

ПРОЦЕССЫ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В ИХ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Григорьев Т.А., Осиков М.В.

*ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрава,
Челябинск, Россия (454092 Челябинск, ул. Воровского, 64) mvo2003@list.ru*

Проведен анализ влияния ЭПО на процессы СРО у 62 больных ХПН, находящихся на лечении гемодиализом в ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница». У больных ХПН наблюдается активация процессов СРО, о чем свидетельствует накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фракциях липидного экстракта плазмы и снижение активности основных ферментов антиокислительной защиты: каталазы и СОД. Процедура гемодиализа не оказывает значимого влияния на уровень продуктов ПОЛ в липидных экстрактах плазмы и активность ферментов антиокислительной защиты. Установлено, что применение ЭПО в суммарной дозе около 40000 МЕ в месяц оказывает антиоксидантный эффект при ХПН: снижается содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фракциях и повышается антиоксидантный потенциал плазмы по показателям активности СОД и каталазы.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, свободно-радикальное окисление, супероксиддисмутаза, каталаза, перекисное окисление липидов, эритропоэтин.

FREE RADICAL OXIDATION IN DIALYZED CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS AND ITS CORRECTION BY ERYTHROPOIETIN

Grigoryev T.A., Osikov M.V.

*Chelyabinsk state medical academy,
Chelyabinsk, Russia (454092 Chelyabinsk, Vorovsky st. 64) mvo2003@list.ru*

We investigated status of free radical mediated oxidation and its modulation by erythropoietin in 62 dialyzed chronic renal failure patients undergoing program dialysis at Chelyabinsk regional hospital. Chronic renal failure patients displayed activation of free radical oxidation measured by levels of lipid peroxidation products in heptane and isopropanol fractions of plasma extracts. Specifically, diene conjugates, ketodienes and trienes were elevated, simultaneously, catalase and Cu-Zn-dependent SOD were diminished. Dialysis procedure failed to effect any significant action on lipid peroxidation products and antioxidative enzymes. Recombinant human erythropoietin (monthly dose about 40000 IU) displayed antioxidative action: reduction of primary and secondary lipid peroxidation products in heptane fraction, reduction of final products of lipid peroxidation in isopropanol fraction. Also, SOD and catalase activities were found to be improved compared to control group.

Key words: chronic renal failure, dialysis, free radical oxidation, superoxiddismutase, catalase, lipid peroxidation, erythropoietin.

Несмотря на прогресс в методах диагностики, лечения и профилактики хронических заболеваний почек, количество лиц с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) ежегодно увеличивается в среднем на 11,7 % [1]. Причиной возникновения оксидативного стресса у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе, является увеличение активности прооксидантных систем, продукции свободных радикалов, и снижение эффективности антиоксидантных систем организма. Оксидативный стресс является неотъемлемой составляющей (ХПН). Несмотря на давность изучения данного вопроса, имеющиеся в литературе данные неоднозначны. О наличии оксидативного стресса свидетельствует

повышенный уровень продуктов окисления углеводов, липидов и белков в плазме и тканях больных с уремией. В качестве универсальных механизмов данного явления рассматриваются повышение активности НАДФН-оксидазы лейкоцитов и депрессия антиоксидантной системы [10]. По данным Annuk et al., при уремии изменяется состояние практически всех основных компонентов антиоксидантной системы и маркеров процессов липопероксидации: повышается уровень диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, окисленного глутатиона [7]. Напротив, Sindhu et al. в эксперименте обнаружили, что при модельной ХПН у крыс снижается системный уровень активности каталазы, а активность глутатионпероксидазы остается неизменной [9].

Одним из средств базисной терапии у больных ХПН является эритропоэтин (ЭПО), его применение основано, прежде всего, на эритропоэтических эффектах и коррекции анемии. В последнее время объектом пристального внимания являются неэритропоэтические плейотропные эффекты ЭПО. Так, выявлено влияние ЭПО на сердечно-сосудистую, центральную нервную систему, систему гемостаза, аффективный статус [4,5,6]. Обнаруженные плейотропные эффекты ЭПО могут быть связаны с процессами свободно-радикального окисления (СРО).

Цель работы: исследовать состояние процессов свободно-радикального окисления у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, и оценить роль ЭПО в их коррекции.

