

УДК 616.379-008.64-092.9

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СНИЖЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИИ ДЕЙТЕРИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Барышева Е.В.*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: baryshev_mg@mail.ru*

В работе представлены данные, отражающие состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови и изменение биохимических показателей функциональной системы детоксикации у крыс при моделировании аллоксанового диабета и его коррекции путем введения в пищевой рацион воды с пониженным содержанием дейтерия. Проведенными исследованиями установлено, что уровень дейтерия у крыс, потреблявших воду с пониженным содержанием дейтерия, снизился в тканях сердца (на 12,3%), печени (на 6,1%) и почек (на 13,6%). При этом выявлено уменьшение выраженности нарушений в работе прооксидантно-антиоксидантной системы: снижение интенсивности процессов свободнорадикального окисления в крови и тканях внутренних органов и повышение антиокислительной емкости плазмы, что сопровождалось менее существенным накоплением эндотоксических субстанций. Установлено, что у крыс, потреблявших воду 150 ppm, коэффициент окислительной модификации биомолекул эритроцитов был на 17,9% выше, а также индекс эндогенной интоксикации был на 27,1% больше, чем в группе животных, получающих воду с пониженным содержанием дейтерия, что подтверждает перспективность использования реакций изотопного D/H обмена для комплексной коррекции нарушений в работе антиоксидантной системы, наблюдающихся при развитии диабета.

Ключевые слова: дейтерий, аллоксановый диабет, антиоксидантная система, хемилюминесценция

CHANGE PARAMETERS PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM WHILE REDUCING THE CONCENTRATION OF DEUTERIUM IN LABORATORY ANIMALS WITH ALLOXAN DIABETES

Barysheva E.V.*Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: baryshev_mg@mail.ru*

The paper presents data reflecting the state of prooxidant-antioxidant system in blood and changes in biochemical parameters of the functional detoxification system in rats with alloxan diabetes modeling and correction by introducing deuterium depleted water in diet. Research evidence that the level of deuterium in rats consuming water with reduced deuterium content decreased in the tissues of the heart (12,3%), liver (6,1%) and kidneys (13,6%). At the same time revealed a decrease in the severity of violations in the prooxidant-antioxidant system: reduction in the intensity of free radical oxidation in the blood and tissues of the internal organs and increase the antioxidant capacity of plasma, which was accompanied by less significant accumulation of endotoxin substances. Found that rats consume water 150 ppm, oxidative modification of biomolecules ratio of erythrocytes was 17,9% higher, and endogenous toxicity index was 27,1% higher than in the group of animals treated with deuterium depleted water that confirms prospects of using isotopic reactions D/H exchange for a comprehensive correction of disturbances in the antioxidant system observed in the development of diabetes.

Keywords: deuterium, alloxan diabetes, antioxidant system, chemiluminescence

В различных исследованиях показана все возрастающая во многих странах заболеваемость населения сахарным диабетом (СД), приводящая к увеличению распространенности хронических осложнений, что обуславливает высокую социальную значимость изучаемой патологии. Совершенствование диагностических и лечебных мероприятий при СД позволило более эффективно предупреждать развитие сосудистых осложнений [8, 11], в том числе с помощью средств, имеющих антиоксидантные свойства [4, 5, 14], однако до сих пор не существует единого мнения о терапевтической тактике ведения больных СД с применением препаратов с антиоксидантной направ-

ленностью, 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. Поэтому продолжается поиск и разработка новых способов коррекции дисбаланса в работе прооксидантно-антиоксидантной системы, в том числе рассматривается возможность повышения потенциала антирадикальной защиты в организме путем усиления реакций изотопного обмена, например дейтерий-против (D/H), например при введении в пищевой рацион воды с модифицированным изотопным составом

с пониженным (по отношению к природному соотношению этих изотопов) содержанием дейтерия [2, 13, 15].

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы была оценка влияния воды с пониженным содержанием дейтерия на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы в крови и тканях внутренних органов у крыс при моделировании аллоксанового диабета и его коррекции путем снижения концентрации дейтерия.

