

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ СТАНУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

Р.С. Шевченко, С.І. Шевченко, О.С. Циганенко

*Харківський національний медичний університет
Кафедра загальної хірургії (зав. проф. В.О. Сипливий)*

Реферат

Метою дослідження стало визначення прогностичного значення найбільш загальноприйнятих біохімічних показників, для оцінки перебігу гострого панкреатиту. При обстеженні 90 хворих на гострий панкреатит встановлено, що залежно від ступеню важкості загального стану, вираженості синдрому ендотенної інтоксикації домінуючими були метаболічні порушення в окислювально-антиоксидантній системі хворих. Найбільшу інформацію про важкість перебігу гострого панкреатиту мало зниження інтенсивності перекисного окислення ліпідів, зниження вмісту загального білку, альбумінів, збільшення вмісту МСМ, церулоплазміну, сечовини, креатиніну, прокальцитоніну, що свідчило про несприятливий прогноз захворювання.

Ключові слова: гострий панкреатит, біохімічні маркери, прогноз

Abstract

PROGNOSTIC VALUE OF METABOLIC DATA AND LIPID PEROXIDE OXIDIZATION IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

*R.S. SHEVCHENKO, S.I. SHEVCHENKO,
O.S. TZIGANENKO*

National Medical University in Kharkiv

The purpose of this study was to determine the prognostic value of the commonly performed biochemical tests with respect to the outcome of patients with acute pancreatitis. Ninety acute pancreatitis patients were categorized based on the severity and degree of endogenous intoxication; the predominant metabolic disorders were related to the oxidant-antioxidant system. The most useful indicator of the severity of acute pancreatitis was the decrease in the intensity of lipid peroxide oxidation. Unfavorable outcomes were related to decreased albumin levels and increased MCM, ceruloplasmin, urea, creatinine, and procalcitonin levels.

Key words: acute pancreatitis, biochemical markers, prognosis

Вступ

Зростання числа хворих на гострий панкреатит (ГП), висока частота ускладнень робить актуальним проведення своєчасної оцінки ступеню тяжкості цієї патології у гетерогенній групі хворих із подальшим проведенням відповідного лікування і має важливе організаційне і медично-економічне значення. Встановлення зв'язку між

критерійно-значущими показниками і ступенем тяжкості гострого панкреатиту дозволить передбачати характер поразки підшлункової залози і перебіг патологічного процесу, а також прогнозувати лікувальну тактику.

Для інтегральної оцінки ступеню тяжкості хворих на ГП і прогнозування результату захворювання застосовують різні клінічно-лабораторні шкали бальної оцінки параметрів фізіологічного стану, які забезпечують точність прогнозування до 70-80% [1]. Найбільш поширеними системами інтегральної оцінки тяжкості стану хворого і прогнозу ГП є шкали Ranson, APACHE II, SAPS. На жаль, лабораторні і фізіологічні показники, необхідні як провідні критерії цих шкал, повною мірою не доступні у переважній більшості лікувальних закладів.

Метою дослідження було визначення прогностичної значущості найбільш поширених біохімічних показників, зручних і доступних для використання у практичній медицині, для оцінки перебігу гострого панкреатиту.

Матеріал і методи

Обстежили 90 хворих із різними клінічними формами ГП під час надходження до стаціонару (ДУ "ІЗНХ АМН України") й у різні терміни після операції. Залежно від тяжкості клінічного перебігу захворювання хворих поділено на 3 групи. За ступенем вираженості синдрому інтоксикації виділили: I група (30 хворих) - середньо-важка, II група (30 хворих) - важка, III група (30 хворих) - у край важка.

Ступінь інтоксикаційного синдрому визначали згідно лейкоцитного індексу інтоксикації (ЛІІ) за формулою Я.Я. Каль-Каліфа (1941). ЛІІ у нормі коливався у межах від 0,5 до 1,5 ум. од. (у контролі у середньому становив $1,0 \pm 0,6$ ум.од.). Для групи середньо-важких хворих цей показник був $4,7 \pm 0,4$ ум.од., для групи важких хворих - $6,8 \pm 0,6$ ум.од., та для групи у край важких хворих - $9,2 \pm 0,7$ ум.од., відповідно.

