



УДК 616-053:31+616-2-022 · 7-[547-789-8]

Л.Ф. Долотова, В.В. Эстрин

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕЛЕНАЗЫ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43/38/2. E-mail: Dolotoval@rambler.ru

Цель: улучшение результатов лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС), находящихся в критических состояниях, путем использования селена.

Материалы и методы: проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных с РДС и ПП ЦНС, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Обследовано 76 новорожденных детей находящихся в критическом состоянии и 30 здоровых новорожденных, составивших группу сравнения. Проведен сравнительный анализ интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты (АОС), в трех группах.

Результаты: в процессе испытания выявлено и статистически достоверно доказано, что в группе детей получавших селеназу (в дозе 10 мкг/кг/сут, внутривенно медленно, в течение 10 дней), уровень глутатионпероксидазы (GSH-Px-3) сыворотки крови увеличился в 1,3 раза (с момента поступления).

Выводы: увеличение GSH-Px-3 способствовало усилению АОС, что обеспечило в последующем, более быстрому переходу на самостоятельное дыхание (прекращению ИВЛ) и тем самым, сократило длительность пребывания в стационаре.

Ключевые слова: селен, оксидативный стресс, респираторный дистресс-синдром новорожденных.

L.F. Dolotova, V.V. Estrin

CLINICAL AND DIAGNOSTIC CRITERIA FOR OXIDATIVE STRESS OF NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND ANTIOXIDANT THERAPY WITH SELENASE®

Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43/38/2 Mechnikova st., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Dolotoval@rambler.ru

Purpose: improvement of the results of treatment of the newborns with the respiratory distress syndrome (RDS) and perinatal defeat of TsNS (TsNS software), being in critical conditions, by using selenium.

Materials and methods: a randomized controlled blind clinical test of application selenase at newborns with RDS and perinatal defeat of the CNS, being on the artificial ventilation of lungs (AVL) is carried out. 76 infants being in the critical condition and 30 healthy infants, who have made group of comparison, were surveyed. During the research a comparative analysis of the intensity of processes of the lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system of protection (AOS) in 3 groups.

Results: during the test it was revealed and statistically proved that the group of children receiving selenaz(at a dose of 10 mkg / kg / day slowly intravenously within 10 days), the level of glutathione peroxidase (GSH-Px-3) serum has increased by 1.13 time (from the moment of receipt).

Summary: the increase of GSH-Px-3 promoted AOS strengthening that provided in the subsequent more rapid transition to independent breathing (IVL termination), and thus, reduce the duration of hospital stay.

Key words: selenium, oxidative stress, respiratory distress syndrome of newborns.



Введение

Дети с респираторным дистресс-синдромом (РДС) составляют самую большую группу поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Экспериментальными исследованиями показано, что одним из основных патогенетических факторов развития РДС является усиленное образование активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) и связанное с этим перекисное окисление липидов [1, 2, 3].

В свою очередь, тяжесть течения и прогноз развития данной патологии тесно связаны с функциональным состоянием оксидантной и антиоксидантной систем [3].

Обнаружено, что у здоровых новорожденных повышены как чувствительность тканей к перекисному повреждению, так и риск оксидативного стресса из-за нарушения динамического равновесия между анти- и прооксидантами. Преобладание прооксидантов над антиоксидантами объясняет развитие так называемой “болезни свободных радикалов новорожденного” [4, 5]. Это состояние дисбаланса у новорожденных особенно важно не только из-за низкой резистентности, но из-за большого высвобождения активных форм кислорода и большего повреждения органов и тканей [3, 4].

Следует отметить, что при РДС оксидативный стресс может усиливаться проведением оксигенотерапии [3, 5]. Основным фактором такого повреждения клеток оказался кислород – тот самый кислород, который используется клетками для дыхания.

