

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНТИОКСИДАНТОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ В ВИДЕ АЭРОЗОЛЕЙ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ ОТРАВЛЯЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

¹Венгерович Н.Г., ¹Юдин М.А., ¹Никифоров А.С., ¹Иванов И.М.,
¹Свентицкая А.М., ²Ветряков О.В., ²Кузьмич В.Г.

¹*Государственный научно-исследовательский испытательный институт
Министерства обороны Российской Федерации
195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4
телефон/факс: (812)775-02-41
e-mail: gniiivm_15@mil.ru*

²*Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж*

Резюме

Проведен сравнительный анализ механизмов действия наиболее клинически востребованных представителей основных групп антиоксидантов. Охарактеризованы особенности их антиоксидантного эффекта в условиях поражения отравляющими веществами. Патогенетически обоснованы возможности комбинации антиоксидантов, обеспечивающих потенцирование лечебного эффекта. Для дальнейшего изучения предложены этилметилгидроксипиридина сукцинат, ацетилцистеин, димеркаптопропансульфонат натрия моногидрат и мелатонин.

Ключевые слова: токсикант, отравляющее вещество, антиоксидант, перекисное окисление липидов, отравление, интоксикация, активные формы кислорода, унитиол, димеркаптопропансульфонат натрия моногидрат, мексидол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, мелатонин, ацетилцистеин.

**JUSTIFICATION FOR THE CHOICE OF ANTIOXIDANTS
PROSPECTIVE FOR ADMINISTRATION IN THE FORM OF AEROSOLS
FOLLOWING INHALATION OF TOXIC SUBSTANCES**

¹Vengerovich N.G., ¹Yudin M.A., ¹Nikiforov A.S., ¹Ivanov I.M.,
¹Sventitskaya A.M., ²Vetryakov O.V., ²Kuzmich V.G.

*State scientific-research test Institute of military medicine of Defense Ministry of
the Russian Federation,*

4, Lesoparkovaja street, St. Petersburg, 195043

tel.: (812)775-02-41

e-mail: gbiiivm_15@mil.ru

²*Military medical academy of S.M.Kirova*

6G, Akademika Lebedeva street, St. Petersburg, 194044

Abstract

A comparative analysis of mechanisms of action of the most clinically demanded representatives of main groups of antioxidants has been carried out. The features of their antioxidant effect in conditions of poisoning with toxic substances have been characterized. The possibilities of combination of antioxidants providing potentiation of the therapeutic effect have been pathogenetically substantiated. Ethylmethylhydroxypyridine succinate, acetylcysteine, sodium dimercaptopropanesulfonate monohydrate and melatonin were proposed for further research.

Key words: toxicant, toxic substance, antioxidant, lipid peroxidation, poisoning, intoxication, reactive oxygen species, unitiol, sodium dimercaptopropanesulfonate monohydrate, mexidol, ethylmethylhydroxypyridine succinate, melatonin, acetylcysteine.

Введение

Современные представления о патогенезе отравлений токсикантами различной природы позволяют утверждать о необходимости применения препаратов, обладающих антиоксидантной активностью в остром периоде поражения. В настоящее время доказана высокая значимость активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в повреждающем воздействии токсикантов на биологические мембраны. Механизмы свободнорадикального повреждения включают как прямое прооксидантное действие токсикантов, так и инактивацию ключевых ферментов антиоксидантной системы организма продуктами ПОЛ при образовании стабильных связей с сульфгидридными группами белков. Попадая в организм, токсиканты конъюгируют с SH-группой глутатиона - важнейшим компонентом антиоксидантной системы (АОС). Образование аддуктов токсикантов с фосфатидилхолином липидов также усиливает продукцию свободных радикалов и истощает резерв окислительно-восстановительного глутатионового буфера.

Ингаляционный путь поступления наиболее характерен для существенного количества токсикантов в виде газов и паров, при этом токсические жидкости и твердые вещества также могут поступить в дыхательную систему в виде мелкодисперсных аэрозолей. Отдельно следует отметить аварийные химически-опасные вещества (хлор, аммиак и др.) и продукты горения. В зависимости от объемов производства и запасов готовой продукции, а также класса опасности наибольшую угрозу представляют массовые отравления хлором, аммиаком, оксидами азота, хлорпикрином, фосгеном и формальдегидом [1].