Методи лабораторного дослідження включали загальноприйняті клінічні аналізи крові та сечі, визначення рівня діастази сечі, біохімічні методи визначення рівнів загального білка, глюкози, амілази, амінотрансфераз, сечовини, креатиніну, білірубину, натрію, калію, кальцію та уніфіковані методи визначення таких показників коагулограми, як толерантність плазми крові до гепарину, фібриноген, спонтанна агрегація, протромбіновий індекс, гематокрит. Вміст церулоплазміну визначали у сироватці крові за методом Ravin у модифікації Мошкова (Мошков К.А. и соавт., 1986), що базується на реакції ферментного окиснення парафенілендіаміну церулоплазміном. Проби інкубували протягом однієї години у сухоповітряному термостаті при 37°C. Вміст пробірок колориметрували при довжині хвилі 530 нм. Визначення вмісту гаптоглобіну проводили уніфікованим методом із використанням тест-наборів, який базується на здатності гаптоглобіну сироватки утворювати комплекс із гемоглобіном, який осаджували риванолом. За рівнем гемоглобіну, що залишався у розчині, фотометрично визначали вміст гаптоглобіну у сироватці крові. Вміст середньомолекулярних пептидів у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом (Габриєлян Н.И. и соавт., 1981). У пробах артерійної і венозної крові визначали показники кислотно-лужного стану за допомогою аналізатора ABC-1 "Radiometer" (Данія). Реєстрацію хемілюмінесценції проводили на медичному хемілюмінометрі ХЛМЦ1-01, відповідно до загальноприйнятих методів. Об'єктом дослідження була сироватка крові хворих на гострий панкреатит. Визначали спонтанну та індуквану іонами заліза, перекисом водню та люмінолом хемілюмінесценцію, за інтенсивністю якої оцінювали швидкість рекомбінації перекисних радикалів, рівень гідроперекисів ліпідів, антиоксидантну активність. Використаний імунохроматографічний метод (діагностичний

набір "Прокальцитонін-експрес-тест" виробництва компанії "БРАМС АГ", Німеччина) для напівкількісного визначення рівня прокальцитоніну.

Результати й обговорення

Одним із завдань цього дослідження було вивчення інтенсивності спонтанної й індукованої хемілюмінесценції (ХЛ) сироватки крові хворих на ГП залежно від ступеню тяжкості перебігу цієї патології. При дослідженні спонтанної ХЛ сироватки крові у хворих, що становлять І-у групу, не виявлено будь-яких змін, порівняно із контролем. У ІІ-у групі цей показник вірогідно підвищувався до 14%, тоді як у ІІІ-й групі дослідження спостерігається невірогідне зниження рівня спонтанної ХЛ (табл. 1).

Інтенсивність ХЛ, що індукується іонами двовалентного заліза, статистично вірогідно підвищувалася, порівняно із контролем, у І і ІІ групах дослідження, відповідно, на 32% і 40%. У ІІІ-й групі цей показник статистично вірогідно знижувався у середньому на 42%. Оскільки рівень спонтанної ХЛ характеризує, передовсім, інтенсивність вільнорадикального окислення тканинних ліпідів, можна припустити активацію цього процесу у хворих із важким ступенем перебігу гострого панкреатиту. Посилення ХЛ надлишком іонів двовалентного заліза пояснюється каталізом розкладання органічних і неорганічних гідроперекисів із утворенням вільних радикалів і прискоренням вільнорадикального окислення. Отже, індукована Fe^{2+} ХЛ відображає вміст у системі гідроперекисів. Отримані результати свідчать про підвищення вмісту гідроперексидів у сироватці крові хворих середньою і важкою формами гострого панкреатиту, що надійшли безпосередньо із вогнища запалення.