Материалы и методы: Первоначально обследовано 160 больных с терминальной стадией ХПН в возрасте от 22 до 72 лет (средний возраст 45,5 лет), находящихся на постоянном лечении в отделении диализа ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница». После рандомизации в исследование включено 62 больных, из них 29 женщин и 33 мужчины. Группа 1 – контроль (n=25) представлена здоровыми людьми – донорами областной станции переливания крови г. Челябинска, не имеющими соматической патологии и сопоставимыми по возрасту и полу с основными группами. Группа 2 – больные ХПН, не принимающие ЭПО, до процедуры гемодиализа (n=24). Группа 3 – больные ХПН, не принимающие ЭПО после процедуры гемодиализа (n=24). Группа 4 – больные ХПН, принимающие ЭПО, до процедуры гемодиализа (n=38). Группа 5 – больные ХПН, принимающие ЭПО, после процедуры гемодиализа (n=38). Кровь для исследований у больных 2 - 5 групп забиралась из артериального колена артерио-венозной фистулы. Больные 4 и 5 группы получали ЭПО в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпоэтин бэта, «Roche» Швейцария) 2 раза в неделю внутривенно в разовой дозе 2000-4000 МЕ в течение 2 месяцев, суммарная доза составила около 40000 МЕ. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли спектрофотометрическим методом в изопропанольной и гептановой фракциях липидного экстракта плазмы [2]. Результаты

выражали в единицах экстинкции против оптического контроля при 220 нм, 232 нм и 278 нм, отражающих соответственно поглощение изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов ацилгидроперекисей, кетодиенов и сопряжённых триенов. Кроме этого, вычисляли индексы окисления – E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгатов), E_{278}/E_{220} (относительное содержание кетодиенов и сопряженных триенов). Конечные продукты ПОЛ определяли путем дополнительного замера оптической плотности экстракта при 400 нм. Уровень конечных продуктов перекисного окисления липидов – шиффовых оснований (ШО) оценивали по соотношению E_{400}/E_{220} . Активность супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови определяли по методу С. Чевари и др. Активность каталазы в сыворотке крови исследовали по способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный продукт жёлтого цвета. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows». Проверку значимости различий между группами проводили с использованием критериев Манна-Уитни и Вальда-Вольфовитца.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что у больных с терминальной стадией ХПН до процедуры диализа наблюдается активация процессов СРО, о чем свидетельствует накопление продуктов ПОЛ в гептановой фракции липидного экстракта плазмы, а именно диеновых конъюгатов ацилгидроперекисей и кетодиенов и сопряженных триенов, т.е. соответственно первичных и вторичных продуктов ПОЛ (табл.1).

Таблица 1

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в гептановой фракции плазмы у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, и влияние ЭПО на их уровень ($M \pm m$)

Группы / показатели	Группа 1: здоровые (n=25)	Группа 2: ХПН до диализа (n=24)	Группа 3: ХПН после диализа (n=24)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа (n=38)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа (n=38)
E_{220} , у.е./мл	1,72±0,17	1,98±0,17	1,95±0,19	1,82±0,19	2,31±0,23
E_{232} , у.е./мл	1,03±0,08	1,94±0,15 $p_1 < 0,001$	1,77±0,14 $p_1 < 0,001$	1,34±0,15 $p_2 < 0,001$	1,66±0,18
E_{278} , у.е./мл	0,19±0,02	0,44±0,06 $p_1 < 0,001$	0,49±0,05 $p_1 < 0,001$	0,27±0,03 $p_2 = 0,009$	0,28±0,04 $p_3 = 0,004$
E_{400} , у.е./мл	0,16±0,02	0,25±0,03	0,19±0,01	0,14±0,02 $p_2 = 0,008$	0,11±0,01 $p_3 < 0,004$
E_{232} / E_{220}	0,64±0,02	1,10±0,13	1,34±0,25	0,72±0,04	0,69±0,03

		$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,005$	$p_2 < 0,001$	$p_3 = 0,01$
E_{278} / E_{220}	$0,11 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,03$ $p_1 = 0,006$	$0,29 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	$0,18 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,03$ $p_3 < 0,001$
E_{400} / E_{220}	$0,11 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,02$ $p_1 = 0,01$	$0,15 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,01$ $p_2 = 0,02$	$0,15 \pm 0,04$

Примечание. Здесь и далее p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни (WW – критерию Вальда-Вольфовитца).

