УДК 616.379-008.64 + 616.441-008.64]-085.356:616.15-074

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГИПОТИРЕОЗОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТАМИ ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Басов А.А., Литвинова М.Г.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: son_sunytch@mail.ru

В статье приведены данные, отражающие состояние ферментного звена антиоксидантной системы крови у больных с сахарным диабетом (СД) и гипотиреозом при традиционном лечении и комплексной терапии, включающей препараты липоевой кислоты. Проведенными исследованиями установлено, что до лечения показатели ферментного звена антиоксидантной защиты были снижены в крови при СД и гипотиреозе за исключением активности супероксиддисмутазы, повышенной на 18–21 % у пациентов при гипотиреоидном состоянии. Такие изменения активности ферментов антирадикальной защиты приводили к формированию окислительного стресса, что сопровождалось повышением интенсивности свободнорадикальных процессов при СД 1 типа в 6,2 раза, СД 2 типа – в 3,5 раза и декомпенсированном гипотиреозе в 4,46 раза. При использовании традиционного лечения удавалось на 8–14 % повысить показатели активности каталазы и супероксиддисмутазы у пациентов с СД, при этом отмечено снижение показателей хемилюминесценции на 20,5–56,8 % ($p < 0,05$). С помощью разработанного интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты показана более высокая эффективность лечебных мероприятий при использовании препаратов липоевой кислоты, что подтверждалось положительной динамикой активности каталазы и супероксиддисмутазы во всех обследованных группах, получающих в составе комплексной терапии средства, содержащие липоевую кислоту. Также установлено, что дисбаланс ферментного звена вносит существенный вклад в развитие окислительного стресса при декомпенсации гипотиреоза, при этом физиологические показатели активности каталазы и супероксиддисмутазы были достигнуты после применения препаратов с антиоксидантной направленностью.

Ключевые слова: супероксиддисмутаза, каталаза, антиоксидантная система, сахарный диабет, гипотиреоз

DYNAMICS OF ENZYME ACTIVITY ANTIRADICAL PROTECTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROIDISM DRUG FOR THE TREATMENT OF LIPOIC ACID

Basov A.A., Litvinova M.G.

Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: son_sunytch@mail.ru

The article presents data reflecting the state of the enzyme level of the antioxidant system of blood in patients with diabetes mellitus (DM) and the traditional treatment of hypothyroidism and the use of drugs in the complex therapy of lipoic acid. From research that the enzyme pre-treatment performance level of antioxidant protection were reduced in the blood in diabetes and hypothyroidism, except for superoxide dismutase activity, increased by 18–21 % in patients with hypothyroid state. Such changes in the activity of enzymes antiradical defense led to the formation of oxidative stress, which was accompanied by an increase in the intensity of free radical processes in diabetes 1 type by 6,2 times, with diabetes 2 type by 3,5 times, decompensated hypothyroidism by 4.46 times. When using traditional treatment managed by 8–14 % increase in performance activity of catalase and superoxide dismutase in patients with diabetes, with decreased performance on chemiluminescence 20,5–56,8 % ($p < 0,05$). Using the developed integral indicator enzyme function antiradical defense showed the higher efficiency of therapeutic interventions using drugs lipoic acid, which was confirmed by the positive dynamics of the activity of catalase and superoxide dismutase in all examined groups receiving in the complex therapy products containing lipoic acid. Also found that the level of enzyme imbalance makes a significant contribution to the development of oxidative stress in decompensated hypothyroidism, with physiological measures the activity of catalase and superoxide dismutase were achieved after the use of drugs with antioxidant oriented.

Keywords: superoxide dismutase, catalase, antioxidant system, diabetes, hypothyroidism

В соответствии с современными медико-биологическими представлениями эндокринные заболевания, такие как сахарный диабет (СД) и гипотиреоз, относят к группе свободнорадикальных патологий. Известно, что недостаток инсулина и тиреоидных гормонов вызывает нарушения энергетического обмена и способствует формированию дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе организма, что ведет к усилению процессов перекисного окисления биомолекул и приводит к развитию разнообразных осложнений [1, 9, 13, 15]. В настоящее время продолжается совершенствование лечебных мероприятий при рассматриваемых эндокринопатиях, но тем не менее поздние сосудистые осложнения остаются главными причинами инвалидизации и смертности, что связано с поражением жизненно важных органов и систем [11, 14]. Во многих отечественных и зарубежных исследованиях показана негативная тенденция, связанная с постоянно увеличивающейся заболеваемостью СД

во всех странах и увеличением встречаемости его хронических осложнений, что обусловливает высокую социальную значимость изучаемой патологии.

