

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISMS OF THE XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION SYSTEM AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**N. Kostyushok
L. Ivanova**

Summary. Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a polygenic multifactorial disease characterized by chronic hyperglycemia, which is the result of impaired secretion, the action of insulin or both of these factors. Diseases related to multifactorial diseases are based on genetic predisposition and environmental factors. A special role in the prognosis of the course of the disease and the quality of life of the patient is played by such a formidable complication of DM 2 as diabetic nephropathy (DNP), which leads in its outcome to chronic kidney disease (CKD). DNP is formed as a result of hemodynamic and metabolic factors. Identification of predictors that, in addition to already known damaging factors, affect the frequency of development, severity and speed of progression of nephropathy, primarily due to the excessive formation of membrane and cytotoxic products of lipid peroxidation (POL) of endogenous and exogenous origin, is an important problem for deepening knowledge about the mechanisms of development and course of diabetic nephropathy. A significant number of available data indicates the involvement of various polymorphic genes in the formation of a predisposition to multifactorial pathology, both across the spectrum and to individual nosological forms. In the conditions of modern man-made civilization, it is believed that the most significant contribution to the formation of predisposition to socially significant human diseases can be made by genes of enzymes of protective and adaptive organ systems- these are, first of all, the genes of endogenous factors of the immune surveillance system (IN), antioxidant protection (AOS) and xenobiotic biotransformation (FBK).

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, gene polymorphism of xenobiotic biotransformation, oxidative stress, oxidative modification, oxidative stress enzymes.

Костюшок Надежда Яновна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ShagalovaN@list.ru

Иванова Людмила Александровна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Краснодарского края

Аннотация. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) — это полигенное мультифакторное заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции, действия инсулина или обоих этих факторов. В основе заболеваний, относящихся к мультифакториальным, лежит генетическая предрасположенность и средовые факторы. Особую роль в прогнозе течения болезни и качестве жизни пациента играет такое грозное осложнение СД 2, как диабетическая нефропатия (ДНП), приводящая в своем исходе к хронической болезни почек (ХБП). ДНП формируется в результате гемодинамических и метаболических факторов. Выявление предикторов, которые, помимо уже известных повреждающих факторов, оказывать влияние на частоту развития, тяжесть и быстроту прогрессирования нефропатии, прежде всего, за счет избыточного образования мембрано- и цитотоксических продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) эндогенного и экзогенного происхождения, является важной проблемой для углубления знаний неблагоприятных факторах формирования ДНП. Значительное число имеющихся данных свидетельствует о вовлеченности различных полиморфных генов в формирование предрасположенности к мультифакторной патологии, как по всему спектру, так и к отдельным нозологическим формам. В условиях современной техногенной цивилизации считается, что наиболее существенный вклад в формирование предрасположенности к социально значимым болезням человека могут вносить гены ферментов защитных и адаптационных систем организма — это, прежде всего, гены эндогенных факторов системы иммунного надзора (ИН), антиоксидантной защиты (АОЗ) и биотрансформации ксенобиотиков (ФБК) [13].

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков, оксидативный стресс, окислительная модификация, ферменты антиоксидантной защиты.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) — это полигенное мультифакторное заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции, действия инсулина или обоих этих факторов [1].

Биохимическими и генетическими аспектами персонализации диагностики и лечения различных заболеваний ученые начали задаваться не так давно. Биологическое разнообразие реакций биотрансформации ксенобиотиков определяет различную эффективность фармакотерапии с одной стороны, и тяжесть побочных эффектов от фармакотерапии с другой [2]. Давно известно, что на формирование СД 2 оказывают влияние не только генетические факторы, но и неблагоприятное влияние окружающей среды и образ жизни, который ведет данный человек. Признаки неправильного образа жизни часто проявляются у пациента такими фенотипическими особенностями, как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, остеопороз и др. Генетическую составляющую тоже можно проследить, выяснив у пациента анамнез заболевания (22). Скрининг мутаций генов может обеспечить дополнительные параметры для профилактических мероприятий. Но, учитывая то, что патогенез СД 2 типа не изучен до конца, точно понять, мутация каких генов приводит к развитию заболевания сложно [3]. При полигенных формах вовлечение генов ведет лишь к предрасположенности, но не к прямому развитию заболевания. Соответственно, становится ясным, что полиморфизм этих генов не ведет к острой дисфункции.

