

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Якубовский С.В.<sup>1</sup>, Кондратенко Г.Г.<sup>1</sup>, Попова И.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь, 220116 Минск, Республика Беларусь; <sup>2</sup>Научно-исследовательская часть УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минздрава Республики Беларусь, 220116 Минск, Республика Беларусь

*Исследована динамика показателей гормонального статуса, перекисные окисления, окислительной модификации белков активности ферментативного звена антиоксидантной системы у пациентов с впервые выявленным диффузным токсическим зобом (болезнь Грейвса) при стандартном консервативном лечении и дополнении его реамберином. Установлено, что использование сукцинатсодержащего антиоксидантного препарата реамберина сопровождается ускорением нормализации изученных показателей гормонального статуса и свободнорадикального окисления, способствует уменьшению сроков госпитализации пациентов.*

*Ключевые слова:* диффузный токсический зоб; болезнь Грейвса; перекисное окисление липидов; реамберин; тиреотоксикоз.

### THE USE OF SUCCINATE-CONTAINING PREPARATIONS IN COMBINE THERAPY OF DIFFUSE TOXIC GOITER

Yakubovsky S.V., Kondratenko G.G., Popova I.I.

Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

*We studied dynamics of hormonal status, lipid peroxidation, protein oxidative modification, enzymatic activity of the antioxidative system in the patients with newly diagnosed diffuse toxic goiter (Graves' disease). It was shown that the use of succinate-containing antioxidant reamberin accelerates normalization of hormonal status and free radical oxidation; it reduces the duration of hospitalization.*

*Key words:* diffuse toxic goiter, Graves' disease, free radical oxidation, reamberin, thyrotoxicosis.

### Введение

Диффузный токсический зоб — ДТЗ (болезнь Грейвса) — одно из наиболее частых заболеваний в структуре хирургической эндокринной патологии. Широкая распространенность ДТЗ, поражающего до 2—5% популяции, а также сопряженные с ним многочисленные поражения практически всех органов и систем обуславливают медико-социальную значимость этого заболевания. ДТЗ является наиболее частой (до 80%) причиной возникновения тиреотоксикоза, вызванного стойким, длительным избытком гормонов щитовидной железы (ЩЖ) в организме. Повышению эффективности хирургического лечения пациентов с ДТЗ может способствовать оптимизация предоперационной подготовки, направленной на быстрое достижение эутиреоза, компенсацию основных показателей гомеостаза [1].

В ряде исследований продемонстрировано влияние изменений функциональной активности ЩЖ на интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2]. Накопление активных форм кислорода без компенсаторного усиления активности антиоксидантной системы, т. е. развитие окислительного стресса, способно приводить к окислительному повреждению фосфолипидов клеточных мембран, белков и нуклеиновых кислот и участвует в запуске процессов апоптоза [3].

Вместе с тем данные литературы о влиянии тиреоидных гормонов на интенсивность окислительных процессов достаточно противоречивы [2]. В ряде работ указывается на интенсификацию процессов ПОЛ

в условиях гипертиреоза [4, 5]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что тиреотоксикоз не всегда сопровождается увеличением содержания продуктов процессов ПОЛ [6]. Следует отметить, что в последние годы накопились данные о возможной роли тиреостатических препаратов — обязательного компонента медикаментозной терапии при ДТЗ — в повышении интенсивности процессов ПОЛ. Являясь ксенобиотиками, тиреостатики активируют ПОЛ, ослабляют антиоксидантную систему (АОС), нарушая, таким образом, энергетические процессы в клетке [7, 8]. Выраженный гепатотоксический эффект — одно из побочных действий тиреостатических препаратов, по-видимому, в значительной степени обусловлен развитием окислительного стресса [9, 10].

