

ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н.Б.Кармен, М.А.Абдуллаева, Л.В.Токарева

Учреждение Российской Академии Наук
Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
(142290, Пушкино, Московская область, ул. Институтская,3)

тел. 8-916-4911818, e-mail: n.karmen@yandex.ru

Исследовано структурное и функциональное состояние мембран эритроцитов (как модели клетки) при тяжелой бронхиальной астме при различных видах лечения. Показано, что заболевание сопровождается выраженными изменениями структуры и функции мембран, обусловленными гиперактивацией процессов перекисного окисления липидов. Электроимпульсная терапия способствует уменьшению тяжести окислительного стресса клетки и повреждения мембран эритроцитов

Ключевые слова: бронхиальная астма, гипоксия, мембрана, эритроцит, перекисное окисление липидов, электроимпульсная терапия

ELECTROPULSE THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

N.B.Karmen, M.A.Abdullaeva, L.V.Tokareva

The structural and functional state of erythrocyte membranes (as cell model) in severe bronchial asthma under various types of treatment. Shown that the disease is accompanied by marked changes in the structure and function of membranes caused by hyperactivation of lipid peroxidation. Electropulse therapy reduces the severity of oxidative stress of cells and damage of erythrocyte membranes

Key words: bronchial asthma, hypoxia, membrane, erythrocyte, lipid peroxidation, electropulse therapy

Введение. Неудовлетворенность результатами протокола GINA [2005,2006] по лечению бронхиальной астмы определяет необходимость поиска новых патогенетических методов лечения этого заболевания. Одним из немедикаментозных методов лечения, направленных на коррекцию патологических изменений в организме больного посредством саморегуляции нарушенных функций, является электроимпульсная терапия (СКЭНАР-терапия)¹, представляющая собой метод воздействия с целью активации резервов организма для преодоления функциональных и органических проявлений заболевания.

Материалы и методы исследования. Обследовано 18 больных с тяжелой бронхиальной астмой (из них 13 женщин – 72,2%) и 15 доноров. У всех больных диагностирована бронхиальная астма тяжелого течения [А.Г.Чучалин, 2000, 2007]. Все больные имели длительность заболевания свыше 15 лет. Средний возраст больных 48,6±8,4 года. Диагноз верифицировали на основании жалоб больных (повторные эпизоды свистящих хрипов, затянувшийся приступ удушья, неэффективный кашель, выраженная одышка), анамнеза, данных спирометрии и пикфлоуметрии. Диагноз выставлен на основании критериев GINA [Чучалин А.Г., 2007]. Базовая терапия бронхиальной астмы проводилась согласно рекомендаций GINA с учетом ступенчатого подхода [Чучалин 2007].

Функцию внешнего дыхания оценивали по пиковой скорости выдоха (ПСВ), оцениваемой с помощью электронного пикфлоуметра OMRON PFM-20 (Япония). Определение ПСВ производили утром до использования бронхолитиков. Расчет суточной вариации ПСВ осуществлялся по формуле :

$$CB = [2 (V_1 - V_2) : (V_1 + V_2)] \times 100\%$$

где: V_1 – пиковая скорость выдоха при утреннем измерении
 V_2 – пиковая скорость выдоха при вечернем измерении

Тяжесть бронхиальной обструкции оценивали по соотношению величины реальной ПСВ к должной [Ennigh P.L. et al., 1994]. Должную ПСВ определяли по таблицам [Leiner G.C. et al., 1963].

Содержание малонового диальдегида (МДА) в мембране эритроцитов и плазме крови определяли по методу И.Д. Стальной и Т.Д. Горишвили [1977], диеновых конъюгатов (ДК) - по методу И.Д. Стальной [1977], шиффовы основания (ШО) - по методу Bidlack [1959]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в мембранах эритроцитов и в плазме оценивали по методу Fried [1975]. Активность каталазы в гемолизате эритроцитов (мембранах эритроцитов) оценивали по методу Luck [1963]. Удаление гемоглобина из гемолизата и плазмы производили по методу Minami et Yoshikawa [1979]. Содержание внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) определяли наборами «Реанал» (Венгрия). Экстинцию пробы измеряли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 540 нм с последующим расчетом по калибровочной кривой.

