

**ВЫВОДЫ**

1. В Кыргызской Республике уровень заболеваемости населения хроническим вирусным гепатитом D тождествен таковому при хроническом гепатите В (23 и 21 на 100 тыс. населения соответственно).

2. За период 2010–2012 гг. высокий уровень суммарной заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В наблюдался в Иссык-Кульской области (71 на 100 тыс. [66,0–76,0]), а ХВГD — в г. Ош (62 на 100 тыс. [54,5–69,5]).

3. За анализируемый период отмечен статистически значимый рост заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В почти во всех регионах страны, тогда как в динамике заболеваемости хроническим вирусным гепатитом D наблюдалась лишь тенденция к росту.

4. Раздельная регистрация больных хроническими вирусными гепатитами В и D в форме №12 с 2010 г. позволила оценить динамику напряженности эпидемиологической ситуации по данным видам патологии в разрезе регионов, что необходимо для разработки профилактических и противоэпидемических мероприятий на местах.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Абдурахманов Д.Т.* Хронический гепатит В и D. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 288 с. [Abdurakhmanov D.T. Khronicheskiy gepatit B i D. (Chronic hepatitis B and D.) Moscow: GEOTAR-Media. 2010: 288. (In Russ.)]
2. *Mese S., Nergiz S., Tekes S., Gul K.* Seroprevalence of serum HB<sub>s</sub>Ag positivity and hepatitis delta virus infection among blood donors in Southeastern Turkey // Clin. Ter. — 2014. — Vol. 165, N 2. — P. 95–98.
3. *Ott J.J.* Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HB<sub>s</sub>Ag seroprevalence and endemicity // Vaccine. — 2012. — Vol. 12. — P. 2212–2219.
4. *Sagnelli E., Sagnelli C., Pisaturo M. et al.* Epidemiology of acute and chronic hepatitis B and delta over the last 5 decades in Italy // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, N 24. — P. 7635–7643.
5. World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), United Nations International Children's fund (UNICEF). Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access. — Geneva: WHO, 2011. — [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20111130-UA\\_Report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20111130-UA_Report_en.pdf) (дата обращения: 01.10.2014).

УДК 578.891: 616.36-002.2: 615.281.8: 615.06: 612.017

HO04

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОНОВОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С**

*Гулнозахон Зайнитдиновна Арипходжаева\**

*Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан*

**Реферат**

**Цель.** Определить взаимосвязь прооксидантной и антиоксидантной систем с побочными эффектами альфа-интерфероновой противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С.

**Методы.** Под наблюдением находились 67 больных хроническим гепатитом С в возрасте от 19 до 45 лет, 28 (41,8%) мужчин и 39 (58,2%) женщин, на фоне противовирусной терапии. Исследованы показатели прооксидантной (диеновые кетоны и конъюгаты, малоновый диальдегид) и антиоксидантной (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатион и глутатионзависимые ферменты) систем. По характеру регистрируемых побочных эффектов больных распределили на две группы. Первая группа (19 человек, 28,4%) — больные с преходящими, кратковременными побочными эффектами, проявляющимися чаще всего в виде кратковременного гриппоподобного синдрома после инъекции препарата и прекращающиеся на 2–3-й неделе лечения. Вторую группу составили 48 (71,6%) больных с пролонгированными побочными эффектами, регистрируемыми в течение всего курса противовирусной терапии.

**Результаты.** Наиболее часто регистрировали гриппоподобный синдром с выраженными мышечными болями и астенический синдром (89,5 и 83,3% соответственно). На втором месте по частоте были диспептический, психопатический и артралгический синдромы (79,2; 72,9 и 68,7% соответственно). Более чем у половины больных (52,1%) на фоне терапии отмечалась потеря массы тела на 7–9 кг, а также развивались алопеция и аутоиммунный тиреоидит. Большая часть больных очень тяжело переносила противовирусную терапию, из них 33 (49,2%) человека прервали лечение. В группе больных с пролонгированными побочными эффектами выявлен исходно низкий уровень глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы (p < 0,05). На 10–12-й неделе у больных с пролонгированными побочными эффектами противовирусной терапии сохранялся высокий (p < 0,05) уровень диеновых кетонов и конъюгатов и статистически значимое (p < 0,05) угнетение антиоксидантной системы.

**Вывод.** Обследованные больные хроническим вирусным гепатитом С неоднородны по активности антиоксидантной системы; пролонгированные побочные эффекты противовирусной терапии развивались у пациентов с изначально низким уровнем составляющих антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусная терапия, побочные эффекты, прооксидантная и антиоксидантная система.

## CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF THE SIDE EFFECTS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C ALPHA-INTERFERON ANTIVIRAL THERAPY

G.Z. Aripkhodzhaeva

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

**Aim.** To investigate the relation of prooxidant and antioxidant systems with adverse effects of antiviral alpha interferon treatment in chronic hepatitis C.

**Methods.** The study included 67 patients with chronic hepatitis C aged 19 to 45 years [males – 28 (41.8%), females – 39 (58.2%)] who were receiving antiviral treatment. Prooxidant (diene ketones and diene conjugates, malon dialdehyde) and antioxidant (catalase, superoxide dismutase, glutathione and glutathione-dependent enzymes) systems indicators were measured. According to the severity of side effects, patients were distributed to two groups. The first group consisted of 19 (28.4%) patients with transient passing adverse effects, usually manifesting as short-term flu-like syndrome after the medication injection, lasting no longer than 2–3 weeks of treatment. The second group consisted of 48 patients (71.6%) with prolonged side effects, registered throughout the whole treatment period.

**Results:** Flu-like syndrome with intense myalgia and asthenic syndrome were the most frequent side effects (89.5 and 83.3% of cases, respectively). Dyspepsia, psychopathy and arthralgia were less common (79.2, 72.9 and 68.7%, respectively). Over than a half of the patients lost weight (7–9 kg compared to baseline weight), and also had alopecia and autoimmune thyroiditis. Most of the patients could not tolerate the treatment, 33 (49.2%) patients aborted the treatment. In patients with long-term side effects, low baseline levels of glutathione reductase, glutathione peroxidase, glutathione transferase were revealed ( $p < 0.05$ ). Patients with long-term side effects of antiviral treatment preserved high levels ( $p < 0.05$ ) of diene ketones and diene conjugates and statistically significant ( $p < 0.05$ ) suppression of antioxidant system at the 10–12 weeks of treatment.

**Conclusion.** Examined patients with chronic hepatitis C had diverse activity of antioxidant system. Long-term side effects were seen in patients with low levels of parameters of antioxidant protection at the baseline.

**Keywords:** chronic hepatitis C, antiviral therapy, side effects, prooxidant and antioxidant system.

Лечение хронического вирусного гепатита С (ХВГС) – один из самых сложных и дискутируемых вопросов современной инфекционной гепатологии [8]. Комбинированная противовирусная альфа-интерфероновая терапия в сочетании с рибавирином на сегодняшний день служит международным стандартом в лечении ХВГС [4]. Однако лечение альфа-интерфероновыми препаратами сопровождается развитием побочных эффектов, которые ограничивают возможности противовирусной терапии (ПВТ) [1].

Цель исследования – определить взаимосвязь прооксидантной и антиоксидантной систем с побочными эффектами альфа-интерфероновой ПВТ при ХВГС.

Под наблюдением находились 67 больных ХВГС в возрасте от 19 до 45 лет, мужчин было 28 (41,8%), женщин – 39 (58,2%). Диагноз ХГС выставляли на основании анамнеза, клинических данных и положительных результатов полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа.

Генотипы вируса гепатита С (HCV) распределились следующим образом: 1 – у 25 (36,8%) больных, 2 – у 28 (42,1%) больных, 3 – у 14 (21,1%) больных.

Активность инфекционного процесса оценивали по высоте вирусной нагрузки. Для проведения сравнительного анализа полученных результатов больные были разделены на три группы по уровню вирусной нагрузки: у 33 (49,3%) больных вирусная нагрузка была в пределах  $10^2$ – $10^3$  копий/мл, у 25 (37,3%) больных –  $10^4$ – $10^5$  копий/мл, у 9 (13,4%) больных –  $10^6$ – $10^7$  копий/мл.

Уровень воспалительного процесса оценивали согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (2012) по выраженности цитолитического синдрома: минимальная выраженность – у 32 (47,8%) больных, показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминогнотрансферазы (АСТ) в 1,5–2 раза

выше нормы; низкая – у 19 (28,4%) пациентов, показатели АЛТ и АСТ в 2–3 раза выше нормы; умеренная – у 16 (23,8%) больных, показатели АЛТ и АСТ выше нормы более чем в 3 раза; выраженная – выше 5 норм. Ни у одного из обследованных не была зарегистрирована выраженная степень цитолитического синдрома.

