

П.П. Кошевский, С.А. Алексеев, Н.Я. Бовтюк, Л.В. Картун

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА И ДИСБАЛАНСА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ И ЖЕЛЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НЕОПУХОЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье проанализированы результаты лечения шестьдесят одного пациента с механической желтухой и желчной гипертензией неопухолевой этиологии. У тридцати пациентов применены импульсный ток высокого напряжения и частоты в сочетании с введением иммуномодулятора из небелковых низкомолекулярных органических соединений.

Предложенный способ уменьшил дисбаланс про-противовоспалительных цитокинов и эндогенную интоксикацию в послеоперационном периоде, снизил частоту послеоперационных гнойно-септических осложнений.

Ключевые слова: механическая желтуха, эндогенная интоксикация, цитокины.

P.P. Koshevsky, S.A. Alekseev, N.Ja. Bovtiuk, L.V. Kartun
CORRECTING THE ENDOTOXEMIA AND THE IMBALANCE OF PRO-ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE AND BILE HYPERTENSION NONNEOPLASTIC ORIGIN IN THE EARLY POST-OPERATIVE PERIOD

The paper analyzes the results of treatment of 61 patients with obstructive jaundice and bile hypertension nontumor etiology. 30 patients applied pulsed high voltage and frequency current in combination with the administration of nonprotein organic low molecular immunomodulator. The proposed method reduced the imbalance of pro-inflammatory cytokines and endogenous intoxication in the postoperative period, reduced the incidence of postoperative septic complications.

Key words: obstructive jaundice, endogenous toxicosis, cytokines.

Ведущими моментами патогенеза механической желтухи и холангита являются нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, транслокация кишечной микрофлоры в кровеносное русло, эндогенная интоксикация и развитие вторичного иммунодефицита и гипоксически-дистрофических изменений в гепатоцитах, приводящих в итоге к развитию печеночной и полиорганной недостаточности [1]. Согласно современным представлениям при механической желтухе имеет место дисбаланс в иммунной системе: угнетение клеточного и активация гуморального звена иммунитета [2]. Определяется абсолютная лимфопения, снижение уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, уровня интерлейкина-2, повышения уровня В-лимфоцитов, Т-супрессоров, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, интерлейкина-6 [2,3]. Необходимо отметить, что само оперативное вмешательство индуцирует иммунодефицитное состояние в организме, что чаще всего проявляется формированием гнойно-септических осложнений [4]. У пациентов с механической желтухой и желчной гипертензией оперативное вмешательство усугубляет также дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов и эндогенную интоксикацию [5]. Это проявляется резким ростом концентраций интерлейкинов – 6 и 10 и продуктов перекисного окисления белков и липидов и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты ко 2-м суткам послеоперационного периода [5]. В результате, несмотря на

адекватную декомпрессию, происходит срыв компенсаторных механизмов, развиваются гнойно-септические осложнения с прогрессированием полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде [1]. Воздействие на эти звенья патогенеза может улучшить результаты лечения механической желтухи.

Цель. Изучить ближайшие результаты лечения механической желтухи и желчной гипертензии с применением разработанного способа воздействия импульсным током высокого напряжения и частоты на область печени и иммунокомпетентных зон в сочетании с введением препарата из небелковых низкомолекулярных органических соединений негормонального происхождения, полученных из животной эмбриональной ткани, обладающего иммуномодулирующим и гепатопротективным действием.

Материалы и методы

Для оценки эффективности применения предложенного способа лечения механической желтухи проведен проспективный анализ результатов обследования и лечения 61 пациента с механической желтухой и желчной гипертензией. Критерием включения было сочетание двух условий: 1) механическая желтуха в момент данной или предыдущей госпитализации; 2) наличие признаков желчной гипертензии и холестаза по данным лабораторного (гипербилирубинемия, повышение уровня ферментов АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГТПП) и/или инструментального (расширение желчных протоков, стриктуры желчных протоков, кон-

