

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ВРОЖДЕННОМ ВЫВИХЕ БЕДРА И ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ

УДК 577.1:617.582-001.6-053.1/2

Поступила 24.07.2010 г.



И.Г. Стрелкова, к.б.н., врач;
И.В. Мусихина, к.м.н., старший научный сотрудник;
А.Б. Богосьян, д.м.н., ведущий научный сотрудник;
В.Г. Сидоркин, к.м.н.;
М.А. Старикова, к.б.н., врач;
А.Н. Сидоркина, к.м.н.;
В.Л. Кузнецова, к.б.н., научный сотрудник

Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Минздравсоцразвития РФ, 603155, Нижний Новгород, Верхневолжская наб., 18/1

Цель исследования — подтвердить наличие взаимосвязи уровня свободно-радикальных процессов и состояния системы антиоксидантной защиты с тяжестью патологического процесса у детей с врожденным вывихом бедра.

Материалы и методы. В исследование включены 143 пациента с врожденным вывихом бедра в возрасте от 4 до 17 лет, которые были разделены на три группы: 1-я (n=39) — дети с течением заболевания без осложнений, 2-я (n=47) — дети с коксартрозом, 3-я (n=32) — дети с асептическим некрозом головки бедренной кости. Группу сравнения (n=161) составили практически здоровые дети. Исследования уровня продукции свободных радикалов и состояния антиоксидантной системы проводились в сыворотке, плазме и эритроцитах крови пациентов.

Результаты. Выявлена статистически значимая корреляция между интенсивностью перекисного окисления липидов и степенью выраженности дистрофических изменений в пораженном суставе. Зарегистрирована активация систем антиоксидантной защиты у детей, страдающих патологией тазобедренного сустава, которая обусловлена необходимостью ограничения интенсивности свободно-радикальных реакций и поддержания их на необходимом уровне.

Заключение. Показатели интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов в качестве диагностических критериев позволяют судить о глубине патологических изменений у детей с врожденным вывихом бедра и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава и своевременно проводить эффективные лечебные мероприятия, предупреждающие грубую деформацию головки бедра.

Ключевые слова: врожденный вывих бедра; свободно-радикальные процессы; антиоксидантная защита.

English

New Aspects of Correlation of Free Radical Oxidation and the Severity of Pathological Process in Congenital Dislocated Hip and Degenerative Dystrophic Diseases of Hip Joint in Children

I.G. Strelkova, PhD, Doctor;
I.V. Musikhina, PhD, Senior Research Worker;
A.B. Bogosian, D.Med.Sc., Senior Research Worker;
V.G. Sidorkin, PhD;

Для контактов: Стрелкова Ирина Геннадьевна, тел. раб. 8(831)436-87-13, тел. моб. +7 910-106-47-18; e-mail: info@nniito.sci-nnov.ru

M.A. Starikova, PhD, Doctor;
A.N. Sidorkina, PhD;
V.L. Kusnetsova, PhD, Research Worker

Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health and Social Development, Verkhne-Volzhsкая naberezhnaya St., 18, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603155

The aim of the investigation is to prove the correlation of free radical processes and the state of anti-oxidant system, and the severity of pathological process in children with congenital dislocated hip.

Materials and Methods. There were examined 143 patients with congenital dislocated hip aged from 4 to 17 years, they were divided into three groups: the 1st group (n=39) — children with noncomplicated disease, the 2nd group (n=47) — children with coxarthrosis, the 3rd group (n=32) — children with Legg's disease. The control group (n=161) included virtually healthy children. The investigations of free radical production level and the condition of anti-oxidant system were carried out in patients' blood serum, plasma, and erythrocytes.

Results. There was revealed statistically significant correlation between the intensity of lipid peroxidation and the degree of manifestation of dystrophic changes in an affected joint. There was registered the activation of anti-oxidant protection systems in children suffering from hip joint pathology due to the necessity of limitation of free radical processes intensity and their maintenance at an adequate level.

