

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИМЕФОСФОНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

Е.В. Байке, Б.С. Хышиктуев, Р.П. Свирский

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — засл. врач РФ, д.м.н., проф. А.В. Говорин; кафедра биохимии, зав. кафедрой — д.м.н., проф. Б.С. Хышиктуев; кафедра офтальмологии с курсом ЛОР-болезней, зав. курсом — к.м.н., доц. Р.П. Свирский)

**Резюме.** Приведены результаты обследования четырех групп пациентов с хроническим гнойным средним отитом. У пациентов до проведения терапии в стационаре, а затем через 10 дней после начала лечения оценены показатели перекисного окисления липидов в барабанной полости. Использование димефосфона в комплексной терапии больных с хроническим гнойным средним отитом позволяет более значительно снижать уровень продуктов липопероксидации.

**Ключевые слова:** хронический гнойный средний отит, антиоксиданты, димефосфон.

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) среди заболеваний уха имеет значительный удельный вес. Повышение эффективности лечения данного контингента больных является одной из актуальных задач оториноларингологии. Несмотря на широко декларируемый в печатных изданиях и резолюциях ЛОР-форумов тезис о приоритете хирургического лечения ХГСО, консервативные методы по-прежнему остаются ведущими [12]. В тоже время, известно, что применение современных антибактериальных, противовоспалительных и иммунокорректирующих препаратов при хроническом среднем отите существенно не снизило уровень рецидивов этого заболевания [10]. Неэффективность консервативного лечения ХГСО связано с развитием антибиотикорезистентности патогенной флоры, иммуносупрессивным действием ряда лекарственных средств, а также недостаточным знанием механизмов формирования данной патологии на молекулярно-клеточном уровне [3,14].

Одним из ключевых механизмов, характеризующих функциональное состояние субклеточных и клеточных мембранных структур, является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Свободнорадикальные реакции необходимы для обновления структурных компонентов биомембран и поддержания их свойств, сопровождают энергетические процессы, клеточное деление, синтез биологически активных веществ и др. [7,15]. Нарушение баланса в системе «ПОЛ — антиоксиданты» при развитии воспалительного процесса в среднем ухе в сторону избыточной продукции активных форм кислорода приводит к повреждению и гибели эпителиоцитов барабанной полости уха [5,7]. Следовательно, с целью оптимизации тактики лечения хронического гнойного среднего отита, представляется перспективным использование антиоксидантов для восстановления равновесия в данной системе.

Результаты ряда гистохимических исследований слизистой оболочки барабанной полости достоверно свидетельствуют о целесообразности раннего назначения у пациентов с острым гнойным средним отитом антиоксидантов (10% α-токоферол ацетат по 0,1 мл, 5% раствор аскорбиновой кислоты по 0,1мл в сочетании с 5% раствором унитиола по 0,3мл.). Применение последних при затяжной манифестации заболевания менее эффективно, но необходимо для предотвраще-

ния рубцовых деформаций слизистой оболочки среднего уха [3].

В связи с этим наше внимание привлек препарат димефосфон, разработанный в Институте органической и физической химии РАН совместно с Казанским медицинским университетом. Димефосфон — единственный антиоксидант, активирующий метаболический механизм регуляции кислотно-основного состояния при патологических состояниях, способствующий снижению явлений гипоксии, нормализации перекисного окисления липидов, улучшению микроциркуляции в очаге поражения, репарации поврежденных тканей [4]. У больных экссудативным средним отитом данный препарат проявляет выраженный иммунотропный и иммунокорректирующий эффекты [13].

Изучение качественного состава микрофлоры слухового прохода, исследование антиоксидантной активности сыворотки крови при заболеваниях среднего уха (острой и хронической патологии) не дают полного представления об изменениях в слизистой среднего уха, а также не позволяют оценить характер и степень вовлечения тканей барабанной полости в воспалительный процесс [12]. По данным параметрам трудно оценить эффективность проводимого лечения [3].