Таблица 1. Биохимические показатели у пациентов исследуемой группы

Показатель	Группы	Перед операцией Me [25-75]	2-е сутки после операции Me [25-75]	7-е сутки после операции Me [25-75]	Friedman-ANOVA
Билирубин общий, мкмоль/л	основная группа	78,6 [17,67-257,25]	37,00 [19,45-125,10]	28,00 [12,00-59,00]	p<0,001
	группа сравнения	60,45 [20,33-206,5]	44,90 [20,90-125,25]	24,00 [14,10-73,25]	p<0,001
Mann-Whitney U-test		p=0,690	p=0,657	p=0,492	
АлАТ, Е/л	основная группа	81,00 [46,50-258,00]	71,00 [54,75-134,50]	43,00 [34,00-67,00]	p<0,001
	группа сравнения	75,50 [48,25-190,50]	77,50 [45,25-156,50]	42,00 [29,00-68,00]	p<0,001
Mann-Whitney U-test		p=0,617	p=0,950	p=0,857	
АсАТ, Е/л	основная группа	120,00 [58,00-204,00]	76,50 [54,50-127,75]	60,00 [46,00-94,00]	p=0,005
	группа сравнения	88,00 [53,00-119,75]	81,00 [51,25-117,00]	48,00 [34,00-85,75]	p=0,001
Mann-Whitney U-test		p=0,299	p=0,864	p=0,160	
ГГТП, Е/л	основная группа	438,00 [228,50-884,25]	317,50 [119,75-498,50]	192,00 [118,00-275,50]	p=0,003
	группа сравнения	414,00 [221,00-662,75]	190,00 [93,00-367,00]	241,00 [139,00-345,00]	p=0,008
Mann-Whitney U-test		p=0,741	p=0,347	p=0,208	
ЩФ, Е/л	основная группа	911,00[554,00-1685,00]	586,00[280,00-995,00]	476,00[310,50-652,00]	p<0,001
	группа сравнения	517,00[272,00-827,00]	308,00[195,00-505,00]	353,00[147,00-734,00]	p=0,175
Mann-Whitney U-test		p=0,040	p=0,022	p=0,427	

кременты общего желчного и печеночного протоков по данным УЗИ, ЭРХПГ, КТ, МРТ) на момент операции. Критериями исключения были: злокачественные опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны, а также любой другой локализации, возраст моложе 18 и старше 90 лет, наличие у пациента легочно-сердечной патологии в стадии декомпенсации, психические заболевания.

В основную группу были включены 30 пациентов, в группу сравнения - 31 пациент. Возраст в основной группе составил 73 [61,75-79,25] лет, в группе сравнения - 73 [65-80] (Mann-Whitney U-test, p = 0,323). В основной группе было 22 (73,3%) женщины и 8 (26,7%) мужчин, в группе сравнения - 22 (71,0%) и 9 (29,0%) соответственно ($\chi^2 = 0,042$, p = 0,837).

В основной группе было 29 (96,6%) пациентов с желчно-каменной болезнью, в группе сравнения - 24 (77,4%) (Fisher's Exact test two-tailed, p = 0,053). Непосредственными причинами желчной гипертензии чаще всего были холедохолитиаз, стриктуры терминального отдела общего желчного протока и большого дуоденального сосочка, хронический панкреатит со стенозом интрапанкреатической части общего желчного протока.

В обеих группах пациенты параллельно с оперативным вмешательством получали инфузионную и антибактериальную терапию, анальгетики, прямые антикоагулянты в профилактической дозе, H₂-гистаминоблокаторы, антиоксидантные препараты (эмоксипин, цитофлавин, реамберин). Пациентам основной группы в дополнение к вышеназванному лечению применена разработанная нами методика воздействия импульсным током высокого напряжения и частоты на область печени и иммунокомпетентных зон в сочетании с введением препарата из небелковых низкомолекулярных органических