Conclusion. The indices of lipid peroxidation intensity and anti-oxidant enzymes activity as diagnostic criteria enable to estimate the depth of pathological changes in children with congenital dislocated hip and degenerative and dystrophic diseases of hip joints, and timely perform effective therapeutic interventions to prevent the deformity of femoral head.

Key words: congenital dislocated hip; free radical processes; anti-oxidant protection.

Врожденный вывих бедра является наиболее распространенной патологией опорно-двигательного аппарата у детей раннего возраста, зачастую сопровождающейся развитием дегенеративно-дистрофических процессов в тазобедренном суставе в виде асептического некроза головки бедренной кости и деформирующего артроза [1].

В возникновении и развитии дегенеративно-дистрофических процессов в головке тазобедренной кости важная роль принадлежит сосудистым нарушениям в области пораженного сустава. Этому способствуют рефлекторный спазм (результат травмы при одномоментном вправлении на фоне общего недоразвития сосудистой системы) и дополнительное сдавление артерий вследствие отека мягких тканей, которые усугубляют уже имеющиеся ишемию тканей сустава и последующую гипоксию, что ускоряет дегенеративно-дистрофические процессы в костно-хрящевой ткани [2]. Известно, что при гипоксии образуются активные формы кислорода, которые повреждают соединительную ткань в составе хряща и кости, мембраны клеток, нарушают липидные и белковые компоненты этих структур, повышают резорбирующую активность остеокластов, реактивируют процессы перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот [3]. Последние способствуют образованию антигенов, активации и миграции нейтрофилов в этой зоне, зачастую приводящих к развитию хронического воспаления, в том числе и в области тазобедренного сустава [4, 5].

Интенсивность процессов липопероксидации контролируется системой антиоксидантов, в состав которой входят многочисленные биологически активные вещества и метаболиты ферментативной и неферментативной природы. Ослабление какого-либо звена этого механизма способствует нарушению гомеостаза клетки и развитию различных патологических состояний.

Цель исследования — подтвердить наличие взаимосвязи уровня свободно-радикальных процессов и со-

стояния системы антиоксидантной защиты с тяжестью патологического процесса у детей с врожденным вывихом бедра и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава.

Материалы и методы. В исследование включены 143 пациента с врожденным вывихом бедра в возрасте от 4 до 17 лет, которые были разделены на три группы: 1-я (n=39) — дети без осложнения заболевания; 2-я (n=47) — дети с коксартрозом; 3-я (n=32) — дети с асептическим некрозом головки бедренной кости. Контрольную группу (n=161) составили практически здоровые дети в возрасте от 3 до 19 лет.

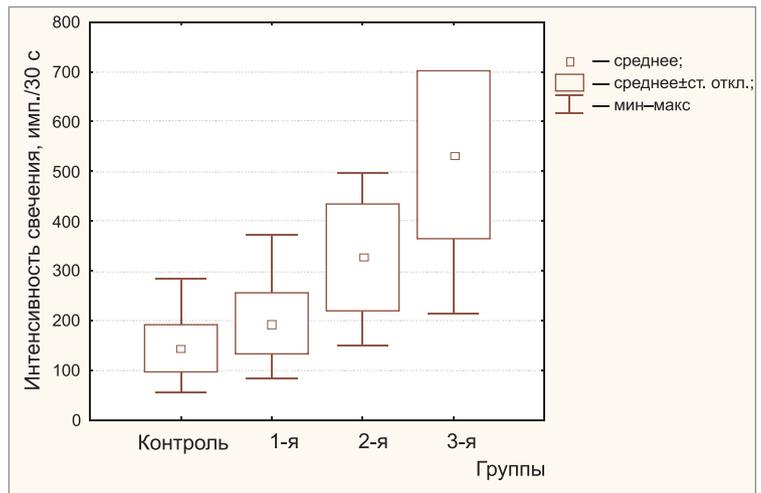
Исследования уровня продукции свободных радикалов и функционирования антиоксидантной системы проводились в сыворотке, плазме и эритроцитах крови пациентов. Забор крови выполняли из локтевой вены при госпитализации до лечения. Интенсивность свободно-радикальных реакций в сыворотке крови оценивали с помощью хемиллюминетра ХЛМ1Ц-01 (Киев, Украина). На основании результатов регистрации уровня сверхслабого свечения препаратов судили о величине продукции липоперекисных радикалов.