Активность каталазы в плазме крови определяли по методу М.А.Королюк и соавт. [1988]. Концентрацию α -токоферола (α -ТФ) определяли по Duggan [В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1982]. Определение содержания церулоплазмينا (ЦП) и оксидазную

¹ - СКЭНАР – аббревиатура полного названия прибора «самоконтролируемый энергонеуроадаптивный регулятор»

активность церулоплазмينا (ОАЦП) исследовали по методу Ревина [В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1982]. Определение супероксидгенерирующей активности (СГА) в плазме крови определяли модифицированным методом [В.В. Внуков, 1979], супероксидустранивающей активности (СУА) - по методу Misra et Fridovich [1972]. Определение содержания мочевины производили с помощью наборов «Био-тест Lachema» (Чехия).

Мембраны эритроцитов выделяли по методу Л.И.Колчинской и соавт. [1976]. Микровязкость липидного слоя (F_m/F_e 334) и липидов зон белок-липидных контактов (F_m/F_e 282) определяли по методу Bligh et Dyer [1959]. Степень погружения белков в липидный бислой (ΔF) определяли по тушению флюоресценции белков пиреном при длине волны возбуждения 282 нм [Ю.А.Владимиров, Г.Е.Добрецов, 1980]. Полярность окружения зонда пирена в мембране оценивали с помощью параметра F_{372}/F_{393} , равного отношению интенсивности флюоресценции пирена в суспензии эритроцитов при длине волны возбуждения 334 нм и длинах волн флюоресценции 372 и 393 нм. Использовали суспензию эритроцитов, разведенную до оптической плотности 0,720 ед., при длине волны поглощения 650 нм. Конечная концентрация пирена составляла 8 мкМ.

Тяжесть эндотелиальной дисфункции оценивали по активности фактора Виллебранда (FW), которую по методу Н.Ж. Weiss et al. в модификации О.А.Цигулевой [В.Г.Лычев, 2001].

Чрезкожную нейроадаптивную стимуляцию (СКЭНАР-терапию) производили с помощью аппарата СКЭНАР НТ1-01 (ОКБ «Ритм», Таганрог, РФ; регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/23041101/3726-02 от 23 мая 2002 г.). Проведено 2 курса лечения по 10 ежедневных сеансов каждый, с интервалом 4 недели. Сеансы проводились в непрерывном режиме с частотой 60 Гц. Параметры сигнала устанавливались прибором автоматически. Выбирался комфортный режим воздействия. Места «малых асимметрий» (покраснение кожи, прилипание прибора) обрабатывались дополнительно. Использовались методики «три дорожки», обработка кожной проекции легких по направлению снизу вверх.

Цифровые материалы обрабатывали с помощью статистических функций программы «Excel-2000» и параметрических и непараметрических критериев. Для статистической оценки межгрупповых различий использовали двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA-2) с применением рангового теста Дункана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Использование СКЭНАР-терапии позволило уменьшить повреждения мембран эритроцитов за счет уменьшения активности ПОЛ. По сравнению с амбулаторным этапом лечения концентрации ДК, МДА, ШО снизились в 1,5-1,8-1,4 раза (табл. 1).

Таблица 1

**Активность ПОЛ в мембранах эритроцитов различных вариантах лечения
бронхиальной астмы**

Показатели	Норма	Динамика показателей на этапах исследования	
		базисная терапия	СКЭНАР-терапия
ДК <i>нмоль/мг липида</i>	6,63±0,49	12,61±0,58 <i>p<0,001</i>	8,14±0,39 <i>p<0,05</i> <i>p_I<0,001</i>
МДА <i>нмоль/мг липида</i>	1,75±0,43	4,38±0,30 <i>p<0,01</i>	2,37±0,22 <i>p_I<0,01</i>
ШО <i>отн.ед/мг липида</i>	2,28±0,26	5,22±0,49 <i>p<0,001</i>	3,71±0,28 <i>p_I<0,01</i>
Активность каталазы <i>нмоль/H₂O₂/мл/мин/мг</i>	73,08±3,42	50,18±4,63 <i>p<0,01</i>	63,25±3,19 <i>p_I<0,05</i>
Активность СОД <i>мкмоль/мг липида</i>	3,19±0,24	2,04±0,18 <i>p<0,001</i>	3,02±0,11 <i>p_I<0,001</i>
Токоферол <i>мкг/мг липида</i>	4,51±0,38	2,31 ± 0,27 <i>p<0,001</i>	3,59±0,35 <i>p_I<0,02</i>

Активность ферментов антиоксидантной системы мембран - каталазы и СОД по сравнению с этапом амбулаторного лечения возрастала на 26,0%-48,0% (*p<0,05*) соответственно и находилась в пределах нормального уровня. Концентрация токоферола составляла 79,6% нормы и более чем в 1,5 раза (*p<0,02*) превышала аналогичные значения на амбулаторном этапе лечения.

