

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р., Грицаев С.В., Капустин С.И., Бессмельцев С.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16, тел (812) 717-07-97, (812) 717-19-37, e-mail: RNIINT@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить состояние окислительно-антиокислительной системы (ОС-АОС) в процессе лечения больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

Материалы и методы. Обследовано 39 больных ОМЛ (17 мужчин и 22 женщины, средний возраст $50,0 \pm 8,0$ лет). У 13 больных высокодозная химиотерапия (ВДХТ) проводилась консолидирующим курсом с разовой дозой цитарабина ≥ 1 г/м²; 13 больных получали индукционный курс по схеме «7+3»; 13 больным была выполнена аутологичная трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в сочетании с блоком интенсивной терапии, включающим режим кондиционирования с введением миелосана и циклофосфана. В плазме крови больных исследовали уровень малонового диальдегида – продукта вторичной перекисидации липидов, а также ряд показателей антиокислительной системы – содержание церулоплазмينا (ЦП), активность супероксиддисмутазы и каталазы. В эритроцитах определяли содержание небелковых тиоловых групп (НТГ). Состояние ОС-АОС у больных ОМЛ определялось в динамике – до лечения, сразу после начала лечения, в период глубокой цитопении, а также при выходе из нее.

Результаты. Показано, что при ОМЛ наблюдается дисбаланс в системе ОС-АОС, наиболее выраженный в состоянии глубокой цитопении. Все изученные показатели после проведенного лечения не достигали нормальных значений. После применения аутоТГСК или ВДХТ показатели ОС-АОС приближались к норме, за исключением уровня НТГ. Использование только курса индукционной терапии подобного эффекта не дает.

Заключение. Дисбаланс в функционировании ОС-АОС у больных ОМЛ не устраняется полностью в процессе лечения. Вопрос о необходимости и методах возможной коррекции показателей ОС-АОС у этих больных требует дополнительного изучения. Содержание НТГ можно рассматривать как один из важных биохимических маркеров в оценке лечения данного заболевания.

Ключевые слова: окислительно-антиокислительная система, острый миелоидный лейкоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

THE STATE OF OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Rybakova L.P., Aleksanian L.R., Gritsaev S.V., Kapustin S.I., Bessmeltsev S.S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medical-biological Agency, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Aim. To investigate the state of oxidant-antioxidant system (OS-AOS) in patients with acute myeloid leukemia (AML) before and in the course of treatment.

Material and methods. We included 39 AML patients (17 men and 22 women, mean age $50,0 \pm 8,0$ years) in the study. The group of 13 patients was treated by consolidating course of high-dose chemotherapy (HDC) with a single dose of cytarabine ($\geq 1\text{g/m}^2$). Induction course of therapy in the format «7+3» was performed in 13 patients. The autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) with conditioning by busulfan plus cyclophosphamide was used in other 13 patients. The blood plasma content of malonic dialdehyde, the secondary product of lipid peroxidation, was measured to indicate the presence of oxidative stress. Superoxide dismutase and catalase activities, ceruloplasmin level and erythrocyte content of non-protein thiol groups (NTG) were analyzed to characterize activity of antioxidant system. The parameters of OS-AOS were determined four times in each group of AML patients – before treatment, immediately after initiation of treatment, at the time of maximal cytopenia and upon reconstitution.

Results. It has been demonstrated, that in AML patients the features of imbalance of OS-AOS are present, most pronounced in the state of deep cytopenia, with all the studied indicators not reaching normal values after treatment. After the use of autoHSCT or HDC, the indicators of OS-AOS, except for NTG content in erythrocytes, approached the normal levels. The sole use of induction therapy did not cause the same effect.

Conclusion. The imbalance of OS-AOS in AML patients is not fully eliminated during their treatment. Further studies are needed to assess both necessity and possibility of OS-AOS imbalance correction in this group. The level of NTG in erythrocytes could serve as an important biomarker of disease state during the treatment of patients with AML.

Key words: oxidant-antioxidant system, acute myeloid leukemia, hematopoietic stem cell transplantation.