Все больные получали ПВТ, включающую интерферон альфа-2b (альтевир, «Фармапарк», Украина) и рибавирин. Пациенты получали лечение интерфероном альфа-2b (альтевиром) в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в комбинации с коммерческими препаратами рибавирина различных производителей, которые назначали внутрь, дозируя согласно рекомендациям. Пациенты, инфицированные генотипом HCV 1b, с массой тела менее 75 кг получали 1000 мг рибавирина ежедневно, а пациенты с массой тела 75 кг и выше – 1200 мг ежедневно. Инфицированные же генотипом HCV 2 или 3a получали 800 мг рибавирина ежедневно вне зависимости от массы тела. Продолжительность лечения составляла 48 нед для пациентов, инфицированных генотипом HCV 1b, и 24 нед – для инфицированных генотипом HCV 2 или 3a.

Состояние прооксидантной системы изучали по содержанию как первичных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых кетонов и конъюгатов (Гаврилова В.Б. и соавт., 1984), так и вторичного метаболита – малонового диальдегида (Андреева Л.И. и др., 1988).

Состояние антиоксидантной защиты определяли по показателям активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатиона и глутатионзависимых ферментов. Активность СОД определяли по методу В.Г. Мхитрян и соавт. (1978), активность каталазы – по методу М.А. Коралика и соавт. (1988). Общий, восстановленный и окисленный глутатион определяли по В.Г. Чернышову [9]. Активность глутатионзависимых ферментов (глутатионпероксидазы, глута-

Таблица 1

## Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), получавших противовирусную терапию (ПВТ)

Показатели	Здоровые, n=20	Группы больных ХВГС, получивших ПВТ					
		Общая группа до лечения, n=67	Общая группа на фоне лечения, n=67	Первая группа, ПВТ без пролонгированных побочных эффектов, n=19		Вторая группа, ПВТ с пролонгированными побочными эффектами, n=48	
				До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
МДА, нмоль/мл	2,50±0,05	3,54±0,19*	3,64±0,6*	3,43±0,15*	3,46±0,30*	3,67±0,63*	3,72±0,34*
Диеновые кетоны, отн.ед./мл	0,32±0,03	0,61±0,03*	0,82±0,05* <sup>1</sup>	0,59±0,03*	0,62±0,05*	0,61±0,13*	0,91±0,06* <sup>2</sup>
Диеновые конъюгаты, отн.ед./мл	1,07±0,06	1,77±0,05*	1,76±0,12*	1,73±0,08*	1,81±0,2*	1,76±0,28*	1,75±0,14 <sup>2</sup>
Каталаза, мкат/мл	22,79±0,84	53,1±3,27*	52,9±2,5*	46,2±2,0*	50,4±6,3*	51,8±3,5*	67,9±6,9* <sup>2</sup>
СОД, мкг/мл	36,12±0,73	37,4±2,14	32,8±2,9	37,1±2,5*	39,7±4,1	38,93±10,6	30,2±6,7
Глутатион общий, мкмоль/мл.эр.	45,33±1,53	23,7±1,8*	21,5±1,8*	24,6±1,8*	23,5±2,1*	20,9±1,8*	20,8±0,72*
Глутатион восстановленный, мкмоль/мл.эр.	43,17±1,55	22,2±1,62*	20,8±2,2*	22,8±1,9*	22,1±1,8*	19,8±1,2*	19,8±0,68*
Глутатион окисленный, мкмоль/мл.эр.	2,16±0,09	1,55±0,33*	1,2±0,08*	1,56±0,15*	1,63±0,02*	1,04±0,1* <sup>2</sup>	1,03±0,03* <sup>2</sup>
ГР, мкмоль/НАДФН/мин/Нб	2,84±0,02	2,17±0,17*	1,1±0,08* <sup>1</sup>	2,49±0,18*	1,61±0,03*	1,98±0,04* <sup>2</sup>	0,95±0,12* <sup>2</sup>
ГП, мкмоль/GSSG/мин/Нб	583,3±6,63	332,3±35,2*	285,1±29,1* <sup>1</sup>	390,0±25,4*	383,0±45,6*	311,0±20,1* <sup>2</sup>	246,4±55,9* <sup>2</sup>
ГТ, мкмоль/GSH/мин/Нб	2,43±0,03	1,35±0,11*	1,32±0,09*	1,73±0,15* <sup>1</sup>	1,43±0,08*	1,17±0,09* <sup>2</sup>	1,28±0,04* <sup>2</sup>

Примечание: \*статистическая значимость отличий от группы здоровых; <sup>1</sup>статистическая значимость отличий от общей группы до лечения; <sup>2</sup>статистическая значимость различий между сравниваемыми группами; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; ГР — глутатионредуктаза; ГП — глутатионпероксидаза; ГТ — глутатионтрансфераза.

тионредуктазы, глутатионтрансферазы) определяли методом С.Н. Власовой и соавт.[3].