Изучение процессов окислительного дисбаланса при ДТЗ необходимо как для дальнейшего исследования патогенеза заболевания, так и для совершенствования их медикаментозной терапии. По мнению ряда авторов, перспективным направлением патогенетически обусловленной терапии тиреотоксикоза является применение методов эфферентной терапии [11, 12]. Эфферентная терапия имеет большое значение при резистентности к стандартной тиреостатической терапии, развитии тиреотоксического криза [1, 13].

В связи с этим привлекают внимание препараты на основе янтарной кислоты, обладающие антигипоксантами, антиоксидантными и дезинтоксикационными свойствами. Несмотря на наличие публикаций, сви-

детельствующих о положительных результатах применения ряда антиоксидантов в комплексном лечении больных тиреотоксикозом [4], использование их имеет эпизодический характер. Отсутствие в доступной литературе достаточного количества данных не позволяет обосновать целесообразность и оценить эффективность использования сукцинатсодержащих препаратов в комплексном лечении больных с ДТЗ.

Целью настоящего исследования явились изучение показателей гормонального статуса и окислительного гомеостаза у пациентов с ДТЗ, а также возможность их коррекции путем добавления к стандартной консервативной терапии сукцинатсодержащего препарата реамберина.

## Материал и методы

Обследовано 30 пациентов, госпитализированных в городскую клиническую больницу № 10 Минска по поводу впервые выявленного ДТЗ; у всех больных на момент госпитализации имелись клиничко-лабораторные признаки тиреотоксикоза средней степени тяжести. Диагнозы были установлены на основании клинической картины заболевания, гормонального исследования крови, данных ультразвукового исследования ЩЖ.

В соответствии с задачами исследования были сформированы контрольная и основная группы пациентов (табл. 1). Рандомизация осуществлялась путем случайного включения в группы. Контрольную группу составили 15 пациентов с ДТЗ, у которых проводили стандартную консервативную терапию, включавшую прежде всего тиреостатики, аденоблокаторы, инфузионную терапию и коррекцию сопутствующей патологии по показаниям, основную группу — 15 больных, у которых в комплексе лечебных мероприятий был использован реамберин в виде 1,5% раствора для инфузий (400 мл).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести тиреотоксикоза. Исследование проводили при поступлении, а также на 5—6-е сутки консервативного лечения.

Критериями исключения из исследования являлись вирусные гепатиты, злокачественные новообразования, сахарный диабет, острые воспалительные заболевания, обострение хронических заболеваний и другие состояния, являющиеся противопоказанием к назначению реамберина.

Интенсивность ПОЛ оценивали по уровню накопления малонового диальдегида (МДА). Содержание МДА в гемолизатах крови определяли по методу [14]. Состояние АОС оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы. Активность СОД в гемолизатах крови определяли по методу [15] в модификации [16], активность каталазы — по методу [17]. Исследования проведены на базе лаборатории биохимических методов исследования научной исследовательской части БГМУ.

Окислительную модификацию белков (ОМБ) сыворотки крови оценивали по накоплению битирозина и уменьшению флюоресценции остатков триптофана на спектрофлюориметре RF-5301 PC Shimadzu (Япония). Флюоресценцию битирозина измеряли при  $\lambda_{\text{возб}}$  325 нм,  $\lambda_{\text{исп}}$  416 нм, флюоресценцию триптофана — при  $\lambda_{\text{возб}}$  297 нм и  $\lambda_{\text{исп}}$  336 нм [18]. Интенсивность флюоресценции выражали в условных единицах. Измерения выполнены А.С. Дроздовым на базе лаборатории радиационной биохимии и биофизики НИИ экологических проблем МГЭУ им. А.Д. Сахарова.

Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови определяли в иммуноферментном анализаторе закрытого типа Cobas e411 (Германия) с помощью наборов производства Roche Diagnostics GmbH (Германия). Нормальные значения всех показателей были изучены у 15 доноров.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее выборочное,  $m$  — ошибка среднего. Для количественных нормально распределенных признаков оценку статистической достоверности проводили при помощи критерия Стьюдента ( $t$ ). При отличном от нормального распределении признаков использовали непараметрические критерии. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее выборочное,  $m$  — ошибка среднего. Для количественных нормально распределенных признаков оценку статистической достоверности проводили при помощи критерия Стьюдента ( $t$ ). При отличном от нормального распределении признаков использовали непараметрические критерии. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Нормальные значения всех показателей были изучены у 15 доноров.

## Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 2, у всех пациентов на момент поступления имелись нарушения гормонального статуса, что выражалось в достоверном уменьшении содержания тиреотропного гормона (ТТГ) и увеличении содержания свободного токсина 4 (свТ4) и свободного трийодтиронина (свТ3).

Несмотря на проведенное стандартное лечение, у пациентов контрольной группы наблюдалось дальнейшее достоверное уменьшение содержания ТТГ. У пациентов основной группы в эти же сроки содержание ТТГ не изменилось.

При изучении динамики показателей содержания свТ4 и свТ3 установлено, что у пациентов обеих групп сохранялось достоверное превышение этих показателей относительно нормальных значений в течение всего периода исследования, однако после проведенной инфузионной терапии реамберинем содержание свТ4 достоверно уменьшалось по сравнению со значениями при поступлении, а также с показателями в контрольной группе, составляя 208,5% от нормальных значений; у пациентов контрольной группы этот показатель составил 375%. Содержание свТ3 после проведенного лечения у пациентов основной группы составило 222,5% от нормальных значений, достоверно отличаясь от показателей в контрольной группе; у последних концентрация свТ3 превышала нормальные значения на 384,5%.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Число пациентов (м/ж)	4/11	3/12
Возраст, годы ( $M \pm m$ )	42,5 ± 4,08	43,1 ± 5,1

Как видно из табл. 3, у всех обследованных нами больных ДТЗ при поступлении содержание МДА не имело достоверных различий с нормальными значениями, однако на 5—6-е сутки консервативного лечения у пациентов контрольной группы отмечалось увеличение содержания МДА, уже достоверно превышавшее нормальные значения и составляющее 135,6% от последних. У пациентов основной группы уровень МДА достоверно не изменился.

Изучение показателей ферментативного звена АОС продемонстрировало, что активность СОД у пациентов обеих групп не отличалась от нормальных значений в течение всего изученного периода. Активность каталазы у пациентов контрольной группы достоверно не изменялась, у пациентов основной группы на фоне проводимого лечения наблюдалось достоверное повышение активности фермента по сравнению с исходными показателями.

При поступлении содержание продуктов ОМБ (битирозина и триптофана) было в пределах нормы у пациентов обеих групп. У пациентов основной группы после проведенного лечения наблюдалось уменьшение содержания битирозина ( $p < 0,05$ ). Содержание триптофана достоверно не изменялось.

Как видно из приведенных данных, у обследованных нами пациентов состояние гипертиреоза не сопровождалось значимой интенсификацией процессов ПОЛ и изменением активности ферментативного звена АОС. Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, свидетельствующими о том, что гипертиреоз длительностью до 1 года не вызывает существенных изменений показателей окислительного гомеостаза [6].

Назначение стандартной тиреостатической терапии, направленной на достижение эутиреоза, на 5—6-е сутки лечения не приводило к существенным изменениям гормонального статуса, что подтверждается дальнейшим уменьшением содержания ТТГ и отсутствием изменений содержания св.Т4 и св.Т3. Вместе с тем назначение анти-тиреоидной терапии сопровождается достоверным повышением активности ПОЛ при отсутствии адаптивных изменений активности АОС. Отмечаемый дисбаланс в системе ПОЛ—АОС является признаком окислительного стресса, обусловленного, вероятно, токсическим действием тиреостатических препаратов, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [4, 9, 10].