соединений негормонального происхождения, полученных из животной эмбриональной ткани, обладающего иммуномодулирующим и гепатопротективным действием (справка о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение № а20130005 от 03.01.2013). Для оценки иммуномоделирующего и гепатотропного эффектов предложенной методики перед, на 2-е и 7-е сутки после оперативного вмешательства производили биохимический и общий анализы крови, вычисляли лейкоцитарные индексы интоксикации в модификациях Я.Я. Кальф-Калифа (ЛИИ К-К), Н.И. Яблчанского (ЛИИ Я), С.Д. Химича (ЛИИ Х) и индекс нейтрофильного сдвига (ИНС). Также перед, на 2-е и 7-е сутки после оперативного вмешательства определялись концентрации интерлейкинов-6 и 10 (ил-6 и 10) в плазме крови, концентрацию малонового диальдегида (МДА), активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в гемолизатах крови. Определение концентраций ил-6 и 10 в плазме крови производилось методом иммуноферментного анализа на планшетном фотометре «StatFAX 3200» с использованием диагностических наборов компании «R&D Systems» согласно инструкции изготовителя. Определение супероксиддисмутазы в гемолизате крови проводилось по модифицированному методу Нишикими [6]. Определение активности каталазы проводилось по стандартной методике [7]. Определение малонового диальдегида проводилось с помощью тиобарбитуровой кислоты [8]. В качестве группы контроля взяты 15 здоровых доноров, у которых определены концентрации ил-6 и ил-10, МДА, СОД и каталазы. Для статистической обработки полученных данных применялась программа IBM SPSS v.20. Использовались методы параметрической и не-

Таблица 2. Гематологические показатели у пациентов исследуемой группы

Показатель	Группа	Перед операцией Me [25-75]	2-е сутки после операции Me [25-75]	7-е сутки после операции Me [25-75]	Friedman-ANOVA
Лейкоциты	основная группа	6,90 [6,18-8,98]	9,40 [6,85-1,65]	6,90[5,18-10,00]	p=0,005
	группа сравнения	6,35 [4,95-7,98]	9,90[7,90-11,92]	7,80 [6,00-9,55]	p<0,001
Mann-Whitney U-test		p=0,249	p=0,590	p=0,308	
ЛИИ К-К	основная группа	0,999 [0,599-1,485]	2,727 [1,199-4,661]	0,730 [0,371-2,153]	p<0,001
	группа сравнения	0,988 [0,478-2,069]	2,859 [1,656-4,928]	1,185 [0,407-2,493]	p<0,001
Mann-Whitney U-test		p=0,631	p=0,638	0,524	
ЛИИ Я	основная группа	2,390 [1,857-3,201]	4,555 [3,257-5,904]	2,333 [1,514-2,923]	p<0,001
	группа сравнения	2,491 [1,140-3,166]	4,464 [3,545-6,260]	2,582 [1,800-4,125]	p<0,001
Mann-Whitney U-test		p=0,510	p=0,480	p=0,255	
ли X	основная группа	1,51[1,05-2,61]	3,76[2,06-7,20]	1,37[0,74-3,05]	p<0,001
	группа сравнения	1,20[0,40-2,03]	2,84[2,04-5,27]	1,54[0,64-2,76]	p<0,001
Mann-Whitney U-test		p=0,074	p=0,310	p=0,797	
инс	основная группа	2,925 [2,382-4,191]	6,25 [3,82-8,90]	3,091 [2,225-3,868]	p<0,001
	группа сравнения	2,903 [1,215-3,890]	6,79 [4,28-8,98]	3,191 [2,225-5,147]	p<0,001
Mann-Whitney U-test		p=0,446	p=0,439	p=0,559	

параметрической статистики. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По основным биохимическим показателям, характеризующим функцию печени, до операции и применения предложенной методики исследуемые группы не различались (таблица 1). Только активность ЩФ до операции в основной группе был достоверно выше, чем в группе сравнения. В динамике на 2-е и 7-е сутки после операции в обеих группах отмечалось достоверное снижение таких показателей как общий билирубин, АлАт, АсАт, ГГТп, различий по этим показателям между группами также не было (таблица 1). Активность ЩФ в основной группе в послеоперационном периоде достоверно снижалась, оставаясь на 2-е сутки выше, чем в группе сравнения и достигая к 7-м суткам одинаковых с группой сравнения значений. В то же время в группе сравнения активность ЩФ на 2-е сутки после операции снижалась по сравнению с дооперационными значениями (Wilcoxon matched pairs test, $p = 0,013$), а на 7-е – не отличалась от дооперационных значений (Wilcoxon matched pairs test, $p = 0,087$).