Большой вклад в поддержание взаимоотношений между макроорганизмом и микроорганизмом вносит обмен низкомолекулярными метаболитами, продуцируемыми микрофлорой [2]. К метаболитам, ответственным за энергообеспечение эпителия, поставку субстратов липо- и глюконеогенеза, поддержание ионного обмена, осуществление антибактериального эффекта и снижение степени адгезии патогенов, активацию местного иммунитета, регуляцию и дифференцировку эпителия, относят короткоцепочечные монокарбоновые кислоты. Учитывая роль резидентной микрофлоры, а также участие её метаболитов, в частности летучих жирных кислот (ЛЖК), в обеспечении локальных функций макроорганизма, можно полагать, что изучение ЛЖК непосредственно в смыве из барабанной полости может быть использовано в диагностике тяжести заболеваний среднего уха [2,9]. Оценка состояния системы «ПОЛ — антиоксиданты» в очаге поражения позволит выбрать адекватную терапию, предотвращая рецидивирование болезни, прогрессирование рубцовых процессов в барабанной полости и развитие внутричерепных осложнений.

Цель исследования: на основании изучения параметров системы «ПОЛ — антиоксиданты» и уровня ЛЖК в смывах из барабанной полости оценить эффективность применения димефосфона у больных с хроническим гнойным средним отитом в сравнении с традиционной терапией.

### Материалы и методы

Было обследовано 100 пациентов с хроническим гнойным средним отитом, находившихся на стационарном лечении в ЛОР отделении областной клинической больницы г. Читы за период 2004 — 2006 годов. Среди обследованных больных в возрасте от 16 до 57 лет (средний возраст — 33,1 года), мужчин было 38 (38%), женщин — 62 (62%). Диагноз хронического гнойного среднего отита установлен на основании характерной отоскопической картины в совокупности с данными аудиометрического, рентгенологического и бактериологического исследований. Все обследованные больные были разделены на четыре группы. В первую группу включены 20 пациентов, которым транстимпанально применяли ушные капли «Отофа» (антибиотик-рифампицин). Во вторую группу — 30 человек, у которых наряду с «Отофа» назначали местную антиоксидантную терапию (5% раствор унитиола 0,3мл, 10% токоферол ацетат по 0,1мл, 5% раствор аскорбиновой кислоты по 0,1мл). В третью группу вошли больные (25), которым димефосфон назначали перорально (15% водного раствора из расчета 150 мг/кг/сут на 3 приема) на фоне транстимпанального введения ушных капель «Отофа». Четвертая группа сформирована из лиц (25), получавших местно раствор димефосфона и «Отофа». Димефосфон является производным 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, обладающей низкой токсичностью, не проявляющей антихолинэстеразной активности, оказывающей многогранное влияние на метаболические процессы [4].

До и через 10 дней после лечения у пациентов, путем введения через перфорацию барабанной перепонки 0,5 мл стерильного физиологического раствора, производили аспирацию введенной жидкости через 5 мин стерильным шприцом,

присоединенным к аттиковой игле. Материал в замороженном виде в герметичных пробирках направлялся на хроматографическое исследование.

В смывах из барабанной полости были изучены следующие параметры: летучие жирные кислоты (ЛЖК) — уксусная ( $C_2$ ), пропионовая ( $C_3$ ), масляная ( $C_4$ ), изомасляная ( $isoC_4$ ), валерьяновая ( $C_5$ ), капроновая ( $C_6$ ) по методике предложенной М.Д. Ардатской [2]. Для оценки интенсивности свободнорадикальных процессов исследовались ТБК — активные продукты (Л.И. Андреева и соавт., 1988) [1], общая антиокислительная активность (М.Ш. Промыслов и соавт., 1990) [11], активность каталазы [1]. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с помощью программы «Biostat». Для оценки достоверности различий данных использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

Анализ параметров системы ПОЛ свидетельствует, что хронический гнойный средний отит протекает на фоне локальной активации свободнорадикальных процессов (табл.1).