Уменьшение тяжести окислительного стресса клетки сопровождалось уменьшением структурных перестроек мембран эритроцитов (табл. 2). По сравнению с этапом амбулаторного лечения микровязкость липидного слоя мембран уменьшалась в 1,5 раза, и практически не отличалась от нормальных значений (*p>0,05*). Микровязкость липидов в зонах белок-липидных контактов также снижалась в 1,7 раза (*p<0,01*). Степень олигомеризации белков хотя и увеличивалась в 1,9 раза по сравнению с амбулаторным этапом лечения (*p<0,001*), тем не менее, оставалась существенно ниже нормальных значений.

Таблица 2

**Структура мембран эритроцитов при различных вариантах лечения тяжелой
бронхиальной астмы**

Показатели	Норма	Динамика показателей на этапах исследования	
		базисная терапия	СКЭНАР-терапия
F _m /F _e (344) <i>усл.ед.</i>	1,28±0,11	2,54±0,25 <i>p_n<0,05</i>	1,71±0,31
F _m /F _e (282) <i>усл.ед.</i>	0,27±0,03	0,67±0,06 <i>p_n<0,01</i>	0,40±0,05 <i>p_a<0,01</i>
F _{372/393} (334)	1,02±0,01	1,64±0,11	1,22±0,13

усл.ед.		$p_n < 0,001$	$p_a < 0,05$
F _{372/393} (282) усл.ед.	1,15±0,05	0,61±0,06 $p_n < 0,01$	0,89±0,05 $p_n < 0,01$ $p_a < 0,01$
ΔF усл.ед.	1,65±0,05	0,77±0,06 $p_n < 0,001$	1,38±0,06 $p_n < 0,01$ $p_a < 0,001$

Полярность липидного слоя мембран [F_{372/393} (334)] увеличивалась в 1,6 раза по сравнению с нормой ($p < 0,001$), а полярность аннулярных липидов [F_{372/393} (282)] снижалась в 1,9 раза ($p < 0,001$), что является признаком распада мембранных фосфолипидов (рис. 3.8.).

Исследования показали, по сравнению с амбулаторным этапом лечения СКЭНАР-терапия способствует существенному понижению активности ПОЛ в плазме (табл. 3).

Таблица 3

Динамика активности ПОЛ в плазме при различных вариантах лечения тяжелой бронхиальной астмы

Показатели	Норма	Динамика показателей на этапах исследования	
		базисная терапия	СКЭНАР-терапия
ДК нмоль/мг липида	4,41±0,32	7,46 ± 0,37 $p < 0,001$	5,48 ± 0,34 $p < 0,05$ $p_I < 0,01$
МДА нмоль/мг липида	7,56±0,61	11,38 ± 1,02 $p < 0,01$	8,76 ± 0,42 $p_I < 0,05$
ШО отн.ед/мг липида	1,36±0,36	5,22 ± 0,49 $p < 0,001$	3,25 ± 0,28 $p < 0,01$ $p_I < 0,01$
СГА усл.ед.	3,33±0,24	8,54±0,98 $p < 0,001$	5,37±0,31 $p < 0,001$ $p_I < 0,02$
ВЭГ мкмоль/л	1,46 ± 0,45	4,86±0,51 $p < 0,001$	2,78±0,17 $p < 0,05$ $p_I < 0,01$

Содержание ДК снижалось на 26,5% ($p < 0,02$), МДА – на 23,0% ($p < 0,01$), ШО – на 37,7% соответственно ($p < 0,001$). Соответственно такой динамике прооксидантного пула плазмы СГА также значительно уменьшалась – более чем на треть ($p < 0,001$).

Концентрация внеэритроцитарного гемоглобина в плазме после проведенной СКЭНАР-терапии хотя и составляла всего 57,2% ($p < 0,001$) от уровня амбулаторного этапа лечения ($p < 0,05$), но тем не менее существенно превышала нормальные значения – в 1,9 раза ($p < 0,01$). Гемолиз эритроцитов уменьшался в 1,9 раза по сравнению с амбулаторным этапом ($p < 0,05$) (рис. 3.10.) .

