

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Р.Г.Мокацян, А.М.Кушкян, М.И.Агаджанов

*/Ереванский государственный медицинский университет
им. М.Гераци, медицинский центр "Эребуни"/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: воспалительные заболевания женских половых органов, окислительный стресс, свободные радикалы, перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС).

Окислительный стресс — совокупность метаболических и структурно-функциональных сдвигов в биомембранах, клетках и тканях, индуцированных повышенным уровнем свободных радикалов.

Свободные радикалы — это химические соединения с неспаренными электронами, обладающие высокой реакционной способностью. Реакции свободнорадикального окисления лежат в основе многих процессов, имеющих существенную биологическую значимость: ПОЛ, синтез и метаболизм простагландинов, простациклинов, тромбоксанов, лейкотриенов и стероидов; фагоцитоз, иммуногенез, детоксикация ксенобиотиков и т.д. В физиологической концентрации свободные радикалы нередко проявляют регуляторную роль, выступая в отдельных случаях в виде вторичных мессенджеров [18].

Токсический эффект повышенного уровня свободных радикалов в клетках реализуется повреждением биомембран, белков, ДНК, РНК, снижением активности ферментов, гормонов, целым рядом нарушений метаболизма, иммуногенеза и антиоксидантной защиты.

ПОЛ — это физиологический многоступенчатый процесс, протекающий на определенном стационарном уровне во всех биомембранах, регулирующий их структуру и функцию. Активность и направленность ПОЛ меняется под влиянием различных воздействий как внутренней, так и внешней среды, являясь своеобразным индикатором состояния гомеостаза в физиологических и экстремальных условиях.

Интенсификация ПОЛ является компонентом пускового механизма перестройки метаболизма при стрессе и адаптации [9]. Нами установлено, что при физиологически протекающей беременности и срочных родах адаптационные перестройки метаболизма аналогичны фазе срочной адаптации и проявляются некоторым активированием ПОЛ с одновре-

менной мобилизацией АОС, с ростом уровня α -ТФ в плазме крови и активированием антиоксидантных ферментов [10]. Степень участия ПОЛ в патогенезе той или иной патологии и заболевания различна: в одних случаях интенсификация ПОЛ является одной из причин возникновения и развития болезни, в других — дисбаланс в активности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты наступает на более поздних стадиях заболевания, в результате деструкции мембран, усугубляя тем самым метаболические сдвиги и замедляя процесс выздоровления.

Свободные радикалы играют определенную роль в патогенезе воспалительного процесса [14, 29]. При воспалении в фагоцитах увеличивается скорость образования кислородсодержащих радикалов и синглетного кислорода, которые, помимо разрушения патогенных микроорганизмов, повреждают ткани, во многом определяя сам процесс воспаления [23]. Установлено, что некоторые антибиотики (тетрациклин, доксициклин) наряду с антисептическим и противомикробным эффектом проявляют антиоксидантную активность [16].

В настоящем сообщении представлены результаты исследования активности ПОЛ, АОС, структурно-функциональной организации биомембран при воспалительных заболеваниях женских половых органов, обусловленных моно- и смешанными инфекциями. Несмотря на резкое различие в биологических свойствах возбудителей, все они вызывают сходные заболевания мочеполовой системы, что дает возможность условно объединить их по клинической характеристике в единую группу [7]. Эти инфекции объединяет прежде всего склонность к длительному хроническому течению воспалительного процесса с частыми рецидивами и тенденцией к распространению (восходящая инфекция), возможность трансплацентарной передачи плоду, а также многосимптомность, схожесть и тяжесть осложнений. Иммунологические перестройки в организме при этих инфекциях характеризуются отсутствием стойкого иммунитета.

Учитывая возможность перехода заболевания в бессимптомное, латентное состояние, рекомендуется проводить комплексное лечение, включающее наряду с этиотропными антибактериальными лекарствами также патогенетические препараты. В этом аспекте изучение патогенетических основ оксидативного стресса при воспалительных заболеваниях женских половых органов является актуальным.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилась 61 пациентка, из них 30 — здоровых женщин с нормальной менструальной и репродуктивной функциями составили 1-ю (контрольную) группу. Средний возраст женщин этой группы составлял $24,5 \pm 2,1$ года. Во 2-ю (основную) группу вошли пациентки (31) с воспалительными заболеваниями женских половых ор-

ганов, вызванных моно- и ассоциированными инфекциями (урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, гарднереллез и генитальный вирус). У 10 женщин этой группы был выявлен хронический эндометрит с сальпингоофоритом, у 6 — хронический эндометрит, у 5 — хронический сальпингоофорит, у 10 — эндоцервицит.