Локализация повреждающего действия при ингаляционном введении токсикантов может отмечаться на различных уровнях, что связано, в основном, с их растворимостью в воде или размерами частиц дисперсионной фазы. Структуры верхних дыхательных путей (полость носа носоглотки,

ротоглотки и гортань) являются основными мишенями для токсикантов с высокой растворимостью в воде. В тяжелых случаях стойкий рефлекторный ларингоспазм, выраженный отек и бронхоконстрикция приводят к асфиксии и летальному исходу. Если воздействие характеризуется длительным периодом аппликации или концентрация токсиканта достаточно высока, признаки повреждения наблюдаются и в нижних отделах дыхательных путей.

В связи с этим целью настоящей работы являлось обоснование антиоксидантов перспективных для введения в виде аэрозолей в остром периоде ингаляционного отравления токсикантами различной природы.

Обзор фактических данных

К препаратам, обладающим свойствами антиоксидантов, относят вещества, способные снижать интенсивность процессов ПОЛ, избыточное образование активных форм кислорода (АФК) и компенсировать изменения антиоксидантной системы АОС организма за счет сохранения активности эндогенных ферментов. Предложенные классификации основаны на разделении антиоксидантов по химической структуре, механизму действия и точки приложения в организме. Наиболее распространенной считается классификация препаратов на ферментативные и неферментативные [2]. К веществам первой группы относят супероксиддисмутазу (СОД), глутатионпероксидазу, глутатионтрансферазу, каталазу, глутатионредуктазу, пероксиредоксин, а также белки феррокинетической системы: трансферрин, ферритин и церулоплазмин. Ко второй группе относят жирорастворимые витамины (ретинол, токоферол, аскорбиновая кислота), глутатион, ацетилцистеин, α -липоевую кислоту, унитиол, тиосульфат натрия, селенит натрия, производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты.

Наличие множества веществ, обладающих антиоксидантным действием, а также постоянный процесс разработки и выпуска новых фармакопейных препаратов данной группы усложняет выбор наиболее эффективных представителей для лечения ингаляционных поражений

отравляющими веществами. Ко второму, затрудняющему выбор антиоксидантов, фактору относятся вопросы их применения в остром периоде отравлений. Проблема их использования связана, в первую очередь, с необходимостью создания высокой концентрации действующего начала в ткани легких в короткие сроки, что сложно добиться, используя рекомендованный парентеральный путь введения лекарственных средств [3]. Учитывая, что точки приложения данных препаратов находятся в вентилируемой части трахео-бронхиального дерева, а аэро-гематический барьер в условиях отравления меняет проницаемость и толщину на фоне прогрессирующего токсического отека легких, внутривенный и внутримышечные пути введения характеризуются меньшей биодоступностью.

В связи с этим, наиболее целесообразным представляется ингаляционный путь применения препаратов, позволяющий в короткие сроки создать максимальную концентрацию действующего начала в легочной паренхиме. Из преимуществ практического использования данного метода следует отметить:

- возможность его применения в порядке самопомощи на догоспитальном этапе сразу после выхода из очага заражения;
- непосредственная доставка лекарственного средства к органу-мишени;
- отсутствие необходимости привлечения медицинского персонала;
- равномерное распределение в легочной ткани, миграция к эндотелиоцитам через альвеоларно-капиллярную мембрану.

Целесообразным представляется использование комплекса антиоксидантов, действие которых проявляется на различных уровнях антиоксидантной защиты. Наиболее перспективным следует считать применение лекарственной субстанции, элиминирующей кислородные радикалы и пероксид водорода в сочетании с веществом, предотвращающим

образование гидроксильных радикалов за счет связывания металлов переменной степени окисления [4, 5]. Использование такого комплекса препаратов позволит уменьшить прооксидантный эффект аскорбиновой кислоты (входит в состав стандартной терапии отравлений), возникающий в присутствии ионов металлов переменной степени окисления. Анализ литературных данных также подтверждает эффективность комплексного применения неферментативных антиоксидантов. Отмечается синергический эффект антиоксидантного действия совместного использования жирорастворимых витаминов (токоферол, ретинол, аскорбиновая кислота), а также токоферола и селенита натрия [6].

