

О. М. Біловол, С. П. Шкляр

ТРИВАЛІСТЬ ПЕРЕБІГУ Й ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРО-, АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ПОЄДНАНИХ ХРОНІЧНИХ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ І ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНІВ

Харківський державний медичний університет

Вступ

Проблема вдосконалення профілактики, діагностики та лікування хворих із поєднаними клінічними варіантами хронічних захворювань продовжує зберігати актуальність, що пов'язано з хронічним перебігом [1], тяжкістю ускладнень [2], зниженням працездатності та якості життя і здоров'я [3]. Це додатково підкреслює медико-соціальну значущість наукових розробок із цього питання, зокрема у міждисциплінарному контексті [4]. Відомо, що клінічна маніфестація поєднаних захворювань відбувається у молодому віці, а «накопичена» їх поширеність серед молоді сягає 10–15 %, тимчасом як у структурі госпіталізованої захворюваності — до 20–25 %, що потребує вдосконалення профілактики, діагностики, диспансерного нагляду й адаптації лікувальних стандартів [5].

Сучасні погляди на етіологію та патогенез поєднаних патологій, таких як хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ХЗ ШКТ) і хронічні обструктивні захворювання легенів (ХОЗЛ), базуються на багатofакторній основі; базовими теоріями залишаються: спадкова, неврогенна, інфекційна, дисметаболична тощо. Серед причин, що сприяють розвитку і клінічній маніфестації та перебігу цих захворювань, суттєву роль відіграють генеалогічні фактори, нейрогуморальні й

імунні розлади, порушення клітинного метаболізму, які можуть стати спільною ланкою патогенезу поєднаної патології [6; 7], зокрема ХЗ ШКТ і ХОЗЛ.

Досліджуючи метаболічні механізми «ізолюваних» клінічних варіантів ХЗ ШКТ і ХОЗЛ із використанням новітніх біохімічних та імунологічних методів, доведено активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), пригнічення антиоксидантної системи (АОС) хворих, зокрема її ферментативної та неферментативної ланок: супероксиддисмутази (СОД), каталази (Кат), глутатіонпероксидази (ГПР), α -токоферолу (α -ТФА), цистеїну, глутатіону, карназину на фоні закономірних змін процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) і деяких інших порушень метаболізму при поєднаній патології [8].

Водночас відсутність даних щодо закономірностей окисної модифікації білків (ОМБ) і нуклеїнових кислот (НК) [9], а також впливу NO-залежних метаболітів не дозволяє визначитися стосовно глибини та типів метаболічних порушень у базових функціональних підсистемах окисно-відновного метаболізму (ОВП): ПОЛ/АОС, ОМБ і НК, біоенергетичного обміну (БЕО) [10] у хворих із поєднанням хронічних захворювань. З цієї ж причини профілактика, діагностика та комплексне лікування таких осіб потребує подальшого вдосконалення [11].

Метою дослідження було вивчення особливостей метаболічного забезпечення про-, антиоксидантного захисту методом вивчення процесу ВРО білків, нуклеїнових кислот, ліпідів і біоенергетики клітини та механізму гліколізу у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ і ХОЗЛ.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз механізмів реалізації оксидантного стресу виконано за допомогою комплексного клінічного обстеження хворих на ХЗ ШКТ і ХОЗЛ за спеціально розробленою програмою, що дозволило з позицій патогенетично зумовленої перебудови метаболічного забезпечення окисно-відновних процесів при порівняльному вивченні в п'яти клінічних групах визначити особливості механізмів ВРО на рівні перекисного окиснення фосfolіпідів, окисної модифікації (деструкції) білків і нуклеїнових кислот мембран клітин, а також біоенергетики клітин за показниками вмісту продуктів гліколізу і рівня аденілових нуклеотидів.

До групи контролю (n_0) увійшли 30 осіб молодого віку (середній вік — $22,5 \pm 0,7$ року), які за результатами комплексного медичного огляду та даними п'ятирічного ретроспективного дослідження й п'ятирічного проспективного спостереження не мали хронічних за-



хворювань чи функціональних порушень стану здоров'я (згідно з МКХ-10) і були включені до першої чи другої груп динамічного спостереження (D_I – D_{II}). До групи хворих із поєднаними захворюваннями внутрішніх органів і систем (n_1) зараховані 110 осіб віком ($22,9 \pm 1,3$) року, у яких верифіковано клінічні варіанти ХЗ ШКТ і ХОЗЛ. За тривалістю перебігу поєднаної патології хворих поділено на три підгрупи: до одного року (середня тривалість $(1,1 \pm 0,2)$ року; $^1n_1=41$), 1–5 років (середня тривалість $(4,6 \pm 0,5)$ року; $^2n_1=32$) та понад 5 років (середня тривалість $(9,8 \pm 1,3)$ року; $^3n_1=37$).