При местном применении препаратов антиоксидантного действия зарегистрировано снижение уровня ТБК-позитивных веществ на 18,3% ( $p < 0,01$ ). Значительно более существенная динамика со стороны ТБК-активного материала прослеживалась при включении в комплексную терапию димефосфона — уровень исследуемого параметра уменьшился на 33,2% ( $p < 0,01$ ) в 3-ей и на 34,2% ( $p < 0,01$ ) в 4-ой группах, в то время как в группе пациентов, получавших стандартную терапию, исследуемый показатель остался практически на прежнем уровне. Значительное снижение уровня промежуточных продуктов ПОЛ при местном использовании димефосфона подтверждает, что данный препарат наиболее эффективно уменьшает интенсивность протекания свободнорадикальных реакций в очаге воспаления, способствуя ликвидации перекисного дисбаланса.

При изучении соотношения показателей АОО до и после лечения в 1-ой и 2-ой группах достоверных

Таблица 1

Уровень ТБК-активных продуктов, антиокислительной активности, активности каталазы смыва из барабанной полости у больных хроническим средним отитом в процессе лечения ( $M \pm m$ )

| Группы обследуемых | ТБК-активные продукты (у.е./мл) |                                 | Антиокислительная активность (%)          |                            | Активность каталазы (нмоль/с*мг белка)    |                                                  |
|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                    | До лечения                      | После лечения                   | До лечения                                | После лечения              | До лечения                                | После лечения                                    |
| 1-я группа (n=20)  | 1,74±0,13                       | 1,72±0,13                       | 1,68±0,11                                 | 1,7±0,12                   | 1,56±0,11                                 | 1,63±0,11                                        |
| 2-я группа (n=30)  | 2,2±0,15<br>$p_1 < 0,05$        | 1,81±0,13*                      | 1,8±0,13                                  | 1,82±0,11                  | 1,83±0,11                                 | 1,67±0,09                                        |
| 3-я группа (n=25)  | 1,78±0,15<br>$p_2 < 0,05$       | 1,2±0,13*<br>$p_{1,2} < 0,01$   | 1,26±0,14<br>$p_1 < 0,05$<br>$p_2 < 0,01$ | 1,79±0,13*                 | 1,2±0,14<br>$p_1 < 0,05$<br>$p_2 < 0,001$ | 1,68±0,15*                                       |
| 4-я группа (n=25)  | 1,57±0,14<br>$p_2 < 0,05$       | 1,05±0,12*<br>$p_{1,2} < 0,001$ | 1,24±0,15<br>$p_1 < 0,05$<br>$p_2 < 0,01$ | 2,06±0,13*<br>$p_1 < 0,05$ | 1,57±0,13<br>$p_3 < 0,05$                 | 2,61±0,15*<br>$p_{1,2} < 0,001$<br>$p_3 < 0,001$ |

Примечание: n — число обследуемых;

\* — достоверные различия до и после лечения;

$p_1$  — уровень значимости достоверных различий между 1-ой и другими группами;

$p_2$  — уровень значимости достоверных различий между 2-ой и другими группами;

$p_3$  — уровень значимости достоверных различий между 3-ей и другими группами.

различий не зарегистрировано, в 3-ей группе у пациентов наблюдалось повышение данного показателя на 42,1% ( $p<0,01$ ), в 4-ой — на 66,1% ( $p<0,001$ ). Результаты исследования АОО позволили констатировать, что местное использование димефосфона в наибольшей степени способствует восстановлению пула естественных антиоксидантов.

Зарегистрированные показатели активности каталазы в процессе лечения в 1-ой и во 2-ой группах изменялись не достоверно, в то время как в 3-ей и 4-ой отмечалось увеличение в 1,4 раза ( $p<0,001$ ) и в 1,66 раза ( $p<0,001$ ) соответственно. После местного применения димефосфона активность каталазы возросла в 1,67 раза ( $p<0,001$ ) по отношению к 1-ой группе, в 1,56 раза ( $p<0,001$ ) к 2-ой и в 1,55 ( $p<0,001$ ) — к 3-ей. Активность местной ферментативной системы явно возросли в условиях применения антиоксидантов. Наиболее это выражено при местном использовании димефосфона.

При изучении у больных ЛЖК с числом углеродных атомов  $C_2$  —  $C_6$ , вносящих основной вклад в общий пул кислот, установлено следующее (табл. 2). Так, до лечения в группах по абсолютному содержанию ЛЖК достоверных различий не наблюдалось.