В частности, у детей находящихся на ИВЛ, кислород, поступающий в составе кислородо-воздушной смеси через респиратор, способен принимать электрон на свою внешнюю орбиталь, при этом образуются свободные радикалы и запускается механизм окислительного стресса [5]. Перекисные радикалы вступают во взаимодействие с молекулами жирных кислот, образуя высокотоксичные гидроперекиси и новый свободный радикал. Этот процесс, протекая лавинообразно, может привести к быстрому разрушению клеточных структур [3]. Поэтому эффективность этого широко используемого в клинической практике воздействия (искусственной вентиляции легких) может быть повышена при его сочетании с коррекцией системы антиоксидантной защиты организма новорожденных.

Ретроспективный анализ литературных данных установил, что процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) протекают с высокой скоростью в организме новорожденных на фоне пониженного антиоксидантного статуса [4, 6].

У новорожденных с РДС установлено развитие выраженного оксидативного стресса сразу после рождения [4], при этом оксидантный статус и ферментативная антиоксидантная система защиты изучены мало.

Выявлено, что у новорожденных имеет место относительная недостаточность антиоксидантной защиты [4, 6, 7], в частности, меньше активность глутатионпероксидазы (GSH-Px), а также низкий уровень витамина Е и таких микроэlements, как селен (Se), медь (Cu), цинк (Zn) [8].

В последние годы пристальное внимание уделяется клиническим исследованиям в этом направлении, а также изучению исключительной роли эссенциального микроэлемента селена на организм в целом [6, 8, 9, 10]. Именно от уровня этого микроэлемента зависит, насколько анти-

оксидантная защитная система будет противостоять процессам липопероксидации в организме новорожденного ребенка.

Селен – элемент, являющийся кофактором в нескольких ферментах человеческого организма. Он проявляет свои клинические и биохимические эффекты опосредованно — через систему глутатионпероксидазных ферментов (классическая (*classical*) GPX1, гастроинтестинальная (*gastrointestinal*) GPX2, внеклеточная (*plasma*) GPX3, фосфолипидгидропероксидная (*phospholipid hydroperoxide*) GPX4), которые представляют основную группу функционально важных селенопротеинов.

Согласно экспериментальным и клиническим данным селеносодержащая глутатионпероксидаза является важным веществом для поддержания системы защиты от окислительного стресса, основная функция которой – разрушение перекиси водорода до молекул воды. Именно этот фермент является первой линией защиты от ПОЛ [6, 8, 9, 10].

Многочисленные клинические исследования показали, что пентагидрат селенита натрия – препарат «СЕЛЕНАЗА®» – может компенсировать дефицит селена и тем самым усилить активность антиоксидантной защитной системы организма за счет активации фермента глутатионпероксидазы, в состав которого входит атом селена и недостаток которого может привести к снижению активности данного показателя.

Кроме того, несмотря на огромное количество предлагаемых методов лечения РДС, летальность и число осложнений при этой патологии остается на высоком уровне и по данным различных авторов составляет от 5 до 40%.

Также необходимо отметить, что анализ литературных данных о применении селеносодержащих препаратов в неонатологии, в частности у детей с РДС и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ, не дал четкого представления об изученности данной проблемы, это обстоятельство и послужило основанием для проведения научных исследований по этой теме.

Цель исследования – улучшение результатов лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ, путем использования селена на основании разработки патогенетически обоснованных диагностических критериев тяжести оксидативного стресса.

Материалы и методы

На базе реанимационного отделения ФГБУ Ростовского НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России было проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных, находящихся в критических ситуациях.

Данное исследование было согласовано и одобрено локальным независимым этическим комитетом (ЛНЭК) (согласно выписке из протокола № 18/2, от 26.11.2008) и проводилось с учетом предварительно полученного информированного согласия родителей ребенка.

Было обследовано 76 новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ, а также 30 здоровых новорожденных, родившихся в физиологическом отделении родильного дома ФГБУ «РНИИАП», составивших группу контроля (сравнения).