Відомо, що інфільтраційні форми запалення в організмі супроводжуються посиленням ХЛ сироватки крові [2]. Але у тих випадках, коли

Таблиця 1

Інтенсивність спонтанної і індукованої іонами заліза хемілюмінесценції сироватки крові хворих на гострий панкреатит з різним ступенем тяжкості ($M \pm m$)

Показники	Контроль (n=30)	I-а група (n=30)	II-а група (n=30)	III-я група (n=30)
Спонтанна хемілюмінесценція	847±68	861±73	969±74*	792±69
Хемілюмінесценція, індукована Fe^{2+}	1134±89	1498±96*	1586±106*	659±37*
Хемілюмінесценція, індукована перекисом водню	1253±117	1245±112	1486±122*	747±53*

Інтенсивність виражена в імн/с·мл сироватки крові; * - $p < 0,05$ відносно контролю

переважають деструктивні зміни інтенсивність ХЛ, навпаки знижується. Це викликано надходженням у кров із тканин продуктів некрозу, пригноблюючих надслабке свічення, що індукується додаванням солей заліза. Про наявність деструктивних змін підшлункової залози у пацієнтів, що становлять III клінічну групу, свідчать отримані результати зниження інтенсивності ХЛ. Розкладання пероксиду водню в організмі здійснюється завдяки дії каталази, глутатіонпероксидази у гранулоцитах - за допомогою мієлопероксидази із утворенням гіпохлоридного аніону, а також у реакції Фентона. Реакція Фентона перебігає у присутності іонів металів змінної валентності, зокрема двовалентного заліза. У процесі цієї реакції пероксид водню розкладається із утворенням реакційно спроможного гідроксильного радикалу [3]. Оскільки вільні радикали утворюються тільки у двох останніх із перерахованих шляхів, а інтенсивність ХЛ вимірювали у сироватці крові (а вона не має формених елементів), очевидно, підвищення інтенсивності ХЛ у разі додавання екзогенного пероксиду водню було відображенням доступності іонів металів зі змінною валентністю, зокрема, наявності іонів Fe^{2+} . Це припущення відповідає даним літератури [4], які свідчать про те, що система H_2O_2 -індукованої ХЛ дозволяє оцінити ефективність генерації, передовсім, гідроксильного $OH\cdot$ -радикалу із пероксиду водню, завдяки реакції Фентона. Результати досліджень свідчать про підвищення доступності іонів металів зі змінною валентністю у сироватці крові хворих гострим панкреатитом із середнім і важким ступенем тяжкості. У цих групах дослідження інтенсивність ХЛ підвищувалася, порівняно із контролем, на 19 і 26%, відповідно. У III групі інтенсивність H_2O_2 -індукованої ХЛ також мала тенденцію до суттєвого зниження (табл. 1).

Для з'ясування природи утворених радикалів було проведено дослідження люмінолзалежної ХЛ. Отримані результати свідчили про більш високий вміст гідроксильного радикалу і супероксидного аніону у сироватці крові хворих I і II груп дослідження. Механізми ініціації, розгалуження й інгібування ланцюгових реакцій у біологічному середовищі включають іони негемового заліза, які мають неспарений електрон, як необхідний компонент цих процесів. Із одного

боку, іони Fe^{2+} сприяють активації ПОЛ шляхом утворення нових ланцюгів завдяки взаємодії із гідропероксидами ліпідів і генерації гідроксильного радикалу у реакції Фентона [5]. Із іншого боку Fe^{2+} можуть взаємодіяти із радикалами, приводячи до обриву ланцюгів. При низьких концентраціях гідропероксидів і надлишку іонів Fe^{2+} із великою вірогідністю проходитимуть реакції за участю радикалів, тобто Fe^{2+} виступатимуть як антиоксидантна система. У разі рівних або близьких концентрацій у клітині гідропероксидів й іонів заліза Fe^{2+} виконують роль сильного каталізатора процесів ПОЛ [6]. Таким чином, концентрація іонів Fe^{2+} є чинником, який може регулювати процес пероксидації ліпідів. Дані H_2O_2 - індукованої ХЛ свідчать про підвищення ефективності генерації гідроксильного радикала із пероксиду водню завдяки реакції Фентона у сироватці крові хворих із середнім і важким ступенем гострого панкреатиту. Це може бути пов'язано або із великою концентрацією негемового заліза у крові цих хворих, або із великою здатністю крові до відновлення заліза [7].

Потреба встановлення вмісту загального білку у сироватці крові багато у чому обумовлена тією багатообразною і важливою фізіологічною роллю, яку грають білки плазми в організмі. Будучи амфотерним поліелектролітом, вони грають важливу роль у регуляції кислотно-лужного стану організму, є чинниками згортання крові, антитілами. Тому зміна їх вмісту у крові призводить до порушення гомеостазу і специфічної реактивності організму. Результати досліджень показали, що у хворих на ГП у всіх групах спостереження відмічено статистично вірогідне зниження вмісту загального білку, альбумінів порівняно із контрольною групою (табл. 2). Найбільш виражені зміни були у групі хворих із важким ступенем захворювання: зниження загального білку на 32%, альбумінів - на 48%.