Концентрация нитрозилгемоглобина по сравнению с этапом амбулаторного лечения понижалась – на 26,7% ($p<0,001$), составляя при этом 116,8% к нормальному уровню ($p<0,05$), что может свидетельствовать об уменьшении индукции синтеза NO и, косвенно, об уменьшении тяжести хронической гипоксии. (рис. 1).

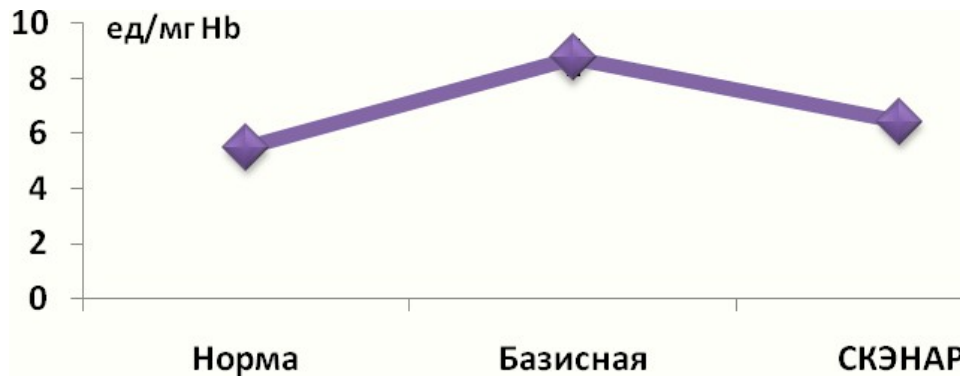


Рис. 1. Динамика содержания нитрозилгемоглобина при различных вариантах лечения тяжелой бронхиальной астмы

Уменьшение интенсивности ПОЛ в плазме сопровождалась повышением активности антиоксидантных систем (рис.2).

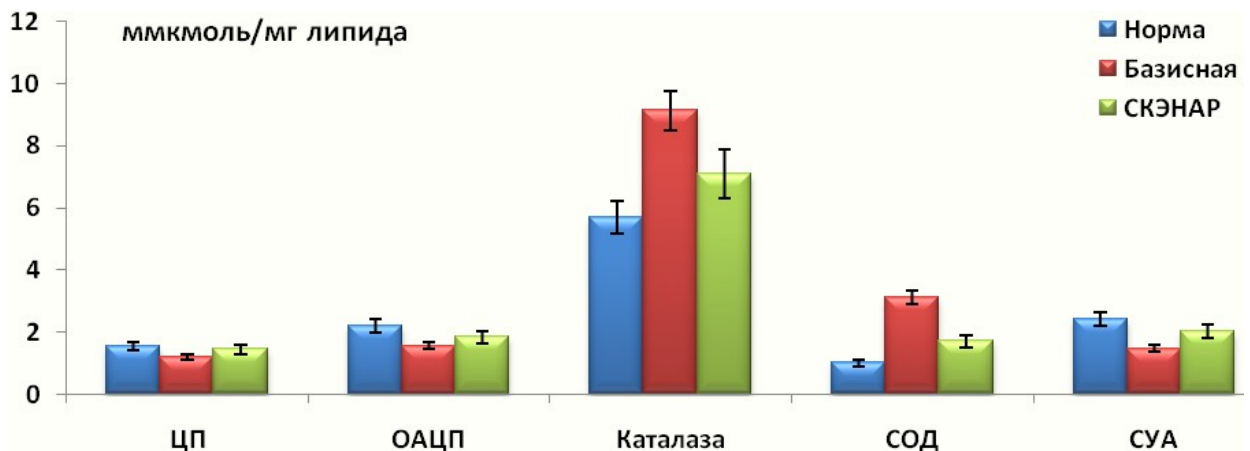


Рис. 2. Активность ферментов антиоксидантной системы плазмы при различных вариантах лечения тяжелой бронхиальной астмы

По сравнению с амбулаторным лечением отмечено повышение концентрации церулоплазмина (ЦП) на 20,8% ($p<0,05$) с одновременным повышением его оксидазной активности (ОАЦП) на 17,3% ($p<0,05$). Активность субстратов ферментативной антиоксидантной системы (каталазы и СОД) снижалась в 1,3 и в 1,8 раза ($p<0,05$) соответственно.