Материалы и методы исследования

При выполнении исследования было изучено состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у 42 крыс. Эксперимент проводили на самцах беспородных крыс, из которых по принципам парных аналогов было сформировано 3 группы животных, средней массой 220 ± 20 г: группа 1 – крысы, потребляющие дистиллированную минерализованную воду (150 ppm) и обычный (вivarный) рацион ($n = 14$, интактные животные); группа 2 – крысы ($n = 14$), потребляющие дистиллированную минерализованную воду (150 ppm), у которых путем введения аллоксана (в дозе 17 мг/100 г внутривентриально однократно) была создана модель экспериментального сахарного диабета (группа сравнения); 3 группа – крысы ($n = 14$), потребляющие дистиллированную минерализованную воду с пониженным содержанием дейтерия (40 ppm), у которых путем введения аллоксана (в дозе 17 мг/100 г внутривентриально однократно) была создана модель экспериментального сахарного диабета. Эксперимент был разделен на 2 этапа: 1 этап – моделирование сахарного диабета у животных в группах 2 и 3; 2 этап – когда на протяжении 30-ти суток крысы потребляли виварный рацион и питьевую воду с различной концентрацией дейтерия по выше представленной схеме. Забор крови и органов у животных в группах 2 и 3 производили на 30-й день после моделирования аллоксанового диабета.

Определение концентрации дейтерия в полученной воде и плазме крови было проведено на импульсном ЯМР спектрометре JEOL JNM-ECA 400MHz по методике [1]. Для определения изотопного состава лиофилизированных органов лабораторных животных использовался масс-спектрометр DELTA^{plus}, (Finnigan, Германия) по методике [1].

При оценке интенсивности свободнорадикального окисления в плазме крови использовали метод люминол-зависимой H_2O_2 -индуцированной хемиллюминесценции, максимум вспышки хемиллюминесценции (МВХЛ) и площадь хемиллюминесценции (ПХЛ) измеряли на хемиллюминотестере ЛТ-01 по методике [3] и выражали в условных единицах (усл. ед.) и единицах площади (ед. пл.) соответственно. Хемиллюминесценцию (ХЛ) в гомогенатах тканей внутренних органов изучали на хемиллюминотестере «Lum-5773» (Россия), с использованием лицензионного программного обеспечения PowerGraph 3.3. Определение количества продуктов окислительной модификации проводили с помощью реакции с тиобарбитуровой кислотой по методике [7] и выражали в виде тиобарбитурового числа (ТБЧ). Исследование суммарной антиокислительной активности (CAOA) проводили амперометрическим методом на

анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-01-AAA» по способу [12] и выражали в мг/л аскорбиновой кислоты. Определение SH-групп проводили на основании взаимодействия с 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой [7]. Интегральную оценку функционирования низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантной системы осуществляли по способу [9]. Биохимические исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Chem Well 2900 T (USA), используя наборы реактивов Spinreact (Spain). В качестве лабораторно-биохимических показателей эндотоксикоза в плазме крови крыс определяли: альбумин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинин, мочевины, глюкоза, билирубин. Изучение молекул средней и низкой массы (МСНМ) в эритроцитах и плазме проводили по методике [6] и выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.). Интегральную оценку состояния функциональной системы детоксикации проводили по способу [10] с помощью индекса эндогенной интоксикации.

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 в тканях органов функциональной системы детоксикации крыс наблюдалось уменьшение дейтерия при использовании в их питьевом рационе воды с модифицированным изотопным составом. У крыс, потребляющих воду с остаточным содержанием дейтерия 40 ppm, уровень дейтерия в лиофилизированной ткани сердца снизился на 12,3%, в лиофилизированной ткани печени на 6,1%, в лиофилизированной ткани почек уровень дейтерия снизился на 13,6%. Данные изменения свидетельствуют об интенсивных реакциях изотопного обмена между жидкими средами организма и биологическими молекулами в тканях. При этом в тканях наблюдается более высокий уровень дейтерия (в среднем на 33–43%), чем в плазме, что связано с небольшой скоростью реакций обмена изотопов водорода. Кроме того, на изотопный обмен в тканях, помимо воды, также существенное влияние оказывает потребляемая пища, обеспечивающая поступление питательных веществ с естественным (природным) изотопным D/H составом.