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли отдельно в плазме и эритроцитах по методу, разработанному В.Г. Сидоркиным и И.А. Чулошниковой [6], который позволяет характеризовать интенсивность свободно-радикальных реакций и антиоксидантный резерв исследуемых биологических систем. Анализ ферментативно-активного церулоплазмينا выполняли по методу Н.А. Ravin [7]. Оценку активности супероксиддисмутазы (СОД) проводили по методу М. Nishikimi [8] в модификации А.Т. Журкина [9] по способности СОД эритроцитов ингибировать реакцию восстановления нитросинего тетразолия. Уровень активности каталазы оценивали по уменьшению концентрации H_2O_2 в результате действия фермента. Активность глутатионредуктазы эритроцитов определяли по методу Y. Yavata [10], а глутатионпероксидазы — по методу R.E. Pinto [11].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Для сравнения изучавшихся показателей применяли непараметрический тест Манна–Уитни для двух независимых выборок. Количественные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартиля — Me [25%; 75%]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе взаимосвязи предпочтение отдано гамма-корреляции, так как среди данных было много совпадающих значений.

Результаты и обсуждение. Исследования спонтанной хемилюминесценции сыворотки крови, проведенные нами, свидетельствуют о возрастании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у пациентов с врожденным вывихом бедра по сравнению с детьми в контрольной группе. В контроле интенсивность сверхслабого свечения образцов сыворотки крови составила 139,6 [105,0; 180,0] имп./30 с, а у детей и подростков с врожденным вывихом бедра — 193,8 [169,5; 220,1] имп./30 с ($p = 0,0003$). Отмечено, что характер патологического процесса влияет на интенсивность спонтанной хемилюминесценции сыворотки крови. Сравнительное исследование показателей ПОЛ у пациентов с врожденным вывихом бедра, а также при осложнении этого процесса коксартрозом или асептическим некрозом головки бедренной кости позволило выявить существенное возрастание анализируемых параметров во 2-й и 3-й группах (см. рисунок). При этом увеличение сверхслабого свечения сыворотки крови у детей 2-й группы превышало таковое в контроле в 2,3 раза, а по отношению к аналогичному показателю в 1-й группе — в 1,7 раза. У детей 3-й группы интенсивность хемилюминесценции оказалась выше в 4,4 раза по сравнению с таким же параметром у детей контрольной группы; в 3,2 раза возросла по отношению к аналогичному показателю у детей 1-й группы и в 1,9 раза — у детей 2-й группы. Проведенный корреляционный анализ между интенсивностью спонтанной хемилюминесценции сыворотки крови и характером патологического процесса в тазобедренном суставе также выявил наличие высокозначимой ($p < 0,0001$) устойчивой корреляционной зависимости ($\gamma = 0,786$).

Состояние процессов ПОЛ тоже оценивали по содержанию одного из промежуточных продуктов липопероксидации — МДА в плазме крови и эритроцитах (табл. 1). Сравнительный анализ концентрации МДА в плазме и эритроцитах в условиях нормы, а также у страдающих врожденным вывихом бедра не выявил увеличения исследуемого показателя у пациентов с патологией тазобедренного сустава по сравнению с контролем. В то же время при исследовании содержания МДА в плазме крови и эритроцитах у пациентов 2-й и 3-й групп наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации изучаемого параметра по отношению к аналогичному показателю у детей из контрольной группы.