При анализе гемограмм достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено. Содержание лейкоцитов и лейкоцитарные индексы на 2-е сутки послеоперационного периода достоверно повышались по сравнению с дооперационными значениями с последующим снижением к 7-м суткам после операции (таблица 2). При этом показатели лейкоцитоза и значения лейкоцитарных индексов в обеих группах на 7-е сутки не отличались от дооперационных значений (Wilcoxon matched

pairs test, $p > 0,05$).

Концентрация ил-10 в основной группе ко вторым суткам повышалась по сравнению с дооперационными значениями, с последующим снижением к 7-м суткам (Friedman-ANOVA, $P < 0,001$). В группе сравнения концентрация ил-10 достоверно не изменялась (Friedman-ANOVA, $P = 0,276$). При этом в основной группе к 7-м суткам концентрация ил-10 была достоверно ниже, чем до операции (Wilcoxon matched pairs test, $p = 0,001$), в группе сравнения не отличалась (Wilcoxon matched pairs test, $p = 0,147$). До операции и на 2-е сутки после концентрации ил-10 в основной и группе сравнения не отличались (Mann-Whitney U-test, $P = 0,821$ и $0,298$ соответственно) и были значительно выше, чем в группе контроля здоровых доноров (Kruskal-Wallis ANOVA, $P = 0,004$ и $< 0,001$ соответственно). На 7-е сутки после операции концентрации ил-10 в обеих группах достоверно не различались (Mann-Whitney U-test, $P = 0,087$). Однако в основной группе концентрация ил-10 на 7-е сутки не отличалась от группы здоровых доноров (Mann-Whitney U-test, $P = 0,234$), а в группе сравнения оставалась выше (Mann-Whitney U-test, $P = 0,006$) (рисунок 1).

Концентрация ил-6 в обеих группах до операции не различалась (Mann-Whitney U-test, $P = 0,992$) и была значительно выше, чем у здоровых доноров (Kruskal-Wallis ANOVA, $P < 0,001$). В основной группе концентрация ил-6 на 2-е сутки после операции резко повышалась с последующим резким снижением к 7-м суткам (Friedman-ANOVA, $P < 0,001$), оставаясь при этом на 7-е сутки выше показателей группы контроля (Mann-Whitney U-test, $P < 0,001$). Концентрация ил-6 в группе сравнения на 2-е

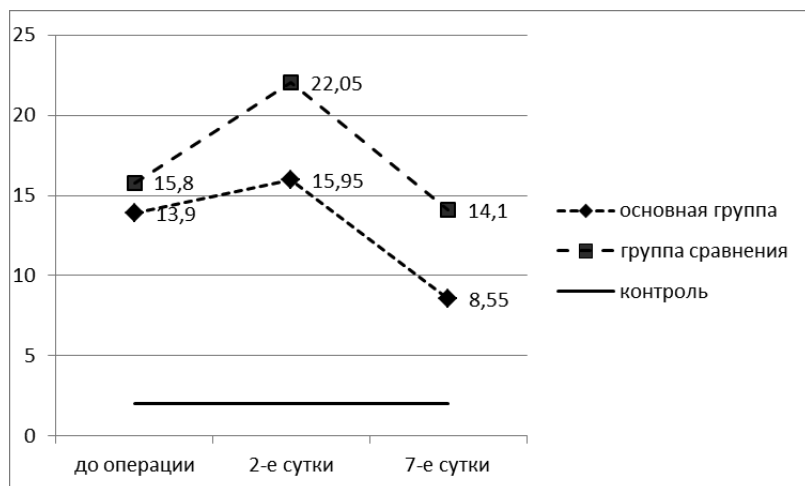


Рис. 1. Динамика концентраций ил-10 (пг/мл)