подтверждается их высоким содержанием в доле участия при ХГСО. С другой стороны, активация данного шунта может приводить к тому, что в условиях поврежденных эпителиоцитов избыточное генерирование восстановленных форм НАДФ способствует интенсификации микросомального окисления, приводящего к усилению свободно-радикальных процессов, тем самым к повышенной активности и численности аэробного звена микрофлоры.

После 10 дней терапии у пациентов первой группы значительно снизились величины уксусной кислоты — на 54,2% ( $p<0,001$ ), пропионовой — 36,2% ( $p<0,01$ ), также зарегистрировано снижение цифр масляной и изовалерьяновой кислот на 10,8% ( $p<0,05$ ) и 18,4% ( $p<0,05$ ) соответственно. Достоверных различий показателей валерьяновой и капроновой кислот до и после лечения не наблюдалось. В данной группе больных наблюдается равнодолевое соотношение короткоцепочечных кислот, что является показателем неэффективности монотерапии. Для достижения лечебного эффекта необходимо либо повысить дозу препарата или дополнить терапию средствами, стимулирующими метаболические процессы в тканях, пораженных воспалительным процессом.

Таблица 2

Уровень абсолютных показателей летучих жирных кислот в смывах из барабанной полости больных хроническим гнойным средним отитом в процессе лечения ( $M\pm m$ ).

| Показатели         |               | 1-я группа (n=20) | 2-я группа (n=30)            | 3-я группа (n=25)                 | 4-я группа (n=25)               |
|--------------------|---------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| $C_2$ (мкг/мл)     | До лечения    | 4,17 $\pm$ 0,33   | 5,15 $\pm$ 0,15 $p_1<0,01$   | 4,29 $\pm$ 0,18<br>$p_2<0,001$    | 4,49 $\pm$ 0,17<br>$p_3<0,01$   |
|                    | После лечения | 1,94 $\pm$ 0,39*  | 3,88 $\pm$ 0,12* $p_1<0,001$ | 3,42 $\pm$ 0,16* $p_{1,2}<0,001$  | 1,87 $\pm$ 0,13*<br>$p_3<0,001$ |
| $C_3$ (мкг/мл)     | До лечения    | 2,68 $\pm$ 0,18   | 3,79 $\pm$ 0,15 $p_1<0,001$  | 3,05 $\pm$ 0,18<br>$p_2<0,01$     | 2,71 $\pm$ 0,15<br>$p_3<0,001$  |
|                    | После лечения | 1,88 $\pm$ 0,17*  | 2,06 $\pm$ 0,12*             | 1,57 $\pm$ 0,16* $p_2<0,05$       | 1,84 $\pm$ 0,13*                |
| $C_4$ (мкг/мл)     | До лечения    | 2,46 $\pm$ 0,17   | 2,71 $\pm$ 0,16              | 2,89 $\pm$ 0,17                   | 2,54 $\pm$ 0,15                 |
|                    | После лечения | 1,92 $\pm$ 0,18*  | 1,86 $\pm$ 0,13*             | 2,4 $\pm$ 0,13*<br>$p_{1,2}<0,05$ | 1,82 $\pm$ 0,13*<br>$p_3<0,01$  |
| iso $C_4$ (мкг/мл) | До лечения    | 2,24 $\pm$ 0,17   | 2,28 $\pm$ 0,17              | 2,36 $\pm$ 0,16                   | 2,13 $\pm$ 0,16                 |
|                    | После лечения | 1,83 $\pm$ 0,15*  | 1,35 $\pm$ 0,15* $p_1<0,05$  | 1,56 $\pm$ 0,15*                  | 1,65 $\pm$ 0,14*                |
| $C_5$ (мкг/мл)     | До лечения    | 1,82 $\pm$ 0,13   | 2,13 $\pm$ 0,15              | 1,87 $\pm$ 0,16                   | 1,96 $\pm$ 0,15                 |
|                    | После лечения | 1,71 $\pm$ 0,13   | 1,76 $\pm$ 0,13*             | 1,15 $\pm$ 0,13* $p_{1,2}<0,01$   | 1,37 $\pm$ 0,13*<br>$p_3<0,05$  |
| $C_6$ (мкг/мл)     | До лечения    | 1,87 $\pm$ 0,14   | 2,18 $\pm$ 0,13              | 1,96 $\pm$ 0,15                   | 1,89 $\pm$ 0,14                 |
|                    | После лечения | 1,78 $\pm$ 0,13   | 2,09 $\pm$ 0,11              | 1,25 $\pm$ 0,12* $p_{1,2}<0,05$   | 1,52 $\pm$ 0,12*<br>$p_3<0,001$ |
| Всего ЛЖК          | До лечения    | 15,25             | 18,24                        | 16,42                             | 15,72                           |
|                    | После лечения | 11,07*            | 13,01* $p_1<0,001$           | 11,35*<br>$p_{1,2}<0,001$         | 10,07*<br>$p_{1,2,3}<0,001$     |