Введение

Окислительный стресс, возникающий под действием экзогенных и эндогенных факторов и выражающийся в усилении генерации активных форм кислорода наряду с ослаблением антиоксидантной защиты организма, в настоящее время рассматривается в качестве важного патогенетического звена при развитии широкого круга болезней [1, 2], в том числе и онкологических [3-5]. На сегодняшний день, достигнуты большие успехи в понимании значения генетической предрасположенности, хромосомной нестабильности, состояния микроокружения гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге, химических, иммунологических, инфекционных и радиологических факторов в развитии онкологических заболеваний [6-9]. Вместе с тем, вопрос о роли окислительно-антиокислительной системы (ОС-АОС) в патогенезе острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и ответе на специфическую терапию поднимается достаточно редко [10, 11], несмотря на имеющиеся данные о том, что ее несбалансированность способна приводить к нарушению структуры и функции нуклеопротеидов клетки [12, 13].

Эндогенным источником активных форм кислорода в русле крови служат полиморфноядерные лейкоциты [4, 14], пролиферация, созревание и функция которых при лейкозах нарушена. В результате дисфункции нейтрофилов при ОМЛ не исключены хронические воспалительные процессы, способствующие гиперпродукции свободных радикалов (СР) и ослаблению защитных систем организма, в том числе АОС. Дисбаланс функционирования ОС-АОС ведет к повреждениям клеточных мембран и структуры белков, особенно гликозилированных, а также нуклеиновых кислот и углеводов. Защита от СР представляет собой многоуровневую систему биоантиоксидантов [12, 13, 15]. Первичная защита ослабляет реакции инициации свободнорадикального окисления, уменьшая продукцию свободных радикалов, тогда как вторичная защита направлена на улавливание уже образовавшихся радикалов, останавливая их патологическое воздействие на ранних стадиях. В качестве естественных антиоксидантов выступают различные ферменты, неферментные белки и низкомолекулярные соединения. О характере взаимоотношений между элементами всей сложной системы ОС-АОС при ОМЛ известно достаточно мало, что, несомненно, указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса в целях улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов с этим заболеванием.

Цель исследования

Целью работы явилось изучение динамики состояния окислительно-антиокислительной системы в процессе лечения больных острым миелоидным лейкозом, что может дополнить наши представления о патогенезе этого заболевания, а также

позволит оценить эффективность применяемого лечения и перспективность использования антиоксидантов в комплексной терапии гемобластозов.

Материалы и методы исследования

В работе исследовалось состояние ОС-АОС у больных ОМЛ в процессе лечения. Всего обследовано 39 больных ОМЛ (17 мужчин и 22 женщины, средний возраст $50,0 \pm 8,0$ лет). Диагноз ОМЛ верифицирован по критериям классификации ВОЗ злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей [16]. У 13 больных высокодозная химиотерапия (ВДХТ) проводилась консолидирующим курсом с разовой дозой цитарабина ≥ 1 г/м²; 13 больных получали индукционный курс по схеме «7+3»; 13 больным применяли аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в сочетании с блоком интенсивной терапии, включающим режим кондиционирования с введением миелосана в дозе 16 мг/кг (1-4 дни) и циклофосфана 120 мг/м² (5-6 дни). Наряду со специфической, проводилась сопроводительная терапия в соответствии с протоколом, утвержденным на момент исследования. В процессе лечения больных ОМЛ исследовали показатели ОС-АОС до начала использования того или иного способа лечения, сразу после начала лечения, в стадии глубокой цитопении и по выходе больного из цитопении. Контрольную группу (КГ) составили 50 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с обследованной группой больных.

В плазме крови больных ОМЛ и здоровых лиц определяли содержание малонового диальдегида (МДА) – продукта вторичной пероксидации липидов, как показателя состояния окислительной системы, и ряда показателей АОС – ферментативной активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ), содержание церулоплазмينا (ЦП). В эритроцитах проводилось исследование содержания небелковых тиоловых групп (НТГ). Содержание МДА определяли колориметрическим методом по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [17]. Активность суммарной СОД в плазме крови оценивали по степени торможения реакции окисления кверцетина [18]. Активность КАТ в плазме определяли на основании ее способности разлагать перекись водорода, о чем судили по количеству неутилизированной H₂O₂, образующей стойкий окрашенный комплекс с солями молибдата аммония [19]. Содержание ЦП измеряли по степени окисления фенилендиаминдигидрохлорида в присутствии ЦП [20]. Определение содержания НТГ основано на способности низкомолекулярных тиоловых соединений, при взаимодействии с дитионитробензойной кислотой, образовывать стойкое окрашенное соединение [17].