Интенсивность сверхслабого свечения сыворотки крови здоровых детей и подростков и детей, страдающих врожденным вывихом бедра

Таблица 1

Содержание малонового диальдегида в крови у детей, практически здоровых и с врожденным вывихом бедра, Me [Pre]

Показатель	Группы пациентов			
	Контроль (n=50)	1-я (n=25)	2-я (n=24)	3-я (n=17)
Плазма, мкмоль/л	0,64 [0,48; 0,80]	0,64 [0,56; 0,72] $p_{01}=0,567$	0,72 [0,56; 0,96] $p_{02}=0,104$ $p_{12}=0,426$	0,88 [0,80; 1,04] $p_{03}=0,0003$ $p_{13}=0,012$ $p_{23}=0,030$
Эритроциты, мкмоль/л	6,97 [5,29; 8,17]	7,21 [5,77; 9,14] $p_{01}=0,302$	8,17 [6,97; 9,62] $p_{02}=0,005$ $p_{12}=0,140$	9,14 [7,69; 11,54] $p_{03}=0,003$ $p_{13}=0,027$ $p_{23}=0,271$

Примечание: p — уровень статистической значимости при сравнении показателей групп, где 0 — контроль, 1, 2, 3 — 1, 2, 3-я группа соответственно.

Выявлена особенность содержания МДА в плазме крови пациентов с врожденным вывихом бедра, осложненным коксартрозом. В сравнении с аналогичным показателем у пациентов 3-й группы концентрация МДА оказалась ниже ($p = 0,03$). Коэффициент корреляции для МДА в плазме в зависимости от характера патологического процесса составил 0,331 ($p = 0,002$), что соответствует корреляции средней степени. В эритроцитах отмечена аналогичная закономерность — содержание МДА в группе больных с асептическим некрозом было больше, чем у больных с коксартрозом, на 11,9%, однако статистически значимые показатели не различались. Выявленная корреляционная зависимость между содержанием МДА в эритроцитах и степенью выраженности дистрофических изменений в пораженном суставе была слабой ($\gamma = 0,296$; $p = 0,005$).

Можно предположить, что интенсификация про-

цессов ПОЛ у детей с асептическим некрозом головки бедра и коксартрозом связана непосредственно с асептическим воспалительным процессом, в той или иной мере выраженным в зоне патологического очага. Активация свободно-радикального окисления в условиях неспецифического воспалительного процесса, существующего в организме, показана во многих исследованиях [12, 13], при этом отмечается, что хроническое воспаление вызывает стабильное повышение хемилюминесценции сыворотки крови в течение всего периода заболевания.

Нами было показано [14], что в сыворотке крови детей и подростков, у которых врожденный вывих бедра осложнен асептическим некрозом, наблюдается повышение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по отношению к аналогичному показателю у пациентов с коксартрозом. Вероятно, интенсификация процессов ПОЛ вызывает перекисную модификацию липопротеинов атерогенной фракции. Известно, что вследствие содержания в ЛПНП большого количества полиненасыщенных жирных кислот и низкой концентрации антиоксидантов они в большей степени подвержены окислению, чем липопротеины очень низкой плотности [15], уровень которых повышен значительно у детей с коксартрозом. Появление в кровотоке видоизмененных

ЛПНП способствует увеличению их поглощения моноцитами-макрофагами, локализованными в сосудистой стенке, и гладкомышечными клетками [16]. В результате последние превращаются в «пенистые» клетки, которые погибают. При этом в интиме сосудов накапливаются эстерифицированный и неэстерифицированный холестерол, кристаллы моногидрата холестерина, создаются условия для негативных изменений в сосудистой системе (в том числе в области тазобедренного сустава), приводящие к нарушению питания и процессов оксигенации костной ткани. При осложнении патологического процесса асептическим некрозом эти нарушения, по-видимому, выражены в большей степени в отличие от пациентов с врожденным вывихом бедра, осложненным коксартрозом, что подтверждают полученные результаты.