Примечание: \* — достоверные различия до и после лечения;

$p_1$  — уровень значимости достоверных различий между 1-ой и другими группами;

$p_2$  — уровень значимости достоверных различий между 2-ой и другими группами;

$p_3$  — уровень значимости достоверных различий между 3-ей и другими группами.

Высокие цифры уксусной кислоты, являющейся метаболитом большей части аэробной условно-патогенной микрофлоры, могут быть связаны с трофическими изменениями эпителиоцитов барабанной полости при воспалении. В результате чего происходит переключение метаболизма с цикла Кребса на анаэробный вариант гликолиза, активацию гексозомонофосфатного шунта. Следовательно, с одной стороны наблюдается нарушение всасывания и утилизации летучих жирных кислот и активизация анаэробов — продуцентов пропионовой и масляной кислот, что

Во второй группе в процессе лечения наибольшее снижение зарегистрировано у изовалерьяновой и пропионовой кислот на 36,5% ( $p<0,001$ ) и 33,4% ( $p<0,001$ ) соответственно. Показатели уксусной и масляной кислот снизились на 25,5% ( $p<0,001$ ) и 25,9% ( $p<0,001$ ) соответственно, валерьяновой на 13,3% ( $p<0,05$ ). Местное применение антиоксидантов (унитиола, витамина Е, аскорбиновой кислоты) оказывает более выраженное положительное действие с резким снижением долей  $C_3$ ,  $C_4$ . Это свидетельствует об усилении утилизации масляной и пропионовой кислот эпителиоци-

тами и микрофлорой, угнетении анаэробного звена, что соответствует эффективности препарата.

Более равномерное снижение величин ЛЖК зарегистрировано у пациентов последних двух групп. Показатели всех кислот уменьшились в среднем на 30% ( $p < 0,001$ ) в 3-ей группе и на 40% ( $p < 0,001$ ) в 4-ой. Снижение концентрации как отдельных ЛЖК, так и их суммарного количества в последних двух группах свидетельствует об угнетении функциональной активности и уменьшения численности патогенной микрофлоры (в первую очередь — анаэробов). Усиление активности местной антиоксидантной системы на фоне приема димефосфона способствует повышенной утилизации ЛЖК и активных форм кислорода, тем самым повышая процент неповрежденных клеток слизистой оболочки барабанной полости. Напротив, повышенная концентрация ЛЖК в первых двух группах пациентов указывает как на увеличение активности микроорганизмов, так и на снижение утилизации данных кислот эпителиоцитами за счет угнетения антиоксидантной системы. Результаты сравнительного анализа показателей летучих жирных кислот в процессе лечения подтверждаются клинической эффективностью применения димефосфона.

Данные отоскопии после проведенного лечения показали, что наибольший эффект получен при местном использовании димефосфона, менее

выраженный при приеме данного препарата пер ос. В частности, прекращение отореи, нормализация состояния слизистой барабанной полости наблюдались за 10 дней терапии в 1-ой группе у 55% пациентов, в 3-ей и 4-ой — у 84% и 92% соответственно. Боль и ощущение тяжести в ухе при использовании стандартной терапии купировались в 40 % случаев, при применении антиоксидантов (2-я гр.) положительная динамика отмечена в 60% наблюдений. К концу лечебного курса при использовании димефосфона вышеперечисленные симптомы отсутствовали у 76% больных из 3-ей группы, использовавших данный препарат перорально и у 84% пациентов применявших данное лекарственное средство местно.