Комплектування клінічних груп за ознакою статі не відрізнялося. Отже, при формуванні зазначених груп виконано вимоги щодо їх репрезентативності за віко-статевою ознакою та кількісним складом і логікою клініко-статистичного аналізу клінічних і біохімічних показників щодо процесу вільнорадикального окиснення (тобто за якісними та кількісними критеріями і для усунення факторів непередбачуваного відбору).

Стан про(анти)оксидантного захисту хворих досліджено за показниками окиснення фосфоліпідів і NO-залежних метаболітів, даними стану ферментативного ланцюга АОС, спонтанної та каталізованої залізом (Fe^{++}) окисної модифікації білків і нуклеїнових кислот з урахуванням механізму гліколізу, у тому числі й окиснення у циклі Кребса, показників біоенергетики клітин (за рівнем аденілових нуклеотидів).

Стан ферментативного ланцюга АОС у хворих та осіб контрольної групи визначали за даними вмісту СОД, ГПР, Кат в еритроцитах, а α -ТФА — у сироватці крові хворих. Вміст СОД визначали неферментним методом [12], який ґрунтується на її здатності інгібувати відновлення нітросинього тетразолу (NBT) у присутності NAD-H2 та феназинметасульфату (ФМС). Активність ферменту визнача-

ли за ступенем інгібування реакції відновлення NBT у присутності NAD-H2 та ФМС. Вміст СОД перераховували в умовних одиницях на хвилину в еритроцитах крові. Вміст ГПР визначали за методом R. Olinescu [13; 14]; його принцип ґрунтується на виявленні витраченого глутатіону, сульфгідрильні групи якого у поєднанні з реактивом Елманса дають забарвлення у жовтий колір; визначається із застосуванням спектрофотометра при $\lambda=412$ нм; вміст ГПР визначали в умовних одиницях на хвилину в еритроцитах крові. Вміст Кат обчислювали спектрофотометричним методом [15] при $\lambda=410$ нм. Активність ферменту оцінювали за ступенем хімічного розпаду перекису водню калориметрично. Вміст каталази розраховували в умовних одиницях на хвилину в еритроцитах крові. Вміст ендogenous α -ТФА визначали спектрофотометрично [16] при $\lambda=540$ нм.

Вміст малонового діальдегіду (МДА) як індикатора ВРО у плазмі крові визначено за методом І. Д. Стальної і М. С. Гаришвілі [17]; принцип методу базується на здатності МДА при високій температурі реагувати з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК), утворюючи забарвлений триметильовий комплекс із максимумом поглинання при $\lambda=532$ нм. Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі "Specol-10"; перераховували в мікромолі на літр.

Вміст дієнових кон'югатів (ДК) у плазмі крові вивчали за методом [18], який полягає в екстрагуванні ДК сумішшю гептану й ізопропілового спирту і визначенні їх рівня у гептановій фазі. Вміст ДК розраховували виходячи з величини молярного коефіцієнта екстинкції для відповідної λ для дієнів поліненасичених жирних кислот і виражали у мікромольях на літр плазми. Вміст ТК у плазмі визначали аналогічно ДК, але на відміну від ДК як фонову пробу використано гептан, а рівень

ТК оцінювався при $\lambda=270$ із перерахунком у мікромолі на літр плазми.

Вміст NO-залежних метаболітів (NO_{MET}) у плазмі визначено за методикою Грісса [19] — проводиться інкубація суміші плазми та реактиву Грісса і спектрофотометрія надосадової рідини при $\lambda=540$ нм; отриманий результат перераховували у мікромолі на літр плазми крові.