В ряде работ продемонстрировано, что развитие сосудистых осложнений можно предупредить или замедлить с помощью средств, имеющих антиоксидантные свойства [5, 8, 12], однако до сих пор не существует единого мнения о терапевтической тактике ведения больных СД и гипотиреозом с применением препаратов с антиоксидантной направленностью, остаются не до конца разработанными принципы дифференцированного антиоксидантного лечения в зависимости от выраженности осложнений, а также не учтено влияние антиоксидантной терапии на отдельные звенья эндогенной антиоксидантной системы (АОС).

Одними из перспективных средств антиоксидантной коррекции являются тиолсодержащие соединения (HS-группы), широко представленные в организме как низкомолекулярными (глутатион, цистеин, гомоцистеин, N-ацетилцистеин, дигидролипоевая кислота), так и высокомолекулярными соединениями [4].

Учитывая вышеизложенное, в данном исследовании проведено изучение показателей активности ферментов антирадикальной защиты (ФАРЗ) в крови при СД 1 и 2 типа, а также первичном гипотиреозе. Кроме того, было изучено влияние дисбаланса ферментного звена АОС на показатели свободнорадикального окисления (СРО) и возможности коррекции выявленных нарушений в работе прооксидантно-антиоксидантной системы с помощью тиолсодержащих препаратов (липоевой кислоты).

Целью настоящей работы была оценка взаимосвязи между дисбалансом функционирования ферментного звена АОС и показателями СРО в крови при СД 1 и 2 типа, гипотиреозе, а также динамика показателей прооксидантно-антиоксидантной системы у обследованных групп больных при использовании в комплексной терапии препаратов липоевой кислоты.

Материалы и методы исследования

При выполнении исследования было обследовано 128 человек, страдающих СД 1 и 2 типа ($n = 88$) и гипотиреозом ($n = 40$), проходивших лечение в государственном бюджетном учреждении здравоохранения (ГБУЗ) «Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», ГБУЗ «Клинический госпиталь для ветеранов войн», ГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника» (г. Краснодар). В группу 1 были включены пациенты с СД 1 типа ($n = 44$), в группу 2 – с СД 2 типа ($n = 44$), в группу 3 – с гипотиреозом ($n = 40$), каждую из указанных групп в дальнейшем разделили на равные подгруппы в зависимости от проводимой терапии: подгруппу А составили пациенты, получающие традиционное лечение, подгруппу Б – получающие дополнительно в комплексной терапии тиолсодержащие препараты липоевой кислоты (этилендиаминовую и трометамоловую соли альфа-липоевой кислоты) в курсовой дозе не менее 3000 мг тиоктовой кислоты (парентерально). Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными (группа 4). Определение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы в крови осуществляли в 1-е сутки нахождения больных в стационаре и на 10-й день после проведенного лечения.

В группах больных с СД состояние углеводного обмена оценивали с помощью гликозилированного гемоглобина (HbA_1c), средние значения которого достоверно ($p < 0,05$) превышали физиологические значения, но не отличались статистически значимо между собой в группе 1 (9,1 ± 0,8 %) и группе 2 (8,7 ± 0,3 %). Степень тяжести первичного гипотиреоза определяли по уровню тиреотропного гормона (ТТГ), показатели которого составили в среднем в группе 3 – 16,4 ± 1,9 мМЕ/л.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) в гемолизате эритроцитов определяли по методу [7] и выражали в условных единицах, отнесенных к 1 грамму гемоглобина (Hb) в крови. Определение активности каталазы (КАТ) в гемолизате эритроцитов проводили колориметрическим методом [6] и выражали в мкмоль / (мин·г Hb) в крови.

