминесценция ХПН - хроническая почечная недостаточность ЭИ — эндогенная интоксикация ЭТ - эндотоксикоз

**ВВЕДЕНИЕ**

Окислительный стресс - многокомпонентный процесс, включающий совокупность структурно-функциональных модификаций биополимеров, биомембран, метаболических сдвигов на уровне клеток, тканей и организма в целом, индуцированных высоким уровнем активных форм кислорода (АФК), свободных радикалов, а также мембрано- и цитотоксических продуктов перекисного окисления биомолекул *[Владимиров Ю.А. и др., 1991; Агаджанова Л.М., 1998; Мокацян Р.Г., 1998; Дубинина Е.Е., 1998; Балаболкпн М.И., 2000; Pinkus R., Weiner L.M., Daniel V, 1995; Halliwell В., Gutteridge 1999;*

*Szweda-Lewandowska Z. et al., 2003; Bagis S. et al., 2003.].* В организме функционирует многоуровневая система специфической и неспецифической антиоксидантной защиты (АОЗ), которая обеспечивает поддержание генерируемых оксидантов на физиологическом уровне *[Зайцев В.Г., Закревский В.И., 1998; Дубинина Е.Е., 1998; Зинчук В.В., Борисюк М. В., 1999; Wendel А., 1988; Bast А., Haenen G. R. М. М., Doelman С. J. А., 1991; Finkel Т, 2003].* ОС реализуется в результате дисбаланса между активностью реакций образования АФК, свободных радикалов, ПОЛ и антирадикальных процессов, напрямую зависимых от состояния системы АОЗ. ОС характерен для большинства критических состояний и болезней человека, включая кардиоваскулярные заболевания, диабет, атеросклероз, ожоговую болезнь, нейродегенеративные ' болезни, гипоксические и токсические повреждения органов и тканей, иммунодефицит, острый респираторный дистресс синдром, острую и хроническую почечную недостаточность, гинекологические заболевания и т.д. *[Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972; Агаджанова Л.М., 1998; Мокацян Р.Г., 1998; Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., 2000; Halliwell В., Gutteridge J.M.C., 1999].* Важной составной частью развития и течения этих патологических состояний и болезней является токсемия, которая характеризует синдром эндогенной интоксикации (СЭИ). СЭИ с одной стороны формируется за счет избыточного образования токсичных продуктов перекисного окисления различных биомолекул в условиях ОС, а с другой стороны токсемия вызывает

значительный дисбаланс в системе про-/антиоксиданты и способствует манифестации признаков ОС. Таким образом, формируются порочные патологические круги, которые вызывают дестабилизацию и срыв всех защитных механизмов и систем человеческого организма при различных заболеваниях. В условиях токсемии и ОС наибольшему повреждающему действию АФК и других цито- и мембранотоксичных соединений подвержены эритроциты в силу особенностей своего метаболизма и количественного представительства в крови.

Разработка методов диагностики, изучения механизмов развития и коррекции ОС при развитии критических патологических состояний и хронических заболеваний представляется важнейшей задачей современной науки. Исследования в этом направлении способствовали широкому внедрению в клиническую практику биоантиоксидантов, т.к. коррекция с их помощью ОС повышает резистентность биомембран, клеток, тканей и организма в целом, способствует восстановлению гомеостаза и благоприятному исходу заболеваний. Вместе с тем известно, что применение биоантиоксидантов должно быть обоснованным и строго дозированным, так как в зависимости от используемой дозы они проявляют антиоксидантний или прооксидантный эффект *Щорожко А.И.. Бродский А.В., Афанасьев КБ., 1988; Дубинина Е.Е., 2001; Квинн П.Дж., 2004; Halliwell В., Gutteridge 1990; Hinds T.R.,*

*Vincenzi F.F., 1996; Buettner G.R., Jurkiewicz B.A., 2000.].* В этом аспекте поиск биомаркеров ОС, создание модельных тест-систем оценки АОА фармпрепаратов и БАД остаются существенной проблемой современной биохимии и фармации. Исследования в этом направлении пошли по пути все большего расширения фронта методических подходов, увеличения числа изучаемых патологий и выявления разнообразных параметров ОС, отражающих состояние того или иного звена системы про-/антиоксиданты при развитии патологического процесса.