Дослідження закономірностей окисної модифікації білків і нуклеїнових кислот у хворих виконано до та після лікування за показниками вмісту білкових компонентів у сироватці крові — 2,4-динітрофенілгідрозонів (ДНФГ) й альдегідних і карбонільних продуктів окисної модифікації у спонтанних та індукованих залізом реакціях [20]. При цьому для оцінки ступеня окисної деструкції визначали (залежно від довжини хвилі спектрофотометра) дрібні ($\lambda=254$ нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях (I_D), середні ($\lambda=270$ нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях (I_C), великі ($\lambda=280$ нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях (I_K) та аналогічні показники у спонтанних реакціях (C_K , C_C , C_D). Для оцінки ступеня дефрагментації окиснених білків плазми використовували надосадову рідину, в якій спектрофотометричним способом визначали пептиди при певних довжинах хвиль [21]. Індуковану ОМБ отримували за допомогою середовища Фентона з подальшою спектрофотометрією надосадової рідини [22]. Рівень вмісту окисно модифікованих НК оцінювали за їх екскреторним (у сечі) індикатором — вмістом 8-гідроксигуаніну у добовій сечі методом хроматографії на пластинках «Силуфол» [23].

Активність аеробного й анаеробного окиснення оцінювали за визначенням вмісту малату (М), пірувату (П), лактату (Л) в еритроцитах [24]. Вміст пірувату досліджено за методом Цоха — Ломпрехта, вміст малату — за методом Хохорста, спектро-



метрично ($\lambda=340$ нм). За цим же методом вивчено вміст лактату. Рівень аденілових нуклеотидів визначали хроматографічним методом у системі діоксан-ізопропанол-вода-аміак (4 : 2 : 4 : 1), а ідентифікацію аденозиндифосфорної (АДФ), аденозинмонофосфорної (АМФ) й аденозинтрифосфорної (АТФ) кислот виконано в УФ-зоні на «УФС-365» [25].

При аналізі результатів дослідження, а також для розробки алгоритмів і кількісного та якісного моделювання використовували ліцензовані програмні продукти ("STATISTICA", "EXCEL") з додатковим набором програм [26] на ПЕОМ "Pentium V", що забезпечило необхідну стандартизацію процесу клініко-статистичного аналізу отриманих первинних даних.

Результати дослідження та їх обговорення

Стан окиснення фосфоліпідів і NO-залежних метаболітів відповідно до терміну перебігу поєднаної патології (табл. 1) характеризується різноспрямованими змінами вмісту метаболітів; вірогідні зміни виявлені у вмісті трієнкетонів, особливо при давності захворювання 1–5 років, які становить $(0,332 \pm 0,006)$ мкмоль/л, тим-

часом як при більшій тривалості вміст трієнкетонів вірогідно ($P < 0,05$) зменшується до $(0,314 \pm 0,006)$ мкмоль/л.

Слід зазначити, що інші метаболіти окиснення фосфоліпідів характеризуються відносною стабільністю ($P > 0,05$). Значущі та вірогідні ($P < 0,05$) зміни зареєстровані у рівнях ГПР у хворих із тривалістю поєднаної патології понад 5 років ($(32,64 \pm 0,19)$ у. о./хв) порівняно з хворими, які мають менший термін перебігу поєднаної патології ШКТ і легенів ($(31,48 \pm 0,41)$ у. о./хв).

Спонтанну й індуковану окисну модифікацію білків і нуклеїнових кислот досліджено у взаємозв'язку з тривалістю перебігу поєднаної патології. З'ясовано, що вміст альдегідних продуктів спонтанної окисної ОМБ не залежить від тривалості процесу і коливається у межах 81,89–82,15 у. о./мг білка, а при індукованій ОМБ дорівнює 751,5–771,9 у. о./мг білка (табл. 2).

Вміст карбонільних продуктів спонтанної ОМБ також не залежить від тривалості процесу та коливається у межах 100,0–109,0 у. о./мг білка, тимчасом як їх вміст при індукованій ОМБ вірогідно ($P < 0,05$) менший у хворих із тривалістю захворювання понад 5 років — $(685,20 \pm 8,74)$ у. о./мг білка, — ніж на

ранніх етапах формування поєднаної патології — $(711,10 \pm 9,55)$ у. о./мг білка.

Аналіз спонтанної та індукованої (Fe^{++}) окисної деструкції білка не виявив залежності між давністю поєднаної патології та ступенем окисної деструкції: вміст фрагментарних білкових комплексів великих, середніх і малих розмірів у спонтанних реакціях вірогідно не відрізняється. Вміст окисно модифікованих нуклеїнових кислот у середньому становить $0,539–0,548$ нмоль/л і не залежить від тривалості перебігу поєднаної патології, що може бути ознакою їх первинного окиснення, яке відбувається до початку окисної модифікації білків.

Аналіз біоенергетики, виконаний за показниками вмісту аденілових нуклеотидів у еритроцитах периферичної венозної крові хворих із різною давністю перебігу поєднаної патології (табл. 3), виявив деякі закономірності.