Как известно, гептановая фракция концентрирует большую часть резервных липидов (триацилглицеридов). В изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы, которая аккумулирует основное количество мембранных фосфолипидов, повышено содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ как в относительных, так и в абсолютных величинах (табл. 2).

Таблица 2

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы у больных ХПН, находящихся на гемодиализе и влияние ЭПО на их уровень ($M \pm m$)

Группы / показатели	Группа 1: здоровые (n=25)	Группа 2: ХПН до диализа (n=24)	Группа 3: ХПН после диализа (n=24)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа (n=38)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа (n=38)
E_{220} , у.е./мл	$4,82 \pm 0,59$	$9,68 \pm 0,86$ $p_1 < 0,001$	$8,79 \pm 1,10$ $p_1 < 0,001$	$11,41 \pm 0,83$ $p_1 < 0,001$	$8,10 \pm 0,71$ $p_1 < 0,001$
E_{232} , у.е./мл	$2,39 \pm 0,30$	$7,08 \pm 0,49$ $p_1 < 0,001$	$6,02 \pm 0,65$ $p_1 < 0,001$	$6,22 \pm 0,39$ $p_1 < 0,001$	$5,66 \pm 0,41$ $p_1 < 0,001$
E_{278} , у.е./мл	$1,42 \pm 0,11$	$2,94 \pm 0,15$ $p_1 < 0,001$	$2,37 \pm 0,30$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,01$	$1,40 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$	$0,77 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_4 < 0,001$
E_{400} , у.е./мл	$0,26 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,03$ $p_2 < 0,001$ (WW)	$0,18 \pm 0,03$ $p_3 = 0,01$
E_{232} / E_{220}	$0,51 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,09$ $p_1 = 0,008$	$0,75 \pm 0,07$ $p_1 = 0,003$	$0,60 \pm 0,04$ $p_2 = 0,005$ (WW)	$0,78 \pm 0,09$ $p_1 = 0,008$

E_{278} / E_{220}	$0,30 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,03$ $p_1 = 0,01$ (WW)	$0,39 \pm 0,07$ $p_1 = 0,04$	$0,27 \pm 0,01$ $p_2 < 0,001$ (WW)	$0,37 \pm 0,05$
E_{400} / E_{220}	$0,06 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$ $p_1 = 0,01$ (WW)	$0,06 \pm 0,01$ $p_1 = 0,04$	$0,02 \pm 0,01$ $p_1 = 0,04$ $p_2 = 0,002$	$0,02 \pm 0,01$ $p_1 = 0,04$ $p_3 < 0,001$

Процедура гемодиализа не оказывает значимого влияния на уровень продуктов ПОЛ в липидных экстрактах плазмы, в единичном порядке отмечено снижение абсолютного содержания кетодиенов и сопряженных триенов в изопропанольной фракции, однако пересчет показателя на индекс окисления E_{278} / E_{220} не подтвердил этого факта.

Процессы свободно-радикального окисления включают не только прооксидантные системы, активность которых фиксируется по содержанию продуктов ПОЛ, но и систему антиоксидантной защиты с многочисленными представителями как в плазме, так и в клетках организма. Рядом авторов указывается, что оксидативный стресс у больных ХПН не корригируется гемодиализной процедурой и связан в значительной мере не только с активацией продукции радикалов, но и со снижением активности антиоксидантной системы [8]. В тоже время, Hirayama A. et al. приводят данные о том, что повышенные ТБК-позитивные продукты плазмы после диализа снижаются до уровня здоровых людей. Нами показано, что у больных ХПН независимо от процедуры диализа в плазме снижается активность каталазы и Cu, Zn – зависимой супероксиддисмутазы (табл. 3).

Таблица 3

Активность ферментов антиокислительной системы плазмы у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, и влияние ЭПО на их уровень ($M \pm m$)

Группы / показатели	Группа 1: здоровые (n=26)	Группа 2: ХПН до диализа (n=24)	Группа 3: ХПН после диализа (n=24)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа (n=38)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа (n=38)
СОД, Ед/мл	$0,87 \pm 0,11$	$0,44 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,47 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,53 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,01$	$0,51 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$
Каталаза, мкат/л	$17,88 \pm 0,72$	$6,52 \pm 0,47$ $p_1 < 0,001$	$9,79 \pm 2,49$ $p_1 < 0,001$	$13,58 \pm 2,00$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$12,51 \pm 2,18$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ (WW)

Отметим преимущественное снижение активности каталазы (в среднем на 64 %) по сравнению с СОД (в среднем на 49 %). Корреляционный анализ позволил установить, что содержание продуктов ПОЛ в плазме увеличивается по мере падения активности ферментов антиокислительной системы, причем, статистически значимые связи больше характерны для СОД, чем для каталазы (табл. 4). Это согласуется с данными о значимости СОД как фермента «аварийного звена» антиоксидантной защиты [3]. Повышение активности НАДФН-оксидазы и депрессия функции СОД в ряде работ рассматривается как универсальный механизм окислительного стресса при ХПН [7].