Результаты исследования обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft Office с применением t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

Результаты клинических наблюдений показали, что у всех 67 больных ПВТ сопровождалась развитием побочных эффектов. При этом по характеру регистрируемых побочных эффектов больные распределились на две группы. Первая группа — 19 (28,4%) человек, больные с преходящими, кратковременными побочными эффектами, проявляющимися чаще всего в виде кратковременного гриппоподобного синдрома после инъекции препарата и прекращающимися на 2–3-й неделе лечения. Вторую группу составили 48 (71,6%) больных с пролонгированными побочными эффектами, регистрируемыми в течение всего курса ПВТ. У больных манифестировалось одновременно несколько синдромов или один синдром сменялся клиническими симптомами другого; наиболее часто регистрировали гриппоподобный с выраженными мышечными болями и астенический синдромы (89,5 и 83,3% соответственно). На втором месте по частоте были диспептический, психопатический и артралгический синдромы (79,2; 72,9 и 68,7% соответственно). Более чем у половины больных (52,1%) на фоне терапии отмечалась потеря массы тела на 7–9 кг, а также развивались алопеция и аутоиммунный тиреоидит.

Большая часть больных очень тяжело переносили ПВТ, 33 (49,2%) пациента прервали лечение. При этом 17 (25,3%) больных отказались от продолжения ПВТ, несмотря на снижение вирусной нагрузки. На 12-й неделе лечения 16 (23,9%) больным мы сами были вынуждены прекратить введение препарата из-за нарастания, несмотря на проведение корригирующей терапии, анемии и тромбоцитопении, развития аутоиммунного тиреоидита. Таким образом, почти половина больных (49,2%) не закончили ПВТ из-за развившихся побочных эффектов, лишив себя шанса на выздоровление.

Проведённые исследования показали, что у больных ХВГС происходит достоверный срыв гомеостатической функции системы глутатиона. Как видно по данным, представленным в табл. 1, у обследованных больных наблюдается выраженное снижение уровня общего и восстановленного глутатиона — практически в 2 раза. Показатели окисленного глутатиона были ниже таковых у здоровых в 1,6 раза.

Снижение уровня глутатиона в значительной степени определяется изменением активности ферментных систем, регулирующих соотношение его окисленной и восстановленной форм. При этом глутатионзависимые ферменты для осуществления своих антиоксидантных функций используют восстановленный глутатион [5, 6].

У больных ХВГС отмечалась выраженная де-

прессия активности глутатионпероксидазы — её уровень снижался по отношению к контрольным показателям в 1,8 раза (см. табл. 1). Глутатионпероксидаза служит ключевым ферментом, осуществляющим утилизацию активных форм кислорода и продуктов перекисидации, тем самым играя определяющую роль в защите мембранных структур клетки [5].

Другой фермент, активно использующий восстановленный глутатион для осуществления антиоксидантной функции, — глутатионтрансфераза [5]. Результаты исследований показали также статистически значимые изменения активности глутатионтрансферазы, но в меньшей степени, чем глутатионпероксидазы (см. табл. 1). Возможно, эта разница обусловлена разными точками приложения ферментов: если глутатионпероксидаза играет определяющую роль в защите мембранных структур, то глутатионтрансфераза — важный компонент внутриклеточной антиоксидантной защиты [5].

Анализ показателей прооксидантных процессов обнаружил статистически значимое по отношению к контролю повышение у всех обследованных больных содержания как первичных продуктов перекисного окисления липидов — диеновых кетонов и конъюгатов (см. табл. 1). Вторичного — малонового диальдегида. Согласно данным Э.А. Белобородовой и соавт. (2005), повышение активности малонового диальдегида и содержания диеновых кетонов и конъюгатов связаны с морфологической активностью хронического гепатита.

Статистически значимое увеличение по отношению к контролю активности каталазы не сопровождалось активацией СОД, что можно рассматривать как состояние дисбаланса в системе антиоксидантной защиты. В здоровом организме активность каталазы и СОД коррелируют, так как СОД и каталаза действуют как звенья одной системы утилизации кислорода, размещённые в разных участках клетки [2, 7, 10].

Анализ полученных результатов показал отсутствие у обследованных больных ХВГС статистически значимой взаимосвязи ( $p > 0,05$ ) изменений изученных показателей прооксидантной и антиоксидантной систем с выраженностью цитолитического синдрома и уровнем вирусной нагрузки.