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с определением средней величины (М) и ее ошибки (m), с использованием пакета программного обеспечения Statistica v.7.0 и Microsoft Excel для

Windows XP. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между отдельными показателями принимали значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Полученные результаты исследования динамики состояния ОС-АОС у больных ОМЛ представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1.

Показатели ОС-АОС у больных ОМЛ
при лечении ВДХТ с введением цитарабина в разовой дозе $\geq 1 \text{ г/м}^2$

Исследуемая группа	МДА Мкмоль/л	СОД у.е.	КАТ у.е.	ЦП г/л	НТГ ммоль/л	СОД/КАТ
Контрольная группа	$11,0 \pm 0,8$	$39,0 \pm 2,0$	$1,9 \pm 0,2$	$0,40 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,06$	$21,0 \pm 2,0$
Больные до лечения	$12,2 \pm 0,9$	$39,6 \pm 3,0$	$4,2 \pm 0,4^*$	$0,60 \pm 0,06^*$	$0,16 \pm 0,07^*$	$14,8 \pm 3,1$
Больные после начала лечения	$13,3 \pm 0,6^*$	$36,3 \pm 2,0$	$3,4 \pm 0,4^*$	$0,58 \pm 0,05^*$	$0,14 \pm 0,06^*$	$16,8 \pm 2,2$
Больные в глубокой цитопении	$12,6 \pm 0,6^*$	$35,3 \pm 1,0^*$	$2,2 \pm 0,1^*$	$0,75 \pm 0,06^*$	$0,14 \pm 0,08^*$	$21,4 \pm 2,0$
Больные после выхода из цитопении	$11,7 \pm 0,5$	$38,6 \pm 1,1$	$2,5 \pm 0,1^*$	$0,60 \pm 0,04^*$	$0,14 \pm 0,07^*$	$21,5 \pm 3,0$

Примечание: * - различия статистически значимы (сравнение с контрольной группой)

Представленные в таблице 1 данные, свидетельствуют о том, что у больных ОМЛ наблюдается дисбаланс в системе ОС-АОС, который выражается в повышении окислительной активности: содержание МДА увеличивается незначительно при резком (более чем в 2 раза) росте активности КАТ – фермента, который удаляет из клетки перекись водорода при наличии ее в очень высокой концентрации, что может свидетельствовать об избыточном присутствии свободных радикалов. Следует отметить, что и сама каталазная реакция может быть источником активных форм кислорода посредством образования окислителя в возбужденном синглетном состоянии [13]. Характерным в состоянии АОС у больных ОМЛ явилось более чем двукратное снижение

содержания небелковых тиоловых групп эритроцитов, по сравнению с контрольной группой. Также обнаружено статистически значимое увеличение уровня ЦП в плазме больных.

В процессе лечения больных ОМЛ посредством ВДХТ с введением цитарабина в разовой дозе $\geq 1 \text{ г/м}^2$ самые значительные изменения в состоянии ОС-АОС отмечены в стадии глубокой цитопении (3-4 степень тяжести) – повышение уровня МДА и ЦП, наряду со снижением активности СОД и содержания НТГ в эритроцитах. Данные изменения у больных ОМЛ, как до начала лечения, так и в процессе, могут быть обусловлены, в том числе, токсическим повреждением гепатоцитов. Положительным моментом является тот факт, что после выхода больных из цитопении, т.е. практически по окончании лечения, большинство показателей ОС-АОС оказались близкими нормальным значениям, за исключением содержания НТГ в эритроцитах.

Таблица 2.