Таблица 4

Корреляционная матрица между активностью ферментов антиокислительной системы плазмы и содержанием продуктов ПОЛ в липидном экстракте плазмы у больных ХПН

Показатели	Каталаза, мкат/л	СОД, Ед/мл
E ₂₃₂ / E ₂₂₀ гептановая фракция	<u>R=-0,50 p<0,05</u> R=0	<u>R=-0,63 p<0,05</u> R=-0,04; p>0,05
E ₂₃₂ / E ₂₂₀ изопропанольная фр.	<u>R=-0,43 p<0,05</u> R=-0,17; p>0,05	<u>R=-0,10 p>0,05</u> R=-0,44; p<0,05
E ₂₇₈ / E ₂₂₀ гептановая фракция	<u>R=-0,31 p>0,05</u> R=-0,30 p>0,05	<u>R=-0,51 p<0,05</u> R=-0,55; p<0,05
E ₂₇₈ / E ₂₂₀ изопропанольная фр.	<u>R=-0,03 p>0,05</u> R=-0,18 p>0,05	<u>R=-0,32 p>0,05</u> R=-0,12; p>0,05
E ₄₀₀ / E ₂₂₀ гептановая фракция	<u>R=-0,01 p>0,05</u> R=-0,41 p<0,05	<u>R=-0,55 p<0,05</u> R=-0,18; p>0,05
E ₄₀₀ / E ₂₂₀ изопропанольная фр.	<u>R=0,06 p>0,05</u> R=-0,66 p<0,05	<u>R=-0,46 p<0,05</u> R=-0,39; p>0,05

Примечание. В числителе значения R – коэффициента корреляции Спирмена, p – показатель значимости связи до процедуры гемодиализа, в знаменателе – после гемодиализа.

Применение ЭПО у больных ХПН изменяет содержание в плазме продуктов пероксидации липидов (табл. 1, 2). При исследовании продуктов ПОЛ в гептановой фракции плазмы выявлено, что до процедуры гемодиализа снижается содержание первичных, вторичных и конечных интермедиатов ПОЛ, определяемых соответственно на длинах волн 232 нм, 278 нм и 400 нм. Пересчет показателей относительно изолированных двойных связей обнаружил снижение только гидроперекисей липидов – первичных продуктов и оснований Шиффа (конечных продуктов). При анализе продуктов ПОЛ в

водно-спиртовой (изопропанольной) фракции плазмы, аккумулирующей структурные липиды, выявлено в условиях применения ЭПО снижение в абсолютных величинах только конечных продуктов ПОЛ, а при пересчете на индексы окисления – всего спектра интермедиатов ПОЛ. После процедуры гемодиализа в гептановой фракции плазмы снижается содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ, в изопропанольной фракции – только конечных. Вероятно, в ходе процедуры гемодиализа дополнительная активация прооксидантных систем приводит к накоплению продуктов ПОЛ, преимущественно в изопропанольной фракции.