Исследование генетических полиморфизмов направлено не только на раннее выявление предрасположенности к заболеванию. Оно направлено также на эффективность того или иного сахароснижающего препарата. Что в своем исходе должно привести к персонализированному подходу к пациенту, и повышению процента больных, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина, либо времени нахождения в целевом диапазоне (в случае использования непрерывного мониторинга гликемии). Найти оптимальное средство для оптимизации лекарственной терапии, учитывая генотип пациента, обеспечить максимальный эффект с минимальными побочными эффектами — это основная цель развивающегося направления — фармакогеномики [5]. Пациенты с СД 2 — это коморбидные пациенты. Помимо сахарного диабета, они зачастую страдают ишемической болезнью сердца, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и т.д. Соответственно, помимо терапии сахарного диабета, они получают лечение сопутствующих заболеваний. И число употребляемых ими препаратов, зачастую, достигает 6–8 в сутки. Если имеет место полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков, то это, теоретически,

может влиять не только на эффективность данных препаратов, но и на токсическое влияние их «необезвреженных» метаболитов на организм. Кроме того, хочется обратить внимание и на осложнения гипергликемии, а именно на микроангиопатию и полинейропатию, которые, зачастую, также требуют медикаментозного лечения. Вопрос о том, от чего зависит выраженность тех или иных осложнений у пациентов до сих пор не разрешен до конца. С нашей точки зрения, одним из наиболее серьезных осложнений является диабетическая нефропатия (ДНП). Из-за своего бессимптомного течения она часто не диагностируется вовремя. А на терминальных стадиях приводит к развитию тяжелых последствий, таких как анемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, артериальная гипертензия, уремическая интоксикация и диализ [7].

Одним из объединяющих патогенетических механизмов сахарного диабета является активация системной воспалительной реакции с образованием избытка продуктов окислительного стресса и формированием эндотелиального дисбаланса [4].

Рассмотрение полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в сочетании с последующей оценкой оксидативного статуса каждого наблюдаемого пациента, а также в сочетании с клинической картиной и данными лабораторных исследований поможет подтвердить гипотезу в отношении влияния того или иного полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков на состояние баланса в системе про-/антиоксиданты и фенотипические особенности пациентов с ДНП.

Целью работы было изучить роль полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты (G681A(*2) в гене *CYP2C19*; G1293C в гене *CYP2E1*; — Ile105Val в гене *GSTP1*; T58C в гене *SOD2*) в механизмах патофизиологических и патофизиологических сдвигов у пациентов с ДНП.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры «Биологии с курсом медицинской генетики» и кафедры «Эндокринологии ФПК и ППС» ФГБОУ ВО «Кубанского Государственного медицинского университета МЗ КК». Набор пациентов происходил на базе «Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи г. Краснодара». В открытое, проспективное когортное исследование были включены 50 пациентов с СД 2 типа без тяжелых сопутствующих патологий (например, острый гломерулонефрит, хроническая сердечная недостаточность 3ст, пиелонефрит, рак почки, неалкогольная жи-

ровая болезнь печени на стадии цирроза или фиброза; острый коронарный синдром; бронхообструктивные заболевания лёгких и др.). Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ КубГМУ МЗ КК. Перед началом любых процедур после разъяснения цели работы, применяемых методов и способов использования полученных данных, каждый пациент подписал информированное добровольное согласие на участие в настоящем исследовании. У всех пациентов — участников исследования проводился тщательный сбор анамнеза и жалоб, антропометрическое обследование. Для проведения клинико-лабораторных исследований использовались образцы сыворотки крови, полученные при центрифугировании пробирок с цельной венозной кровью со скоростью 3 тыс. об/мин в течение 5 минут при комнатной температуре. Наряду с физикальным обследованием у больных оценивались уровни глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, а также общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи с определением белка в моче, определение гликированного гемоглобина. Оценка микроальбуминурии производилась в разовой порции мочи после полной стабилизации гликемического профиля (в контрольном общем анализе мочи перед выпиской). Оценка показателей оксидативного статуса производилась в крови пациента непосредственно перед выпиской, после полной нормализации гликемии и исчезновения ацетонурии.