Контрольная группа (n=30) набиралась (с учетом одобрения ЛНЭК и предварительно полученного информированного согласия родителей) из здоровых новорожденных, родившихся в сроке гестации 39 ± 1 недель, массой тела не менее 2500 г, с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов, выписанных на участок на 4-7 сутки в удовлетворительном состоянии.

Согласно дизайну исследования, все 76 новорожденных детей имели респираторную патологию, требующую проведения ИВЛ и перинатальное поражение ЦНС; находились в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, о чем мы судили по оценке шкалы Апгар (так, на 1 минуте среднее значение составило $3,1 \pm 1,2$ балла, на 5-й минуте - $5,2 \pm 1,1$ балла); срок гестации соответствовал 38 - 40 неделям; масса тела при рождении составила 3500 ± 250 г (и не менее 2500 г); поступили в отделение реанимации на ИВЛ не позднее 28-х суток. Пациенты не включались в исследование, если имели генетическую патологию, множественные врожденные пороки развития или им применялись, до поступления в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО), любые селенсодержащие препараты.

С момента поступления в отделение реанимации, все испытуемые были разделены на две группы. Рандомизация осуществлялась методом компьютерной программы генератора случайных чисел.

В I группу (n=36) вошли новорожденные, получавшие селеназу (Selenase *, Biosyn). Селеназа вводилась из расчета 10 мкг/кг/сут – 1 раз/день внутривенно струйно медленно, в течение 10 дней.

Пациенты II группы (n=40) селеназу не получали. Параллельно, как было указано выше, набрана группа III контроля из здоровых новорожденных (n=30) для сравнения и суждения о течении процессов ПОЛ-АОС в норме и патологии.

Испытуемые I и II групп получали стандартную интенсивную терапию, соответствующую тяжести состояния и заболевания, принятую в реанимационном отделении. Здоровые дети из группы контроля III не получали терапию.

В нашей работе был проведен сравнительный анализ некоторых показателей, ответственных за антиоксидантную защиту и перекисное окисление липидов, у пациентов обеих групп, находящихся в критических состояниях.

Так, об антиоксидантной защите мы судили по уровню глутатионпероксидазы (GSH-Px-3) и медицинк – зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn – SOD) сыворотки крови. А о процессах перекисного окисления липидов – по суммарному уровню продуктов глубокого окисления белков (AOPP) и общего количества пероксидов (OxyStat) в сыворотке крови. Все ферменты определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием соответствующих тест-систем (определение суммарного количества пероксидов – Oxystat-тестом BIOMEDICA GRUPPE (Германия); AOPP – определяли тест-системой фирмы Immundiagnostik (США); определение GSH-Px-3 – ABFRONTIER (Корея); Cu/Zn – SOD определяли тест-системой Bender MedSystems (США)).

Исследование указанных выше маркеров проводили в следующие сроки: 1) при поступлении в АРО; 2) на 4-5 сутки; 3) на 10 сутки, либо в исходе заболевания.

Анализ и обработку статистических данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Megastat» и Statistica-6.

Результаты и обсуждение

Многочисленные работы по изучению действия селена на организм в целом и отдельные органы и системы свидетельствуют о том, что этот эссенциальный микроэлемент, входящий в состав фермента глутатионпероксидазы, является составной частью антиоксидантной защитной системы клеток.

В связи с чем, при введении в организм новорожденного селеназы, мы ожидаем эффект повышения концентрации селена, либо увеличение активности селензависимых ферментов, которые, в свою очередь, могут снижать, либо сдерживать степень перекисного окисления липидов и повреждения мембран.