При сравнительном анализе активности ферментов антиоксидантной системы крови у здоровых детей и подростков, а также пациентов, страдающих патологией тазобедренного сустава (табл. 2), в группе детей с врожденным вывихом бедра наблюдалось возрастание активности изучаемых ферментов антирадикальной защиты в сравнении с анализируемыми показателями контрольной группы. Статистически значимо превышали норму показатели содержания ферментативно-активного церулоплазмينا, активность СОД и глутатион-

пероксидазы во всех группах больных по отношению к здоровым детям. Исключение составляла активность каталазы, которая не изменялась. Вероятно, избыточное накопление перекиси водорода, образующейся при участии СОД, удаляется глутатионпероксидазой, активность которой статистически значимо повышена в группе детей с врожденным вывихом бедра. При этом следовало бы ожидать и достоверного повышения активности глутатионредуктазы, так как оба фермента, представляя третью линию антиоксидантной защиты клеток, очень тесно функционально взаимосвязаны между собой, однако нам этого зафиксировать не удалось. Можно предположить, что в группе пациентов с врожденным вывихом бедра происходит накопление окисленного глутатиона, который рассматривают как эндогенный ингибитор клеточного деления, что может способствовать развитию дегенеративно-дистрофических процессов в костях тазобедренного сустава.

У пациентов с врожденным вывихом бедра выявлено, что при развитии коксартроза и асептического некроза головки бедра активность ферментов антиоксидантной защиты статистически значимо увеличивалась в сравнении с контролем. По-видимому, это является защитной реакцией организма на возрастание свободно-радикальных реакций при изучаемых патологических процессах.

Таблица 2

Показатели ферментов антиоксидантной защиты у пациентов с врожденным вывихом бедра, Me [Pre]

Показатели	Группы пациентов			
	Контроль	1-я	2-я	3-я
Содержание церулоплазмينا, мг/л	338 [301; 373]	445 [420; 589] $p_{01}<0,0001$	487 [429; 537] $p_{02}<0,0001$ $p_{12}=0,795$	529 [446; 569] $p_{03}<0,0001$ $p_{13}=0,643$ $p_{23}=0,340$
Активность СОД, ед./г Нб мин	137 [113; 170]	231 [159; 287] $p_{01}<0,0001$	233 [154; 279] $p_{02}<0,0001$ $p_{12}=0,818$	288 [208; 331] $p_{03}<0,0001$ $p_{13}=0,345$ $p_{23}=0,013$
Активность каталазы, ед./г Нб мин	107 [100; 125]	107 [79; 120] $p_{01}=0,145$	108 [92; 153] $p_{02}=0,273$ $p_{12}=0,041$	150 [123; 168] $p_{03}<0,0001$ $p_{13}<0,0001$ $p_{23}=0,009$
Активность глутатионпероксидазы, мкмоль гл.ок/г Нб мин	891 [848; 941]	942 [836; 1044] $p_{01}=0,043$	943 [865; 1026] $p_{02}=0,017$ $p_{12}=0,922$	958 [902; 1051] $p_{03}=0,006$ $p_{13}=0,501$ $p_{23}=0,466$
Активность глутатионредуктазы, мкмоль НАДФН ₂ /г Нб мин	2,92 [2,66; 3,14]	3,03 [2,41; 4,30] $p_{01}=0,441$	3,39 [2,82; 4,35] $p_{02}=0,002$ $p_{12}=0,304$	4,02 [2,85; 4,76] $p_{03}=0,002$ $p_{13}=0,142$ $p_{23}=0,588$

Примечание: p — уровень статистической значимости при сравнении показателей групп, где 0 — контроль, 1, 2, 3 — 1, 2, 3-я группа соответственно.