Зокрема, вірогідним ($P < 0,05$) є зростання вмісту АДФ упродовж перших 5 років перебігу поєднаних захворювань із $(0,335 \pm 0,004)$ мкмоль/г (Hb) до $(0,347 \pm 0,004)$ мкмоль/г, яке реєструється на фоні стабільних показників вмісту інших аденілових нуклеотидів (АТФ і АМФ), що

Таблиця 1

Тривалість поєднаної патології та показники стану про- й антиоксидантного захисту хворих: перекисне окиснення ліпідів

Індикатори стану про- й антиоксидантного захисту	Тривалість поєднаної патології		
	< 1 року (1,1±0,2), ¹ n ₁ =41	1–5 років (4,6±0,5), ² n ₁ =32	> 5 років (9,8±1,3), ³ n ₁ =37
Показники стану ферментативного ланцюга АОЗ			
активність СОД, у. о./хв	158,0±2,1	160,3±1,5	158,2±0,9
активність Кат, у. о./хв	6,224±0,048	6,131±0,089	6,146±0,041
активність ГПР, у. о./хв	32,53±0,21**	31,48±0,41*,**	32,64±0,19*
вміст α -ТФА, мкмоль/л	1,057±0,012	1,061±0,012	1,064±0,011
Показники окиснення фосфоліпідів та NO-залежних метаболітів			
вміст дієнових кон'югатів, мкмоль/л	0,520±0,012	0,524±0,012	0,504±0,011
вміст малонового діальдегіду, мкмоль/л	0,815±0,005	0,815±0,004	0,815±0,003
вміст трієнкетонів, мкмоль/л	0,319±0,007	0,332±0,006*,**	0,314±0,006*
вміст нітританіону, мкмоль/л	32,04±0,57	31,63±0,40	31,17±0,23

Примітка. У табл. 1–3: * — відмінність між показниками порівняно з попередньою групою ($P < 0,05$); ** — відмінність між показниками порівняно з наступними групами ($P < 0,05$).



Таблиця 2

Тривалість перебігу поєднаної патології та показники стану про- й антиоксидантного захисту хворих: окисна модифікація нуклеїнових кислот і білків

Індикатори окисної модифікації білків	Тривалість перебігу		
	< 1 року (1,1±0,2), ¹ n ₁ =41	1–5 років (4,6±0,5), ² n ₁ =32	> 5 років (9,8±1,3), ³ n ₁ =37
Спонтанна ОМБ			
Продукти ОМБ			
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 270 нм (А)	81,89± ±0,48	82,37± ±0,82	82,15± ±0,54
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 363 нм (К)	100,00± ±0,75	100,90± ±1,12	100,00± ±1,14
Індикатори ступеня ОДБ			
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 254 нм	1,863± ±0,017	1,897± ±0,016	1,851± ±0,022
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 270 нм	0,225± ±0,004**	0,245± ±0,009*	0,250± ±0,007
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 280 нм	0,110± ±0,002	0,111± ±0,003	0,110± ±0,003
Індукована залізом ОМБ			
Продукти ОМБ			
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 270 нм (А)	771,90± ±9,59	767,90± ±8,86	751,50± ±6,24
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 363 нм (К)	711,10± ±9,55**	702,00± ±8,48	685,20± ±8,74*
Індикатори ступеня ОДБ			
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 254 нм	2,182± ±0,016	2,223± ±0,021	2,206± ±0,015
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 270 нм	0,392± ±0,006	0,401± ±0,005	0,396± ±0,006
2,4-динітрофенілгідрозони, довжина хвилі 280 нм	0,315± ±0,004	0,320± ±0,008	0,313± ±0,005
Окисно модифіковані нуклеїнові кислоти:			
8-гідроксиуанін, нмоль/л	0,539± ±0,008	0,540± ±0,010	0,548± ±0,009

може свідчити про компенсаторний характер перебудови біоенергетичних процесів на ранніх етапах процесу формування поєднаної патології.

Водночас вірогідні ($P < 0,05$) біоенергетичні зміни, як показав аналіз, відбуваються на фоні формування порушень анаеробного гліколізу (лактат: до 5 років — $(5,390 \pm 0,007)$ мкмоль/г (Hb), понад 5 років — $(5,424 \pm 0,009)$ мкмоль/г (Hb)) і вірогідного ($P < 0,05$) зменшення активності окиснення у циклі Кребса, наприклад малату, — з $(0,230 \pm 0,003)$ мкмоль/г (Hb) до $(0,222 \pm 0,002)$ мкмоль/г (Hb).