В настоящее время все большее распространение получают способы интегральной оценки уровня ОС и СЭИ по как можно большему числу показателей, характеризующих эти синдромы, которые изучаются в различных биологических средах [*Чалснко В.В., Кутуиіев Ф.Х., 1990; Ковалев Г.И. и др., 1995; Голиков П.П. и др., 2000; Туманян С.В. и др., 2004; Пасечник И.Н., 2004; Harris В.Н., Gelfand J.A., 1995; Werdan К, Pilz G., 1996].* Многие из известных методов отличаются несовершенством, не могут иметь универсального назначения, так как порой включают параметры и про- и антиоксидантного звена АОС, изменения которых при критических состояниях или хронических заболеваниях носят разнонаправленный характер (отдельные ферменты АОС, низкомолекулярные антиоксиданты) и при не правильном их использовании в расчетных формулах могут исказить действительную картину ОС.

Комплексный подход к изучению на метаболическом уровне состояния отдельных компонентов крови (эритроциты, плазма крови, цельная кровь) у больных с явлениями эндотоксинемии и ОС различного генеза, основанный на выявлении и уточнении характера дисбаланса в системах образования и обезвреживания активных кислородных метаболитов, позволит ответить не только на важные вопросы патогенетической роли ОС, но и даст возможность разработать новые способы диагностики и оценки уровня и степени тяжести ОС и СЭИ.

Моделирование ОС в лабораторных условиях и определение ингибирующего действия реакций СРО различными антиоксидантными препаратами позволит разработать эффективные тест-системы для оценки их общей АОА, что позволит подбирать эффективные схемы лечения и профилактики осложнений при различных заболеваниях, связанных с развитием ОС.

Учитывая все вышеизложенное, целыо настоящего исследования явилась разработка оптимальных диагностических алгоритмов тестирования окислительного стресса и эндотоксикоза и эффективных методов изучения антиокислительной активности и емкости лекарственных средств и биологически активных добавок, позволяющих проводить мониторинг типовых патологических состояний и проводимой терапии.

**и**

Из поставленной цели вытекают следующие задачи:

1. Определить из комплекса различных показателей системы про­/антиоксиданты крови, наиболее информативные параметры оценки уровня ОС и ЭТ, наиболее объективно их характеризующие.
2. Разработать эффективные, доступные, легко воспроизводимые способы интегральной оценки выраженности ОС и ЭИ.
3. Апробировать предложенные способы оценки ОС и ЭТ в клинике при обследовании терапевтических и реанимационных больных и дать их сравнительный анализ.
4. Провести ранжирование больных с хроническими заболеваниями и критическими состояниями по уровню ЭТ и ОС на основании выделенных количественных критериев оценки степени тяжести ОС и ЭТ.
5. Разработать модельные тест-системы исследования АОА и антиоксидантной емкости фармпрепаратов и БАД in vitro.
6. Разработать методики количественной оценки АОА различных фармацевтических и парафармацевтических средств, выражаемой в условных единицах.
7. Апробировать работоспособность предложенных тест-систем в условиях ОС, моделируемого in vitro физическими и химическими индукторами СРО.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ.**

• Впервые, на различных моделях окислительного стресса, вызванного критическими состояниями различного генеза и хроническими заболеваниями, проведен сравнительный анализ состояния основных компонентов АОЗ и уровня свободнорадикальных и перекисных процессов в организме больного на различных этапах острого и хронического патологического процесса.

**.** 12

* Разработан и апробирован новый способ диагностики ОС организма человека, основанный на расчете коэффициента окислительной модификации биомолекул эритроцитов - КОМБэр (патент № 2236008,

2003).

* Предложенный и апробированный антиоксидантний коэффициент КАТ/СОД позволяет осуществлять мониторинг баланса в системе про­/антиоксиданты при развитии критических состояний и при длительном течении хронических заболеваний. Его динамическое снижение в ходе болезни свидетельствует о прогрессировании патологии.
* Модифицирован и апробирован на практике интегральный коэффициент оценки уровня эндогенной интоксикации - МЭИ, определение которого производится с учетом показателей, характеризующих ОС.
* На основании сравнительного анализа КОМБэр. и ИЭИ получены новые данные по корреляционным , взаимоотношениям между степенью токсемии и интенсивностью реакций СРО в условиях ОС и ЭТ.
* Разработан новый способ тестирования АОА лечебных и профилактических антиоксидантных средств (патент № 2182706, 2001).
* Предложен новый способ сравнительной характеристики АОА различных фармпрепаратов и БАД и выражения ее в унифицированных единицах активности (убихиноновая единица).