Следующим этапом исследования было изучение возможной патогенетической взаимосвязи побочных эффектов ПВТ с исходным состоянием прооксидантной и антиоксидантной защиты в группе обследованных больных ХВГС (см. табл. 1). Установлено отсутствие статистически значимых ( $p > 0,05$ ) различий показателей активности прооксидантной системы (малонового диальдегида, диеновых кетонов и конъюгатов) в первой и второй группах. Составляющие антиоксидантной системы (каталаза, СОД) также не различались в группах сравнения. Однако следует отметить низкие уровни глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы ( $p < 0,05$ ) в группе больных с пролонгированными

побочными эффектами ПВТ. На 10–12-й неделе ПВТ сохраняются высокие ( $p < 0,05$ ) показатели диеновых кетонов и конъюгатов у больных с пролонгированными побочными эффектами ПВТ и статистически значимое ( $p < 0,05$ ) угнетение антиоксидантной системы.

Таким образом, в общей группе обследованных больных ХВГС до начала ПВТ, несмотря клиническую однородность, по состоянию активности антиоксидантной защиты выделялись две группы больных, которые в дальнейшем по-разному переносили ПВТ. В группе больных с пролонгированными побочными эффектами ПВТ регистрировался изначально низкий уровень составляющих антиоксидантной защиты, что, возможно, патогенетически обуславливает развитие побочных эффектов на фоне ПВТ.

### ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне комплексной противовирусной терапии интерфероном альфа-2b и рибавирином развивается широкий клинический спектр побочных эффектов, сопровождающих пациентов на протяжении всего курса лечения.

2. Обследованные больные хроническим вирусным гепатитом С неоднородны по активности антиоксидантной системы. Пролонгированные побочные эффекты противовирусной терапии развивались у пациентов с изначально низким уровнем составляющих антиоксидантной защиты.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С. Переносимость альфа-интерферон/рибавирин терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Ж. теорет. и клин. мед. — 2013. — №3. — С. 60–63. [Abdukadyrova M.A., Khikmatullaeva A.S. Tolerability of interferon alpha/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Zhurnal teoreticheskoy i prakticheskoy meditsiny*. 2013; 3: 60–63. (In Russ.)]

2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Сорос. образоват. ж. — 2000. — Т. 6, №12. — С. 13–19. [Vladimirov Yu.A. Free radicals in biological systems. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2000; 6 (12): 13–19. (In Russ.)]

3. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А.

Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаб. дело. — 1990. — №8. — С. 19–22. [Vlasova S.N., Shabunina E.I., Pereslegina I.A. The activity of the glutathione-dependent enzymes of erythrocytes in chronic liver diseases in children. *Laboratornoe delo*. 1990; 8: 19–22. (In Russ.)]

4. Корочкина О.В., Рюмин А.М. Оптимизация тактики ведения больных хроническим гепатитом С // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2013. — №2. — С. 24–27. [Korochkina O.V., Ryumin A.M. Optimization of tactics of management of patients with chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2013; 2: 24–27. (In Russ.)]

5. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомед. хим. — 2009. — №3. — С. 255–277. [Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. The glutathione system I. Synthesis, transport, glutathione, glutathione peroxidase. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009; 3: 255–277. (In Russ.)]

6. Кулинский В.И., Леонова З.А., Колесниченко Л.С. и др. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах // Биомед. хим. — 2007. — №1. — С. 91–97. [Kulinskiy V.I., Leonova Z.A., Kolesnichenko L.S. et al. Glutathione system in erythrocytes and blood plasma in viral hepatitis. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2007; 1: 91–97. (In Russ.)]

7. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. — М.: Мир, 1999. — С. 390–422. [Lehninger A. Biochemistry: the molecular basis of cell structure and function. Moscow: Mir. 1999: 390–422. (Russ. Ed.)]

8. Сюткин В.Е. Противовирусная терапия хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра, послезавтра... // Инфекц. бол. — 2013. — №1. — С. 61–70. [Syutkin V.E. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: yesterday, tomorrow, the day after tomorrow. *Infeksionnye bolezni*. 2013; 1: 61–70. (In Russ.)]

9. Чернышов В.Г. Определение восстановленного и окисленного глутатиона в эритроцитах беременных женщин // Лаб. дело. — 1983. — №3. — С. 31–33. [Chernyshov V.G. Determination of reduced and oxidized glutathione in erythrocytes of pregnant women. *Laboratornoe delo*. 1983; 3: 31–33. (In Russ.)]

10. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н., Афанасьева Г.А. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах // Успехи соврем. естествозн. — 2006. — №7. — С. 29–36. [Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N., Afanas'eva G.A. Molecular-cellular mechanisms of free radical inactivation in biological systems. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2006; 7: 29–36. (In Russ.)]