

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПРО-/АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Ременякина Е.И., Павлюченко И.И., Охременко О.С., Панасенкова Ю.С.

ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия (350063, Краснодар, ул. Седина, 4); e-mail:vochka@rambler.ru

В статье изложены сравнительные данные о состоянии системы про-/антиоксиданты у пациентов с заболеваниями щитовидной железы различного генеза. В настоящем исследовании наблюдению были подвергнуты 3 группы пациентов: группа 1 – тиреотоксикоз, 17 человек; группа 2 – гипотиреоз, 25 человек; группа 3 – контрольная. Состояние антиоксидантной системы (АОС) пациентов оценивали по активности антиоксидантных ферментов эритроцитов – каталазе (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД), по основному неферментному компоненту АОС – по уровню восстановленных групп эритроцитов, а также по общей антиокислительной емкости плазмы – суммарному количеству восстановленных эквивалентов и по общей антирадикальной активности с помощью хемилюминесцентного анализа, который одновременно позволяет определять уровень продуктов свободно-радикального окисления (СРО) в биологических жидкостях и их антирадикальную активность или емкость. Также определялся общий уровень продуктов СРО и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме и эритроцитах. В обеих наблюдаемых клинических группах отмечено истощение резервов низкомолекулярного звена эндогенной АОС, прежде всего в тиол-дисульфидной системе, более выраженное при гипертиреозе. После проведенного лечения отмечено уменьшение дисбаланса в работе ферментного звена АОС, при этом у больных с гипертиреозом выявлено разнонаправленное изменение активности КАТ и СОД. Следует отметить, что у пациентов с гипотиреозом обращает на себя внимание факт выраженного угнетения тиолового звена АОС, это говорит о целесообразности включения в комплексную терапию при данной нозологии тиолсодержащих лекарственных препаратов.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, перекисное окисление липидов, дисфункция щитовидной железы, антирадикальная активность, свободно-радикальное окисление.

COMPARATIVE ANALYSIS OF PRO-/ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH THYROID DYSFUNCTION

Remenyakina E.I., Pavluchenko I.I., Ohremenko O.S., Panasenkova Y.S.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia (350063, Krasnodar, Sedina street, 4), e-mail:vochka@rambler.ru

The article presents comparative data on the state of pro / antioxidant in patients with thyroid diseases. In the present study were subjected to observation 3 groups of patients: group 1 – thyrotoxicosis, 17 people Group 2 – hypothyroidism, 25 people, group 3 – control. Antioxidant system (AOS) patients were assessed by the activity of erythrocyte antioxidant enzymes – catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD), on the main component of the non-enzymatic AOS – the level of red blood cells recovered groups, as well as total antioxidant capacity of plasma - the total amount of reduced equivalents and total antiradical activity using chemiluminescence analysis, which simultaneously allows to determine the level of products of free radical oxidation (FRO) in biological fluids and their antiradical activity or capacity. Also determined the overall level of FRO products and lipid peroxidation (LPO) in plasma and erythrocytes. Both groups were followed up clinically observed depletion of endogenous reserves of low-molecular-level EPA, primarily in the thiol-disulfide system, more pronounced in hyperthyroidism. After treatment the marked decrease in the imbalance in the level of enzyme AOS, while in patients with hyperthyroidism showed opposite changes in the activity of CAT and SOD. It should be noted that patients with hypothyroidism noteworthy fact expressed oppression thiol level AOS, it says should be included in the complex therapy for this nosology thiol-containing drugs.

Keywords: antioxidant activity, lipid peroxidation, thyroid dysfunction, antiradical activity, free radical oxidation.

В последние десятилетия патология щитовидной железы занимает одно из ведущих мест в структуре эндокринопатий во многих странах (М.И. Балаболкин и соавт., 2002; А.С. Аметов и соавт., 2003; Т.В. Каширова и соавт., 2007; I. Klein, 2000; S. Wilson и соавт., 2006). В

крупном популяционном исследовании NHANES (1988–1994 гг.) манифестный тиреотоксикоз был выявлен у 0,5 %, субклинический – у 0,8 % лиц в общей популяции в возрасте от 12 до 80 лет. Распространенность тиреотоксикоза определяется многими факторами: наследственной предрасположенностью, неблагоприятной экологической обстановкой, йодным дефицитом и др. (Н.Т. Старкова, 2002; В.Ю. Шульгина и соавт., 2007).