Следует напомнить, что референсные диапазоны сыровоточной (плазменной) глутатионпероксидазы (GSH-Px-3) колеблются в пределах $3,5 \pm 0,3$ мкмоль/л ($p < 0,001$) [11]. Что касается нашего исследования, то для того, чтобы выяснить истинный уровень сыровоточной GSH-Px-3, а также других маркеров системы ПОЛ – АОС, нами была обследована группа здоровых новорожденных детей (забор крови производился в родильном зале из вены пуповины сразу после рождения ребенка в объеме 4 мл в строго асептических условиях). Полученные результаты, действительно, подтвердили факт пониженной активности глутатионпероксидазы. Так, уровень GSH-Px-3 в группе здоровых новорожденных составил по медиане: Me = 2, 41 мкмоль/л ($Kv_{75\%} = 4,4$, $Kv_{25\%} = 2,02$), а у детей испытуемых групп – 2,39 мкмоль/л ($Kv_{75\%} = 3,5$, $Kv_{25\%} = 1,3$).

В таблице 1 приведены изучаемые показатели, отвечающие за процессы ПОЛ-АОС, у здоровых новорожденных и у пациентов обследуемых групп.

Таблица 1.

Маркеры ПОЛ-АОС у здоровых новорожденных и у детей исследуемых групп

Кол-во	АОС		ПОЛ	
	GSH-Px-3 мкмоль/л	Cu/Zn-SOD нг/мл	AOPP мкмоль/л	Oxy-Stat мкмоль/л
Здоровые (n=30) Me	2,41	524	813,7	23,45
Kv _{75%}	4,4	855	1366,4	38,91
Kv _{25%}	2,02	322	516,36	11,5
Дети с РДС (n=76) Me	2,39	400	786,24	13,32
Kv _{75%}	3,5	654	1152	25,9
Kv _{25%}	1,3	253	460	6,4

Из данных таблицы 1 следует, что уровень Cu/Zn – SOD сыворотки крови как здоровых, так детей с РДС, в 3,3 и 2,5 раза, соответственно, превышал верхнюю границу нормы, которая составляет 160 нг/мл [12]. Уровень AOPP в 13 и 12,5 (!) раз превысили средние нормативные показатели у взрослых (у здоровых новорожденных – 813,7 мкмоль/л, а у детей с РДС – 786,24 мкмоль/л). Напомним, что норма AOPP в сыворотке крови взрослых, составляет $62,9 \pm 7,1$ мкмоль/л, $p < 0,05$ [13]. Что касается OxyStat, то уровень этого показателя оказался на порядок ниже (в 2,7



и 4,8 раза), чем нижняя граница нормы у взрослых, составляющая 68,2 мкмоль/л [14], и составил 23,45 и 13,32 мкмоль/л, у здоровых и больных, соответственно. Исходя из вышеизложенного, очевидно, что у детей более уязвимым местом для свободно-радикальной атаки являются непосредственно белки, вследствие этого и происходит преобладание в организме новорожденного процессов катаболизма над анаболизмом. Низкий уровень OxyStat свидетельствует об активации антиоксидантной системы,

при которой происходит выход тканевых антиоксидантов в кровоток и при этом регистрируется максимальная концентрация Cu/Zn-SOD сыворотки крови, о которой мы упоминали выше, что обеспечивает, на какое-то время, сдерживание процессов окислительного стресса.

Ниже приведены данные об интенсивности свободнорадикальных процессов и АОС у детей I и II групп на фоне стандартной интенсивной терапии принятой в отделении и с использованием селеназы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ПОЛ-АОС у детей I и II групп

маркеры	Динамика показателей			Ошибка первого рода	
	1 сут	4-5 сут	10 сут	(1-5) сут	(1-10) сут
GSH-Px-3 (I) гр	2,39	3,025	3,13	$p = 0,032140$	$p = 0,032131$
GSH-Px-3 (II) гр	2,39	2,145	2,195	$p = 0,016894$	$p = 0,016885$
Cu/Zn-SOD (I) гр	400	234,52	257,18	$p = 0,242433$	$p = 0,242428$
Cu/Zn-SOD (II) гр	400	350	337,38	$p = 0,491543$	$p = 0,491543$
AOPP (I) гр	786,24	509	453	$p = 0,864426$	$p = 0,864425$
AOPP (II) гр	786,24	583,17	509,7	$p = 0,704652$	$p = 0,704648$
OxyStat (I) гр	13,32	24	24,6	$p = 0,823319$	$p = 0,823298$
OxyStat (II) гр	13,32	25,2	26,44	$p = 0,911660$	$p = 0,911656$