Відзначене у хворих на ГП зменшення кількості циркулюючого у судинному руслі білку плазми може бути багато в чому пов'язане із його переходом у зачеревну клітковину, серозні й інші порожнини. Зменшення рівня альбумінів при хірургічних захворюваннях, що важко перебігають, розцінюють як одну із несприятливих прогностичних ознак, оскільки відображає розвиток ендогенної інтоксикації. Багатьма автора-

Таблиця 2

Вміст загального білка, альбумінів, глобулінів у плазмі крові хворих на гострий панкреатит з різним ступенем тяжкості ($M \pm m$)

Показники	Контроль (n=30)	I-а група (n=30)	II-а група (n=30)	III-я група (n=30)
Загальний білок	80,2±3,8	69,4±4,5*	60,1±2,8*	54,2±3,9*
Альбуміни	49,2±4,1	35,7±3,2*	31,4±2,9*	25,8±2,3*
Глобуліни	32,4±2,6	34,0±3,1	29,5±2,3	30,7±2,9

Показники виражені у г/л; * - $p < 0,05$ щодо контролю

ми відзначено зв'язок гіпоальбумінемії із виявами температурної реакції, розвитком інфекційних ускладнень, вищою післяопераційною летальністю [1]. Вміст глобулінів у хворих на ГП усіх груп спостереження не змінювалося порівняно із контролем.

Як критерій метаболічних порушень при запальних процесах, інтоксикаціях і більшості патологічних станів використовують визначення вмісту білків гострої фази і середньомолекулярних пептидів. До білків гострої фази відноситься велика група білків сироватки крові з молекулярною масою від 12 000 до 340 000 Да (С-реактивний білок, фібриноген, α_1 -антитрипсин, церулоплазмін, гаптоглобін), які характеризуються швидкою і значною зміною концентрації при токсичних і автоімунних реакціях, інфекційних захворюваннях, травмах. Динаміка їх вмісту в сироватці крові пов'язана із біохімічними і імунологічними процесами і функціонуванням усіх фізіологічних систем організму. Відносна стабільність процесів обміну білків гострої фази у нормальних фізіологічних умовах і достатньо швидке відхилення їх показників в умовах загострення патологічних процесів вважається надійним критерієм при дослідженні гомеостатичної функції організму [8]. До середньомолекулярних пептидів відноситься група речовин сироватки крові, лімфи, ліквору, сечі з молекулярною масою від 300 до 5000 Да. Основну частину молекул середньої маси (МСМ) складають пептиди, глікопептиди, продукти деградації фібриногену, альбуміну, тромбіну, фрагменти колагену,

інші речовини білкової природи, а також похідні ліпідів, фосфоліпідів. Підвищення рівня молекул середньої маси у крові обумовлене порушенням їх елімінації із організму, посиленням утворень у тканинах або сполученням обох механізмів. Відомо, що порушення гомеостатичної рівноваги супроводжується підвищенням вмісту МСМ, що корелює із тяжкістю стану хворих і може служити критерієм оцінки ступеню патологічних порушень [9, 10]. У хворих із легким, середнім і важким ступенем гострого панкреатиту спостерігали статистично вірогідне підвищення вмісту МСМ, відповідно, на 61%, 76% і 147% порівняно із контрольною групою (табл. 3).

Відомо, що поява і накопичення молекул середньої маси у сироватці крові в умовах різних патологічних станів є прогностично несприятливим показником. Продукти деградації біополімерів і їх комплексів можуть надавати виражену мембранотоксичну дію. Тому цей показник свідчить про підвищення ступеню тяжкості захворювання. Окрім того, у хворих із середнім і важким ступенем ГП статистично вірогідно підвищувалася концентрація церулоплазміну на 21% і 23% порівняно із контролем. Результати проведених досліджень показали також вірогідне підвищення, щодо контрольної групи, вмісту гаптоглобіну в усіх трьох групах спостереження: на 46% у групі з легким ступенем ГП, на 76% - із середньою; на 93% - із важкою. Динаміка вмісту в сироватці крові середньомолекулярних пептидів, гаптоглобіну, церулоплазміну є об'єктивним критерієм оцінки ступеню тяжкості хвороби