У 22 пациенток воспалительные заболевания женских половых органов были вызваны моноинфекцией: у 11 — отмечался уrogenитальный хламидиоз, у 9 — уреаплазмоз, у 2 — генитальный герпес. У 9 пациенток была выявлена смешанная инфекция: у 7 — были ассоциированы две инфекции (хламидиоз и уреаплазмоз; хламидиоз и генитальный герпес; хламидиоз и гарднереллез), у 2 — три (хламидиоз, уреаплазмоз, генитальный герпес; хламидиоз, уреаплазмоз и гарднереллез).

Нарушение менструального цикла было выявлено у 12 пациенток; вторичная аменорея (синдром Ашермана) — у одной: у 3 — дисфункциональные маточные кровотечения, у 8 — альгоменорея. Репродуктивная функция была нарушена у 16 пациенток: у 11 — отмечалось первичное бесплодие, у 3 — вторичное бесплодие, у 2 — невынашивание. Средний возраст женщин 2-ой группы составлял $26,6 \pm 1,1$ годам.

Активность ПОЛ в эритроцитарных мембранах определяли в системах индуцированного аскорбатзависимого перекисления (АЗП) и NADPH-зависимого (НЗП) колориметрическим методом по реакции малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой [4].

Мембраны эритроцитов выделили по методу Limber [21]. В качестве модели биомембран была выбрана эритроцитарная, т.к. метаболические перестройки ее липидной фазы как "зеркало" отражают общие направления обмена в других биомембранах [8].

Содержание продуктов ПОЛ в эритроцитарных мембранах и плазме крови ацилгидроперекисей (АГП), диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрически [5,6], МДА — колориметрически [28], шиффовых оснований (ШО) — флуориметрически [10]. Уровень α -токоферола (α -ТФ) в эритроцитарных мембранах и плазме крови определяли флуориметрически по Duggan [15]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию генерации супероксидных анионов в модельной системе феназинметосульфат NADH — нитротетразолий синий [25]. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) определяли спектрофотометрически по увеличению интенсивности поглощения при 340 нм [17], активность глутатионредуктазы (ГР) — по Pinto, Bartley [26], суммарную пероксидазную активность (СПА) плазмы крови — по А.А. Покровскому [11]. Активность гистидазы и урокиназазы [2], а также содержание средних молекул [3] в плазме крови определяли спектрофотометрически, содержание белка в пробах — по Lowry [24].

Результаты и обсуждение

На модели эритроцитарной мембраны нами установлено, что при воспалительных заболеваниях женских половых органов в биомембранах в результате дисбаланса в степени активирования систем, генерирующих липоперекиси, и мобилизации АОС реализуется окислительный стресс. Активность АЗП и НЗП возрастает примерно в 2,5 раза (табл. 1). В плазме крови и эритроцитарных мембранах значительно накапливаются агрессивные продукты свободнорадикального окисления липидов. Содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ — АГП, ДК и МДА — повышается примерно в 1,6–2 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Конечные продукты ПОЛ ШО образуются при взаимодействии МДА со свободными amino-группами белков и других биополимеров. Повышение их концентрации нарушает структуру биомембран, рецепторов, изменяет активность ферментов. Модификация белков с помощью МДА усиливает примерно в 4–8 раз их иммуно-химические свойства [27]. У МДА модифицированных белков выявлена способность к аутоиммуногенезу [12,19]. При ожогах установлена обратная корреляция между уровнем МДА в плазме крови и способностью нейтрофилов к фагоцитозу. Антиоксидантная коррекция интенсивности ПОЛ защищает в определенной степени фагоцитарную функцию нейтрофилов [13]. Высказано предположение, что адекватность адаптивных процессов ПОЛ в тканях на клеточном уровне соответствует динамике МДА в плазме крови [20]. У пациенток 2-ой группы установлено резкое увеличение (в 6 раз) количества ШО в эритроцитарных мембранах и на 40% в плазме крови (табл. 1).