Исследования проведены с привлечением 50 пациентов с СД 2 типа, имеющих сходный уровень гликированного гемоглобина (средний уровень в опытной группе 9,0%) и длительность течения СД 2 типа более 10 лет. Контрольная группа была сформирована из 20 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности, не являющихся родственниками пациентов основных групп и не имевших в анамнезе сахарный диабет и другие хронические заболевания.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила цельная венозная кровь, которая забиралась однократно в пробирки с ЭДТА при включении пациента в исследование. Для выделения геномной ДНК применяли сорбентный метод с использованием набора реактивов «ДНК-экспресс кровь» («Литех», Россия), затем методом полимеразной цепной реакции из лейкоцитарной фракции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на амплификаторе RotorGene выполняли генотипирование следующих локусов генов: ген G681A(*2) в гене *CYP2C19*; G1293C в гене *CYP2E1*; Ile105Val в гене *GSTP1*; T58C в гене *SOD2*

Методом ПЦР SNP-экспресс — электрофорез на оборудовании «Терцик» производилось исследова-

ние полиморфизма: G1293C в гене *CYP2E1*; для всех полиморфизмов применяли соответствующие наборы реагентов («Литех», Россия). Регистрация FAM/NAH позволяла определить три варианта генотипа: гомозигота по основному аллелю, гетерозигота, гомозигота по мутантному аллелю.

Состояние баланса в системе про- /антиоксиданты организма наблюдаемых пациентов и контрольной группы оценивалось по активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) и уровню продуктов свободнорадикального окисления (СРО) — малонового диальдегда (МДА) в крови. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по методике Сирота Т.В. [11]; активность каталазы (КАТ) по методике Королюк М.А. и соавт. [8]; активность глутатионтрансферазы (Г-С-Т) по методике, описанной Карпищенко А.И. [10]; уровень МДА по методике Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. [9].

В работе было проведено сравнительное изучение показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурии, потребности в инсулине и основных показателей системы про- /антиоксидантных у пациентов с ДНП с индивидуальными особенностями полиморфных вариантов изучаемых генных локусов.

Статистика

Достоверность различий в распределении частот генотипов между группами больных и здоровых лиц оценили по тесту χ^2 . Количественные показатели в клинических характеристиках пациентов — по критерию Стьюдента. Расчеты выполнены с помощью программы BIostat. Статистически значимыми считали различия при p менее 0,05.

Результаты

При сравнении основной (пациенты с СД 2 типа) и контрольной групп по полиморфным вариантам локуса гена *CYP2C19* (G681A) не было выявлено значимых различий в процентном соотношении между гомо- и гетерозиготными носителями полиморфных вариантов данного гена. Число гетерозиготных носителей (GA) — 31%, гомозиготных носителей по аллелю 1 (GG) — 69%. Для сравнения, в контрольной группе доля гетерозиготных носителей изучаемого гена составила 15%, а доля гомозиготных носителей по аллелю 1 — 85%. Мутантных гомозигот по аллелю 2 (AA), не было выявлено ни в опытной, ни в контрольной группе. Однако были выявлены значимые различия в уровне СКФ основной группы в связи с полиморфными вариантами изучаемого гена. Так носители гомозиготной мутации гена *CYP2C19* (G681A) имели более низкий уровень

СКФ (60,02 мл/мин/1,73 м²), более высокую микроальбуминурию (0,33 г/л) по сравнению с гетерозиготными носителями (СКФ — 71,06 мл/мин/1,73 м²; микроальбуминурия — 0,09 г/л). Потребность в инсулине в сутки была примерно одинакова в обеих группах и составила в среднем 25 Ед/сутки.