В ходе реакций изотопного обмена (D/H) в тканях может наблюдаться неравномерное распределение изотопов водорода, а также преимущественное накопление одной из его форм. Это происходит в результате термодинамической неравноценности

изотопных соединений. Несомненно, замещение дейтерия протием в высокомолекулярных соединениях не окажет существенного влияния на их термодинамическое состояние. Тем не менее за счет обмена изотопов водорода в легко диссоциирующих группах (гидроксильных (-OH), тиоловых (-SH), первичных и вторичных аминогрупп (-NH₂, =NH)) активных и аллостерических центров ферментов в ходе осуществления реакций биокатализа может изменяться скорость каталитических процессов в результате снижения энергии активации переходных состояний молекулы. Все это может приводить к повышению интенсивности биохимических процессов.

При моделировании аллоксанового диабета у крыс наблюдали повышение уровня глюкозы в 2,2 раза, сопровождающееся возрастанием активности ферментов, характеризующих цитолитические процессы (АСТ, АЛТ), увеличением концентраций креатинина, билирубина и мочевины (таблица). При этом по данным хемилюминесценции было выявлено достоверное усиление интенсивности процессов свободнорадикаль-

ного окисления в крови (на 73,2%, $p < 0,05$) и внутренних органах: сердце (на 58,4%), печени (на 32,9%), почке (на 9,3%). На фоне столь выраженных метаболических нарушений выявлен значительный дисбаланс функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы у крыс в группе 2, который характеризовался повышением: количества продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в плазме крови на 81,2%; базального количества продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в эритроцитах на 35,7%; количества продуктов окислительной модификации (Fe²⁺-индуцированных) в эритроцитах на 64,0%, что превышало аналогичные показатели в группе 3 (таблица), получающей воду с пониженным содержанием дейтерия. В группе 3 аналогичные показатели, отражающие выраженность процессов перекисидации, были меньше, чем в группе 2 на 11,3% (количество продуктов окислительной модификации в плазме), 7,0 и 7,2% (базальное и Fe²⁺-индуцированное количество продуктов окислительной модификации соответственно в эритроцитах).

Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы и функциональной системы детоксикации при экспериментальном сахарном диабете

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
АСТ, ед. акт.	163,20 ± 11,65	192,49 ± 8,67*	182,71 ± 9,60*
АЛТ, ед. акт.	45,03 ± 2,89	106,92 ± 4,73*	97,64 ± 3,28*
Альбумин, г/л	32,51 ± 1,79	32,38 ± 1,62	33,59 ± 2,12
Билирубин, мкмоль/л	5,78 ± 0,27	8,34 ± 0,30*	8,29 ± 0,17*
Креатинин, мкмоль/л	44,81 ± 1,43	64,21 ± 2,27*	62,81 ± 0,93*
Мочевина, ммоль/л	6,89 ± 0,34	9,08 ± 0,41*	8,73 ± 0,45*
Глюкоза, ммоль/л	5,84 ± 0,25	12,91 ± 0,63*	10,42 ± 0,38*
ТБЧ плазмы, е.о.п.	0,260 ± 0,012	0,471 ± 0,023*	0,418 ± 0,019*
ТБЧ эритроцитов, е.о.п.	0,501 ± 0,027	0,680 ± 0,037*	0,632 ± 0,034*
ТБЧ (Fe ²⁺) эр., е.о.п.	0,608 ± 0,033	0,997 ± 0,053*	0,925 ± 0,051*
ХЛ, печень, ед.	0,283 ± 0,004	0,376 ± 0,010*	0,379 ± 0,013*
ХЛ, почка, ед.	0,419 ± 0,005	0,458 ± 0,009*	0,422 ± 0,005
ХЛ, сердце, ед.	0,221 ± 0,003	0,350 ± 0,007*	0,297 ± 0,004*
ВХЛмакс, усл. ед.	1,993 ± 0,065	3,452 ± 0,113*	3,041 ± 0,106*
ХЛпл, усл. ед.	2,597 ± 0,086	5,176 ± 0,171*	4,584 ± 0,150*
САОА, мг/л	1,030 ± 0,034	0,685 ± 0,022*	0,765 ± 0,024*
SH-гр., е.о.п.	0,287 ± 0,006	0,195 ± 0,008*	0,203 ± 0,004*
МСиНМэр., е.о.п.	4,035 ± 0,215	5,792 ± 0,382*	5,286 ± 0,349*
МСиНМпл., е.о.п.	2,917 ± 0,076	4,843 ± 0,126*	4,614 ± 0,120*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями группы 1 (контрольная).