Результаты наших исследований и литературные данные обосновывают возможную патогенетическую роль оксидативного стресса в иммунных перестройках при урогенитальных инфекциях.

Система реакций ПОЛ состоит из большого числа взаимосвязанных составляющих, изменение количественных и качественных характеристик каждого отдельного компонента индуцирует сдвиги по всей цепи, регуляция процесса осуществляется по замкнутому контуру, по принципу отрицательной обратной связи [1].

Динамическая стационарность реакций свободнорадикального окисления липидов обеспечивается четкой работой АОС, включающей комплекс ферментов антирадикальной защиты и ряд биоантиоксидантов. α -ТФ — полифункциональное соединение, регуляторная роль которого реализуется многогранно, является структурным компонентом всех биомембран, определяет плотность упаковки ее липидной фазы, защищает ненасыщенные жирные кислоты от ПОЛ. α -ТФ гасит агрессивные формы кислорода — синглетный кислород, супероксидный анион-радикал, а также обрывает цепь свободнорадикального окисления липидов путем детоксикации перекисных радикалов [1, 22].

Таблица 1

Активность АЗП, НЗП (нМ МДА на мг белка), содержание АГП (ед/мг белка, ед/мл плазмы), ДК (нМ/мг белка, нМ/мл плазмы), МДА (нМ/мг белка и нМ/мл плазмы), ШО (ед/мг белка, ед/мл плазмы) в эритроцитарных мембранах и плазме крови при воспалительных заболеваниях женских половых органов ($M \pm m$)

Группа	АЗП	НЗП	АГП		ДК		МДА		ШО	
			плазма	эритроци- тарная мембрана	плазма	эритроци- тарная мембрана	плазма	эритроци- тарная мембрана	плазма	эритроци- тарная мембрана
1-я группа n=30	1,8±0,1	2,19±0,3	2,3±0,2	1,59±0,2	4,55±0,4	1,85±0,2	5,5±0,3	1,5±0,2	0,46±0,4	0,015±0,002
2-я группа n=31	4,64±0,2*	5,1±0,3*	4,0±0,27*	3,07±0,4*	7,15±0,3*	3,2±0,2*	7,9±0,7*	2,99±0,2*	0,64±0,06*	0,09±0,007

* Различия статистически достоверны по отношению к показателям контрольной группы. В табл. 2–4 обозначения те же

Наши исследования выявили у пациенток 2-ой группы три типа вовлеченности биоантиоксиданта α -ТФ в адаптационные перестройки метаболизма в экстремальной ситуации (табл. 2, рис. 1)

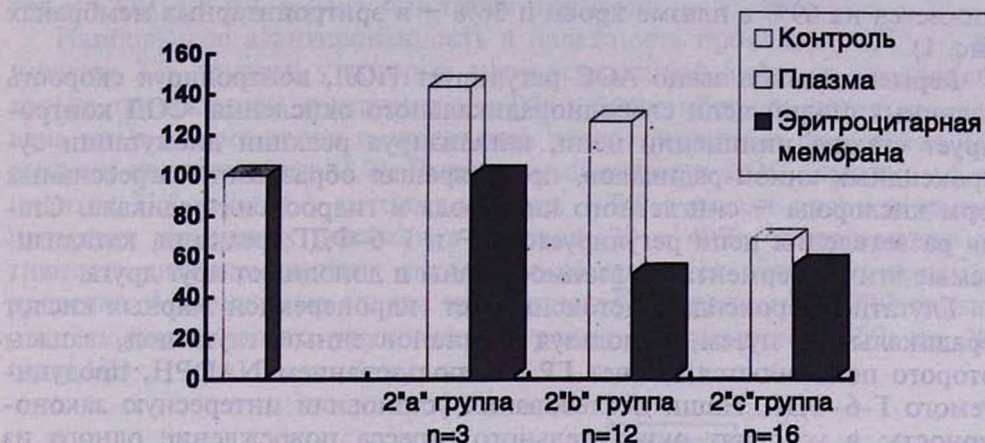


Рис. 1. Содержание α -ТФ (в % по отношению к контролю) в эритроцитарных мембранах и плазме крови при воспалительных заболеваниях женских половых органов

Таблица 2

Содержание α -ТФ в плазме крови (мг %) и эритроцитарных мембранах (мкг/мг белка) при воспалительных заболеваниях женских половых органов ($M \pm m$)