По данным 20-летнего Викгемского (Whickham) исследования риск развития гипотиреоза напрямую зависит от уровня исходного тиреотропного гормона (ТТГ). Частота новых случаев гипотиреоза в России составляет около 3,5 случаев в год для женщин и 0,6 случаев – для мужчин (И.А. Левченко и соавт., 2010; А.С. Аметов и соавт., 2009). Кроме того, известно, что йоддефицитный зоб – это скрытый гипотиреоз (Н.Т. Старкова, 1996). Группа риска по йоддефицитному зобу составляет 800 млн человек на земном шаре. Распространенность данного зоба в мире достигает 190 млн. В России частота йоддефицитного зоба колеблется от 26 до 86 % в разных регионах (Г.А. Герасимова и соавт., 2005).

В группе женщин старшего возраста распространенность всех форм гипотиреоза может достигать 12 % и более (М.А. Лавина, 2009). Эти данные позволяют считать, что гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний (1;2;3). Тревожная тенденция в увеличении числа больных гипотиреозом требует дальнейшего изучения влияния дефицита тиреоидных гормонов на состояние внутренних органов и обменных процессов в организме.

Гормоны щитовидной железы, помимо своего основного влияния на основной обмен, оказывают выраженное влияние на обменные процессы в организме в целом, в т.ч. и на состояния адаптационных систем организма, и прежде всего на иммунно-антиоксидантный статус (12; 13). Несмотря на большое количество исследований в этой области, до сих пор нет единого мнения о влиянии гормонов щитовидной железы на отдельные звенья антиоксидантной системы организма (АОС) и процессы свободно-радикального окисления (СРО). Можно отметить данные как прямых, так и косвенных влияний тиреоидных гормонов на систему про-/антиоксиданты самой щитовидной железы и организма в целом. Однако есть полное единодушие в том, что при дисфункции щитовидной железы изменяется уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и интенсивность образования активных форм кислорода (АФК), возникает дисбаланс в системе про-/антиоксиданты (что проявляется состоянием, характеризуемым как окислительный стресс (ОС) (Аметов А.С., Белоножкина Е.С., Павлюченко И.И., Басов А.А., 2007).

Тиреоидные гормоны (ТГ) можно отнести к группе антиоксидантов так же, как и ретинолы, токоферолы, витамин К, аскорбиновая, никотиновые кислоты, стероидные,

половые гормоны, биогенные амины, серосодержащие аминокислоты, микроэлементы (селен, магний, кобальт, цинк, хром, олово), фосфолипиды, билирубин (12). Механизм их прямого антиоксидантного действия точно не известен, но определяется их структурой (фенольные соединения могут выступать в роли свободных антиоксидантов) и физиологическими функциями, оказывающие влияние на окислительно-восстановительные процессы и, как следствие, динамику развития и интенсивность течения реакций СРО (13). Тиреоидные гормоны способны изменять уровень и активность антиоксидантов и прооксидантов (преимущественно O₂), изменять степень насыщенности жирных кислот, основных объектов СРО (6).

Дефицит ТГ при гипотиреозе может служить причиной нарушения процессов тканевого дыхания и одним из факторов инициации неконтролируемых процессов СРО, что является одной из ведущих причин, отягощающей течение данной патологии. В свою очередь дисбаланс в различных формах АФК выступает в роли предиктора нарушения функционирования фермента йодпероксидазы и образования йодотиронинов.

Учитывая имеющиеся данные литературы (15), можно предположить, что при снижении уровня тиреоидных гормонов интенсивность ПОЛ носит перемежающийся характер, что сопровождается одновременной дисфункцией АОС. Прежде всего, страдает ферментное звено АОС. Тем не менее и в настоящее время не до конца выяснены взаимосвязи между уровнем тиреоидных гормонов и состоянием системы естественной антиоксидантной защиты (12).

Цель нашего исследования: оценить в сравнительном аспекте состояние системы про-/антиоксиданты у пациентов с заболеваниями щитовидной железы различного генеза.