Включение реамберина в схему лечения пациентов с ДТЗ ускоряло нормализацию гормонального статуса, что проявлялось уменьшением избытка св.Т4 и св.Т3, отсутствием дальнейшего снижения уровня ТТГ. Указанный эффект, возможно, объясняется дезинтоксикационным действием реамберина [19]. Использование реамберина уменьшало выраженность процессов ПОЛ, о чем свидетельствует отсутствие накопления МДА в крови, уменьшение содержания битирозина, повышение активности каталазы, т.е. приводило к купированию явлений окислительного стресса.

Применение реамберина сопровождалось более быстрым уменьшением выраженности клинических проявлений тиреотоксикоза, улучшением общего самочувствия

Таблица 2. Динамика показателей гормонального статуса у больных ДТЗ при разных способах лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	При поступлении	На 5—6-е сутки
ТТГ, МЕд/л (норма 1,78 ± 0,23)	Контрольная	0,01 ± 0,0015*	0,008 ± 0,0013***
	Основная	0,01 ± 0,0048*	0,02 ± 0,011*
св.Т4, пмоль/л (норма 15,49 ± 0,41)	Контрольная	67,97 ± 8,5*	58,08 ± 7,38*
	Основная	50,53 ± 6,04*	32,3 ± 3,27***
св.Т3, пмоль/л (норма 4,57 ± 0,32)	Контрольная	25,36 ± 6,25*	17,57 ± 2,08*
	Основная	24,22 ± 6,28*	10,17 ± 1,9**

Примечание. Здесь и в табл. 3 указаны достоверные ( $p < 0,05$ ) различия: \* — с нормальными значениями; \*\* — с показателями при предыдущем исследовании; # — с показателями в контрольной группе.

Таблица 3. Динамика показателей ПОЛ, АОС и ОМБ у больных ДТЗ при разных способах лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	При поступлении	На 5—6-е сутки
МДА, мкмоль на 1 мг гемоглобина (норма 0,87 ± 0,19)	Контрольная	1,04 ± 0,14	1,41 ± 0,16*
	Основная	1,03 ± 0,09	1,22 ± 0,14
СОД, Ед на 1 мг гемоглобина (норма 4,85 ± 0,43)	Контрольная	6,08 ± 0,44	5,89 ± 0,42
	Основная	5,72 ± 0,29	5,73 ± 0,51
Каталаза, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> на 1 мг гемоглобина в 1 мин (норма 74,3 ± 7,59)	Контрольная	68,9 ± 5,68	71,7 ± 4,45
	Основная	59,6 ± 3,19	63,8 ± 2,91**
Битирозин, усл. ед. (норма 179,7 ± 16,9)	Контрольная	167,1 ± 12,5	202,7 ± 22,7
	Основная	195,6 ± 28,7	134,3 ± 11,1***
Триптофан, усл. ед. (норма 186,9 ± 18,1)	Контрольная	202,0 ± 12,7	204,7 ± 11,7
	Основная	234,6 ± 18,34	207,12 ± 16,7

у пациентов, исчезновением предъявляемых жалоб. Быстрое купирование явлений тиреотоксикоза позволило сократить сроки госпитализации пациентов с 12,2 ± 1,5 койко-дня в контрольной группе до 9,0 ± 1,3 койко-дня в основной группе.

### Выводы

1. Проведение стандартной тиреостатической терапии в изученные сроки сопровождалось достоверным усилением интенсивности процессов перекисного окисления липидов, что проявилось увеличением содержания малонового диальдегида.

2. Внутривенная инфузия реамберина снижала выраженность явлений перекисного окисления липидов малонового альдегида, нормализуя содержание малонового диальдегида, и активизировала антиоксидантную

систему путем достоверного повышения активности каталазы.

3. Включение реамберина в схему лечения пациентов с диффузным токсическим зобом проявлялось достовер-

ным уменьшением содержания тиреоидных гормонов, что сопровождалось улучшением клинической картины заболевания, сокращением длительности стационарного лечения с  $12,2 \pm 1,5$  до  $9,0 \pm 1,3$  койко-дня.