В связи с наиболее вероятным однократным введением препаратов на догоспитальном этапе медицинской эвакуации пораженным – комплекс средств должен характеризоваться пролонгированным действием и широким спектром антиоксидантной активности.

В настоящее время обоснованы наиболее перспективные антиоксидантные препараты, которые могут применяться в качестве компонентов комплекса средств лечения ингаляционных отравлений токсикантами [7]. Достаточно часто применяемым в клинической практике антиоксидантом следует считать этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол).

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) проявляет антиоксидантные, антигипоксантные, противосудорожные свойства и с успехом применяется в терапии критических состояний [8]. Свои антиоксидантные свойства мексидол реализует за счет способности хелатировать ионы двухвалентного железа эффективно ингибируя реакцию Фентона в острый период воспаления. Также отмечено положительное влияние мексидола на активность СОД и глутатионпероксидазы предположительно за счет его взаимодействия с α_7 -никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами. Необходимо отметить, что способность

элиминировать Fe^{2+} свойственна для всех производных 3-оксипиридина [9]. Обладая свойствами хелатора металлов переменной степени окисления мексидол представляется эффективным препаратом в составе комплексной антиоксидантной рецептуры как вещество, проявляющее прямое и опосредованное антиоксидантное действие и способное снизить активность прооксидантного эффекта аскорбиновой кислоты, возникающего в присутствии ионов железа.

Наиболее обширную группу антиоксидантов направленного действия составляют доноры протонов, эффект которых достигается перехватыванием свободных радикалов подвижным атомом водорода [10]. К этим веществам можно отнести фенолы, тиолы, азот-содержащие гетероциклические соединения, α - и β - диенолы и порфирины.

Жирорастворимые антиоксиданты токоферол и ретинол ингибируют реакции свободнорадикального окисления в липидном бислое клеточных мембран [5]. Гидроксильная группа бензольного кольца токоферола способна отдавать электрон, инактивируя АФК, гидроксильные и пероксильные радикалы. Образующийся при этом радикал токоферола способен подвергаться рециклированию в присутствии аскорбиновой кислоты и глутатиона [11]. Ретинол, входящий в группу полиенов, легко вступает в реакцию окисления с АФК, гидроксильными, пероксильными и супероксидными радикалами, действуя в толще липидного бислоя. Согласно данным литературы, эффективно выполнять свою антиоксидантную функцию представленные витамины способны только в составе комплексов, состоящих из молекулы токоферола, ретинола и остатка арахидоновой кислоты фосфолипидов мембран [5]. Данный комплекс ориентирован в мембранном бислое таким образом, что ОН-группа токоферола находится в гидрофобной его части, а молекула ретинола между монослоев фосфолипидов за счет гидрофобной связи остатка пальмитиновой кислоты с остатком арахидоновой кислоты и фитильной цепью токоферола. Благодаря

такой конфигурации молекула ретинола способна совершать вращательные движения внутри липидной биомембраны, перемещаясь к прооксиданту. Изменение конфигурации достигается благодаря формированию редокс-пары прооксиданта и ОН-группы токоферола. Далее окисленная форма ретинола восстанавливается за счет электрона гидроксильной группы токоферола, передающегося по фитильной цепи к остатку арахидоновой кислоты, а окисленный токоферол восстанавливается за счет аскорбиновой кислоты и глутатиона. Эффективное функционирование комплекса возможно только в условиях определенного молярного соотношения ретинол/токоферол и достаточного пула водорастворимых цитозольных антиоксидантов [12], дефицит которых возникает при истощении АОС, вызванном ингаляционным поражением токсикантами различной природы. Изолированное применение витамина А и витамина Е характеризуется низкой антиоксидантной эффективностью, а окисленный ретинол (при недостаточности токоферола) проявляет выраженные прооксидантные свойства.