Из данных таблицы 2 совершенно очевидно, что у пациентов I группы (n=36), получавших селеназу, к 4-5 суткам происходит статистически достоверное значительное повышение (в 1,3 раза) ($p < 0,05$) активности GSH-Px-3, а к концу 10 суток активность GSH-Px-3 практически приближается к нижней границе нормы.

Во II группе (n=40), к 4-5 суткам наблюдается статистически достоверный резкий спад активности GSH-Px-3 до 2,145 мкмоль/л ($p < 0,05$), и хотя к концу 10 суток отмечается некоторое повышение активности этого фермента до 2,195 мкмоль/л ($p < 0,05$), в сравнении с показателями GSH-Px-3 при поступлении, происходит еще более значительное снижение активности последней. Скорее всего, у этих детей на фоне физиологически низкой активности GSH-Px-3, происходит быстрое истощение антиоксидантных ферментативных систем и сдвиг равновесия в сторону преобладания процессов перекисного окисления липидов.

Изучая динамику уровня Cu/Zn-SOD и AOPP в сыворотке крови, отмечено их снижение в обеих исследуемых группах, однако в I группе, это снижение происходило в 2 и 1,7 раза быстрее (соответственно), чем во II группе, но статистической достоверности этих фактов обнаружено не было.

Что касается, суммарного уровня пероксидов, то на фоне введения селеназы нами не было замечено какого-то глобального изменения со стороны OxyStat, скорее наоборот, у детей II группы суммарный уровень перекисей прогрессивно возрос почти в 2 раза (с момента поступления), а в I группе всего лишь в 1,8 раз, однако статистического подтверждения достоверности результатов получено не было.

Кроме того, в ходе исследования нами доказано, что введение селеназы достоверно снижает длительность проводимой ИВЛ и продолжительность госпитализации (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная оценка продолжительности проводимой ИВЛ и длительности госпитализации в изучаемых группах

Критерии	Группа с селеназой (n=36)	95% ДИ	Группа без селеназы (n=40)	95% ДИ	p
ИВЛ (сутки)	4,6	0,82	7,4	1,38	0,003855
Койко-дни	9,3	1,32	12,7	2,17	0,011432



Проверку статистической достоверности различий результатов длительности ИВЛ и продолжительности госпитализации в исследуемых группах осуществляли с помощью W – критерия Вилкоксона для независимых выборок.

Из данных таблицы 3 следует, что в группе детей, получавших селеназу ($n=36$), длительность пребывания на ИВЛ составила $4,6 \pm 0,82$ дня ($p < 0,05$), что в 1,6 раза меньше, чем в группе без применения селеназы, составившей $7,4 \pm 1,38$ дней ($p < 0,05$).

Продолжительность госпитализации также была статистически достоверно ниже (в 1,36 раза) в I группе, чем во II и составила соответственно $9,3 \pm 1,32$ и $12,7 \pm 2,17$ койко-дней.

Таким образом, анализ полученных результатов испытания позволил нам оценить и подтвердить эффективность и безопасность использования селеназы у новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом и перинатальным поражением ЦНС.

Выводы

1. Установлено, что у новорожденных действительно отмечается относительная недостаточность антиоксидантных ферментов, в частности глутатионпероксидазы сыворотки крови (у здоровых новорожденных уровень GSH-Px-3 составил $2,41$ мкмоль/л ($p < 0,05$), у детей с респираторной патологией и перинатальным поражением ЦНС – $2,39$ мкмоль/л ($p < 0,05$), при норме $3,2 - 3,8$ мкмоль/л).