Показатели ОС-АОС у больных ОМЛ при индукционной терапии по схеме «7+3»

Исследуемая группа	МДА мкмоль/л	СОД у.е.	КАТ у.е.	ЦП г/л	НТГ ммоль/л	СОД/КАТ
Контрольная группа	$11,0 \pm 0,8$	$39,0 \pm 2,0$	$1,9 \pm 0,2$	$0,40 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,06$	$21,0 \pm 2,0$
Больные до лечения	$13,8 \pm 0,6^*$	$39,8 \pm 3,0$	$5,5 \pm 1,1^*$	$0,75 \pm 0,04^*$	$0,15 \pm 0,08^*$	$9,3 \pm 3,1$
Больные после начала лечения	$15,6 \pm 0,6^*$	$27,7 \pm 5,0^*$	$2,4 \pm 0,8$	$0,71 \pm 0,04^*$	$0,13 \pm 0,07^*$	$17,6 \pm 3,5$
Больные в глубокой цитопении	$17,0 \pm 0,4^*$	$28,2 \pm 4,0^*$	$3,0 \pm 1,2^*$	$1,0 \pm 0,03^*$	$0,10 \pm 0,09^*$	$18,6 \pm 0,9$
Больные после выхода из цитопении	$13,3 \pm 0,5^*$	$33,0 \pm 2,2^*$	$4,8 \pm 1,7^*$	$1,2 \pm 0,02^*$	$0,16 \pm 0,08^*$	$13,0 \pm 1,2$

Примечание: * - различия статистически значимы (сравнение с контрольной группой)

Из данных таблицы 2, можно сделать заключение, что у больных ОМЛ, получавших индукционную терапию по схеме «7+3», дисбаланс ОС-АОС, характерный для данной патологии, практически не устранялся. У больных в состоянии глубокой цитопении содержание МДА увеличивалось на 54%, по сравнению с КГ, при резком снижении активности СОД, содержания НТГ и, напротив, более чем двукратном

увеличении содержания ЦП. После выхода из цитопении все показатели ОС-АОС также значительно отличались от нормы.

В таблице 3 представлены результаты изучения динамики состояния ОС-АОС в группе больных ОМЛ, которым была проведена аутоТГСК. Прежде всего, стоит отметить, что в этой группе больных наблюдались наименьшие колебания уровня МДА на всех этапах лечения, по сравнению, как с исходным состоянием больных, так и с нормальными показателями.

Таблица 3.

Показатели ОС-АОС у больных ОМЛ при выполнении аутологичной трансплантации
гемопозитических стволовых клеток

Исследуемая группа	МДА мкмоль/л	СОД у.е.	КАТ у.е.	ЦП г/л	НТГ ммоль/л	СОД/КА Т
Контрольная группа	11,0 ± 0,8	39,0 ± 2,0	1,9 ± 0,2	0,40 ± 0,03	0,34 ± 0,06	21,0 ± 2,0
Больные До лечения	10,7 ± 0,2	47,0 ± 3,2*	6,4 ± 1,3*	0,50 ± 0,06	0,20 ± 0,04*	8,0 ± 3,1
Больные после начала лечения	10,6 ± 0,3	37,0 ± 1,3	3,4 ± 1,5	0,60 ± 0,07*	0,19 ± 0,04*	16,0 ± 2,0
Больные в глубокой цитопении	11,2 ± 0,2	38,0 ± 1,7	1,2 ± 0,4	0,70 ± 0,05*	0,17 ± 0,07*	35,0 ± 4,1
Больные после выхода из цитопении	10,6 ± 0,4	41,0 ± 0,8	2,6 ± 0,6	0,40 ± 0,04	0,15 ± 0,06*	22,4 ± 1,9

Примечание: * - различия статистически значимы (сравнение с контрольной группой)

При восстановлении уровня гранулоцитов значимые отклонения наблюдались только для содержания НТГ в эритроцитах, тогда как остальные показатели ОС-АОС практически нормализовались.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у больных ОМЛ наблюдался дисбаланс ОС-АОС, причем как до начала терапии, так и в процессе лечения. Наиболее ярко выраженные отличия показателей ОС-АОС от нормы были

выявлены в состоянии тяжелой цитопении после проведения использованных видов лечения. При этом активность СОД изменялась неоднозначно, но характерно, что даже при выходе из цитопении она была снижена, в среднем, на 15%.