**На защиту выносятся следующие положения:**

1. Продукты перекислого окисления являются важными компонентами, определяющими токсичность биологических сред, и оценку уровня ЭИ необходимо проводить с учетом их количества.
2. Определять степень ОС и ранжировать больных по его уровню возможно, используя оригинальный коэффициент окислительной модификации биомолекул эритроцитов - КОМБэр. Показатель КОМБэр более 7,0 ОЕА отражает декомпенсированный ОС и характерен для больных с полиорганной дисфункцией.
3. Снижение показателя КАТ/СОД в динамике заболевания отражает прогрессирование патологии и нарастание явлений ОС.
4. Моделирование ОС in vitro в диагностических тест-системах является надежным способом тестирования антиоксидантной активности фармпрепаратов и биологически активных добавок (БАД). Тиолсодержащие лечебные и профилактические средства обладают наибольшей антиоксидантной емкостью.
5. Универсальная (убихиноновая) единица, отражающая общую АОА, является важной характеристикой для стандартизации лечебных и профилактических антиоксидантных средств.

**Научно-практическая значимость работы.**

Полученные результаты по исследованию различных параметров системы про-/антиоксиданты крови (эритроциты, плазма) у различных категорий больных с острыми и хроническими заболеваниями свидетельствуют о ключевой роли в диагностике уровня ОС определения в клетках и внеклеточной жидкости суммарного количества продуктов ОМБ липидной, белковой, углеводной и нуклеотидной природы и об избирательном применении биофизических методов тестирования ОС с использованием хемилюминесцентного анализа и определения отдельных ферментов АОС у больных с хронической почечной недостаточностью. Работа расширяет представление о патогенезе ОС, фундаментальных изменениях в клетках, протекающих при его развитии, и свидетельствует о важной роли изучения структурных и метаболических изменений в эритроцитах при диагностике «мембранно-клеточных» нарушений любого генеза. Введение интегральных коэффициентов тестирования общепатологических состояний, таких как, ОС и ЭИ, позволит: 1) оптимизировать процесс ранней диагностики ОС и ЭИ; 2) определять степени выраженности патобиохимических проявлений ОС и ЭИ в условиях любой патологии; 3) назначать своевременную эффективную антиоксидантную терапию, которая сократит время пребывания больного в стационаре, снизит частоту осложнений основного заболевания.

**Практическое использование полученных результатов.**

По материалам диссертации опубликовано 43 научные работы. Получены патенты на изобретение: 1) «Способ диагностики антиокислительной

активности лечебных и профилактических антиоксидантных средств» (патент № 2182706, 2001, Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р.); 2) «Способ диагностики окислительного стресса организма человека» (патент № 2236008, 2003, Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р.).