#### Сведения об авторах:

**Белорусский государственный медицинский университет, Минск**

Якубовский Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доцент 1-й кафедры хирургических болезней; e-mail: yakub-2003@yandex.ru

Кондратенко Геннадий Георгиевич – д-р мед. наук, проф., зав. 1-й кафедрой хирургических болезней.

Попова Ирина Иосифовна – лаборант лаб. биохимических методов исследования научно-исследовательской части.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Харнас С.С., ред. *Хирургическая эндокринология: руководство для врачей*. М.: Геотар-Медиа; 2010.
2. Venditti P., Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63: 414—34.
3. Sinha K., Das J., Pal P.B., Sil P.C. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. *Arch Toxicol.* 2013; 87 (7): 1157—80.
4. Попов С.С., Пашков А.Н., Золоедов В.И., Попова Т.Н., Рахманова Т.И. Антиоксидантный статус у больных с синдромом тиреотоксикоза при комбинированной терапии с эпифамином. *Биомедицинская химия*. 2010; 56 (3): 397—403.
5. Bednarek J., Wysocki H., Sowinski J. Oxidation products and antioxidant markers in plasma of patients with Graves' disease and toxic multinodular goiter: effect of methimazole treatment. *Free Rad. Res.* 2004; 38 (6): 659—64.
6. Родионова Т.И., Костенко М.А. Изменение перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности плазмы у больных с тяжелой формой диффузного токсического зоба. *Проблемы эндокринологии*. 2003; 49 (5): 42—5.
7. Горбенко М.В., Попов С.С., Шульгин К.К., Попова Т.Н., Дущечкина О.Ю. Особенности функционирования глутатионовой антиоксидантной системы крови больных с синдромом тиреотоксикоза при комбинированной терапии с мелаксеном. *Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация*. 2013; 2: 83—7.
8. Куценко С.А. *Основы токсикологии*. СПб. 2002.
9. Heidari R., Babaei H., Eghbal M. Mechanisms of methimazole cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. *Drug. Chem. Toxicol.* 2013; 36 (4): 403—11.
10. Heidari R., Babaei H., Roshangar L., Eghbal M.A. Effects of Enzyme Induction and/or Glutathione Depletion on Methimazole-Induced Hepatotoxicity in Mice and the Protective Role of N-Acetylcysteine. *Adv. Pharm. Bull.* 2014; 4 (1): 21—8
11. Бубнова Л.Е. *Механизмы лечебного эффекта гипохлорита натрия у больных с некоторыми формами тиреотоксикоза*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2004.
12. Трунин Е.М. *Диффузный токсический зоб*. СПб. 2006.
13. Фролкин А.П. *Эфферентные технологии в лечении больных диффузным токсическим зобом с непереносимостью тиреостатических препаратов*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2012.
14. Asakava T., Matsushita S. Colorus condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980; 5 (3): 137—40.
15. Nishikimi M.N., Appaji R., Vagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen. *Biochem. Biophys. Research. Commun.* 1971; 46 (2): 849—54.
16. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале. *Вопр. мед. химии*. 1977; 27 (5): 712—15.
17. Мамонтова Н.С., Белобородова Э.Н., Тюкалова Л.Н. Активность каталазы при хроническом алкоголизме. *Клин. лаб. диагностика*. 1994; 1: 27—8.
18. Дубинина Е.Е., Гавровская С.В., Кузьмич Е.В., Леонова Н.В., Морозова М.Г., Ковругина С.В. и др. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона. *Биохимия*. 2002; 67: 413—21.
19. Афанасьев В.В. *Клиническая фармакология реамберина: пособие для врачей*. СПб., 2005.