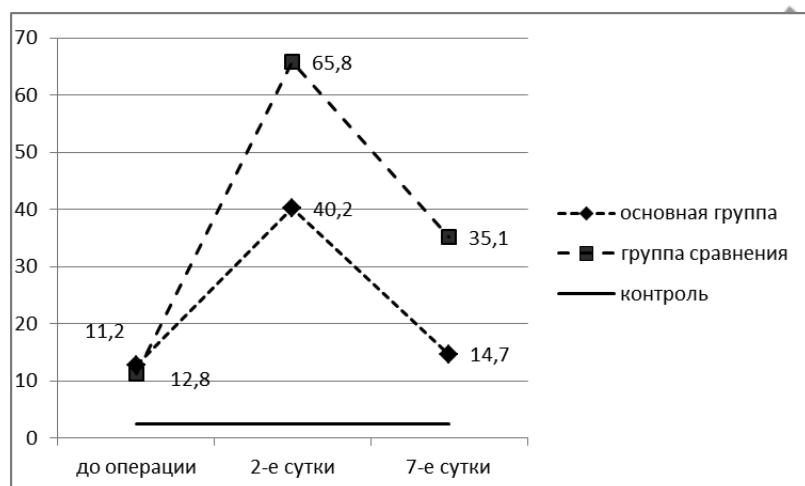


Рис. 2. Динамика концентраций ил-6 (пг/мл)

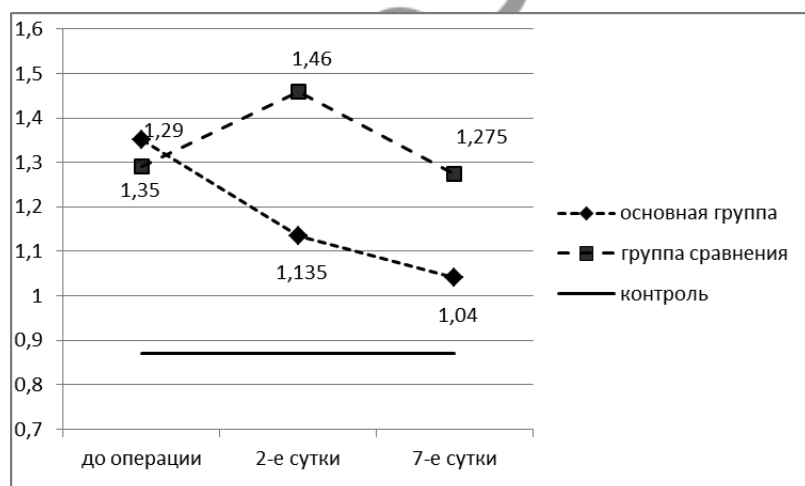


Рис.3. Динамика концентраций МДА (мкмоль/мгHb)

сутки после операции также резко повышалась с последующим снижением к 7-м суткам (Friedman-ANOVA, $P < 0,001$), оставаясь при этом даже на 7-е сутки значительно выше показателей группы контроля (Mann-Whitney U-test, $P < 0,001$). Концентрация ил-6 в основной группе к 7-м суткам не отличалась от дооперационных значений (Wilcoxon matched pairs test, $p = 0,407$), в группе сравнения была достоверно выше (Wilcoxon matched pairs test, $p = 0,004$). На 2-е сутки после операции концентрация ил-6 в основной группе была ниже, чем в группе сравнения (Mann-Whitney U-test, $P = 0,012$). На 7-е сутки после операции концентрация ил-6 в основной группе также была ниже, чем в группе сравнения (Mann-Whitney U-test, $P = 0,001$). При этом концентрация ил-6 в обеих группах на 2-е и 7-е сутки была выше показателей группы контроля (Kruskal-Wallis ANOVA, $P < 0,001$) (рисунок 2).