Таблиця 3

Вміст білків гострої фази і молекул середньої маси в сироватці крові хворих на гострий панкреатит з різним ступенем тяжкості ($M \pm m$)

Показники	Контроль (n=30)	I-а група (n=30)	II-а група (n=30)	III-я група (n=30)
Церулоплазмін, мг/л	476,4±21,5	470,4±32,5	578,5±40,1*	585,6±49,4*
Гаптоглобін, г/л	1,10±0,10	1,61±0,12*	1,94±0,15*	2,12±0,17*
Молекули середньої маси, ум.од.	0,176±0,005	0,283±0,016*	0,310±0,024*	0,435±0,032*

* - $p < 0,05$ щодо контролю

Таблиця 4

Вміст сечовини і креатиніну в сироватці крові хворих на гострий панкреатит з різним ступенем тяжкості ($M \pm m$)

Показники	Контроль (n=30)	I-а група (n=30)	II-а група (n=30)	III-я група (n=30)
Сечовина, ммоль/л	6,1 \pm 0,4	5,8 \pm 0,5	12,5 \pm 0,9*	15,2 \pm 1,3*
Креатинін, ммоль/л	0,062 \pm 0,005	0,056 \pm 0,004*	0,179 \pm 0,02*	0,214 \pm 0,02*

* - $p < 0,05$ щодо контролю

і прогностично значущим показником ефективності проведення патогенетичної терапії.

Як маркер інтоксикації розглядають такий метаболіт білкового обміну, як сечовина. Будучи здатною відносно легко проходити через мембрани клітин і осмотично активною речовиною, сечовина разом із тим багато у чому обумовлює порушення водно-сольового обміну, посилюючи погіршення функціонування життєво-важливих органів і систем, викликаючи затримку води у тканинах. У хворих на ГП із середнім і важким ступенем тяжкості спостерігали виражене статистично вірогідне підвищення цього показника порівняно із контрольною групою. У пацієнтів першої групи спостереження цей показник знаходився у межах норми (табл. 4).

Така ж динаміка була характерною й для іншого показника білкового обміну - креатиніну. Збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові обумовлене як посиленням утворення, так і затримкою цього метаболіту в організмі. Відомо, що зростання вмісту креатиніну в сироватці крові може бути викликане зміною ендокринного балансу. У хворих на ГП із різним ступенем тяжкості спостерігали істотне підвищення гормону підшлункової залози глюкагону, й менш виражене статистично, вірогідне підвищення інсуліну порівняно із контрольною групою (табл. 5).

Останнім часом як клінічно значущий критерій для диференціювання інфекційних і не-

інфекційних причин системної запальної реакції в організмі, оцінки ступеня тяжкості стану і прогнозу захворювання розглядають вміст у плазмі крові прокальцитоніну. Визначення рівня цього показника може полегшити ранню діагностику інфікування некрозу підшлункової залози і сприяти своєчасному початку специфічного лікування, зокрема антибактерійної терапії, а також слугувати орієнтиром при визначенні показань до хірургічної санації у пацієнтів із деструктивним панкреатитом.

Результати проведених досліджень показали статистично вірогідне підвищення вмісту рівня прокальцитоніну в плазмі крові хворих ГП в усіх групах спостереження порівняно із контролем (табл. 6).

Найбільш вираженою ця зміна була у пацієнтів третьої групи спостереження, тобто із важким ступенем тяжкості перебігу ГП.

