

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК И ДОРОДОВОГО ОТХОЖДЕНИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

А. В. Михайлов — ГУЗ Перинатальный центр Саратовской области, главный врач, доктор медицинских наук, профессор; **Л. И. Дятлова** — ГУЗ Перинатальный центр Саратовской области, заведующая отделением патологии беременности, кандидат медицинских наук; **Н. П. Чеснокова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии им. акад. А. А. Богомольца, профессор, доктор медицинских наук; **Е. В. Понукалина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологии им. И. А. Чувеевского, профессор, доктор медицинских наук; **Т. Н. Глухова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, доцент, доктор медицинских наук.

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF DESTABILIZATION OF MEMBRANES AND PRENATAL DISCHARGE OF AMNIOTIC FLUID

A. V. Mikhaylov — Head Physician of Saratov Perinatal Center, Professor, Doctor of Medical Science; **L. I. Dyatlova** — Saratov Perinatal Center, Head of Department of Pathology of Pregnancy, Candidate of Medical Science; **N. P. Chesnokova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **E. V. Ponukalina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Normal Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **T. N. Glukhova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 30.08.2013 г.

Дата принятия в печать — 25.11.2013 г.

Михайлов А. В., Дятлова Л. И., Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Глухова Т. Н. Молекулярно-клеточные механизмы дестабилизации околоплодных оболочек и родового отхождения околоплодных вод // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 644–648.

Цель: установить роль активации процессов липопероксидации и недостаточности антиоксидантной системы крови и околоплодных вод в дестабилизации околоплодных оболочек при раннем родовом излитии околоплодных вод. **Материал и методы.** Объектами исследования явились 20 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии беременности ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области» в 2012 г. Общепринятыми спектрофотометрическими методами проводилось определение содержания в крови и околоплодных водах продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Количественное суммарное определение перекисей (OxyStat) осуществлялось на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» 2008 г. выпуска, фирмы «Meredith Diagnostics» с использованием реактивов фирмы «Bender Medsystems». Исследование общего антиоксидантного статуса (TAS) сыворотки крови и околоплодных вод проводилось на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия), 2008 г. выпуска. Исследование антиоксидантного статуса сыворотки крови и околоплодных вод также проводилось на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime». Для определения общего антиоксидантного статуса (TAS), активности СОД были использованы реактивы «Bender Medsystems» (Австрия), а для оценки содержания церулоплазмينا применялся реактив «Sentinel» (Италия). **Результаты.** Обнаружено одномоментное возрастание показателей интенсивности процессов липопероксидации в крови и околоплодных водах, а также антирадикальной защиты биомембран клеток и биологических жидкостей в системе «мать — плацента — плод». **Заключение.** Системная активация процессов липопероксидации — патогенетический фактор несостоятельности околоплодных оболочек при родовом излитии околоплодных вод. Возрастание содержания в крови продуктов липопероксидации на фоне активации антиоксидантной системы — прогностический признак угрозы прерывания беременности.

Ключевые слова: липопероксидация, антиоксидантная система, беременность, преждевременные роды, околоплодные воды.

Mikhaylov A. V., Dyatlova L. I., Chesnokova N. P., Ponukalina E. V., Glukhova T. N. Molecular and cellular mechanisms of destabilization of membranes and prenatal discharge of amniotic fluid // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 4. P. 644–648.

Purpose: to establish the role of activation of lipid peroxidation and antioxidant deficiency of blood and amniotic fluid in the destabilization of membranes with early prenatal discharge of amniotic fluid. **Material and methods.** The analysis of lipid peroxidation products content in blood and amniotic fluid — diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA) and the quantitative determination of total peroxides (OxyStat), the estimation of the total antioxidant status (TAS), the activity of SOD and the content of ceruloplasmin in 20 pregnant with premature rupture of membranes in the gestation period of 22–34 weeks, were hospitalized at the Department of Pathology of Pregnancy of Saratov Perinatal Center in 2012. DC and MDA determination was carried out by conventional spectrophotometric methods of research, quantitative determination of peroxides (OxyStat) was carried out by enzyme immunoassay analyzer «Alfa Prime» («Meredith Diagnostics»), 2008 using chemicals made by the company «Bender Medsystems»). The study of antioxidant status of serum and amniotic fluid was performed by enzyme immunoassay analyzer «Alfa Prime» («Meredith Diagnostics», England, 2008). Reagents («Bender Medsystems», Austria) were used to determine the total antioxidant status (TAS) and the SOD activity. To assess the content of ceruloplasmin reagent «Sentinel» (Italy) was used. **Results.** Indicators of lipid peroxidation in blood and amniotic fluid and anti-radical protection of biological membranes of cells and body fluids in the “mother-placenta-fetus” increased. **Conclusion.** Systemic activation of lipid peroxidation has been proved to be a

pathogenetic factor in the failure of membranes in prenatal discharge of amniotic fluid. The increase in the blood levels of lipid peroxidation products on the background of the activation of antioxidant system is considered as a prognostic sign of abortion.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, pregnancy, premature birth, amniotic fluid.