Группа	Плазма крови	Эритроцитарная мембрана
1-я группа n=30	$1,02 \pm 0,06$	$0,48 \pm 0,03$
2-я группа n=31	$0,7 \pm 0,01^*$ n=16	$0,27 \pm 0,01^*$ n=28
	$1,33 \pm 0,04^*$ n=15	$0,483 \pm 0,01$ n=3

При вовлеченности типа "а" — 2"а" группа (3 пациентки — 9,7%) — на фоне контрольного уровня α -ТФ в мембранах содержание его в плазме крови возрастает на 44% (рис. 1). Эти метаболические сдвиги соответствуют стадии острого стресса и срочной адаптации, когда мобилизация эндогенного α -ТФ из депо с перераспределением между биомембранами различных тканей направлена на коррекцию свободнорадикальных реакций с целью предотвращения повреждающих последствий стрессовых воздействий. При вовлеченности типа "б" — 2"б" группа (12 пациенток — 38,7%) — адаптационный прирост уровня α -ТФ в плазме крови на 27% происходит при выраженном антиоксидантном дефиците его в биомембранах (понижен на 48%). Это соответствует фазе повторяемого стресса,

когда мобилизация адаптивных механизмов не покрывает антиоксидантную недостаточность, возникшую от чрезмерной активации ПОЛ. И, наконец, при вовлеченности третьего типа — 2 "с" группа (16 пациенток — 51,6%) — выявляет срыв адаптационных систем — содержание α -ТФ снижается на 69% в плазме крови и 56% — в эритроцитарных мембранах (рис. 1).

Ферментативное звено АОС регулирует ПОЛ, контролируя скорость различных стадий цепи свободнорадикального окисления. СОД контролирует стадию инициации цепи, катализируя реакции дисмутации супероксидных анион-радикалов, предотвращая образование агрессивных форм кислорода — синглетного кислорода и гидрооксил радикала. Стадия разветвления цепи регулируется ГР и Г-6-ФДГ; реакции, катализируемые этими ферментами, взаимосвязаны и дополняют друг друга.

Глутатионпероксидаза детоксицирует гидроперекиси жирных кислот нерадикальным путем, используя восстановленный глутатион, запасы которого пополняются за счет ГР с использованием NADPH, продуцируемого Г-6-ФДГ. Наши исследования установили интересную закономерность: в условиях окислительного стресса повреждение одного из компонентов АОС вызывает адаптационную мобилизацию других звеньев. В случае дистресса выявляется выраженная антиоксидантная недостаточность со снижением активности почти всех компонентов АОС.

Наибольшую лабильность проявляет СОД: у 28 пациенток ее активность понижается на 48,4% и только у 3 находится на уровне контроля с некоторой тенденцией к повышению (табл. 3).

Таблица 3

Активность СОД (ед/мг белка), ГР (мМ/мл 1'), Г-6-ФДГ (нМ/мг белка) в крови при воспалительных заболеваниях женских половых органов ($M \pm m$)

Группа	СОД	ГР	Г-6-ФДГ
1-я группа n=30	45,82 $\pm$ 2,8	178,95 $\pm$ 6,3	0,25 $\pm$ 0,01
2-я группа n=31	23,66 $\pm$ 1,6* n=28	95,4 $\pm$ 5,8* n=20	0,18 $\pm$ 0,008* n=15
	52,5 $\pm$ 2,16 n=3	255,5 $\pm$ 11,2* n=11	0,36 $\pm$ 0,002* n=16

Активность ГР понижается на 46,7% у 20 пациенток и повышается на 43% у 11 (табл. 3). Диаметрально противоположные сдвиги в активности Г-6-ФДГ наблюдаются примерно у одинакового числа больных. У 15 пациенток активность Г-6-ФДГ понижается на 28%, и у 16 — повышается на 44% (табл. 3). Индивидуальные адаптационные перестройки в уровне биоантиоксиданта α -ТФ и активности антирадикальных ферментов проявляются в различном сочетании (рис. 1, 2).

Характер адаптационных сдвигов в АОС в экстремальных условиях зависит в каждом случае от исходного индивидуального антиоксидантного статуса. У пациенток 2 "а" группы (n=3) регуляция ПОЛ обеспечивается мобилизацией α -ТФ, т.к. активность антиоксидантных ферментов – СОД, ГР и Г-6-ФДГ понижена примерно на 25-40% (рис. 1,2).