Концентрации субстратов низкомолекулярной антиоксидантной системы имели разнонаправленные изменения: у токоферола возрастала на треть ($p<0,01$), а у мочевины, напротив, снижалась на 35,3% ($p<0,01$). Супероксидустраниющая активность (СУА) возрастала в 1,4 раза ($p<0,001$) и от нормального уровня не отличалась (рис.3).

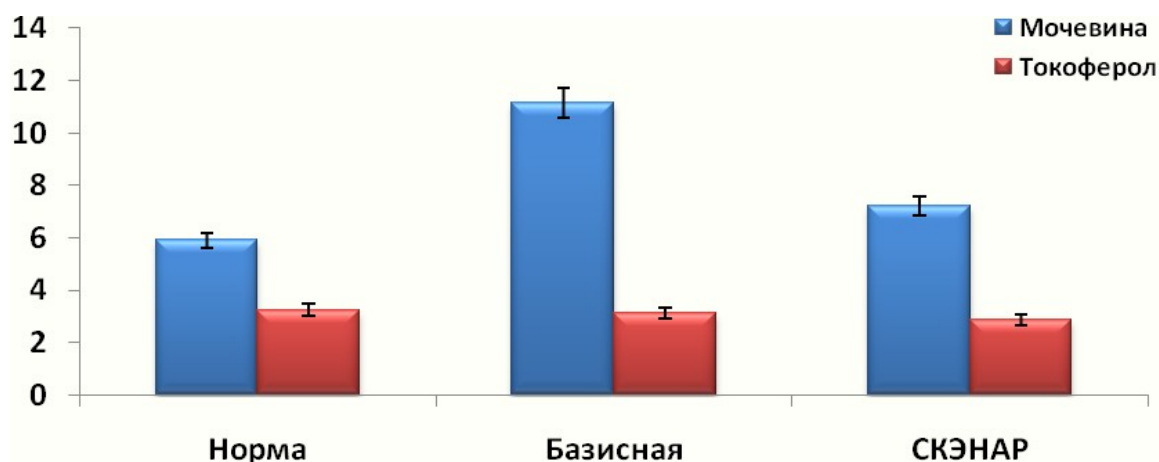


Рис. 3. Концентрация субстратов низкомолекулярной антиоксидантной системы плазмы при различных вариантах лечения тяжелой бронхиальной астмы

При использовании СКЭНАР-терапии по сравнению с этапом амбулаторного лечения отмечается уменьшение тяжести течения бронхиальной астмы (табл. 3.7.).

Таблица 4.

Тяжесть течения бронхиальной астмы при различных вариантах лечения тяжелой бронхиальной астмы²

Показатели	Динамика показателей на этапах исследования	
	амбулаторное лечение	СКЭНАР-терапия
Кратность применения β_2 -агонистов в сутки	8,0±0,4	4,4±0,5 $p<0,001$
Нарушения физической активности баллы	7,9±0,6	2,9±0,3 $p<0,001$
Нарушения ночного сна, баллы	8,3±0,7	3,4±0,2 $p<0,05$
Тяжесть бронхообструкции (ПСВ : ПСВ _{долж}) %	40,9±4,2	28,5±1,7 $p<0,02$
Количество экстренных госпитализаций в год**	4,4±0,6	1,8±0,5 $p<0,001$

Примечание: р— достоверность различий с этапом амбулаторного лечения

Так, к окончанию курса СКЭНАР-терапии отмечено снижение кратности применения β_2 -агонистов более чем в 1,5 раза, что уже само по себе является признаком

² - такие параметры тяжести течения бронхиальной астмы как «дневные симптомы», «ночные симптомы» и «пиковая скорость выдоха» приведены в таблице 3.8. и обсуждаются в разделе «Контроль течения бронхиальной астмы»

улучшения контроля течения бронхиальной астмы, а так же свидетельствует об отсутствии обострения заболевания. Характерны так же уменьшение выраженности нарушений физической активности и тяжести бронхообструкции. Улучшение контроля течения бронхиальной астмы у больных, получавших в составе базисной терапии электроимпульсную терапию, способствовало уменьшению числа экстренных госпитализаций почти в 2,5 раза ($p<0,001$).