При оценке интенсивности СРО в плазме крови использовали метод люминол-зависимой H_2O_2-индуцированной хемилюминесценции, максимум вспышки хемилюминесценции (МВХЛ) и площадь хемилюминесценции (ПХЛ) измеряли на хемилюминотестере ЛТ-01 по методике [3] в модификации [10] и выражали в условных единицах (усл. ед.) и единицах площади (ед. пл.) соответственно.

Комплексную оценку ферментного звена АОС проводили с помощью интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты (ИПФФАРЗ) по разработанной методике [2] и выражали в единицах соотношения каталаза/супероксиддисмутаза (ед. соотн. КАТ/СОД).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с методами, принятыми в вариационной статистике, с использованием свободного программного обеспечения – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, достоверным считали различие при $p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что у всех обследованных больных наблюдался выраженный дисбаланс в работе ферментного звена АОС, который сопровождался клинически значимым повышением интенсивности СРО и формированием окислительного стресса (ОС). Активность СОД у всех пациентов с СД была снижена, так, в подгруппе 1а она была меньше контрольных значений на 36,9 % ($p < 0,05$), 1б – на 45,4 % ($p < 0,05$), 2а – на 41,2 % ($p < 0,05$), 2б – на

43,0% ($p < 0,05$), что указывает на имеющиеся нарушения утилизации супероксидного анион-радикала ($\cdot OO^-$), являющегося одним из основных факторов, приводящих к повреждению макромолекул при развитии ОС, и, следовательно, участвующего в формировании поздних осложнений при СД. Активность КАТ у обследованных пациентов этих подгрупп также была снижена: в подгруппе 1а она была ниже данных контрольной группы на 20,2% ($p < 0,05$), 1б – на 24,3% ($p < 0,05$), 2а – на 13,8% ($p < 0,05$), 2б – на 16,1% ($p < 0,05$), что говорит о невозможности полноценной защиты организма на молекулярном и клеточном уровне от реактивных молекул (H_2O_2, гидропероксиды), образующихся в условиях ОС при окислительной модификации белков, липидов и нуклеиновых кислот в результате воздействия активных форм кислорода. Такие сонаправленные изменения активности ферментов первой и второй линий антирадикальной защиты организма, по-видимому, связаны с особенностями ингибирования биологически активных молекул при сахарном диабете, что может быть обусловлено различными патобиохимическими процессами: гликозилированием аминокислотных остатков лизина в составе активного центра фермента, аллостерическим ингибированием ферментов в условиях ОС избытками пероксида водорода, фрагментацией и потерей ферментативной активности вследствие воздействия активных форм кислорода, снижение активности вследствие взаимодействия амино- или SH-групп с токсичными эндогенными альдегидами с образованием Шиффовых оснований, нарушением процессов транскрипции генов, кодирующих ферменты АОС, истощением при ОС неферментных компонентов АОС, выполняющих роль кофакторов в этих ферментативных реакциях. Все эти изменения активности ФАРЗ сопровождались выраженным повышением интенсивности процессов СРО (табл. 1): в подгруппе 1а МВХЛ и ПХЛ возрастали в 6,2 и 2,0 раза соответственно ($p < 0,05$), 1б – в 3,9 и 1,9 раза ($p < 0,05$), 2а и 2б – в 3,5 и 1,3 раза ($p < 0,05$), что подтверждает существенное преобладание прооксидантных факторов над потенциалом эндогенной АОС организма при декомпенсации углеводного обмена у пациентов с СД.

Таблица 1

Показатели ферментного звена АРЗ и СРО пациентов с СД и гипотиреозом до лечения (M ± m)

Показатель / Биосубстрат	Группа 1а	Группа 2а	Группа 3а	Группа 1б	Группа 2б	Группа 3б	Группа 4
МВХЛ, усл. ед.	1,48 ± 0,13 *	0,83 ± 0,08 *	0,95 ± 0,11*	1,42 ± 0,27*	0,84 ± 0,10*	1,07 ± 0,15*	0,24 ± 0,02
ПХЛ, ед. пл.	1,50 ± 0,03*	0,98 ± 0,02*	1,14 ± 0,06*	1,46 ± 0,11*	0,99 ± 0,02 *	1,16 ± 0,09*	0,76 ± 0,04
ИПФФАРЗ, ед. соотн. КАТ/СОД	1754,38 ± 8,61*	552,11 ± 4,06*	5,70 ± 0,38*	4260,67 ± 13,74*	581,11 ± 9,42*	2,91 ± 0,17*	103,58 ± 2,76

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 4.