Материалы и методы. В настоящем исследовании наблюдению были подвергнуты 3 группы пациентов: группа 1 – тиреотоксикоз, 17 человек; группа 2 – гипотиреоз, 25 человек; группа 3 – контрольная.

Для оценки состояния адаптационных систем организма и, прежде всего, АОС, у всех пациентов проведен анализ основных общеклинических показателей (общий анализ крови, биохимический анализ крови, уровень гормонов щитовидной железы, УЗИ щитовидной железы, ЭКГ сердца, общий анализ мочи) и проведены специальные исследования основных показателей системы про-/антиоксиданты с использованием традиционных и авторских методик. Исследования проводились при поступлении пациента в стационар и перед выпиской, после проведения курса назначенного лечения с их письменного согласия. Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, где проходили обследование и лечение пациенты с заболеваниями щитовидной железы и

кафедры фундаментальной и клинической биохимии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, где проводилось тестирование основных показателей системы про- /антиоксиданты крови наблюдаемых пациентов.

Первую наблюдаемую группу составили 15 женщин и 2 мужчин. Средний возраст пациентов 38,8 лет. У 9 пациентов наблюдался Диффузный токсический зоб 2 степени. Тиреотоксикоз средней степени тяжести. У 7 пациентов наблюдался многоузловой токсический зоб 2 степени. Субклинический тиреотоксикоз. У 1 пациента наблюдался узловой токсический зоб 2 степени. Субклинический тиреотоксикоз. Автономный функциональный узел правой доли ЩЖ. Все пациенты получали традиционное лечение в зависимости от диагноза при поступлении в стационар.

Вторая группа включала 25 женщин. Средний возраст пациентов 38,5 лет. У 11 пациентов наблюдался Узловой зоб 1 степени. Аутоиммунный тиреоидит. У 6 пациенток наблюдался рецидивирующий узловой зоб 2 степени. Первичный гипотиреоз, медикаментозно компенсированный. У 6 пациенток наблюдался рецидивирующий загрудинный многоузловой зоб 2 степени. Послеоперационный гипотиреоз, медикаментозно субкомпенсированный, и у 2 пациенток наблюдался диффузный токсический зоб 2 степени, медикаментозный гипотиреоз. Все пациенты получали традиционное лечение в зависимости от состояния при поступлении в стационар.

Контрольную группу составили 16 условно здоровых донора разного пола, сопоставимых по возрасту с пациентами наблюдаемых групп.

Состояние АОС пациентов оценивали по активности антиоксидантных ферментов эритроцитов – каталазе (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД), по основному неферментному компоненту АОС – по уровню восстановленных групп эритроцитов, а также по общей антиокислительной емкости плазмы – суммарному количеству восстановленных эквивалентов и по общей антирадикальной активности с помощью хемилюминесцентного анализа, который одновременно позволяет определять уровень продуктов СРО в биологических жидкостях и их антирадикальную активность или емкость. Также определялся общий уровень продуктов СРО и ПОЛ в плазме и эритроцитах.

Активность каталазы (КАТ) в гемолизате исследовали спектрофотометрически по методу R.Beers (r.Beers и соавт.,1952) в модификации (И.И. Павлюченко, А.А. Басова, С.Р. Федосова, И.А. Луговой, М.И. Быкова, 2006). Определение активности КАТ основано на определении скорости утилизации перекиси водорода в реакционной смеси с заданным ее количеством, в которую вносится биологический материал, содержащий фермент.

Активность СОД в гемолизате определяли спектрофотометрически (В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалев, 1990) в модификации (И.И. Павлюченко, А.А. Басова, С. Р.

Федосова, И.А. Луговой, М.И. Быкова, 2006). В основе метода лежит способность СОД ингибировать реакцию аутоокисления кверцетина за счет блокирования образования супероксидного анион-радикала, который является одним из промежуточных продуктов реакции.

Состояние ферментного звена АОС оценивали по количеству общих тиоловых групп, которые определяли с помощью реактива Элмана (В.Н. Орехович, 1977).