2. Доказано, что при введении селеназы в дозе 10 мкг/кг/сут происходит статистически значимое достоверное

повышение уровня GSH-Px-3 в 1,3 раза, который составляет $3,13$ мкмоль/л ($p < 0,05$), однако эти показатели не достигают нижней границы нормы. Вследствие чего, чтобы добиться желаемого результата (достигнуть нижней границы нормы), по нашему мнению, необходимо либо увеличить дозу вводимого препарата (предположительно до 15 мкг/кг/сут), либо увеличить длительность введения селеназы до $15 - 20$ дней.

3. Установлено, что процессы перекисного окисления липидов в организме как здоровых, так и детей с РДС, протекают с высокой интенсивностью, о чем свидетельствует высочайший уровень продуктов глубокого окисления белков АОРР = $786,24$ мкмоль/л, превышающий в 12,5 раз (!) среднее значение референсного диапазона. На фоне введения селеназы происходит снижение уровня АОРР (в 1,7 раз) быстрее, чем без нее, однако статистической достоверности этого факта получено не было.

Выявлено, что уровень Cu/Zn-SOD сыворотки крови, как у здоровых, так и у детей с РДС, в 3,3 и 2,5 раза превышает верхнюю границу нормы и составляет 524 и 400 нг/мл соответственно. По нашему мнению, это происходит компенсаторно, и до какого-то момента обеспечивает сдерживание процессов окислительного стресса. При введении селеназы уровень Cu/Zn-SOD снижается в 1,5 раза быстрее, хотя статистической достоверности этого факта получено не было.

Доказано, что на фоне введения селеназы статистически достоверно снижается длительность проводимой ИВЛ в 1,6 раз ($p < 0,05$), а также длительность госпитализации в 1,36 ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н. и др. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях. // Вестн. Интенсив. Тер. – 2002. № 4. – С. 4-7.
2. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло // Соросовский Образовательный Журнал. – 1996. - № 3. - С. 2-10.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых системах / Ю.А. Владимиров, О.А. Азизова, А.И. Деев с соавт. // Итоги науки и техники. – 2000. - Т. 29. - С. 151-167.
4. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т. II. – 3-е изд., исправл. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 640 с.
5. Chugh SN, Jain S, Agrawal N, Sharma A. Evaluation of oxidative stress before and after haemodialysis in chronic renal failure. J Assoc Physicians India. 2000; 48(10):981-4.
6. Daniels L., Gibson R., Simmer K. Selenium status of preterm infants: the effect of postnatal age and method of feeding. Acta Paediatr. 1997. 86:281-288.
7. Дубина Е.Е. Некоторые особенности функционирования ферментной антиоксидантной защиты плазмы крови человека / Е.Е. Дубина // Биохимия. – 2005. - № 2. - С. 3-18.
8. Гмошинский И.В., Мазо В.К., Тутельян В.А., Хотимченко С.А. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности: обзорная информация // Экология моря, НАН Украины. – 2000. 54: 83-6.
9. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии – М.: «АЛЕВ-В», 2001. - 272 с.
10. Forceville X., Vitoux D., Gauzit R. et al. Selenium, system immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients // Crit. Care Med. 1998. - Vol. 26. P. 1536-1544.
11. Bierl C, Voetsch B, Jin Richard C., Handy D.E. and Loscalzo J. Determinants of Human Plasma Glutathione Peroxidase (GPx-3) Expression. // J Biol.Chem. - 2004. – 279. - 26839-26845.
12. Cutler R.G., Rodriguez H. Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging: Advances in Basic Science. // MHTML. 2003. - 1523 vol.
13. Соловьева Э.Ю. Хроническая ишемия и окислительный стресс. Клинико- патогенетические и прогностические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М: 2009. – 276с.
14. Attila P, Botond C, Eszter G, et al. Effect of oxidative stress in hemodialysed patients. http://www.ifcc.org/media/70145/eJIFCC_v22_02_02.pdf. (дата обращения: 12.03.2013).

ПОСТУПИЛА: 13.03.2013