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах биохимии, патофизиологии, хирургических и внутренних болезней лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов Кубанской государственной медицинской академии и кафедре нутрициологии Российского университета Дружбы народов. В практическом здравоохранении - в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в эндокринологических, нефрологических и ожоговых отделениях лечебных учреждений г. Краснодара и Краснодарского края.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные многоплановые исследования состояния системы про-/антиоксиданты, включающие анализ ХЛ, ферментных и неферментных показателей системы АОЗ эритроцитов и уровня прооксидантов в эритроцитах и плазме крови различных категорий больных, позволили отобрать наиболее информативные параметры, изменения которых достоверно свидетельствуют о наличии ОС. Это уровень сульфгидрильных групп, ТБК-активных продуктов эритроцитов и степень эндотоксинемии, определяемая по ИЭИ.
2. КОМБэр. и ИЭИ являются объективными и достоверными критериями оценки уровня ОС и ЭИ, и как следствие тяжести патологического процесса, позволяющими осуществлять мониторинг проводимой терапии и характера развития заболевания.
3. При острых критических патологических состояниях и хронических заболеваниях с явлениями полиорганной дисфункции (при ожоговой болезни, декомпенсированном кетоацидозе, ОПН, ХПН) регистрируется ОС, выраженность которого на ранних этапах формирования ПОН имеет достоверную положительную корреляцию с уровнем ЭИ.
4. ОС, оцениваемый в 6-9 ОЕА, свидетельствует о сохранении определенных резервов адаптационных защитных механизмов организма человека, а ОС с уровнем в 9 и более ОЕА позволяет судить о значительном их истощении, что можно расценивать как неблагоприятный прогностический признак.
5. Определение соотношения КАТ/СОД эритроцитов является объективным и достоверным маркером дисбаланса в системе про­/антиоксиданты. Снижение этого показателя в динамике течения патологического процесса отражает дальнейшее нарушение метаболических процессов в организме больного и прогрессирование заболевания.
6. Модельные опыты in vitro с использованием физических и химических индукторов СРО в тест-системах, содержащих природные субстраты окисления, показали, что антиоксидантные медикаментозные средства и БАД являются модераторами баланса в системе про-/антиоксиданты крови.
7. Разработан новый способ оценки АОА фармпрепаратов и БАД по их способности ингибировать или прерывать индуцированные в модельных тест-системах процессы ПОЛ.
8. Наиболее высокий антиоксидантный эффект выявлен у тиолсодержащих медикаментозных средств и БАД, что подтверждено в разных тест-системах.
9. Предложена стандартная (убихиноновая) единица оценки антиоксидантной емкости лечебных и профилактических антиоксидантных средств, что важно для совершенствования технологий приготовления БАД и осуществления контроля за их производством и хранением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов М. И. Роль липидной пероксидации и некоторых антиоксидантов в патогенезе ожоговой болезни и влияние а- токоферола на ее течение // Журн. эксперим. и клинич. медицины. - 1977.-Т. 17, №5.-С. 68-78.
2. Агаджанов М.И., Барсегян Л.А., Григорян B.C., Казарян Ш.А. Сравнительное действие ряда фенольных антиоксидантов на содержание гидроперекисей в тканях белых крыс // Журн. эксперим. и клинич. медицины. - 1985. - Т.25, №6. - С. 522-525.
3. Агаджанова Л.М. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система при нормальной беременности и беременности с фактором риска //Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии : тр. науч. конф. - СПб., 1998. - Т. 2. - С. 444 - 448.
4. Албекова Н.А., Петров М.Г., Пессяников А.Е., Романчук Л.А., Фактор Э.А. «Применение антиоксидантного препарата «Триовит» в спортивной практике (на примере подготовки гребцов)» // Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии : тр. науч. конф..- СПб, 1998. - Т. 2.. - С. 452-456.
5. Альдебель М.М., Кириллова Н.В. Окислительное повреждение белков при экспериментальном гломерулонефрите // Нефрология. - 2002. - Т.6, № 2. - С.73-76.
6. Аметов А.С., Мамедова И.Н. Лечение а-липоевой кислотой (Берлитионом) периферической вегетативной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Клинич. фармакология и терапия. - 2003. - Т. 12, № 2. - С. 74-80.
7. Аминева Н.В., Сальцева М.Т., Занозина О.В., Батюкова О.Г., Боровков Н.Н. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией // Проблемы эндокринологии. -2002. - Т.48, № 4. - С.27-30.
8. Ананенко А.А., Спектор Е.Б., Политова Л.Н., Березовский М.Е. Проблемы мембранной патологии в педиатрии // Сб. науч. тр. / Под ред. Вельтищева Ю.Е., Клембовского А.И. - М., 1984. - С. 173-179.
9. Ананенко А.А., Спектор Е.Б., Политова JI.H., Березовский М.Е. Проблемы мембранной патологии в педиатрии // Сб. науч. тр. / Под ред. Вельтищева Ю.Е., Клембовского А.И. - М., 1984. - С. 162-172.
10. Андреев А.А., Картавенко В.И., Голиков П.П., Давыдов Б.В., Николаев Н.Ю. Динамика компонентов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с тяжелой сочетанной травмой // Вопр. мед. химии. - 1998. - № 5. - С. 485-493.