У лиц с гомозиготным и гетерозиготным носительством гена *CYP2C19* (G681A) показатель СРО (уровень МДА) был одинаков и составил в среднем 33,3 мкМ/л. При этом, данный показатель в группе контроля составил 6,9 мкМ/л. Учитывая одинаковые показатели МДА у гомо и гетерозиготных носителей данного гена опытной группы и гомо- и гетерозиготных носителей группы контроля, можно предположить, что оба варианта полиморфизма обладают одинаковой активностью. Однако активность каждого рассматриваемого фермента системы АОЗ была выше в группе с гомозиготным полиморфизмом (GG). Что может свидетельствовать о повышении активности ферментов 2ой фазы биотрансформации ксенобиотиков на фоне повышенной свободнорадикальной нагрузке на организм. Возможно, именно этим и объясняется более значимое нарушение функции почек у лиц с данным полиморфизмом

У пациентов с СД 2 типа процент гомозиготных носителей (GG) гена «алкогольного цитохрома» *CYP2E1* (G1293C) был выше, чем у гетерозиготных носителей (72,6% против 27,4% соответственно). В группе контроля доля гомозигот (GG) также была значительно выше (95% против 5% соответственно). Значимых различий между СКФ у пациентов с гомо- и гетерозиготным полиморфизмом изучаемого гена выявлено не было, и средняя СКФ составила 63 мл/мин/1,73 м². Суточная микроальбуминурия также значимо не отличалась и составила в обеих группах 0,2 г/л. Значимых различий в инсулинопотребности в зависимости от сочетания полиморфных вариантов изучаемого гена также выявлено не было. Среднесуточная потребность составила –23 Ед/сут у носителей GC и 27 Ед/сут у носителей GG.

Показатель СРО был выше у гетерозиготных носителей полиморфизма (45,7 мкМ/л). У носителей полиморфизма GG уровень МДА составил 29,03 мкМ/л. Показатели ферментов антиоксидантной защиты (КАТ, Г-S-T) так же были выше у гетерозигот. А вот СОД у лиц с гетерозиготным носительством, напротив был ниже. Однако СОД у лиц основной группы (с СД 2 типа) с гетерозиготным полиморфизмом был ниже, чем у лиц с тем же полиморфизмом в контрольной группе (без СД 2 типа). Это может говорить о депрессии АОЗ и об ингибировании фермента продуктами ПОЛ. Мутантных гомозигот по аллелю 2 (CC) ни в опытной, ни в контрольной группе выявлено не было.

У пациентов с СД 2 типа процент выявленных гетерозиготных носителей гена *GSTP-1* (I105V) 16%, а гомозиготных по аллелю 1–76%, гомозиготных по аллелю 2–8%. В отличие от контрольной группы, в которой процент гетерозиготных носителей составлял 65%, а гомозиготных носителей — 35%, а доля гетерозигот по аллелю 2 — не выявлена. Значимых различий между гетерозиготными носителями (IV) и гомозиготными носителями по аллелю 1 — (II) в уровне СКФ, микроальбуминурии и суточной потребности в инсулине выявлено не было. (Средний уровень СКФ в двух подгруппах — 64 мл/мин/1,73 м², средний уровень микроальбуминурии — 0,18 г/л, суточная потребность в инсулине — 26 ед/сут.). А вот показали пациентов-носителей мутантной гомозиготы по аллелю 2 были значительно хуже. Так уровень СКФ в этой группе 48 мл/мин/1,73 м², уровень альбуминурии в разовой порции мочи составил 0,9 г/л. Суточная потребность в инсулине — 17,6 Ед/сут.

Самые высокие значения показателя СРО — МДА и ферментов АОЗ были в группе гомозиготных носителей по аллелю 1. Однако это не коррелировало со снижением функции почек. Значения ферментов АОЗ в группе носителей мутантной гетерозиготы были значительно выше, чем в контрольной группе, однако значимо не отличались от показателей гетерозиготных и гомозиготных носителей по аллелю 1. Уровень СРО — МДА в группе носителей мутантной гетерозиготы (VV) был значительно выше (100,5 мкМоль/л), чем у других пациентов опытной группы.

При исследовании T58C в гене *SOD2*, как в опытной, так и в контрольной группе были выявлены только носители гомозиготы по аллелю 1 (TT), что не позволяет давать заключения о состоянии АОЗ и ПОЛ, уровню СКФ и микроальбуминурии, так как различий в генотипе получено не было