Введение. До настоящего момента дородовое излитие околоплодных вод остается одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. Это обусловлено тем, что указанная патология гестации является иницирующим патогенетическим фактором родовой деятельности в 30–60% случаев всех преждевременных родов [1–3]. Особую тревогу вызывает тот факт, что около 75% перинатальной смертности детей связано именно с преждевременными родами. Несмотря на многочисленные исследования клиницистов и теоретиков, очевидно отсутствие систематизированных сведений относительно механизмов развития несостоятельности околоплодных оболочек, обуславливающих дородовое излитие околоплодных вод, на молекулярно-клеточном, органном, системном уровнях. Как известно, течение гестации нередко происходит на фоне различных нозологических форм экстрагенитальной и/или генитальной патологии, включающей такие типовые патологические процессы, как воспаление, гипоксия, расстройства микрогемодинамики, водно-электролитного и кислотно-основного баланса и др. [1, 4–6]. В то же время типовой реакцией клеток различной морфофункциональной организации, в том числе органов и тканей плода, плаценты, эндо- и миомерии, при формировании указанного комплекса патологических процессов, независимо от особенностей иницирующих этиологических факторов, является повышение проницаемости биологических мембран под влиянием избытка клеточных и гуморальных медиаторов альтерации: ионов H^+ , лизосомальных гидролаз, активных форм кислорода и других свободных радикалов [7, 8].

До настоящего момента в акушерско-гинекологической практике остается открытым вопрос о роли свободнорадикального окисления в механизмах дестабилизации мембран околоплодных оболочек при дородовом излитии околоплодных вод. Тем не менее сравнительная оценка показателей процессов липопероксидации и антирадикальной защиты биосистем позволит в значительной мере расширить диагностические и прогностические критерии течения гестационного периода.

Как известно, свободнорадикальное окисление является одним из универсальных механизмов повреждения биомембран клеток различной морфофункциональной организации, межклеточных структур, а также причиной модификации белковых и липидных компонентов крови и других биологических жидкостей. Установлено, что свободнорадикальное окисление — обязательный атрибут функционирования клеток эукариот в условиях нормы. Как известно, 98% кислорода в организме человека в условиях нормы подвергается тетравалентному восстановлению с образованием H_2O в митохондриях или в биологических процессах, связанных с генерацией АТФ. Лишь 1–2% O_2 подвергается последовательному одновалентному восстановлению с образованием свободных радикалов: супероксидного анион-радикала, затем перекиси водорода и гидроксильного радика-

ла. Последние являются мощными окислителями белковых, липидных компонентов клеток, нуклеиновых кислот, приводя их к деградации [7]. В условиях нормы не происходит чрезмерного накопления активных форм O_2 , поскольку они инактивируются при участии ферментных и неферментных звеньев антиоксидантной системы биологических жидкостей клеток.

Активация свободнорадикального окисления закономерно возникает при различных типовых патологических процессах, осложняющих течение гестационного периода [1, 4, 7].

Цель: установление патогенетической значимости активации процессов липопероксидации и недостаточности антиоксидантной системы крови и околоплодных вод в несостоятельности околоплодных оболочек при дородовом излитии околоплодных вод у беременных в сроки гестации, составляющие 22–34 недели.

Материал и методы. Для решения поставленной в работе цели проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 20 пациенток с преждевременным отхождением околоплодных вод в сроки гестации, составляющие 22–34 недели, а также 20 женщин с физиологически протекающей беременностью с использованием традиционных методов оценки общесоматического и акушерского статусов.

В крови и околоплодных водах беременных определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) общепринятыми спектрофотометрическими методами исследований [9, 10]. Показатель OxyStat, отражающий суммарное количество перекисей, определяли на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» (2008 г. выпуска, фирмы «Meredith Diagnostics») с использованием реактивов фирмы «Bender Medsystems».