Індикаторами оцінки впливу патогенетичних механізмів поєднаних захворювань на стан біоенергетичного обміну клітин є компенсаторне підвищення вмісту АДФ і стабільне зниження вмісту малату впродовж формування та розвитку поєднаної патології в осіб молодого віку.

Висновки

1. Аналіз залежностей між показниками тривалості захворювання та метаболічними показниками, які характеризують рівень ПОЛ, виявив відносно зменшення трієнкетонів і підвищення активності ГПР, що пояснюється формуванням компенсаторної реакції АОС при тривалості захворювання понад 5 років. Кореляційний аналіз не показав значущого взаємозв'язку ($r_{xy} < 0,3$) між давністю поєднаної патології та рів-

Таблиця 3

Тривалість поєднаної патології та показники стану про- й антиоксидантного захисту хворих: стан біоенергетичних процесів

Індикатори стану біоенергетичного обміну клітин у хворих із поєднаною патологією	Тривалість поєднаної патології		
	< 1 року (1,1±0,2), ¹ n ₁ =41	1–5 років (4,6±0,5), ² n ₁ =32	> 5 років (9,8±1,3), ³ n ₁ =37
Окисний анаеробний гліколіз			
лактат, мкмоль/г (Hb)	5,390±0,007**	5,424±0,009*	5,410±0,009
піруват, мкмоль/г (Hb)	0,121±0,001	0,123±0,002	0,120±0,001
Активність окиснення у циклі Кребса			
малат, мкмоль/г (Hb)	0,230±0,003**	0,224±0,002	0,222±0,002*
Показники біоенергетики (за рівнем аденілових нуклеотидів)			
АТФ, мкмоль/г (Hb)	1,197±0,002	1,200±0,001	1,198±0,002
АДФ, мкмоль/г (Hb)	0,335±0,004**	0,347±0,004*	0,337±0,004
АМФ, мкмоль/г (Hb)	0,209±0,002	0,207±0,002	0,208±0,002



нями нагромадження окисних фосфоліпідів і NO-залежних метаболітів, а також показниками ферментативного ланцюга антиоксидантного захисту.

2. При тривалому (понад 5 років) перебігу поєднаних хронічних захворювань ШКТ та ОЗЛ у осіб молодого віку нагромадження продуктів ОМБ відбувається, переважно, за рахунок альдегідних продуктів й окисної деструкції білка.

3. Рівень ОМБ в індукованих реакціях вірогідно ($P < 0,05$) залежить від тривалості процесу, зокрема вміст фрагментарних білкових комплексів середнього розміру (до 1 року — $(0,225 \pm 0,004)$ у. о.; 1–5 років — $(0,245 \pm 0,009)$ у. о.; понад 5 років — $(0,250 \pm 0,007)$ у. о.), що можна розглядати як один із значущих патобіохімічних індикаторів оцінки перебігу хронічного процесу та формування метаболічних розладів унаслідок нагромадження продуктів ОМБ (оскільки зростають резерви їх окисної модифікації).

4. Упродовж розвитку та перебігу поєднаних захворювань у осіб молодого віку виявлені вірогідні зміни стану біоенергетики, аеробного гліколізу й активності окиснення у циклі Кребса, які в узагальненому вигляді можна охарактеризувати як зниження енергетичного потенціалу з ушкодженням окремих (зростання АДФ) ланок енергетичного метаболізму клітин і гальмування аеробних механізмів окиснення.

Подальші дослідження спільних ланок патогенезу поєднаних захворювань у осіб молодого віку мають бути спрямовані на вивчення віко-статевих закономірностей формування патології та взаємозв'язку тяжкості її перебігу зі станом процесів вільнорадикального окиснення, що дозволить обґрунтувати засоби ранньої діагностики та профілактики властивих для цієї категорії хворих порушень метаболізму.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Потапова Т. М.* Функціональний стан шлунка у хворих на гастроезофагальну рефлексну хворобу в поєднанні з хронічними обструктивними

захворюваннями легенів // *Актуальні питання медичної науки та практики.* — Запоріжжя. — 2007. — Т. 1, вип. 71. — С. 128-136.