Уровень небелковых тиоловых групп у больных ОМЛ был значительно ниже нормы на всех этапах лечения, независимо от использованной схемы терапии. Последнее может быть связано с состоянием эритроцитов при ОМЛ или их возможным повреждением в процессе лечения. В связи с этим, содержание НТГ можно рассматривать как один из важных биохимических маркеров в оценке лечения данного заболевания. Известно, что более 90% НТГ составляет глутатион [13]. Выраженное снижение данного показателя свидетельствует о глубоком истощении первичной линии антиоксидантной защиты от действия активных форм кислорода. Глутатион – это главный пептидный серосодержащий компонент в организме, принимающий участие в многочисленных реакциях. Он выступает в качестве коэнзима многих биохимических реакций, восстанавливает железо, переводя его из трехвалентной в двухвалентную форму, способен связывать ионы меди. Дефицит глутатиона снижает скорость синтеза ДНК и белков [13]. К наиболее важным функциям глутатиона относятся детоксикация перекиси и транспорт аминокислот через мембрану [13].

На основе представленных данных можно сделать заключение, что наиболее отчетливое восстановление большинства показателей (кроме НТГ) системы окислительно-антиокислительной системы наблюдалось у больных ОМЛ при использовании в лечении ВДХТ и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Показатели ОС-АОС при выходе из цитопении приближаются к таковым в норме, хотя полного восстановления не наблюдается. Полученные в работе результаты, свидетельствующие о специфических изменениях состояния ОС-АОС у больных ОМЛ, согласуются с данными литературы [10]. Дисбаланс в функционировании этой системы не устраняется полностью и в процессе лечения. Вопрос о необходимости и методах возможной коррекции показателей ОС-АОС у больных ОМЛ требует дополнительного изучения, как для повышения эффективности лечения таких пациентов, так и для более глубокого понимания патогенеза этого заболевания. Нельзя исключить и вклад воспалительных реакций, которые наблюдаются при ОМЛ, что является прямым следствием возбуждения окислительно-антиокислительной системы.

Поиски путей нормализации сочетанного действия ОС-АОС при различных заболеваниях не прекращаются. В частности, при ишемической болезни сердца успешным для восстановления ОС-АОС оказалось применение органических форм селена [21]. Обсуждается роль солей лития как лечебного антиоксиданта, а также немедикаментозных

методов лечения [22, 23]. Дисбаланс ОС-АОС при остром миелоидном лейкозе отражается на характере течения заболевания, что требует поиска эффективных подходов к нормализации совокупного действия показателей окислительно-антиокислительной системы. Представленные данные свидетельствуют о возможной пользе применения антиоксидантов на разных этапах лечения больных острым миелоидным лейкозом. В целом, исследования роли окислительно-антиокислительной системы при онкогематологических заболеваниях требуют дальнейшего продолжения.

Выводы

1. У больных острым миелоидным лейкозом наблюдается дисбаланс окислительно-антиокислительной системы, наиболее ярко выраженный в состоянии тяжелой цитопении.
2. У больных острым миелоидным лейкозом при использовании в процессе лечения высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток показатели окислительно-антиокислительной системы приближаются к таковым в норме.
3. Наиболее уязвимой у больных острым миелоидным лейкозом является антиоксидантная система глутатиона – уровень небелковых тиоловых групп после проведения всех видов лечения оставался значительно ниже нормы.

Литература

1. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дезадаптации и патологии // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2. – С. 5-18.
2. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Кротенко Н.М., Бойко А.С., Бохан Н.А., Иванова С.А. Показатели антиоксидантной системы и дофамина плазмы крови в динамике микроволновой резонансной терапии у больных алкоголизмом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. - № 9. – С. 67-70.
3. Фаассен М.В., Панкратова М.С., Молитвословова Н.Н. и др. Состояние антиоксидантной системы крови у пациентов с акромегалией // Проблемы эндокринологии. – 2015. - № 2. - С. 8-11.
4. Dell'Anna ML, Ottaviani M, Bellei B, Albanesi V, Cossarizza A, et al. Membrane lipid defects are responsible for the generation of reactive oxygen species in peripheral blood mononuclear cells from vitiligo patients // J. Cell Physiol. – 2010. – Vol. 223. – P. 187-193.
5. Новичкова М.Д., Калинина Е.В. и др. Роль редокс-зависимых изоформ глутатион-S-трансферазы в механизме формирования лекарственной резистентности опухолевых