В обеих группах оценивали антиоксидантный статус сыворотки крови и околоплодных вод. Исследования проводились на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия), 2008 г. выпуска. Для определения общего антиоксидантного статуса (ТАС), активности супероксиддисмутазы (СОД) были использованы реактивы «Bender Medsystems» (Австрия), а для оценки содержания церулоплазмينا применялся реактив «Sentinel» (Италия).

Полученные результаты обработаны методом параметрической статистики с помощью программы Statistica 6.0. Так как в обеих группах пациенток данные исследований соответствовали нормальному распределению, то для всех изучаемых параметров производилось определение средней арифметической (M) и ее ошибки (m). Степень достоверность различий средних величин устанавливали с помощью t -критерия Стьюдента. Критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты. Используемый в работе методический подход к решению проблем патогенеза несостоятельности околоплодных оболочек при дородовом излитии околоплодных вод позволил обнаружить одномоментное возрастание в околоплодных водах содержания промежуточных продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов, малонового диальде-

Ответственный автор — Понукалина Елена Вячеславовна
Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (845-2) 66-97-44
E-mail: e.ponucalina@yandex.ru

Таблица 1

Показатели активности процессов липопероксидации и антиоксидантной системы в околоплодных водах при физиологическом течении беременности и беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод

Изучаемые показатели	Группа контроля (пациентки с физиологически протекающей беременностью)		Основная группа (беременные с дородовым излитием околоплодных вод при сроке гестации 22-34 недели)		
	n	M ± m	n	M ± m	P
ДК, мкм/л	20	34,8±2,91	20	56,4±4,62	<0,001
МДА, мкмоль/л	20	5,9±0,45	20	8,2±0,77	<0,02
Показатели OxyStat, мкмоль/л	20	458,3±40,78	20	763,3±61,50	<0,01
Общий антиоксидантный статус (TAS), моль/л	20	2,1±0,22	20	3,4±0,25	<0,001
Активность СОД, ед/л	20	249,5±12,62	20	302,5±18,10	<0,05
Содержание церулоплазмينا, мг/мл	20	527,6±34,80	20	1047,1±80,13	<0,001

Примечание: P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Таблица 2

Показатели активности процессов липопероксидации и антиоксидантной системы в крови при физиологическом течении беременности и беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод

Изучаемые показатели	Группа контроля (пациентки с физиологически протекающей беременностью)		Основная группа (беременные с дородовым излитием околоплодных вод при сроке гестации 22-34 недели)		
	n	M ± m	n	M ± m	P
ДК, мкм/л	20	16,9±1,44	20	29,3±2,26	<0,001
МДА, мкмоль/л	20	4,1±0,40	20	6,8±0,61	<0,001
Показатели OxyStat, мкмоль/л	20	146,8±15,14	20	618,6± 52,20	<0,001
Общий антиоксидантный статус (TAS), моль/л	20	1,4± 0,13	20	2,3±0,21	<0,02
Активность СОД, ед/л	20	141,3±14,10	20	202,9±21,14	<0,02
Содержание церулоплазмينا, мг/мл	20	326,3±30,15	20	596,8±42,44	<0,001

Примечание: P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

гида, а также суммарного показателя оксидативного статуса (табл. 1).

Одновременно была проведена оценка общего антиоксидантного статуса (TAS) околоплодных вод, позволяющего анализировать суммарное состояние различных звеньев антиоксидантной системы. Как оказалось, показатель TAS околоплодных вод беременных с дородовым излитием вод резко возрос, что свидетельствовало о развитии компенсаторно-приспособительной реакции, направленной на инактивацию свободных радикалов в системе «мать — плацента — плод». В связи с этим представляло интерес выяснить состояние ферментного звена антиоксидантной системы (АОС) околоплодных вод по показателям активности СОД и содержанию церулоплазмينا в околоплодных водах при указанном осложнении гестационного периода.

Данные исследования свидетельствовали о резком повышении активности СОД и уровня церулоплазмينا в околоплодных водах (см. табл. 1). Таким образом, дородовое излитие околоплодных вод закономерно сочетается с усилением процессов липопероксидации на фоне компенсаторной активации антиоксидантной системы околоплодных вод.

Далее представлялось целесообразным выяснить, происходит ли дородовое излитие околоплодных вод на фоне активации процессов свободнорадикального окисления в системном кровотоке.

Как оказалось, дородовое излитие околоплодных вод сочеталось с системой активацией процессов липопероксидации, о чем свидетельствовало возрастание содержания в крови беременных всех исследуемых показателей процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса (табл. 2).