Общую антирадикальную активность плазмы оценивали по степени ингибирования люминол-зависимой H_2O_2 -индуцированной ХЛ на основе модифицированной методики (Басов А.А., и соавт., 2006; Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р., 2006), при внесении плазмы в реакционную систему, содержащую активатор ХЛ. Полученные результаты выражали в виде площади хемилюминесценции (ПХЛ) и максимума вспышки (МВХЛ) хемилюминесценции (в % к контролю, которым являлся забуференный рабочий раствор с люминолом). При этом МВХЛ отражает наличие прямых антиоксидантных веществ в исследуемом образце, а ПХЛ указывает на общий антиоксидантный потенциал системы.

Одновременно с ХЛ анализом использовался амперометрический метод для определения общей антиокислительной активности (АОА) или емкости плазмы крови, заключающийся в измерении электрического тока, возникающего при окислении исследуемого вещества (или смеси веществ) на поверхности рабочего электрода при определенном потенциале регистрируемого при помощи аппарата Яуза-ААА-01, выражаемую в нА/сек, или в сравнении полученного сигнала, с калибровочным стандартом, например, аскорбиновой кислотой, измеренного в тех же условиях (14).

Уровень прооксидантной нагрузки оценивали по количеству продуктов СРО или окислительной модификации биомолекул различной природы (ОМБ) в плазме.

Для определения общего базального количества продуктов окислительной модификации в плазме использовалась методика В.Н. Ушкаловой (В.Н. Ушкалова и соавт., 1993), основанная на количественной оценке продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) в плазме обследуемого пациента при термостатировании ее на кипящей бане в течение 15 минут и выражаемых как тиобарбитуровое число (ТБЧ).

Результаты

В ходе проведенных исследований установлено, что во всех группах больных с патологией щитовидной железы наблюдался дисбаланс в системе про- /антиоксиданты с проявлениями ОС на момент обследования и назначения традиционного лечения. При этом отмечена дисфункция в работе ферментного звена антиоксидантной системы (АОС). У больных с гипотиреозом выявлено снижение активности каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД) на 57,9 % и 16,4 % соответственно, в сравнении с показателями

контрольной группы ($p < 0,05$), что отражает общее угнетение не только ферментативной активности антиоксидантных ферментов, но и метаболизма в целом при дефиците тиреоидных гормонов. В то же время при гипертиреозе также отмечено снижение активности КАТ на 50,9 % и одновременно повышение активности СОД на 13,4 %, то есть наблюдается разнонаправленное изменение активности ферментов (табл. 1). Данный факт может сопровождаться избыточным образованием H_2O_2 на фоне ускоренной дисмутации супероксидного анион-радикала при повышенной активности СОД. Пероксид водорода в условиях сниженной активности КАТ способен превращаться в наиболее агрессивную из активных форм кислорода ($HO\cdot$) в реакциях Габер – Вейса, Фентона. Гидроксил-радикал обладает высокой реакционной способностью и агрессивностью и может вызывать повреждение веществ любой химической природы: белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, что приводит к тяжелым метаболическим нарушениям, связанным с ОС.

Снижение антирадикальной активности плазмы крови и повышение интенсивности реакций СРО при дисфункции ЩЖ подтверждается увеличением МВХЛ в 4,29 раза при гипотиреозе и в 4,65 раза при гипертиреозе ($p < 0,05$), что указывает на усиленное образование реактивных оксигенных радикалов и реактивных молекул как при недостатке, так и при избытке йодотиронинов. Повышение ПХЛ также наблюдалось при гипотиреозе и гипертиреозе на 193,7 % и 339,4 % соответственно, но в большей степени (практически в 2 раза) при гипертиреозе, что отражает истощение пролонгированных механизмов защиты от прооксидантных факторов при этих нозологиях, и особенно при активации метаболических процессов при гиперфункции щитовидной железы.

Все вышеописанные явления ОС сопровождались уменьшением тиоловых групп и АОА плазмы крови на 52,8 % и 60,7 % при гипотиреозе и на 65,4 % и 74,9 % при гипертиреозе соответственно ($p < 0,05$). Подобные изменения в про- /антиоксидантной системе приводили к усилению процессов перекисной модификации биомолекул и характеризовались повышением уровня ТБК активных продуктов в виде ТБЧ в 3,22 раза при гипотиреозе и в 3,48 раза при гипертиреозе, что отражает усиление цитолитических процессов в организме данных пациентов.