Несколько иные изменения активности ФАРЗ были отмечены у пациентов с гипотиреозом. Если активность КАТ у них также снижалась: в подгруппе 3а – на 27,1%, 3б – на 28,3%, то активность СОД возрастала на 18,1% в подгруппе 3а и на 20,6% в подгруппе 3б, что может отражать адаптационные изменения активности ферментов 1-й и 2-й линий антирадикальной защиты в условиях развивающегося нарушения энергетического обмена у таких больных и, как следствие, приводящего к формированию ОС. При этом выявлено повышение интенсивности процессов СРО в подгруппах 3а и 3б (табл. 1).

При комплексной оценке дисбаланса ферментного звена АОС было установлено, что наиболее существенную роль эти нарушения играют при развитии ОС у пациентов с СД 1 типа и гипотиреозом, тогда как у больных с СД 2 типа значение дисбаланса работы ферментов 1-й и 2-й линии антирадикальной защиты менее существенно для формирования ОС (табл. 1). Необходимо отметить, что если при СД 1 типа выраженные нарушения работы ФАРЗ, приводящие к развитию, ОС связаны преимущественно с выраженным ингибированием СОД на фоне менее существенного снижения активности КАТ, то при гипотиреозе преобладает недостаточность каталазной (пероксидазной) активности, при этом в условиях ОС у таких пациентов компенсаторно возрастает активность СОД, что, однако, может сопровождаться избыточным накоплением гидропероксидов и образованием большого количества вторичных свободных радикалов, приводя к необратимому повреждению клеточных структур.

На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика во всех обследованных группах (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ферментного звена АРЗ и СРО пациентов с СД и гипотиреозом после проведенной терапии с препаратами липоевой кислоты (M ± m)

Показатель / Биосубстрат	Группа 1а	Группа 2а	Группа 3а	Группа 1б	Группа 2б	Группа 3б	Группа 4
МВХЛ, усл. ед.	0,67 ± 0,04 *	0,66 ± 0,03*	1,07 ± 0,09*	0,45 ± 0,02*	0,53 ± 0,04*	0,39 ± 0,01*	0,24 ± 0,02
ПХЛ, ед. пл.	0,86 ± 0,02*	0,83 ± 0,01	1,16 ± 0,12*	0,59 ± 0,01	0,79 ± 0,02	0,73 ± 0,05	0,76 ± 0,04
ИПФФАРЗ, ед. соотн. КАТ/СОД	136,92 ± 1,58*	183,04 ± 3,71*	53,74 ± 0,65*	135,16 ± 2,10*	178,88 ± 1,93*	78,52 ± 1,04	103,58 ± 2,76

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 4.

Следует отметить, что наиболее существенные положительные изменения показателей работы ФАРЗ отмечены у пациентов, получающих комплексное лечение с препаратами липоевой кислоты. Так, значение ИПФФАРЗ в подгруппе 1б снизилось на 96,8 % в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$), в подгруппе 2б данные ИПФААРЗ уменьшились на 69,2 % ($p < 0,05$), а у больных с гипотиреозом значения ИПФФАРЗ достигли референтного интервала контрольной группы. В этих подгруппах подобные изменения характерны и для показателей СРО (МВХЛ и ПХЛ). Полученные результаты указывают также на то, что у пациентов с СД развитие ОС обусловлено не только нарушениями работы ФАРЗ, но и в большей мере другими патогенетическими факторами: гипергликемией, инсулинорезистентностью, активацией факторов транскрипции, что требует прежде всего ликвидации абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности у таких больных, и только после этого целесообразно применение различных средств (тиолсодержащих, витаминов группы В, Е, С и прочих) с антиоксидантной направленностью.