К недостаткам другого природного антиоксиданта – убихинона (коэнзим Q10) следует отнести низкую биодоступность его жирорастворимой восстановленной формы, отсутствие форм для парентерального и ингаляционного введения. Существующие водорастворимые формы убихинона представляют собой его окисленные формы, которые для придания им антиоксидантных свойств нуждаются в биотрансформации в организме. Тиоловые антиоксиданты (глутатион, ацетилцистеин, унитиол) реализуют свою активность за счет атома водорода сульфгидрильных групп, образуя при этом тиильные радикалы $RS\bullet$, проявляющие прооксидантный эффект. В отличие от экзогенного глутатиона, имеющего низкую биодоступность, ацетилцистеин используется в клинической практике для лечения заболеваний легких в форме водного раствора для ингаляционного введения [12].

Димеркаптопропансульфонат натрия моногидрат (унитиол) используется в клинической токсикологии как антидот при отравлении соединениями мышьяка и тяжелыми металлами. Ингаляцию 5% раствор унитиола применяют при отравлении парами ртути (при «лихорадке литейщиков» – острому состоянию при вдыхании ионизированного аэрозоля металлов в металлургических цехах и при проведении сварочных работ). Кроме хелатирующего эффекта, распространяющегося, в том числе, на металлы переменной степени окисления, наличие двух SH групп обеспечивает выраженную антиоксидантную активность этого соединения в отношении продуктов ПОЛ и пероксида водорода. В ряде исследований показана эффективность ингаляционного введения унитиола при отравлениях фосгеном и хлорпикрином [13].

Тиосульфат натрия диссоциирует в водной среде до тиосульфат-иона, который проявляет свою антиоксидантную активность, вступая в реакцию с прооксидантом, необратимо окисляясь до тетрагидрат-иона. Препарат обладает выраженной мембранопротективной активностью, а его введение в условиях оксидативного стресса способствует сохранению активности эндогенного глутатиона. В экспериментальных исследованиях тиосульфат натрия при парентеральном применении проявлял высокую антиоксидантную активность в отношении реакций СРО при тяжелом отравлении пульмонотоксикантами. Ингаляция раствора тиосульфата натрия при интоксикации хлором значительно увеличивала продолжительность жизни экспериментальных биообъектов [14].

Другой представитель серосодержащих антиоксидантов α -липоевая кислота – эндогенный дитиол, который внутри клетки редуктаззависимо трансформируется в восстановленную форму - дигидролипоевую кислоту. Наличие у нее двух SH-групп обеспечивает эффективное восстановление различных прооксидантов как в цитозоле, так и в липидном бислое клеточных мембран, а также элиминацию ионов металлов переменной

степени окисления, в частности железа. При ингаляционном введении α -липоевая кислота достоверно увеличивала продолжительность жизни экспериментальных животных при поражении аммиаком, хлором, фосгеном и хлорпикрином [13].

Мелатонин — представитель азот-содержащих гетероциклических соединений — индольное соединение эндокринной и параэндокринной природы, которое благодаря своей амфифильной природе способно быстро проникать внутрь клеток и избирательно накапливаться в цитозоле и мембранах митохондрии [15]. Доказана антиоксидантная активность мелатонина в отношении пероксида водорода, гидроксильного радикала, синглетного кислорода и пероксильных радикалов в реакциях ПОЛ. Менее эффективно мелатонин реагирует с супероксид-анионом, однако на модели перфузионной травмы выявлено снижение продукции $O_2^{\bullet-}$ после его введения [16]. На субклеточном уровне более полно проявляется опосредованный антиоксидантный эффект мелатонина за счет влияния на энзимы антиоксидантной системы. Ингибируя активность митохондриальной NO-синтазы и утечку электронов с электронтранспортной цепи мелатонин препятствует накоплению пероксинитрита и, тем самым, развитию митохондриального оксидативного стресса. Эффективность и широкий спектр антиоксидантной активности свидетельствует о перспективности исследования мелатонина в качестве средства антиоксидантной терапии ингаляционных отравлений.