Наибольшую адаптированность и надежность проявляет АОС у 3 пациенток 2 "б" группы, у которых антиоксидантный дефицит проявляется только понижением содержания α -ТФ в биомембранах, тогда как уровень его в плазме крови и активность антиоксидантных ферментов превышают контроль (рис. 1,2). Выявленный дефицит АОС выявлен у 6 пациенток 2 "с" группы, у которых уровень α -ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах понижен в пределах 20 – 40%, одновременно активность антиоксидантных ферментов подавляется примерно в тех же пределах. Аналогичные сдвиги наблюдаются у 4 пациенток 2 "б" группы, отличающиеся только увеличением уровня плазменного α -ТФ на 28% (рис. 1,2)

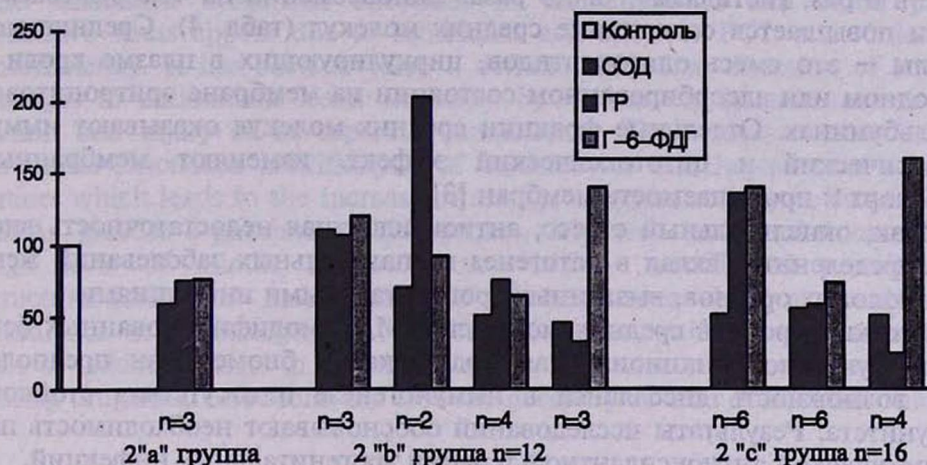


Рис. 2. Активность СОД, ГР, Г-6-ФДГ (в % по отношению к контролю) в крови женщин при воспалительных заболеваниях женских половых органов

Итак, несовершенство адаптационных метаболических перестроек АОС в условиях чрезмерной интенсификации ПОЛ при воспалительных заболеваниях женских половых органов проявляется дисбалансом в реакциях свободнорадикального окисления и значительным антиоксидантным дефицитом как в ферментативном, так и неферментативном звене.

Известно, что активация ПОЛ при стрессе, дефицит α -ТФ, накопление агрессивных продуктов свободнорадикального окисления, модификация количественного и качественного состава фосфолипидов мембран изменяют структурно-функциональную организацию биомембран [9].

У женщин 2-ой группы выявлено повреждение мембран эритроцитов и гепатоцитов по повышению активности маркерных ферментов в плазме крови (табл.4).

Таблица 4

Активность гистидазы (мкМ/л 1'), урокиназа (мкМ/л 1'), Г-6-ФДГ (нМ/мл), СПА (ед/мл), средних молекул в плазме крови при воспалительных заболеваниях женских половых органов ($M \pm m$)

Группа	Гистидаза	Урокиназа	СПА	Г-6-ФДГ	Средние молекулы
1-я группа n=30	3,39±0,26	0,01±0,008	1,17±0,3	0,14±0,004	0,12±0,006
2-я группа n=31	6,38±0,3*	0,06±0,01*	15,2±1,2*	0,29±0,02*	0,175±0,009*

Активность СПА возрастает в 13 раз, Г-6-ФДГ — в 2 раза, урокиназа — в 6 раз, гистидазы — в 1,9 раза. Одновременно на 45,8% в плазме крови повышается содержание средних молекул (табл. 4). Средние молекулы — это смесь олигопептидов, циркулирующих в плазме крови в свободном или адсорбированном состоянии на мембране эритроцитов и на альбуминах. Отдельные фракции средних молекул оказывают иммунотоксический и цитотоксический эффект, изменяют мембранный транспорт и проницаемость мембран [3].