В последующих исследованиях проведена сравнительная оценка состояния антиоксидантной системы крови в той же группе наблюдения беременных с дородовым излитием околоплодных вод в сроки гестации, составляющие 22–34 недели. При этом выявлена аналогичная закономерность активации ферментного звена АОС крови, на что указывали возрастание показателя общего антиоксидантного статуса (TAS), активация СОД и повышение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (см. табл. 2).

Обсуждение. Сравнительная оценка содержания в крови и околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации, оксидативного статуса, активности ферментного звена антиоксидантной системы при беременности, осложненной дородовым

излитием околоплодных вод, позволила обнаружить новые молекулярно-клеточные механизмы несостоятельности околоплодных оболочек при указанной патологии. Последние включают интенсивную деградацию липидных компонентов биомембран клеток, в частности фосфолипидов, полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, линолевой, линоленовой), межклеточного вещества, биологических жидкостей с последующим образованием высокомолекулярных продуктов распада (альдегидов, кетонов, спиртов) в системе «мать — плацента — плод».

Полученные данные имеют важную практическую значимость, расширяя диагностические и прогностические критерии оценки физиологического и патологического течения гестации.

Проведенные исследования позволили впервые выявить и относительно недостаточность антирадикальных механизмов защиты биомембран клеток, биологических жидкостей, межклеточного вещества. Как оказалось, выраженная активация важнейших ферментов антиоксидантной системы — супероксиддисмутазы и церулоплазмينا крови и околоплодных вод — не предотвращала чрезмерного накопления продуктов липопероксидации.

Остановившись на общих закономерностях регуляции активности ферментного звена антиоксидантных систем клеток и межклеточных биологических жидкостей, следует отметить, что умеренные концентрации свободных радикалов вызывают адаптивную активацию ферментов, их инактивирующих, а чрезмерные концентрации супероксиданион-радикала, H_2O_2 , гидроксильного радикала выступают в роли окислителей SH-групп ферментов различной функциональной значимости, в том числе и антиоксидантной системы крови, вызывая их инактивацию.

Касаясь биологической значимости обнаруженной нами активации антирадикальной защиты системы «мать — плацента — кровь», следует отметить, что СОД является в основном внутриклеточным ферментом, и возрастание ее активности в околоплодных водах может быть одним из проявлений синдрома цитолиза в системе «мать — плацента — плод». В то же время, согласно данным литературы, обнаружена и экстрацеллюлярная высокомолекулярная форма СОД (ММ 120000 Д), локально связывающаяся гепаринсульфатом гликокаликса эндотелиоцитов и локально защищающая их от свободных радикалов [7].

Установлено, что основной биологической функцией СОД является дисмутация супероксидного анион-радикала с образованием H_2O_2 , восстанавливаемой каталазой и глутатионпероксидазой до H_2O .

Что касается значения обнаруженного нами увеличения содержания в околоплодных водах церулоплазмينا, необходимо отметить его двоякую роль в биологических системах. С одной стороны, церулоплазмин (голубая ферроксидаза) — один из реагентов острой фазы воспаления, гликопротеид, синтезируется в печени, и, соответственно, возрастание уровня этого белка является показателем развития синдрома системного воспалительного ответа. В то же время церулоплазмин — белок с выраженными антиоксидантными свойствами, определяемыми прямым инактивирующим действием его на свободные радикалы за счет супероксиддисмутазной и ферриоксидазной активности, а также непрямым антиоксидантным эффектом, связанным с окислением Fe^{2+} и аскорбината — потенциальных источников свободных радикалов [7].

Таким образом, одномоментная активация антиоксидантной системы крови и околоплодных вод на фоне усиления процессов липопероксидации закономерно являются косвенными признаками развития реакций адаптации и дезадаптации, закономерно сопутствующими родовому излитию околоплодных вод.

Динамическая оценка состояния процессов липопероксидации и антиоксидантной системы крови в группах риска по угрозе прерывания беременности может быть использована в качестве прогностических показателей течения гестации.