Проведенные исследования показали, что в группе больных, получавших СКЭНАР-терапию ($n=69$), достичь полного контроля за течением бронхиальной астмы у 63 больных (91,3%), и у 6 больных (8,7%) – как частично контролируемый. При этом ухудшения уровня контроля в течение последних 12 месяцев у больных отмечено.

При использовании СКЭНАР-терапии отмечено уменьшение ночных и дневных симптомов в 2,8 и 2,1 раза ($p<0,01$) и количества доз β_2 -агонистов в 2,6 раза ($p<0,01$) (табл. 5), что свидетельствует как об уменьшении тяжести бронхиальной астмы, так же и об улучшении контроля течения ее. Об этом же свидетельствуют уменьшение дозы системных глюкокортикостероидных гормонов почти в 4 раза, причем у 14 больных (20,3%) удалось отказаться от их применения. Пиковая скорость выдоха возросла почти в 2 раза и составляла 76,2% нормы ($p<0,001$).

Таблица 5

**Контроль за течением бронхиальной астмы при различных вариантах
лечения тяжелой бронхиальной астмы**

Показатели	Динамика показателей на этапах исследования	
	амбулаторное лечение	СКЭНАР-терапия
Ночные симптомы <i>в неделю</i>	6,5±0,3	2,3±0,4 $p<0,01$
Дневные симптомы <i>в неделю</i>	6,1±0,2	2,9±0,3 $p<0,001$
Потребность в β_2 -агонистах <i>дозы в сутки</i>	11,0±1,4	4,2±0,6 $p<0,02$
Потребность в пероральных глюкокортикоидах, мг/сутки		
преднизолон	65,6±3,9	17,3±2,0 $p<0,001$
Пиковая скорость выдоха*,	210,6±19,4	392,4±18,9 $p<0,001$

Примечания: * - норма составляет 514,9 ± 69,5 л/мин

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что СКЭНАР – терапия оказывает выраженное влияние на структуру мембран эритроцитов. Под влиянием электроимпульсной терапии происходит ингибирование активности окислительного повреждения мембран клеток, происходит стабилизация их структуры и улучшение функций: понижается микровязкость мембранных фосфолипидов, прекращается их распад, улучшается интеграция мембранных белков с липидами. Стабилизация мембраны эритроцитов способствовала снижению концентрации ВЭГ в плазме в 1,7 раза по сравнению с амбулаторным этапом лечения ($p<0,01$), что косвенно является признаком улучшения кислородотранспортной функции эритроцитов [Н.П.Милютина, 1995]. Об этом же свидетельствует и увеличение содержания в плазме церулоплазмينا на по сравнению с амбулаторным этапом лечения на 20,8% ($p<0,01$).

По нашим данным в плазме также регистрируется уменьшение активности ПОЛ: концентрации продуктов ПОЛ и СГА снизились по сравнению с амбулаторным этапом лечения в 1,4-1,6 раза ($p<0,01$). Ингибирование активности ПОЛ при использовании СКЭНАР-терапии сопровождается повышением емкости антиоксидантных систем плазмы - ферментативной и низкомолекулярной. Отмечено существенное повышение концентрации церулоплазмينا и его оксидазной активности ($p<0,05$), что свидетельствует о улучшении функции печени, т.к. этот белок синтезируется только в печени [Зозуля, 2000]. Уменьшение активности СОД почти в 2 раза также прогностически благоприятно, т.к. является признаком стабилизации мембран клеток. Концентрация токоферола в плазме возростала, что связано, как с уменьшением потребления токоферола в процессах пероксидации, так и меньшим его выбросом из поврежденных мембран [Н.П.Милютина и соавт., 1995].

Концентрация низкомолекулярного антиоксиданта мочевины снижалась по сравнению с этапом амбулаторного лечения в 1,5 ($p<0,01$) и составляла 122,0% нормального уровня ($p<0,02$). Такая динамика накопления мочевины в плазме прогностически благоприятна, так как по мнению ряда авторов [А.А.Кричевская и соавт., 1983; А.Ю.Виноградов, 1994; Н.П.Милютина и соавт., 1995] в таких концентрациях сохраняется ее антиоксидантный эффект.