Итак, окислительный стресс, антиоксидантная недостаточность вносят определенный вклад в патогенез воспалительных заболеваний женских половых органов, вызванных урогенитальными инфекциями.

Высокий уровень средних молекул и МДА-модифицированных белков, структурно-функциональная модификация биомембран предполагают возможность дисбаланса в иммуногенезе и отсутствия стойкого иммунитета. Результаты исследований обосновывают необходимость патогенетической антиоксидантной терапии урогенитальных инфекций.

Поступила 12.12.96

ՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ՍՏՐԵՍԸ ԿԱՆԱՅԻ ՍԵՌԱԿԱՆ ՕՐԳԱՆՆԵՐԻ ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Հ.Հ.Սոկաջյան, Ա.Մ.Կուշկյան, Մ.Ի.Աղաջանով

Կանաչի սեռական օրգանների բորբոքային հիվանդությունների ժամանակ, որոնք ի հայտ են գալիս մոնո- եւ ասոցացված (միացյալ) ուրոգենիտալ ինֆեկցիաների շնորհիվ (խլամիդիոզ, ուրեոպլազմոզ, գարդներելեզ եւ զենիտալ հերպես) բիոմեմբրաններում եւ արյան պլազմայում շնորհիվ լիպիդային գերօքսիդացման ռեակցիաների չափազանց մեծ ակտիվացմանն ու հակաօքսիդանտային անբավարարությանը առաջ է գալիս օքսիդացիոն ստրես: Բացահայտված է հակաօքսիդանտային ստրեսի ադապտացիոն փոփոխությունների որոշակի ինդիկատորալ ուղղվածություն, որն արտահայտվում է նրա առանձին բաղադրամասերի մոբիլի-

զացիայի եւ վնասվածության տարբեր համակցումներով: Օքսիդացիոն ստրեսը ինդուկցում է էրիթրոցիտների եւ հեպատոցիտների բիոմեմբրանների կառուցվածքաֆունկցիոնալ մոդիֆիկացիան, որի մասին է վկայում արյան պլազմայում մարկերային ֆերմենտների (գլյուկոզ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազ, հիստիդազ եւ ուրոկանինազ) ակտիվության բարձրացումը:

Միջին մոլեկուլների եւ ՄԴՄ-մոդիֆիկացված սպիտակուցների բարձր մակարդակը, բիոմեմբրանների կառուցվածքաֆունկցիոնալ մոդիֆիկացիան կարող են բերել իմունոգենեզի դիսբալանսի:

Ստացված տվյալները հիմնավորում են օքսիդացիոն ստրեսի պաթոգենետիկ դերը խրոնիկական, ռեցիդիվորեն ընթացող բորբոքային պրոցեսներում ուրոգենիտալ ինֆեկցիաների ժամանակ, ինչպես նաեւ նրանց հակաօքսիդանտային թերապիայի անհրաժեշտությունը:

AN OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY DISEASES OF WOMEN SEXUAL ORGANS

R.G.Mokatsian, A.M.Kushkian, M.I.Agadjanov

During inflammatory diseases of women sexual organs caused by mono- and associated urogenital infections in biomembranes and blood plasma oxidative stress appear due to significant activation of POL and antioxidant insufficiency. It has been revealed a definite individual direction of adaptive changes in antioxidant stress expressed by various combinations of mobilization and injury of its separate components. The oxidative stress induces structural-functional modification of erythrocytes and hepatocytes biomembranes which leads to the increase of marker enzymes activity in blood plasma (SPA, glucose-6-phosphatedehydrogenase, histidase and urokaninase). The high level of middle molecules and MDA- modified proteins, the structural-functional modification of biomembranes show a possibility of disbalance in immunogenesis. The received data testify to the pathogenetic role of oxidative stress in chronic relapsing character of inflammatory process during urogenital infections and also the necessity of their antioxidant therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты. Успехи химии, 1985, IV, 9 с.1540.
2. Буробин В.А., Лихачева Н.В., Абгарова Е.А. Определение активности уроганиназы в сыворотке крови и ткани печени (микрометод). Лаб. дело, 1978, 11, с.650.
3. Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П., Габриелян Н.И. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии. Анестезиол. и реаниматол., 1987, 2, с. 37.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
5. Гаверилов В.В., Меликорудко М.И. Ацилгидроперекиси плазмы крови. Лаб. дело., 1983, 3, с. 11.
6. Голиков П.П., Давыдов П.П., Матвеев С.Б. Механизм активации перекисного окисления липидов и мобилизация эндогенного антиоксиданта α -токоферола при стрессе. Вопр. мед. химии, 1987, 33, 1 с. 47.