#### REFERENCES

1. Harnas S.S., ред. *Surgical endocrinology: manual*. [Hirurgicheskaja jendokrinologija: rukovodstvo dlja vrachej]. Moscow: Geotar-Media; 2010. (in Russian)
2. Venditti P., Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63: 414—34.
3. Sinha K., Das J., Pal P.B., Sil P.C. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. *Arch Toxicol.* 2013; 87 (7): 1157—80.
4. Popov S.S., Pashkov A.N., Zolodov V.I., Popova T.N., Rahmanova T.I. The antioxidant status at patients with a thyrotoxicosis syndrome at the combined therapy with epifamine. *Biomedicinskaja himija*. 2010; 56 (3): 397—403. (in Russian)
5. Bednarek J., Wysocki H., Sowinski J. Oxidation products and antioxidant markers in plasma of patients with Graves' disease and toxic multinodular goiter: effect of methimazole treatment. *Free Rad. Res.* 2004; 38 (6): 659—64.
6. Rodionova T.I., Kostenko M.A. Alteration of lipid peroxidation and plasma antioxidant activity in patients with severe diffuse toxic goiter. *Problemy jendokrinologii*. 2003; 49 (5): 42—5. (in Russian)
7. Gorbenko M.V., Popov S.S., Shul'gin K.K., Popova T.N., Dushechkina O.Ju. Peculiar properties of glutathione antioxidant system in blood of patients with a thyrotoxicosis syndrome under combined treatment with melaxen. *Vestnik VGU. Serija: himija, biologija, farmacija*. 2013; 2: 83—7. (in Russian)
8. Kucenko S.A. *Fundamentals of toxicology [Osnovy toksikologii]*. St-Petersburg, 2002. (in Russian)
9. Heidari R., Babaei H., Eghbal M. Mechanisms of methimazole cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. *Drug. Chem. Toxicol.* 2013; 36 (4): 403—11.
10. Heidari R., Babaei H., Roshangar L., Eghbal M.A. Effects of Enzyme Induction and/or Glutathione Depletion on Methimazole-Induced Hepatotoxicity in Mice and the Protective Role of N-Acetylcysteine. *Adv. Pharm. Bull.* 2014; 4 (1): 21—8
11. Bubnova L.E. *Mechanisms of curative effect of sodium hypochlorite in patients with some forms of thyrotoxicosis*: Diss. Saransk, 2004. (in Russian)
12. Trunin E.M. *Diffuse toxic goiter [Diffuznyj toksicheskij zob]*. St-Petersburg, 2006. (in Russian)
13. Frolkin A.P. *Efferent techniques in treatment of patients with diffuse toxic goiter and thyrostatics intolerance*: Diss. Ul'janovsk, 2012. (in Russian)
14. Asakava T., Matsushita S. Colorus condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980; 5 (3): 137—40.
15. Nishikimi M.N., Appaji R., Vagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen. *Biochem. Biophys. Research. Commun.* 1971; 46 (2): 849—54.
16. Chumakov V.N., Osinskaja L.F. Quantitative method of determining the activity of copper, zink - dependent superoxide dismutase in biological material. *Vopr. med. himii*. 1977; 27 (5): 712—15. (in Russian)
17. Mamontova N.S., Beloborodova Je.N., Tjukalova L.N. Catalase activity in chronic alcoholism. *Klin. lab. diagnostika*. 1994; 1: 27—8. (in Russian)
18. Dubinina E.E., Gavrovskaja S.V., Kuz'mich E.V., Leonova N.V., Morozova M.G., Kovrugina S.V. et al. Oxidative modification of proteins: oxidation of tryptophan and production of dityrosine in purified proteins using Fenton's system. *Biohimija*. 2002; 67 (3): 413—21. (in Russian)
19. Afanas'ev V.V. *Clinical pharmacology of Reamberin [Klinicheskaja farmakologija reamberina: Posobie dlya vrachej]*. St-Petersburg, 2005. (in Russian)

Поступила 05.06.14

Received 05.06.14