В то же время комплексная антиоксидантная терапия при гипотиреозе позволяет достаточно быстро компенсировать нарушения ферментного звена АОС и снизить риск развития осложнений у таких пациентов.

Выводы

Таким образом, полученные данные, характеризующие состояние ферментного звена АОС свидетельствуют о значимой роли дисбаланса в работе первой и второй линий ФАРЗ при развитии ОС как у больных с СД, так и в большей мере при гипотиреозе. При этом отмечено преобладание недостаточности дисмутазной активности при СД и клинически значимое снижение каталазной активности при гипотиреозе. Применение в комплексной терапии при СД и гипотиреозе препаратов липоевой кислоты позволяет существенно уменьшить нарушения в работе ФАРЗ, а также достоверно снизить интенсивность процессов СРО.

Список литературы

1. Аметов А.С., Белоножкина Е.С., Павлюченко И.И., Басов А.А. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 49–54.

2. Басов А.А., Павлюченко И.И., Быков И.М., Федосов С.Р., Губарева Е.А. Способ диагностики нарушений метаболизма в организме в условиях окислительного стресса // Патент на изобретение № 2436101. Российская Федерация, МПК G01N 33/573. 10.12.2011. Бюл. № 34. 20 с.

3. Басов А.А., Павлюченко И.И., Плаксин А.М., Федосов С.Р. Использование аналогово-цифрового преобразователя в составе системы сбора и обработки информации с хемилюминитестером LT-01 // Вестн. новых мед. технологий. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 67–68.

4. Камилов Ф.Х., Мамцев А.Н., Козлов В.Н., Абдуллина Г.М., Лобырева О.В. Активность антиоксидантных ферментов и процессы свободнорадикального окисления при экспериментальном гипотиреозе и коррекции тиреоидных сдвигов йодированным полисахаридным комплексом // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 116–119.

5. Коваленко А.Л., Биличенко С.В., Саватеев А.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Эффективность цитофлавина в терапии экспериментального диабета различного генеза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. – 2006. – № 1. – С. 137–139.

6. Королюк М.А., Иванов Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.П. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

7. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.И. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцитина // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.

8. Муравлева Л.Е., Газалиев А.М., Кудрявцев С.С., Молотов-Лучанский В.Б. Влияние цитафата на состояние окислительного метаболизма у крыс с диабетической нефропатией // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – № 5. – С. 47–50.

9. Павлюченко И.И., Басов А.А., Быков И.М., Орлова С.В. Интегральные методы оценки уровня эндогенной интоксикации и перекисного окисления биомолекул при острых и хронических заболеваниях // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 4. – С. 551–554.

10. Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р. Система лабораторной диагностики окислительного стресса // Патент на полезную модель № 54787. Российская Федерация, A61K 33/00. 27.07.2006. Б.21. 2с.

11. Поздняков О.М., Кобозева Л.П., Мичунская А.Б., Онищенко Н.А., Володина А.В., Клименко Е.Д., Плахотний М.А., Закирьянов А.Р. Диабетические осложнения у крыс при длительных сроках моделирования сахарного

диабета 1-го типа // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 4. – С. 21–25.

12. Faure P. Protective effects of antioxidant micronutrients (vitamin E, selenium) in type 2 diabetes mellitus. //Clin Chem Lab Med. – 2003. – Vol. 41, № 8. – P. 995–998.

13. Garcia-Caballero M, Tinahones FJ, Cohen RV, editors. Diabetes surgery.fst ed. – Madrid: McGraw Hill, 2010. – P. 140–141.

14. Mayer-Davis E.J. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and current research toward prevention and treatment // J. Am. Diet. Assoc. – 2008. –Vol. 108, № 4, Suppl 1. – P. S45–S51.

15. Retsky K.L., Freeman M.W., Frei B. Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low density lipoprotein against atherogenic modification // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 268. – P. 1304–1309.

References

1. Ametov A.S., Belonozhkina E.S., Pavljuchenko I.I., Basov A.A. Pro- i antioksidantnaja sistema u bol'nyh gipotireozom i ee izmenenija pod vlijaniem preparatov lipoevoj kisloty // Problemy jendokrinologii. 2007. T. 53, no. 2. pp. 49–54.