При этом было выявлено повышение интенсивности хемилюминесценции плазмы крови: максимума вспышки на 73,2 и 52,6% в группах 2 и 3 соответственно в сравнении с контрольной группой, тогда как суммарный показатель низкомолекулярного звена антиоксидантной системы плазмы, измеренный с помощью амперометрического метода, был снижен на 33,5 и 25,7% в группах 2 и 3 соответственно, что указывает на более существенный дисбаланс соотношения прооксидантных и антиоксидантных факторов у животных с аллоксановым диабетом, получавших воду 150 ppm (по дейтерию), в сравнении с крысами, потребляющими воду 40 ppm. Количество тиоловых групп у крыс с моделью аллоксанового диабета также было снижено на 32,1 и 29,3% в группах 2 и 3 соответственно, что подтверждает нарушение регенерации низкомолекулярных антиоксидантных факторов у крыс в этих группах в условиях окислительного стресса, обусловленного развитием аллоксанового диабета.

Интегральный показатель функционирования низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантной системы (коэффициент окислительной модификации биомолекул эритроцитов) в группе 2 был на 17,9% выше, чем у крыс в группе 3, что подтверждает перспективность использования воды с пониженным содержанием дейтерия при комплексной коррекции нарушений в работе антиоксидантной системы, наблюдающихся при развитии диабета. При этом наблюдалось уменьшение индекса эндогенной интоксикации в группе 3 на 27,1% в сравнении с показателями группы 2, что указывает на повышение функциональной активности органов детоксицирующей системы у крыс, потреблявших воду с пониженным содержанием дейтерия.

Выводы

Таким образом, полученные данные, характеризующие состояние прооксидантно-антиоксидантной системы, свидетельствуют о значимой роли дисбаланса в ее работе при развитии метаболических нарушений у крыс с аллоксановым диабетом, в том числе и при формировании патологических изменений в органах детоксикации. При этом отмечено корригирующее влияние воды с пониженным содержанием дейтерия (40 ppm) на состояние как прооксидантно-антиоксидантной, так и детоксицирующей систем у крыс с аллоксановым диабетом, что позволяет рекомендовать применение реакций изотопного обмена при комплексной коррекции нарушений метаболизма, связанных с недостаточностью инсулина.

В целом применение в комплексном лечении воды с пониженным содержанием дейтерия позволило уменьшить выраженность нарушений в работе антиоксидантной системы и снизить интенсивность процессов свободнорадикального окисления в крови и тканях внутренних органов, что сопровождалось менее значимым накоплением эндотоксических субстанций в плазме крови.

Список литературы

1. Барышев М.Г., Басов А.А., Болотин С.Н., Джимаков С.С., Федосов С.Р., Фролов В.Ю., Кашаев Д.В., Лысак Д.А., Шашков Д.И., Тимаков А.А. Оценка антирадикальной активности воды с модифицированным изотопным составом с помощью ЯМР, ЭПР и масс-спектропии // Известия РАН. Серия Физическая. – 2012. – Т. 76, № 12. – С. 1507–1510.
2. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джимаков С.С., Сепиашвили Р.И. Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 314–320.
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 хемилуминестером LT-01 // Вестн. новых мед. технологий. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 67–68.
4. Коваленко А.Л., Биличенко С.В., Саватеев А.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Эффективность цитофлавина в терапии экспериментального диабета различного генеза // Вестн. Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. – 2006. – № 1. – С. 137–139.
5. 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.
6. Оболенский С.В. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии / С.В. Оболенский, М.Я. Малахова, А.Л. Ершов // Вестн. хирургии. – 1991. – № 3. – С. 95–100.
7. Орехович В.Н. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – 293 с.
8. Павлюченко И.И., Басов А.А., Орлова С.В., Быков И.М. Изменение активности ферментов антирадикальной защиты как прогностический критерий развития и прогрессирования сахарного диабета // International Journal on Immunorehabilitation. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 14–19.
9. Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р. Способ диагностики окислительного стресса организма человека // Патент на изобретение. RU 2236008. – 28.07.2003. – Б. 25. – 10 с.
10. Павлюченко И.И., Дынько Ю.В., Басов А.А., Федосов С.Р. Интегральные показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 28–32.
11. Поздняков О.М., Кобозева Л.П., Мичунская А.Б., Онищенко Н.А., Володина А.В., Клименко Е.Д., Плахотный 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. Яшин А.Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках // Рос. хим. журнал. – 2008. – Т. LII, № 2. – С. 130–135.
13. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. The effect of consumption of

water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo // *Fiziologichnyi zhurnal*. – 2013. – T. 59, № 6. – С. 50–57.