7. Козлова В.И., Пухнер А.Б. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М., 1995.
8. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Каган Э.М. Холестериноз. М., 1983.
9. Микаелян Э.М. Регуляция перекисного окисления липидов при стрессе. Автореф. дис. докт. Ереван, 1989.
10. Мокарян Р.Г. Показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в крови рожениц и их новорожденных при нормальной и осложненной беременности. Автореф. дис. канд. Тбилиси, 1990.
11. Покровский А.А. Определение незначительных концентраций гемоглобина, растворенного в плазме крови. Биохимические методы исследования в клинике. Мед., 1969.
12. Amara A., Constans J., Changier C. et al. Autoantibodies to malondialdehyde-modified epitope in connective tissue diseases and vasculitides. Clin. Exp. Immunol., 1995, 101(2), p. 233.
13. Chai J., Guo Z., Shou L. Protective effects of vitamin E on impaired neutrophil function in patients with severe burn. Chung. Hua. Cheng. Hsing Shao Shang. Wai. Ko. Tsa. Chin., 1995, Jun., 11(1), p. 32.
14. Del Meestro R.F. Free radical injury during inflammation. Free Radic. Mol. Biol. Aging and Disease Meet., Washington D.C., Oct. 6-8, 1983, New York, 1984, p. 87.
15. Duggan D.D. Spectrofluorometric determination of tocopherols. Arch. Biochem. Biophys., 1954, 84, 1, p. 116.
16. Firatli E., Unal T., Onan U., Sandalli P. Antioxidative activities of some chemotherapeutics. A possible mechanism in reducing gingival inflammation. J. Can. Periodontol., 1994, Nov., 21(10), p. 680.
17. Glock G.E., McLean P. Further studies on properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate hydrogenase of rat liver. Biochem. J. 1963, 55, 3, p. 400.
18. Housset B. Free radicals and respiratory pathology. C.R. Sciences Soc. Biol. Fil., 1994, 188(4), 321.
19. Jansen H., Ghanem H., Kuypers J.H., Birkenhager J.C. Autoantibodies against malondialdehyde-modified LDL are elevated in subjects with an LDL subclass pattern B. Atherosclerosis, 1995, Jun., 115(2), p. 255.
20. Karlov V.N., Balandina T.N. New methodological approaches in assessing adaptive body reactions in the system of flight medicine expertise. Aviakosm. Ekolog. Mod., 1995, 29(2), p. 28.
21. Limber G.B., Davie R.E., Baur A.M. Acrylamine gelelectrophoresis studies of human erythrocyte membrane. Blood, 1970, 36, 2, p. 111.
22. Littari G., Lippa S., de Sole P. et al. Quenching of singlet oxygen by D-l-tocopherol in human granulocytes. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1984, 119, 3, p. 1056.
23. Londale D. Free oxygen radicals and diseases. Year Nutr. Med., 1986. New Canaan, Conn., 1986, p. 85.
24. Lowry O.H., Rosenbrough N.S., Fars A.L. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 1952, 193, 1, p. 265.
25. Nishikimi M., Rao N.A., Vadi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 46, 2, p. 849.
26. Pinto R.E., Bartley V. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates. Biochem. J., 1969, 112, p. 109.
27. Tani H., Matsuda T., Nakamura R. Enhancing effect of malondialdehyde modification on the mouse IgE response to protein antigens. Agric. Biol. Chem., 1995, 54(9), p. 2323.
28. Yoshioka T., Kawada, Shinado T., Mori M. Lipid in maternal and cord blood and protective mechanism against activated oxygen toxicity in the blood. Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 135, 3, p. 372.
29. Zima T., Stipek S., Tesar V. et al. Free radicals in the pathogenesis of selected diseases. Cas. Lek. Cesk, 1995, 17, 134(10), p. 291.