Висновок

Отримані результати свідчать про інтенсифікацію в організмі хворих гострим панкреатитом із середнім і важким ступенем вільнорадикальних процесів і процесів перекисного окислення ліпідів, що підтверджується накопиченням у сироватці крові активних форм кисню, гідроперекисів, перекисів на тлі зниження активності антиоксидантної системи. Внаслідок цього в організмі виникає значна напруга функціонування

Таблиця 5

Вміст інсуліну і глюкагону в сироватці крові хворих на гострий панкреатит з різним ступенем тяжкості ($M \pm m$)

Показники	Контроль (n=30)	I-а група (n=30)	II-а група (n=30)	III-я група (n=30)
Інсулін, нмоль/л	0,128 \pm 0,009	0,154 \pm 0,007	0,198 \pm 0,012*	0,186 \pm 0,020*
Глюкагон, пг/мл	126,4 \pm 10,3	584,2 \pm 42,2*	1193,5 \pm 106,5*	1206,4 \pm 100,7*

* - $p < 0,05$ щодо контролю

Таблиця 6

Вміст прокальцитоніну у плазмі крові хворих на гострий біліарний панкреатит з різним ступенем тяжкості ($M \pm m$)

Показники	Контроль (n=30)	I-а група (n=30)	II-а група (n=30)	III-я група (n=30)
Прокальцитонін, нг/мл	0,38 \pm 0,03	0,77 \pm 0,05*	1,48 \pm 0,11*	2,15 \pm 0,19*

* - $p < 0,05$ щодо контролю

оксидантно-антиоксидантної системи, що супроводжується зсувом у бік оксидантів. Це дає підставу говорити про розвиток в організмі цих хворих глибоких порушень окисно-відновних, біоенергетичних процесів, метаболізму основних енергетичних і пластичних матеріалів (білків, вуглеводів, жирів), що призводить до дисгомеостатичного стану. Результати щодо зниження інтенсивності хемілюмінесценції в організмі хворих з украй важким ступенем перебігу гострого панкреатиту свідчать про затяжний, гострий перебіг важкого запального процесу, що супроводжується розвитком глибоких деструктивних процесів у підшлунковій залозі. Це, у свою чергу, призводить до надходження у кров продуктів некрозу, які викликають таке виражене пригноблення інтенсивності індукованої хемілюмінесценції.

Як діагностичні маркери перебігу ГП слід використовувати доступні й інформаційні показники: молекули середньої маси, церулоплазмін, гаптоглобін, сечовину, креатинін, циркулюючі імунні комплекси, глюкагон, прокальцитонін. Маркерами несприятливого прогнозу для хворих на ГП є: зниження інтенсивності ПОЛ (659 ± 37 імп/с·мл), підвищення рівня МСМ (до 147%). Рівень вмісту прокальцитоніну в сироватці у хворих на ГП, що дорівнює $2,0$ нг/мл та вищий, свідчить про приєднання вторинної панкреатичної інфекції. Летальний кінець у хворих на ГП асоціюється із різким зниженням інтенсивності хемілюмінесценції (659 ± 37 імп/с·мл), підвищенням концентрації церулоплазміну ($585,6 \pm 49,4$ мг/л), гаптоглобіну ($2,12 \pm 0,17$ г/л), зростанням

МСМ ($0,435 \pm 0,032$ ум.од), сечовини ($15,2 \pm 1,3$), креатиніну ($0,214 \pm 0,02$).

Література

1. Бойко В.В., Криворучко И.А., Шевченко Р.С., Смачило Р.М. Острый панкреатит. Патофизиология и лечение. - Харьков: Торнадо, 2002. - 288 с.
2. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. - К.: Наукова думка, 1997. - 420 с.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. - 2000. - Т. 6, № 12. - С. 13-19.
4. Дремина Е.С., Вахрушева Т.В., Шаров В.С. Хемилуминесцентное исследование содержания продуктов перекисного окисления липидов, индуцированного ионами меди, в различных фракциях липопротеинов крови человека // Бюлл. экпер. биологии и медицины. - 1995. - № 2. - С. 144-150.
5. Саприн А.Н., Калинина Е.В. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов // Успехи биологической химии. - 1999. - Т. 39. - С. 289-326.
6. Стежка В.А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды // Довкілля та здоров'я. - № 1. - 1999. - С. 2-9.
7. Шаповал Г.С., Громова В.Ф. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода // Укр. біохім. журнал. - 2003. - Т. 75, № 2. - С. 5-13.
8. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.* - 2002. - Vol. 82. - P. 47-95.
9. Heistad D.D. Oxidative stress and vascular disease: 2005 Duff Lecture // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2006. - Vol. 26, N 4. - P. 689-695.
10. Jain S.K. Oxidative stress and metabolic diseases: Introduction // *Pathophysiology.* - 2006. - Vol. 13. - P. 127-128.