Проведена оценка состояния ферментов-антиоксидантов у обследуемых детей 1, 2 и 3-й групп. Во 2-й группе отмечено статистически значимое усиление активности каталазы на 16,2% по сравнению с аналогичным показателем у пациентов 1-й группы. В 3-й группе наблюдали увеличение активности каталазы на 36,8% и СОД — на 22,3% по сравнению с аналогичными показателями в 1-й группе и на 18,0 и 24,1% соответственно — с показателями во 2-й группе. Проведенный корреляционный анализ между характером патологического процесса и активностью каталазы и СОД выявил наличие корреляционной связи: для каталазы коэффициент корреляции составил 0,378 ($p < 0,0001$), а для СОД — 0,179 ($p = 0,020$). Различие активности прочих ферментов является несущественным.

Таким образом, проведенное исследование позволяет утверждать, что у детей, страдающих врожденным вывихом бедра, интенсифицированы процессы ПОЛ. Степень активности липопероксидации коррелирует со степенью выраженности дистрофических изменений в пораженном суставе. У пациентов с врожденным вывихом бедра, осложненным коксартрозом, уровень спонтанной хемилюминесценции и содержание МДА в эритроцитах оказались значительно выше, чем в контроле и у детей с врожденным вывихом бедра при неотягощенном течении заболевания. В группе пациентов с асептическим некрозом процессы ПОЛ протекают еще более интенсивно не только по отношению к здоровым детям, но и по отношению в другим группам больных детей. Выявленные различия могут свидетельствовать об усилении костной резорбции в результате активации остеокластов, о нарушении биосинтеза коллагена остеобластами и стимуляции высвобождения из клеток костной ткани лизосомальных ферментов у пациентов при осложненном течении врожденного вывиха бедра.

В ходе исследования зарегистрирована активация систем антиоксидантной защиты, которая связана с необходимостью ограничения интенсивности свободно-радикальных реакций и поддержания их на необходимом уровне, что позволяет рассматривать выявленную закономерность как физиологический механизм адаптивной перестройки изучаемых процессов, направленный на восстановление нормального функционирования организма.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало возможность использования показателей интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов в качестве диагностических критериев глубины патологических изменений у пациентов с врожденным вывихом бедра, что позволяет своевременно проводить эффективные лечебные мероприятия, предупреждающие грубую деформацию головки бедра.

Литература

1. Поздник Ю.И. Хирургическое лечение детей младшего возраста с дисплазией тазобедренных суставов и врожденным вывихом бедра. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2006.

2. Шпарь В.Д. Особенности оперативного лечения врожденного вывиха бедра у детей в разных возрастных группах. *Детская хирургия* 2005; 1: 8–15.

3. Герасимов А.М., Фурцева Л.Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. М: Медицина; 1986; 240 с.

4. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Остеопороз как биологическая проблема. *Здоров'я України* 2005; 21(130): 27–29.

5. Haulica I., Boisteanu D., Neagu B. The uolle of oxidative stress in normal end pathological adaptive reactions. *Rev Med Chir Soc Med Nat lasi* 2001; 105(1): 11–18.

6. Сидоркин В.Г., Чулошникова И.А. Способ определения малонового диальдегида в крови. А.с. 1807410 СССР, МКИ G01N33/52. 1990.

7. Ravin H.A. An imporoved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmon. *J Lab Clin Med* 1961; 58(1): 161–168.

8. Nishikimi M., Rao N.A., Yagik K. The occurrence of superoxid anion in the reaction of reduced phenazine. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 46(2): 849–854.

9. Журкин А.Т., Дубинина Е.Е., Гундалах А.И. Активность супероксиддисмутазы в эритроцитах крови больных вирусным гепатитом. Лаб дело 1986; 7: 420–423.

10. Yawata Y., Tanara K.R. Regulatory mechanism of glutathione reductase activity in human red cells. *Blood* 1974; 43(1): 99–109.