Подобные типовые изменения окислительного метаболизма выявлены при многих патологических процессах (3,4,9), они отражают универсальность повреждающего воздействия на клеточные и молекулярные структуры свободных радикалов и реактивных молекул, а также их существенную роль в прогрессировании ряда заболеваний и формировании поздних осложнений, что требует корригирующих мероприятий, включающих применение средств с антиоксидантной направленностью (1,2).

После курса проведенной традиционной терапии у пациентов с гипертиреозом и гипотиреозом на фоне некоторой нормализации гормонального статуса, в целом отмечалось восстановление метаболических процессов, при этом в различной степени компенсировался дисбаланс в работе ферментного и низкомолекулярного звеньев АОС. Однако имелись некоторые отличия в функционировании этих неспецифических защитных механизмов. Так при гипотиреозе менее выраженное восстановление ферментного звена эндогенной АОС: активность КАТ оставалась сниженной на 29,4 %, тогда как активность СОД возвращалась в физиологические пределы. При этом, несмотря на повышение общей антиокислительной емкости плазмы на 35,6 %, количество тиоловых групп достоверно не изменялось и оставалось по-прежнему сниженным, что объясняется тяжелыми нарушениями энергетического обмена при гипотиреозе, а, следовательно, и угнетением пластических процессов в организме при данной патологии. В то же время при гипертиреозе активность КАТ восстанавливалась более значимо, хотя и оставалась пониженной на 19,3 %, тогда как активность СОД на фоне лечения снижалась ниже референтных показателей контрольной группы ($p < 0,05$), что говорит о наличии перенапряжения в работе ферментного звена АОС в условиях сохраняющейся повышенной генерации активных форм кислорода при сдвигах в гормональном статусе и метаболизме на фоне проводимого лечения. Однако более значимое восстановление второй линии ферментной защиты позволило в большей мере восполнить тиоловыми факторами, т.е. за счет низкомолекулярного звена АОС. У наблюдаемых пациентов количество SH-групп возросло после лечения на 35,3 %, что является прогностически благоприятным признаком. Следует отметить, что интенсивность СРО и выраженность ОС, изначально более выраженная при гипертиреозе, оставалась повышенной в данной клинической группе и после лечения, особенно существенные изменения были связаны со снижением устойчивости к пролонгированному воздействию свободных радикалов и реактивных молекул, что подтверждается сохраняющимся увеличением ПХЛ на 339,4 % и может являться фактором риска повреждения клеточных структур у таких пациентов даже в период реконвалесценции, поэтому обосновано и целесообразно применение в рамках комплексной терапии при их лечении средств антиоксидантной коррекции. Более значимое уменьшение МВХЛ говорит о достаточно высокой способности к восстановлению краткосрочных механизмов защиты от реакций СРО. Тем не менее необходимо отметить, что мембранодеструктивные процессы, даже при терапевтическом восстановлении гормонального фона, оставались усиленными в обеих обследованных клинических группах, о чем свидетельствует сохраняющийся повышенный уровень ТБЧ, при этом более выражено при гипертиреозе (табл. 1).

Таблица 1

Показатели интенсивности свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы у больных с патологией щитовидной железы

Показатель	Гипотиреоз до лечения	Гипотиреоз после лечения	Гипертиреоз до лечения	Гипертиреоз после лечения	Контроль
КАТ	3,642± 0,694 *	6,105± 0,487	4,244± 0,647*	6,978± 0,743	8,648± 1,332
СОД	0,112± 0,011*	0,131± 0,011	0,152± 0,013	0,104± 0,015*	0,134± 0,015
SH-группы	0,642± 0,166*	0,595± 0,173*	0,470± 0,144*	0,636± 0,280*	1,360± 0,069
АОА	0,637± 0,058*	0,864± 0,082*	0,408± 0,055*	0,726± 0,116*	1,624± 0,151
МВХЛ	0,991± 0,226*	0,439± 0,078*	1,073± 0,217*	0,507± 0,130*	0,231± 0,019
ПХЛ	2,341± 0,418*	1,272± 0,196	3,934± 0,725*	3,502± 0,596*	0,797± 0,045
ТБЧ (ОМБ)	0,425± 0,064*	0,367± 0,047*	0,637± 0,174*	0,460± 0,132*	0,132± 0,013

Примечание. * – $p < 0.05$ в сравнении с контрольной группой.