14. 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.

15. Olariu L., Petcu M., Cuna S., Pup M., Tulgan C., Brudiu I. The role of deuterium depleted water (DDW) administration in blood deuterium concentration in Cr (VI) intoxicated rats // *Lucrări științifice medicină veterinară*. – 2010. – Vol. XLIII (2). – P. 193–196.

References

1. Baryshev M.G., Basov A.A., Bolotin S.N., Dzhimak S.S., Fedosov S.R., Frolov V.Ju., Kashaev D.V., Lysak D.A., Shashkov D.I., Timakov A.A. Ocenka antiradikal'noj aktivnosti vody s modifitsirovannym izotopnym sostavom s pomoshh'ju JaMR, JePR i mass-spektroskopii // *Izvestija RAN. Serija Fizicheskaja*. 2012. T. 76, no. 12. pp. 1507–1510.

2. Basov A.A., Baryshev M.G., Bykov I.M., Pavljuchenko I.I., Dzhimak S.S., Sepiashvili R.I. Vozdejstvie vody s modifitsirovannym izotopnym sostavom na intensivnost' svobodnoradikalnyh processov v jeksperimente na laboratornyh zhivotnyh // *Allergologija i immunologija*. 2012. T. 13, no. 4. pp. 314–320.

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

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

6. Obolenskij C.B. Diagnostika stadij jendogennoj intoksikacii i differencirovanoe primenenie metodov jefferentnoj terapii / C.B. Obolenskij, M.Ja. Malahova, A.L. Ershov // *Vestn. hirurgii*. 1991. no. 3. pp. 95–100.

7. Orehovich B.H. *Sovremennye metody v biohimii*. M.: Medicina, 1977. 293 p.

8. Pavljuchenko I.I., Basov A.A., Orlova S.V., Bykov I.M. Izmenenie aktivnosti fermentov antiradikal'noj zashhity kak prognosticheskij kriterij razvitiya i progressirovaniya sahnogo diabeta // *International Journal on Immunorehabilitation*. 2004. T. 6, no. 1. pp. 14–19.

9. Pavljuchenko I.I., Basov A.A., Fedosov S.R. Sposob diagnostiki oksiditel'nogo stressa organizma cheloveka // *Patent na izobretenie*. RUS 2236008. 28.07.2003. B. 25. 10 p.

10. Pavljuchenko I.I., Dyn'ko Ju.V., Basov A.A., Fedosov S.R. Integral'nye pokazateli jendogennoj intoksikacii i oksiditel'nogo stressa u bol'nyh s pochechnoj nedostatochnost'ju // *Nefrologija i dializ*. 2003. T. 5, no. S1. pp. 28–32.

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 oslozhenija u krysa pri dlitel'nyh srokah modelirovaniya sahnogo diabeta 1-go tipa // *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2007. no. 4. pp. 21–25.

12. Jashin A.A. Inzhekcionno-protochnaja sistema s amperometricheskim detektorom dlja selektivnogo opredelenija antioksidantov v pishhevnyh produktah i napitkah // *Ros. him. zhurnal*. 2008. T.LII, no. 2. pp. 130–135.

13. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo // *Fiziologichnyi zhurnal*. 2013. T. 59, no. 6. pp. 50–57.

14. 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.

15. Olariu L., Petcu M., Cuna S., Pup M., Tulgan C., Brudiu I. The role of deuterium depleted water (DDW) administration in blood deuterium concentration in Cr (VI) intoxicated rats // *Lucrări științifice medicină veterinară*. 2010. Vol. XLIII (2). pp. 193–196.

Рецензенты:

Гайворонская Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар;

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.

Работа поступила в редакцию 10.03.2015.