Имитаторы энзимов представляют собой синтетические аналоги ключевых антиоксидантных ферментов — СОД и глутатионпероксидазы. Действие имитаторов СОД направлено на катализацию дисмутации супероксид-анион-радикала — одного из видов первичных активных форм кислорода, а имитаторы глутатионпероксидазы представляют собой препараты на основе селенорганических соединений, основной антиоксидантный эффект которых направлен на купирование ПОЛ. Несмотря

на то, что супероксид-анион-радикал синтезируется в значительных количествах и является источником более активных АФК, время его жизни в биологических субстратах составляет 10^{-6} с. В связи с этим применение имитаторов СОД обосновано лишь в качестве средства экстренной профилактики при угрозе отравления.

Препараты селена, в частности селенит натрия, обладают синергическим эффектом в отношении активности жирорастворимых антиоксидантных витаминов и тиосульфата натрия. Показана роль препаратов селена в превращении метионина в цистеин и синтезе глутатиона. Получены данные о увеличении выживаемости экспериментальных животных при системном применении селенита натрия в остром периоде отравления пульмонотоксикантами [14], однако высокая токсичность селена и отсутствие убедительных данных о эффективности ингаляционного применения селенидов ограничивают возможность их использования и перспективы дальнейших исследований.

Таким образом, на основании анализа эффективности применения прямых антиоксидантов на моделях отравления различными пульмонотоксичными веществами в качестве перспективных препаратов для ингаляционного применения целесообразно рассматривать следующие соединения: унитиол, ацетлцистеин и мелатонин. Поскольку генерация АФК в металло-зависимых реакциях радикального окисления, в частности реакции Фентона, вносит существенный вклад в развитие оксидативного стресса, необходимость применения хелаторов металлов переменной степени окисления не вызывает сомнений. Существующие данные исследований о способности мексидола связывать катионы железа, проявляя высокую эффективность в отношении развития токсического отека легких и повышая выживаемость животных на моделях отравления токсикантами различной природы, позволяют рекомендовать данный препарат для дальнейшего применения (таблица).

Таблица – Лекарственные средства, перспективные для применения в виде аэрозоля в остром периоде ингаляционного отравления токсикантам различной природы

Лекарственное средство	Механизм действия	Путь введения
Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол)	Эффективно ингибирует реакцию Фентона, хелатируя ионы двухвалентного железа. Воздействует с белками-рецепторами CHRNA7, следствием чего служит повышение экспрессии антиоксидантных генов СОД и глутатион-пероксидазы.	Местный. Парентеральный. Энтеральный. Ингаляционное введение водного раствора в эксперименте.
Ацетилцистеин	Прямое антиоксидантное действие за счёт наличия SH-группы, способной инактивировать активные формы кислорода. Непрямая антиоксидантная активность связана с тем, что он служит предшественником глутатиона, а также участвует в реакциях катализируемых глутатионтрансферазами.	Парентеральный. Ингаляционный.
Димеркаптопропанс ульфонат натрия моногидрат (унитиол)	За счет двух сульфгидрильных групп восстанавливает перекись водорода и липоперекиси, образует хелатные комплексы с ионами металлов переменной степени окисления, обрывая синтез супероксиданионрадикала, ингибирует неферментативное и ферментативное ПОЛ.	Парентеральный. Ингаляционный.
Мелатонин	Антиоксидантная активность осуществляется за счет передачи электрона от молекулы мелатонина к активному радикалу с образованием катион-радикала мелатонина и аниона с последующей транспортировкой протона от катион-радикала к аниону с образованием мелатонил-радикала и R–H, а также за счет прямого переноса атома водорода между мелатонином и свободным радикалом. Блокирует продукцию NO, препятствует накоплению пероксинитрита.	Парентеральный. Энтеральный. Недостаточно данных по ингаляционному введению.

Заключение

Применение рассмотренных лекарственных средств с антиоксидантным действием в сочетании с препаратами стандартной терапии позволяют ожидать значительного лечебного эффекта в остром периоде интоксикации, а также выраженного профилактического действия в

отношении позднего ремоделирования легочной ткани и развития отдаленных последствий отравлений. В то же время обоснование дозирования этих средств при ингаляционном введении требует проведения исследований их местнораздражающего действия, переносимости и биодоступности в ингаляционных лекарственных формах в объемах, не регламентированных руководствами по доклиническим исследованиям.