Заключение

Нарушение гормонального фона щитовидной железы характеризуется развитием выраженного ОС, имеющего свои отличия в зависимости от направленности гормональной дисфункции. При этом у пациентов с гипотиреозом дисбаланс в работе ферментного звена АОС отличается обоюдным угнетением в работе ферментов 1-й и 2-й линий защиты, а при гипертиреозе активность СОД не только не снижена, а даже имеет тенденцию к повышению в сравнении с контрольными значениями нормы.

В обеих наблюдаемых клинических группах отмечено истощение резервов низкомолекулярного звена эндогенной АОС, прежде всего в тиолдисульфидной системе, более выраженное при гипертиреозе. При этом до лечения наблюдалось достоверное повышение интенсивности СРО, особенно при гипертиреозе, более чем в 3 раза превосходящее контрольные значения условно здоровых доноров, что приводило к усиленному образованию продуктов окислительной модификации у таких пациентов.

После проведенного лечения отмечено уменьшение дисбаланса в работе ферментного звена АОС, при этом у больных с гипертиреозом выявлено разнонаправленное изменение активности КАТ и СОД. Следует отметить, что у пациентов с гипотиреозом обращает на себя внимание факт выраженного угнетения тиолового звена АОС, это говорит о целесообразности включения в комплексную терапию при данной нозологии тиолсодержащих лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Басов А.А., Быков И.М. Сравнительная характеристика антиоксидантного потенциала и энергетической ценности некоторых пищевых продуктов // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82, № 3. – С. 77-80.
2. Быков И.М., Павлюченко И.И., Луговая И.А., Басов А.А., Федосов С.Р. Сравнительная антиоксидантная емкость некоторых отечественных и импортных чайных напитков // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10. – С. 40.
3. Губарева Е.А., Каде А.Х., Павлюченко И.И., Быков И.М., Зингилевский К.Б., Басов А.А., Макарова М.О., Старицкий А.Г., Борисенко В.Г. Прогностическая значимость определения активности ферментов антирадикальной защиты у больных с острым инфарктом миокарда // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – 3-4. – С. 104-106.
4. Литвинова М.Г., Басов А.А., Быков И.М. Показатели свободнорадикального окисления в крови и ротовой жидкости у больных при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2-го типа // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 3. – С. 94-98.
5. Клебанов Г. И., Теселкин Ю. О., Бабенкова И. В. с соавт. Антиоксидантная активность сыворотки крови // Вестник РАМН. – 1999. – 2. – С. 15-22.
6. Кравец Е.Б., Новицкий В.В., Уразова О.И., Иванова О.И., Энгель Е.Э., Рогалева А.В., Сухаленцева Н.А. // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С.11-15.
7. Павлюченко И.И. Окислительный стресс, его мониторинг и критерии оценки антиокислительной активности лекарственных препаратов и БАД: автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2005. – 44 с.
8. 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.
9. Пат. 2236008 Российская Федерация. МПК А61К 33/00. Способ лабораторной диагностики окислительного стресса организма человека / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.Р. Федосов, заявители и патентообладатель И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.Р. Федосов. – №2006101586/22; заявл. 19.01.2006; опубл. 27.07.2006 // Бюл. – 2006. – № 21. – 2 с.
10. 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 (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 14-19.

11. Старкова Н.Т. Патогенетические подходы к лечению гипотиреоза, осложненного тахикардией и гипертензией: Тез. докл. // Вопросы эндокринологии. – Тарту, 1984. – С. 124-126.

12. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. – М., 2002.

13. Федосов С.Р. Способ повышения информативности прибора «Хемиллюминотестер LT-1» / С.Р. Федосов, И.И. Павлюченко, А.А. Басов // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 4, приложение № 1. – С. 27-28.

14. Griendling, K. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease / K. Griendling, D. Sorescu, M. Ushio-Fukai // *Giro. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 494-501.

Рецензенты:

Быков И.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», г.Краснодар.

Абушкевич В.Г., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Краснодар.