11. Pinto R.E., Bartley W. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and on ascorbic glutathione oxidation in rat liver homogenates. *J Biochem* 1969; 112: 109–115.

12. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М: Медицина; 1991; 272 с.

13. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма. Тромбоз, гемостаз и реология 2005; 2(22): 3–16.

14. Стрелкова И.Г. Состояние липидов крови у детей при дистрофических и диспластических процессах в тазобедренном суставе. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Н. Новгород; 2006.

15. Титов В.Н. Фундаментальная медицина. Различие переноса жирных кислот в липопротеинах очень низкой и низкой плотности и биохимические основы коррекции семейных гиперлипопропротеидемий. *Клинич лаб диагностика* 2005; 7: 3–10.

16. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: Питер Ком; 1999; 512 с.

References

1. Pozdnikin Yu.I. *Khirurgicheskoe lechenie detey mladshego vozrasta s displaziey tazobedrennykh sustavov i vrozhdenym vyvikhom bedra*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Surgical treatment of young children with hip dysplasia and congenital dislocated hip. Abstract for Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Saint Petersburg; 2006.

2. Shpar' V.D. *Detskaya khirurgiya — Children Surgery* 2005; 1: 8–15.

3. Gerasimov A.M., Furtseva L.N. *Biokhimicheskaya diagnostika v travmatologii i ortopedii* [Biochemical diagnostics in traumatology and orthopedics]. Moscow: Meditsina; 1986; 240 p.

4. Kazimirko V.K., Mal'tsev V.I. *Zdorov'ya Ukraini — Health of Ukraine* 2005; 21(130): 27–29.

5. Haulica I., Boisteanu D., Neagu B. The uolle of oxidative stress in normal end pathological adaptive reactions. *Rev Med Chir Soc Med Nat lasi* 2001; 105(1): 11–18.

6. Sidorkin V.G., Chuloshnikova I.A. *Sposob opredeleniya malonovogo dial'degida v krvi* [The method of determining malondialdehyde in blood]. A.s. 1807410 SSSR, MКИ G01N33/52 [Author's Certificate 1807410 СССР, МКИ G01N33/52]. 1990.

7. Ravin H.A. An imporoved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmon. *J Lab Clin Med* 1961; 58(1): 161–168.

8. Nishikimi M., Rao N.A., Yagik K. The occurrence of superoxid anion in the reaction of reduced phenazine. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 46(2): 849–854.

9. Zhurkin A.T., Dubinina E.E., Gundalakh A.I. *Laboratornoe delo — Laboratory Science* 1986; 7: 420–423.

10. Yawata Y., Tanara K.R. Regulatory mechanism of glutathione reductase activity in human red cells. *Blood* 1974; 43(1): 99–109.
11. Pinto R.E., Bartley W. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and on ascorbic glutathione oxidation in rat liver homogenates. *J Biochem* 1969; 112: 109–115.
12. Mayanskiy D.N. *Khronicheskoe vospalenie* [Chronic inflammation]. Moscow: Meditsina; 1991; 272 p.
13. Kuznik B.I., Tsybikov N.N., Vitkovskiy Yu.A. *Tromboz, gemostaz i reologiya — Thrombosis, Hemostasis, and Rheology* 2005; 2(22): 3–16.
14. Strelkova I.G. *Sostoyanie lipidov krovi u detey pri distroficheskikh i displasticheskikh protsessakh v tazobedrennom sustave*. Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk [The condition of blood lipids in children in dystrophic and dysplastic processes in hip joint. Abstract for Dissertation for the degree of Candidate of Biological Science]. Nizhny Novgorod; 2006.
15. Titov V.N. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika — Clinical Laboratory Diagnosis* 2005; 7: 3–10.
16. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. *Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya* [Metabolism of lipids and lipoproteids and its imbalance]. Saint Petersburg: Piter Kom; 1999; 512 p.