Полученные результаты могут свидетельствовать как о прямых, так и опосредованных эффектах ЭПО на выраженность процессов СРО у больных ХПН, находящихся на гемодиализе. Прямое действие ЭПО может реализоваться через вмешательство в активность клеток и плазменных факторов, входящих в состав про- и антиоксидантных систем, опосредованное – через увеличение количества эритроцитов, восстановление кислородообеспечения клеток, снижение выраженности уремической интоксикации и др. В пользу предположения о прямом антиоксидантном эффекте ЭПО свидетельствует его влияние на активность ферментов антиоксидантной защиты (табл. 3). Действительно, в условиях применения ЭПО у больных ХПН повышается активность в плазме СОД и каталазы, причем наблюдается более значимый прирост каталазы (+108 %), а не СОД (+20 %). Однако, активность обоих ферментов все-таки не достигала уровня здоровых людей. Ряд исследователей также высказывают предположение о прямом антиоксидантном действии ЭПО. При экспериментальном синдроме ишемии-реперфузии ЭПО снижает целый ряд показателей оксидативного стресса (МДА, эндотелиальной NO-синтазы) и повышает уровень каталазы. Интересные данные были опубликованы в июне 2011 г. группой итальянских ученых Cassis P. et al. при экспериментальной модели ишемии-реперфузии после трансплантации почек у крыс: оказалось, что цитопротекторный эффект ЭПО в отношении нефроэпителия канальцев нефрона реализуется, в том числе, за счет его антиоксидантного действия, причем он более выражен у СЕРО – карбамилированного производного ЭПО, т.е. не связан с его эритропоэтическим действием. Полагают, что ЭПО может оказывать антиоксидантный эффект за счет активации внутриклеточных механизмов, таких как гемоксигеназа-1 и глутатионпероксидаза, также может снижать внутриклеточное содержание железа (II). Jin W. et al. (2011) вскрыты еще более интимные механизмы прямого антиоксидантного действия ЭПО: в эксперименте при черепно-мозговой травме протекторный эффект ЭПО в отношении легочной ткани реализуется посредством активации антиоксидантного транскрипционного ядерного фактора-2 (Nrf-2) и как следствие изменением активности

НАД(Ф)Н-оксидоредуктазы, глутатион-S-трансферазы α -1 и гемоксигеназы-1, что позволило авторам обозначить ЭПО как фактор с антиоксидантным и дезинтоксикационным действием.

Таким образом, установлено, что у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на постоянной заместительной терапии гемодиализом, наблюдается активация процессов СРО, о чем свидетельствуют увеличение в гептановой фракции липидного экстракта плазмы вторичных продуктов ПОЛ, в изопропанольной фракции – первичных и вторичных продуктов ПОЛ, а также снижение активности каталазы и Cu, Zn – зависимой супероксиддисмутазы в плазме. Процедура гемодиализа не оказывает значимого влияния на уровень продуктов ПОЛ в липидных экстрактах плазмы и активность ферментов антиокислительной защиты. Применение ЭПО у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, приводит к снижению содержания первичных, вторичных и конечных интермедиатов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы, повышению активности в плазме супероксиддисмутазы и каталазы.

Список литературы

1. Бикбов, Б.Т., Томилина, Н.А. Состояние заместительной почечной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б.Т. Бикбов, Н.А.Томилина // Нефрология и диализ. – 2009. – Том . 11. – С. 144-233.
2. Волчегорский, И.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников и др. – Челябинск: Издательство Челябинского государственного педагогического университета, 2000. – 167 с.
3. Дубинина, Е.Е. Характеристика внеклеточной супероксиддисмутазы / Е.Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. – 1995. – № 6. – С. 8-12.
4. Захаров, Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина / Ю.М. Захаров // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 16-21.
5. Осиков, М.В. Патофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – №19 (195), Вып. 23. – С. 92 – 96.

6. Осиков, М.В. Влияние эритропоэтина на тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия и экспрессию тромбоцитарных гликопротеинов у больных с терминальной почечной недостаточностью / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. - №2/1. – С. 56-57.
7. Annuk, M. Oxidative stress markers in pre-uremic patients / M. Annuk, B. Fellstrom, O. Akerblom et al. // Clin. Nephrol. – 2001. – Vol. 56, № 4. – P. 308-314.
8. Morena, M. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation / M. Morena, S. Delbosc, A.M. Dupuy et al. // Hemodial. Int. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 37-46.
9. Sindhu, R.K., Ehdaie A., Farmand F. et al. Expression of catalase and glutathione peroxidase in renal insufficiency / R.K. Sindhu, A. Ehdaie, F. Farmand et al. // Biochim. Biophys. Acta. – 2005. – Vol. 1743(1-2). – P. 86 – 92.
10. Vaziri N.D. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences / N.D. Vaziri // Semin. Nephrol. – 2004. – Vol. 24(5). – P. 469 – 473.

Рецензенты:

Телешева Л.Ф., д.м.н., профессор, проректор по научной работе и международным связям ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск.

Попов Г.К., д.м.н., профессор, заместитель директора Челябинского государственного института лазерной хирургии по научной работе, г. Челябинск.

Работа получена 22.07.2011.