Концентрация маркера эндогенной интоксикации МДА до операции в обеих группах не отличалась (Mann-Whitney U-test, $P = 0,790$), и была выше, чем в группе контроля здоровых доноров (Kruskal-Wallis ANOVA, $P = 0,002$) (рисунок 3). На 2-е сутки после операции концентрация МДА в обеих группах оставалась достоверно выше, чем в группе контроля (Kruskal-Wallis ANOVA, $P < 0,001$), при этом в основной группе она была достоверно ниже, чем в группе сравнения (Mann-Whitney U-test, $P = 0,018$). К 7-м суткам после операции концентрация МДА в обеих группах достоверно не различалась (Mann-Whitney U-test, $P = 0,306$). Однако в основной группе концентрация МДА достоверно не отличалась от контроля (Mann-Whitney U-test, $P = 0,051$), а в группе сравнения была выше (Mann-Whitney U-test, $P = 0,002$). При этом концентрации МДА в основной группе и группе сравнения до 7-х суток послеоперационного периода достоверно не изменялись (Friedman-ANOVA, $P = 0,054$ и $P = 0,417$ соответственно).

Активность фермента СОД у пациентов основной и группы сравнения как до, так и на 2-е и 7-е сутки после операции не отличалась. До операции активность фермента у пациентов обеих групп не отличалась от группы контроля (Kruskal-Wallis ANOVA, $P = 0,250$) (таблица 3). На 2-е сутки после операции активность СОД в обеих группах становилась ниже показателей группы контроля (Kruskal-Wallis ANOVA, $P = 0,027$). На 7-е сутки после операции в основной группе активность СОД не отличалась от контроля (Mann-Whitney U-test, $P = 0,185$), а в основной была ниже (Mann-Whitney U-test, $P = 0,008$, Kruskal-Wallis ANOVA, $P = 0,399$). Активность каталазы в обеих группах как до, так и на 2-е и 7-е сутки после операции не отличалась (таблица 3). До операции и в течение первых 7 суток послеоперационного периода активность каталазы в обеих группах была выше, чем в группе контроля (Kruskal-Wallis ANOVA, $P < 0,005$). В основной группе в течение первых 7 суток послеоперационного периода активность каталазы не изменялась, в группе сравнения к

Таблица 3. Динамика активности ферментов антиоксидантной защиты

		Перед операцией Me [25-75]	2-е сутки после операции Me [25-75]	7-е сутки после операции Me [25-75]	Friedman-ANOVA
СОД, ед/мл	основная группа	753,50[547,25-949]	638[547,25-725]	623[471-862]	P=0,099
	группа сравнения	696[565-768]	594[478-692]	565[445-652]	P=0,091
Mann-Whitney U-test		P=0,155	P=0,181	P=0,347	
Каталаза, мкмоль/ мг Hb	основная группа	67,15[60,525-72,775]	68,25[63,225-78,650]	66,9[60,2-80,4]	P=0,408
	группа сравнения	63,7[57,0-71,3]	69,4[60,5-73,6]	69,85[62,775-79,725]	P=0,003
Mann-Whitney U-test		P=0,276	P=0,790	P=0,564	

7-му дню возрастала по сравнению со значениями до и на 2-е сутки после операции (таблица 3).

Летальных исходов в обеих группах не было. В основной группе осложнения были выявлены у 3 человек (10%), в группе сравнения – у 7 (22,6%) (Fisher's Exact test two-tailed, $p = 0,301$). В основной группе у 1 пациента развился острый панкреатит после ЭРХПГ и ЭПСТ, который был быстро купирован консервативной терапией, после чего была произведена лапароскопическая холецистэктомия с дренированием холедоха по Пиковскому. У 1 пациентки через сутки после операции трансдуральной папилосфинктеропластики развилось кровотечение из зоны дуоденотомии, эндоскопический гемостаз был неэффективен, потребовалась релапаротомия с целью гемостаза. У 1 пациентки в раннем послеоперационном периоде отмечалось внутрибрюшное кровотечение с выделением крови по подпеченочному дренажу, остановленное консервативными методами. Гнойно-септических осложнений в основной группе не было. В группе сравнения у 2 пациенток отмечалось нагноение послеоперационной раны. У 1 пациентки развился подпеченочный и поддиафрагмальный абсцесс, по поводу которого была произведена релапаротомия. У 1 пациентки в раннем послеоперационном периоде отмечалось желчеистечение по дренажу из брюшной полости, прекратившееся самостоятельно. У 1 пациентки в послеоперационном периоде образовался наружный желчный свищ, который закрылся после 2-месячной консервативной терапии. У 2 пациенток развилось сразу несколько осложнений. У 1 – внутрибрюшное кровотечение, пневмония и инфицированная серома подпеченочного пространства, излеченная дренированием под УЗ-контролем. У 1 – внутрибрюшное кровотечение, несостоятельность ХДА, инфицированная гематома передней брюшной стенки. Таким образом, в группе сравнения у 4 пациентов развились гнойно-септические послеоперационные осложнения. Количество гнойно-септических осложнений в основной группе достоверно ниже, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 4,143$, $p = 0,042$). Гипертермия 38°C и выше в послеоперационном периоде отмечалась в основной группе у 1 пациента (3,3%), в группе сравнения – у 9 (29,0%) ($\chi^2 = 7,680$, $p = 0,006$). Средняя длительность пребывания в стационаре после операции у пациентов основной группы составила $11,53 \pm 4,11$, в группе сравнения - $16,00 \pm 8,52$ (Student T-test, $p = 0,016$).