2. Basov A.A., Pavljuchenko I.I., Bykov I.M., Fedosov S.R., Gubareva E.A. Sposob diagnostiki narushenij metabolizma v organizme v uslovijah okislitel'nogo stressa // Patent na izobretenie no. 2436101. Rossijskaja Federacija, MPK G01N 33/573. 10.12.2011. Bjul. no. 34. 20 p.

3. Basov A.A., Pavljuchenko I.I., Plaksin A.M., Fedosov S.R. Ispol'zovanie analogovo-cifrovogo preobrazovatelja v sostave sistemy sbora i obrabotki informacii s hemiljuminitesterom LT-01 // Vestn. novyh med. tehnologij. 2003. T. 10, no. 4 pp. 67–68.

4. Kamilov F.H., Mamcev A.N., Kozlov V.N., Abdullina G.M., Lobyreva O.V. Aktivnost' antioksidantnyh fermentov i processy svobodnoradikal'nogo okislenija pri jeksperimental'nom gipotireoze i korrekcii tireoidnyh sdvigov jodirovannym polisaharidnym kompleksom // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2012. no. 1. pp. 116–119.

5. Kovalenko A.L., Bilichenko S.V., Savateev A.V., Savateeva-Ljubimova T.N. Jeffektivnost' citoflavina v terapii jeksperimental'nogo diabeta razlichnogo geneza // Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii, 2006. no. 1. pp. 137–139.

6. Koroljuk M.A., Ivanov L.I., Majorova I.G., Tokarev V.P. Metod opredelenija aktivnosti katalazy // Laboratornoe delo. 1988. no. 1. pp. 16–19.

7. Kostjuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.I. Prostoj i chuvstvitel'nyj metod opredelenija superoksiddismutazy, osnovannyj na reakcii okislenija kvercitina // Voprosy medicinskoj himii. 1990. no. 2. pp. 88–91.

8. Muravleva L.E., Gazaliev A.M., Kudrjavcev S.S., Molotov-Luchanskij V.B. Vlijanie citafata na sostojanie okislitel'nogo metabolizma u krys s diabeticheskoj nefropatiej // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2005. no. 5. pp. 47–50.

9. Pavljuchenko I.I., Basov A.A., Bykov I.M., Orlova S.V. Integral'nye metody ocenki urovnja jendogennoj intoksikacii i perekisnogo okislenija biomolekul pri ostryh i hronicheskih zabolevanijah // Allergologija i immunologija. 2004. T. 5. no. 4. pp. 551–554.

10. Pavljuchenko I.I., Basov A.A., Fedosov S.R. Sistema laboratornoj diagnostiki okislitel'nogo stressa // Patent na poleznuju model' no. 54787. Rossijskaja Federacija, A61K 33/00. 27.07.2006. B.21. 2 p.

11. Pozdnjakov O.M., Kobozeva L.P., Michunskaja A.B., Onishhenko N.A., Volodina A.V., Klimenko E.D., Plahotnij M.A., Zakir'janov A.R. Diabeticheskie oslozhnenija u krys pri dlitel'nyh srokah modelirovanija saharnogo diabeta 1-go tipa // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. 2007. no. 4. pp. 21–25.

12. Faure P. Protective effects of antioxidant micronutrients (vitamin E, selenium) in type 2 diabetes mellitus // Clin Chem Lab Med. 2003. Vol. 41, no. 8. pp. 995–998.

13. Garcia-Caballero M, Tinahones FJ, Cohen RV, editors. Diabetes surgery.fst ed. Madrid: McGraw Hill. 2010. pp. 140–141.

14. Mayer-Davis E.J. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and current research toward prevention and treatment // J. Am. Diet. Assoc. 2008. Vol. 108, no. 4, Suppl 1. pp. S45–S51.

15. Retsky K.L., Freeman M.W., Frei B. Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low density lipoprotein against atherogenic modification // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 268. pp. 1304–1309.

Рецензенты:

Быков И.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар;

Каде А.Х., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 17.01.2014.