2. *Патент 52370 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00.* Спосіб оцінки тяжкості порушень моторно-евакуаційної функції шлунково-кишкового тракту / Шкляр С. П., Опарін А. Г., Просолєнко К. О., Шутова О. В. (UA). — № 2002043076; Заявл. 16.04.2002; Опубл. 16.12.2002, Бюл. № 12.

3. *Патент 34851 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00.* Спосіб визначення рівня якості здоров'я дітей та підлітків / Шкляр С. П., Огнєв В. А. (UA) — № 99074001; Заявл. 18.12.1999; Опубл. 15.02.2001, Бюл. № 2.

4. *Бєленічев І. Ф., Левицький Є. Л., Коваленко С. І.* Продукти вільнорадикального переокислення та методи їх ідентифікації // *Совр. пробл. токсикології.* — 2002. — № 4. — С. 9-18.

5. *Толстикова Т. М.* Особливості функціональних і метаболічних порушень у хворих на пептичну виразку, поєднану з хронічним холециститом, та їх корекція: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02. — ХДМУ, 2007. — 18 с.

6. *Проценко Т. В., Куценко І. В., Самоїтої О. Н.* Особенности микроэлементов у рабочих промышленных предприятий, болеющих хроническими дерматозами // *Дерматол. та венерология.* — 2003. — № 3 (21). — С. 16-19.

7. *Dormandi T. I., Wickens D.* The experimental and clinical pathology of diene conjugation // *Chem. Phys. Lipids.* — 1987. — Vol. 45. — P. 353-364.

8. *Борисенко Т. В.* Механізми ураження захисного слизового бар'єра при дуоденальній виразці, сполученій з пролапсом мітрального клапана у студентів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02. — ХДМУ, 2007. — 18 с.

9. *Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е.* Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. — СПб., 2000. — С. 44-49.

10. *Біловол А. М., Шкляр С. П., Черкашина Л. В.* Контактно-захисні системи при системних дерматозах. — Харків: ХДМУ, 2007. — 187 с.

11. *Визир А. Д., Визир В. А., Дунаєв В. В.* Тиотриазолин — создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине // *Актуальні питання медичної науки та практики:* 36. наук. статей. — ХДМУ, 2002. — С. 3-16.

12. *Гуревич В. С., Контюридінова К. Н., Шапилина С. В.* Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы // *Лаб. дело.* — 1990. — № 4. — С. 44-47.

13. *Лемешко В. В., Никитченко Ю. В., Евич І. В.* Глутатионпероксидаза

и глутатионтрансфераза // *Укр. біохім. журнал.* — 1987. — № 8. — С. 57-59.

14. *Гаврилов Б. В., Мишкорудная М. И.* СФ-метрическое определение содержания ГПР в плазме крови // *Лаб. дело.* — 1983. — № 3. — С. 33-36.

15. *Dillard C. J., Tappel A. L.* Lipid peroxidation products in biological tissues // *J. Free Radic. Biol. Med.* — 1989. — Vol. 7. — P. 193-196.

16. *Щербань Н. Г., Горбач Т. И., Гусева Н. Р.* Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов: Метод. рекомендации для докторантов, аспирантов, магистрантов, исполнителей НИР. — Харьков: ХДМУ, 2004. — 36 с.

17. *Гаврилов Б. В., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М.* Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК // *Вопросы мед. химии.* — 1987. — Т. 33, № 1. — С. 118-123.

18. *Косухин А. Б., Ахметова Б. С.* Экстракция липидов смесью гептан — изопропанол для определения ДК // *Лаб. дело.* — 1987. — № 5. — С. 335-337.

19. *Hevel S. M., White K. A.* Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266, N 11. — P. 789-791.

20. *Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Методы ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. С. Поротов //* *Вопр. мед. химии.* — 1995. — Т. 42, № 1. — С. 24-26.

21. *Абакумова Ю. В.* Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение // *Врачевание и его методология.* — Саратов, 1996. — С. 33.

22. *Гунський Ю. І., Дунаєв В. В.* Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініційованні вільнорадикальних процесів у дослідях *in vitro*: Метод. рекомендації. — К.: ДФЦ, 2002. — 26 с.

23. *Sarsunova M., Schwarz V., Michalec C.* Chromatografia na tenrych vrstvach vo farmacia a v klinickej biochemii. — Praha: Osveta, 1980. — 621 p.

24. *Методы биохимических исследований /* Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: ЛГУ, 1982. — 278 с.

25. *Лабораторные исследования в клинике: Справочник /* Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

26. *Рєброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA). — М.: МедиаСфера, 2003. — 312 с.