Закключение. Активация процессов липопероксидации является ведущим патогенетическим фактором деградации биомембран клеток, межклеточного вещества, биологических жидкостей в системе «мать — плацента — плод» и, соответственно, несостоятельности околоплодных оболочек, приводящей к родовому излитию околоплодных вод. Одновременное возрастание в крови и околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации, манифестирующих об угрозе свободнорадикальной дестабилизации биосистем, свидетельствует о диагностическом и прогностическом значении выявленной закономерности. Обнаружен параллелизм активации антирадикальной защиты клеток и биологических жидкостей в системе «мать — плацента — плод» при родовом излитии околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели, на что указывает возрастание показателя ТАС, содержания церулоплазмينا, активности СОД в крови и околоплодных водах. Активация антиоксидантной системы крови и околоплодных вод при родовом их излитии является адаптивной реакцией, обнаруживающей тем не менее относительную недостаточность на фоне избыточного образования свободных радикалов.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научного направления НИР СГМУ «Охрана здоровья матери и ребенка: научно-фундаментальные и клинические аспекты этиопатогенеза и создания новых технологий диагностики, лечения, организации специализированной и профилактической помощи». Номер государственной регистрации 01200959761.

Библиографический список

1. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.
2. Абдуллаева Н. А. Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития преждевременного излития околоплодных вод // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 2. С. 23–26.
3. Максимович О. Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. Иркутск, 2006. № 3 (49). С. 207–212.
4. Долгушина Н. В. Роль цитокинов в патологии беременности у больных с вирусными инфекциями // *Российский алергологический журнал*. 2008. № 1 (прил. 1). С. 96–98.
5. Патологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии / под ред. Н. П. Чесноковой, А. В. Михайлова. Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. 511 с.
6. Роль уреоплазменной инфекции в патогенезе преждевременного разрыва околоплодных оболочек и преждевременных родов / А. Х. Асади Мобарахан, П. В. Козлов [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003. Т. 2, № 2. С. 33–36.
7. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / Н. П. Чеснокова, Т. А. Невважай, В. В. Моррисон [и др.] / под ред. В. М. Попкова, Н. П. Чесноковой, М. Ю. Ледванова. Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. С. 114–162.
8. Инфекционный процесс / под ред. Н. П. Чесноковой, А. В. Михайлова. М.: Акад. естествознания, 2006. 434 с.

9. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. 1983. № 3. С. 33–35.

10. Суплотов С. Н., Баркова Э. Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и крайнего севера // Лаб. дело. 1986. № 8. С. 459–463.

Translit

1. Sidel'nikova V.M. Privychnaja poterja beremennosti. M.: Triada-H, 2005. 304 s.

2. Abdullaeva N.A. Citokinovij disbalans v mehanizmah razvitija prezhddevremennogo izlitiya okolooplodnyh vod // Fundamental'nye issledovanija. 2011. № 2. S. 23–26.

3. Maksimovich O.N. Dorodovoe izlitiye okolooplodnyh vod: prichiny, diagnostika, vedenie beremennosti i rodov // Bjul. VSNC SO RAMN. Irkutsk, 2006. № 3 (49). S. 207–212.

4. Dolgushina N.V. Rol' citokinov v patologii beremennosti u bol'nyh s virusnymi infekcijami // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2008. № 1 (pril. 1). S. 96–98.

5. Patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty aktual'nyh problem akusherstva i ginekologii / pod red. N.P. Chesnokovoj, A.V. Mihajlova. Saratov: Izd-vo SGMU, 2003. 511 s.

6. Rol' ureaplazmennoj infekcii v patogeneze prezhddevremennogo razryva okolooplodnyh obolochek i prezhddevremennyh rodov / A. H. Asadi Mobarahan, P. V. Kozlov [i dr.] // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2003. T. 2, № 2. S. 33–36.

7. Aktivacija lipoperoksidacii kak vedushhij patogeneticheskij faktor razvitija tipovyh patologicheskikh processov i zabolevanij / N.P. Chesnokova, T.A. Nevvzhaj, V.V. Morrison [i dr.] / pod red. V.M. Popkova, N.P. Chesnokovoj, M. Ju. Ledvanova. Saratov: Izd-vo SGMU, 2012. S. 114–162.

8. Infekcionnyj process / pod red. N. P. Chesnokovoj, A. V. Mihajlova. M.: Akad. estestvoznaniya, 2006. 434 s.

9. Gavrilov V.B., Mishkorudnaja M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержanija gidroperekisej lipidov v plazme krovi // Lab. delo. 1983. № 3. S. 33–35.

10. Suplотов S. N., Barkova Je. N. Sutochnye i sezonnye ritmy perekisej lipidov i aktivnosti superoksidismutazy v jерitrocitah u zhitelej srednih shirot i krajnego severa // Lab. delo. 1986. № 8. S. 459–463.