Список литературы

1. Прошина, Ю.А. Оценка научного ландшафта в области токсикологии отравляющих веществ за период 2000-2019 гг. методом картографирования наукометрической и библиометрической информации // Ю.А. Прошина, Н.Г. Венгерович, И.М. Иванов, А.С. Никифоров // Биомедицинский журнал «Medline.ru». 2020. – Т. 21, С. 679-703.
2. Прадедова, Е.В. Классификация системы антиоксидантной защиты как основа рациональной организации экспериментального исследования окислительного стресса у растений / Е.В. Прадедова, О.Д. Ишеева, Р.К. Салаяев // Физиология растений. – 2011. – Т. 58. – №. 2. – С. 177-185.
3. Белых, В.Г. Указания по военной токсикологии / В.Г. Белых, Н.В. Бутомо, Ю.И. Горбадей, Ю.Я. Дегтярь и др.; под. общ. ред. И.М. Чижа. – М.: Министерство обороны РФ, Главное военно-медицинское управление, 2000. – 300 с.
4. Родионов, Г.Г. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство / Г.Г. Родионов, О.Г. Хурцилава, Н.Н. Плужников, //СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет им. ИИ Мечникова. – 2012 с.
5. Чепур, С.В. Механизмы реализации антиоксидантных эффектов альфа-токоферола / С.В. Чепур, Н.Н. Плужников, С.А. Сайганов [и др.] // Успехи современной биологии. – 2020. – Т. 140, № 2. – С. 149-165.
6. Ghaffari, T. Effect of vitamin E and selenium supplement on paraoxonase-1 activity, oxidized low density lipoprotein and antioxidant defense in diabetic rat / T. Ghaffari, M. Nouri, E. Irannejad // BioImpact. - 2011. - N. 1 (2). - P. 121–128.

7. Мышкин, В.А. Антиоксидантные эффекты тонарола, мексидола, оксиметилурацила, тиетазола и атропина при острой интоксикации карбофосом / В.А. Мышкин, Ш.Ф. Фасхутдинов, Д.В. Срубиллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3. – № 5. – С. 83-86.
8. Кулажин, О.А. Эффективность мексидола и диазепама при купировании тревожно-фобического состояния, индуцируемого неконкурентными ГАМК-антагонистами [Электронный ресурс] / О.А. Кулажин, Н.А. Колосова // Биомедицинский журнал «Medline.ru». – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 759-765.
9. Клебанов Г.И. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г.И. Клебанов // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Vol. 47. – N. 3. – Р. 288-300.
10. Плужников Н.Н. Оксидативный стресс. Фундаментальные и прикладные проблемы / Н.Н. Плужников, С.И. Чиж, Л.С. Юзвинкевич // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: Научн. тр. НИИЦ (МБЗ). — СПб., 2000. — Т. 2. — С. 193–223.
11. Мартусевич А.К. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы / А. К. Мартусевич, К. А. Карузин, А. С. Самойлов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5. – №.1. С 5-23
12. Чикина С.Ю. Антиоксидантные эффекты N-ацетилцистеина в современной клинической практике / Чикина С.Ю. // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – №. 32. – С. 19-24.
13. Рузанова, Э.А. Сравнительный анализ эффективности ингаляционного введения антиоксидантов и кромогликата натрия при отравлении крыс пульмонотоксикантами [Электронный ресурс] / Э.А. Рузанова, И.М. Драчкова, П.Г. Толкач // Биомедицинский журнал «Medline.ru». 2013. – Т. 4, С. 241-254.
14. Торкунов, П.А. Фармакологическая коррекция токсического отека легких: дис... докт. мед. наук / Торкунов Павел Анатольевич. – СПб., 2007. – 240 с.
15. Konturek S.J. Localization and biological activities of melatonin / S.J. Konturek // Journal of physiology and pharmacology. – 2007. – Vol. 58. – N. 3. – P. 381-405
16. Беспярых А.Ю. Мелатонин как антиоксидант: основные функции и свойства / А.Ю. Беспярых, О.В. Бурлакова, В.А. Голиченков // Успехи современной биологии. – 2010. – Vol. 130. – N. 5. – Р. 487-496.