Таким образом, оценка локального перекисного статуса в смывах из барабанной полости более объективно отражает состояние метаболических нарушений и может быть использована для дифференциального подхода к выбору консервативной терапии. Местное применение димефосфона приводит к усилению активности ферментативной системы, что проявляется исчезновением субъективных признаков обострения заболевания (болевого симптома, наличия шума и чувства «заложенности» в ухе), объективных данных (прекращение отореи, нормализации отоскопической картины) и подтверждается изменением содержания ЛЖК у пациентов с хроническим гнойным средним отитом.

#### THE EFFICACY OF THE USE OF DIMEPHOSPHON IN PATIENTS WITH OTITIS MEDIA PURULENTA CHRONICA.

*E.V. Baïke, B.S. Khyshiktuyev, R.P. Svirsky*  
(Chita State Medical Academy)

The paper presents the data of examination of four groups of patients with otitis media purulenta chronica. The parameters of lipid peroxidation were estimated in cavum tympani from patients before and 10 days after inpatient therapy. The use of dimephosphon in the complex therapy in patients with otitis media purulenta chronica reduced the level of lipid peroxidation products more significantly.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41-43.
2. Ардатская М.Д. Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2000. — Т.9. — № 3. — С.36-41.
3. Бакулина Л.С., Плужников Н.Н., Чепур С.В. и др. Экспериментальное обоснование антиоксидантной терапии острого гнойного среднего отита // Вестн. оторинолар. — Мат. рос. конф. оториноларингологов. — М. — 2002. — С. 79-80.
4. Визель А.О., Гараев Р.С., Муслинкин А.А. Студенцова И.А. Новое средство метаболической терапии — димефосфон. // Terra Medica. — 1998. — № 3. — С. 34-35.
5. Владимиров Ю.В. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. — 1998. — № 7. — С. 43-51.
6. Дрёмина Е.С., Шаров В.С., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантной активности биологических и лекарственных препаратов: методологические аспекты // Пульмонология. — 1995. — № 1. — С. 67-69.
7. Линьков В.И., Гребенщикова Л.А., Пичукова Г.А. Влияние антиоксидантов на выраженность воспалительной реакции в комплексном лечении острых синуситов // Рос. оторинолар. — Мат-лы Всерос. научн.-практ. конф. посвящ. 150-летию со дня рожд. Н.П. Симановского. — СПб., — 2004. — № 2. — С. 73-74.
8. Лифанова Н.А. Перекисное окисление липидов как показатель интенсивности воспаления при хроническом тонзиллите // Росс. оторинолар. — 2005. — № 2. — С. 62-65.
9. Мионов А.А., Истратов В.Г. Хроматографическая характеристика зоны воспаления при хроническом гнойном среднем отите // Вестн. оториноларингол. — 2000. — № 6. — С. 45-46.
10. Плужников М.С., Дискаленко В.В., Бобошко М.Ю. и др. Местная противовоспалительная терапия наружных и средних отитов // Вестн. оториноларингол. — 2006. — № 4. — С. 45-47.
11. Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии. — 1990. — № 4. — С. 90-92.
12. Протасевич Р.С. Местное лечение больных хроническим гнойным средним отитом // Вестн. оториноларингол. — 2002. — № 3. — С. 57-60.
13. Сватко Л.Г., Черепнев Г.В., Рафаилов В.В. Иммунный статус больных экссудативным средним отитом до и после лечения димефосфоном // Вестн. оториноларингол. — 2001. — № 1. — С. 8-11.
14. Хышиктуйев Б.С. Клинические аспекты мембранологии и липидологии: настоящее и будущее // Забайк. мед. вестн. — 2003. — № 3. — С. 19-27.
15. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы. Эволюционные экологические и медико-биологические аспекты. — СПб.: ИГРА, — 2000. — 294 с.