- клеток // Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине. Материалы Международной научно-практической конференции. – 2013. – Часть 1. – С. 112-114.
6. Salganik RI. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population // J. Am. Coll. Nutr. – 2001. – Vol. 20. – P. 464S-472S.
 7. Моисеев С.И. Острые лейкозы. Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 784 с. – ISBN 978-5-9704-4199-2.
 8. Паньков В.Н., Козлов С.А., Максимов О.Д. Внеклеточная ДНК как маркер прогрессирования опухолевого процесса у больных миелоидными лейкозами // Вестник гематологии. – 2012. – Т. VIII, №4. - С. 30 – 31.
 9. Ames BN, Gold LS, Willet WC. The causes and prevention of cancer // Proc Natl Acad Sci USA. – 1995. – Vol. 92. – P. 5258-5265.
 10. Zhou FL, Zhang WG, Wei YC, Meng S, Bai GG, Wang BY, Yang HY, Tian W, Meng X, Zhang H, Chen SP. Involvement of oxidative stress in the relapse of acute myeloid leukemia // J Biol Chem. – 2010. - Vol. 285(20). – P. 15010-15015. – doi: 10.1074/jbc.M110.103713.
 11. Алексанян Л.Р., Рыбакова Л.П., Грицаев С.В. и др. Трансфузии тромбоцитарного концентрата и показатели окислительно-антиокислительной системы крови у больных острым миелоидным лейкозом // Вестник гематологии. – 2017. – Том XIII, №3. – С. 9-10.
 12. Noori S. An Overview of Oxidative Stress and Defensive System // Open Access Scientific Reports. – 2012. – Vol. 1, Issue 8. – <http://dx.doi.org/10.4172/scientificreports.413>.
 13. Путилина Ф.Е., Галкина О.В., Ещенко Н.Д. и др. Свободнорадикальное окисление: Учеб. Пособие / Под ред. Н.Д. Ещенко, СПб: Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2008. – 161 с.
 14. Аналитическая справка-доклад о создании средств и систем ранней диагностики заболеваний с отражением современного развития отечественной и зарубежной науки и техники. // Москва. – 2017. – С. 1-12. https://autismfrc.ru/ckeditor_assets/attachments/2268/analiticheskaya_spravka_po_issledovaniyam_ras.pdf
 15. Болдырева Ю.В., Сторожок Н.М. Сочетанное действие пептидов с пероксидазами и природными ингибиторами окисления // Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине. Материалы Международной научно-практической конференции. – Новосибирск: НГПУ, 2013. – Часть 1. – С. 28-30.
 16. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms

- and acute leukemia: rationale and important changes // *Blood*. – 2009. – Vol. 114(5). – P. 937–51.
17. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н.. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // *Методические рекомендации*. – СПб: ИКФ «Фолиант». – 2000. – 104с.
18. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В.. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // *Вопр. мед. химии*. – 1990.- Т. 36, №2. – С. 88-91.
19. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело*. – 1988. – №1. – С.16-48
20. Ravin H., Harvard M. Rapid test for hepatolenticular degeneration // *Lancet*. – 1956. – Vol. 1. - P. 726-727.
21. Ковальский Ю.Г., Рудь С.С, Рябцева Е.Г. и др. Оксидативный стресс и селен у больных острым инфарктом миокарда. // *Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине. Материалы Международной научно-практической конференции*. – Новосибирск: НГПУ, 2013. – Часть 1. – С. 129-131.
22. Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D., Korotkova E., Dorozhko E., Astashkina A., Martemianova I., Ivanova S., Bokhan N. Antioxidant and Immunotropic Properties of some Lithium Salts. // *J. App. Pharm. Sci*. – 2016. – Vol. 6(1). – P. 86-89.
23. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Бойко А.С. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ // *Вопросы наркологии*. – 2018. – Т. 163. №3. – С. 27-58.