Механизм СКЭНАР-воздействия не вполне ясен. Учитывая широкий спектр патологических состояний, при которых отмечен его хороший клинический эффект, высказано предположение о неспецифическом характере его лечебного воздействия

[Я.З.Гринберг, 2006]. Важную роль в этом могут играть и такие эффекты СКЭНАР-терапии, как мионейростимулирующий, аналгетический, иммуномодулирующий, трофический, вазоактивный [В.Ю.Гуляев, 2001]. Кроме собственно электрического стимула, СКЭНАР-терапия включает в комплекс своего воздействия тактильные, болевые, температурные раздражения, взаимодействие «металл-кожа» [Я.З.Гринберг, 2005]. Данное исследование позволило сделать заключение о том, что помимо перечисленного выше, СКЭНАР обладает еще и мембраностабилизирующим действием.

Литература

1. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма//Русский Медицинский Журнал. – 2000. - т.8. - № 12. – С. 482-486.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.). М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.
3. Ennigh P.L., Lebowitz M.D., Cockcroft D.W. Physiologic measures: Pulmonary function test//Ann. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – v. 149. – P. S9-S18.
4. Leiner G.C., Abramowitz S., Small M.J. et al. [Expiratory peak flow rate. Standard values for normal subjects. Use as a clinical test of ventilatory function](#)// Am. Rev. Respir. Dis. – 1963. – v. 88. – P. 644-651.
5. Стальная И.Д., Горишвили Т.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты//Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.
6. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных кислот//Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. - С. 63-64.
7. Bidlack W.R., Dyel A.L. Damage of microsomal membrane by lipid peroxidation//Lipids. - 1959. - v. 8. - № 4. - P. 177-182.
8. Fried R. Enzymatic and non- enzymatic assay of superoxide dismutase//Biochem. -1975. – v. 87 - P. 657-666.
9. Luce J.M. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.//Crit. Care Med. – 1998. – v. 26. - № 2. – p. 369-376.
10. Minami M., Yoshikama H. A simplified method of superoxide dismutase activity for clinical use//Clin. Chim. Acta. - 1979. - v. 92. - № 3. - p. 337-342.
11. Королук М.А., Иванова Л.И., Майрова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы.//Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19.
12. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982. - 256 с.

13. Внуков В.В., Милютин Н.П., Николаева Е.Е. и др. Влияние унитиола на интенсивность ПОЛ в крови и структурно-функциональные свойства эритроцитов эксперименте и у больных ИБС при ГБО-терапии. Ростов-на-Дону, 1995. - 24 с.
14. Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and simple assay for SOD.//J. Biol. Chem. - 1972. - v. 247. - p. 3170-3175.
15. Колчинская Л.И., Лишко В.К., Малышева М.К. Изучение взаимодействия Na^+ , K^+ - АТФ-азы эритроцитов с субаином, влияние ацетилфосфата//Биохимия. - 1976. - № 3. - С. 933-938.
16. Bligh E., Dyer W.J. Rapid method of total lipid extraction and purification//Can. Biochem. Physiol. - 1959. - v. 37. - № 8. - P. 911- 912.
17. Владимиров Ю.А., Добрецова Г.В. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М., Наука, 1980. - 320 с.
18. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: «Медицинская книга», 2001. – 192 с.
19. Милютин Н.П., Ананян А.А., Лушкаева О.А. и др. Перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов крови, структурно-функциональные свойства эритроцитов при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда. Ростов-на-Дону, 1995. - 23 с.
20. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: «Знание-М», 2000. – 344 с.
21. Виноградов А.Ю. Свободно-радикальные процессы и продукты азотистого катаболизма в крови при гипоксии и гипероксии: Дисс. ... к.б.н. - Ростов-на-Дону, 1994. - 158 с.
22. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Менджарицкая Л.Г. Природные метаболиты - антигипоксические протекторы//Гипербарическая медицина: Материалы УП международного конгресса. М., 1983. - С. 171-173.
23. Гринберг Я.З. СКЭНАР – построение, физические механизмы, основные эффекты//Нелекарственная медицина. – 2006. - № 3. – С.
24. Гуляев В.Ю., Щеколдин П.И., Чернышов В.В. Лечебное применение импульсов низкочастотной терапии //Уральские медицинские обзоры. – 2001. - № 2 . – С. 47-54.
25. Гринберг Я.З. СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза – некоторые аспекты//Рефлексология. – 2005. - № 3 (7). – С. 5-10.