Выводы

1. Способ воздействия импульсным током высокого напряжения и частоты на область печени и иммунокомпетентных зон в сочетании с введением препарата из небелковых низкомолекулярных органических соединений негормонального происхождения иммунокорректирующего и гепатотропек-

тивного действия обеспечивает коррекцию гиперпродукции и дисбаланса про-противовоспалительных цитокинов в раннем послеоперационном периоде у пациентов с механической желтухой и желчной гипертензией неопухоловой этиологии, что проявляется менее выраженным ростом концентрации провоспалительного интерлейкина-6 (на 2-е сутки после операции) и нормализацией концентрации противовоспалительного интерлейкина-10 к 7-м суткам послеоперационного периода.

2. Предложенный способ снижает выраженность эндогенной интоксикации, что проявляется менее выраженным ростом концентрации малонового диальдегида на 2-е сутки после операции, и нормализует активность фермента антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы к 7-м суткам послеоперационного периода.

3. Предложенная методика обладает гепатотропным эффектом, что проявляется снижением активности фермента щелочной фосфатазы в течение первых 7 суток послеоперационного периода.

4. Применение способа снизило частоту гнойно-септических осложнений, а также сократило длительность пребывания в стационаре после операции с 16,00 до 11,53 койко-дней.

Литература

1. Гальперин, Э.И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения / Э.И. Гальперин // *Анналы хирургической гепатологии*. 2011. Т. 16. № 3. С. 16- 25.
2. Показатели иммунной системы при механической желтухе доброкачественного генеза / В.А. Ступин и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. 2008. Т.13. №2. С.69-75.
3. Obstructive jaundice expands intrahepatic regulatory T cells, which impair liver T lymphocyte function but modulate liver cholestasis and fibrosis / S.C. Katz et al. // *J. Immunol*. 2011. № 3. P. 1150-1156.
4. Караулов, А.В. Клиническая иммунология / А.В. Караулов, А.М. Земсков, В.М. Земсков // М, 1999. С.329.
5. Кошевский, П.П. Синдром системного воспалительного ответа и эндогенная интоксикация у пациентов с механической желтухой и холангитом неопухолового генеза / П.П. Кошевский, С.А. Алексеев, Н.Я. Бовтюк // *Медицинский журнал*. 2012. № 4. С. 50-55.
6. Чумаков, В.Н. Количественный метод определения активности цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале / В.Н. Чумаков, Л.Ф. Осинская // *Вопросы медицинской химии*. 1977. Т. 23. № 5. С. 712-715.
7. Мамонтова, Н.С. Активность каталазы при хроническом алкоголизме / Н.С. Мамонтова, Э.Н. Белобородова, Л.Н. Тюкалова // *Клиническая лабораторная диагностика*. 1994. № 1. С. 27-28.
8. Asakava, T. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakava, S. Matsushita // *Lipids*. 1980. Vol.15. P. 137-140.

Поступила 14.06.2013 г.