Обсуждения

Активность процессов СРО и ПОЛ многократно возрастает при СД 2 типа и уровень оксидативного стресса отличается высокими значениями, что подтверждается увеличением содержания продуктов СРО в крови (МДА) на фоне возрастания активности ферментов системы АОЗ (СОД, КАТ, Г-S-T). Наиболее ярко данное явление иллюстрируется на примере мутантной гомозиготы по аллелю 2 гена *GSTP-1* (I105V). Наличие мутантной гомозиготы по аллелю 2 говорит о снижении активности фермента глутатионтрансферазы, что подтверждается полученными результатами (уровень данного фермента в этой группе самый низкий). Снижение активности этого фермента может приводить к недостаточности 2ой фазы биотрансформации ксенобиотиков, накоплению активных промежуточных

электрофильных метаболитов и повышению уровня СРО и ПОЛ. Что коррелирует со степенью тяжести нефропатии в этой когорте пациентов и доказывает влияние свободнорадикального повреждения на развитие диабетической нефропатии. Ферменты второй фазы отвечают за конъюгацию промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами (глутатион, глюкуроновая кислота, сульфатная, метильная группа). Липофильный ксенобиотик становится гидрофильным, что обуславливает возможность его быстрой экскреции (через почки, ЖКТ или с выдыхаемым воздухом). Высокая активность ферментов второй фазы говорит о высокой «токсичной» нагрузке на организм, что подтверждается и высоким уровнем МДА — маркера свободно-радикального окисления. На фоне высокого уровня ферментов АОЗ и продуктов СРО у лиц с данным полиморфизмом определяется высокий уровень креатинина, низкая СКФ и более выраженная протеинурия, чем у носителей других вариантов полиморфизмов данного гена.

При оценке активности гена «алкогольного цитохрома» *CYP2E1* (G1293C) носители гетерозиготного полиморфизма отличались более выраженным повышением ферментов системы АОЗ и показателя СРО, чем носители гомозиготного полиморфизма (GG). И это можно объяснить тем, что, вероятно, гетерозиготный полиморфизм изменяет активность цитохрома р450, приводя к продукции большого количества свободных радикалов. На это реагирует система ферментов 2 фазы биотрансформации ксенобиотиков, чтобы «обезвредить» образовавшиеся в ходе первой фазы биотрансформации вещества. Однако, это не коррелировало с тяжестью нефропатии: состояние ДНП в обеих группах значимо не различалось.

При оценке активности гена *CYP2C19* (G681A) у лиц с гомозиготным полиморфизмом (GG) показатели ДНП были хуже (уровень СКФ ниже, а протеинурия — выше), чем у гетерозигот (GA), что коррелировало с повыше-

нием активности ферментов АОЗ в группе GG-полиморфизма. Данный феномен можно частично объяснить тем, что рассматриваемые гены, отвечают за синтез ферментов первой фазы биотрансформации ксенобиотиков. Мутантный гомозиготный полиморфизм данного гена, по-видимому, в большей мере приводит к дисбалансу в системе про/антиоксиданты за счет избыточного образования АФК, обеспечивая повышенную активацию процессов ПОЛ, что приводит накоплению в биологических жидкостях и тканях продуктов СРО, обладающих мембрано- и цитотоксическими свойствами.

Выводы

Высокая активность ферментов АОЗ и СРО говорит о высокой активности цитотоксических процессов в организме. Свободно-радикальное повреждение клеток нефрона, а также сосудов и нервов, кровоснабжающих и иннервирующих почку, вместе с глюкозотоксичностью приводит к формированию очагов гломерулосклероза. Именно гломерулосклероз является основной причиной прогрессирующего снижения функции почек, что лабораторно проявляется повышением уровня креатинина, снижением СКФ и нарастанием протеинурии. Выявление мутантного гомозиготного (VV) полиморфизма гена *GSTP-1* (I105V), в сочетании с отклонением активности ферментов системы АОЗ, ФБК (повышение, понижение) и увеличением показателей процессов СРО относительно референтных значений (показатели контрольной группы условно здоровых доноров) дают возможность оценить степень риска развития и прогрессирования ДНП. Данный подход позволяет на ранней стадии спрогнозировать риск развития быстро прогрессирующей нефропатии, своевременно осуществить мероприятия по ее профилактике и коррекции и предупредить раннее развитие таких тяжелых осложнений ДНП, как анемия, артериальная гипертензия, патология фосфорно-кальциевого обмена, дислипидемия, протеинурия и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus, 2021 (In Russ).
2. Клиническая генетика — Бочков Н.П. -М: «ГЭОТАР-Медия»; 2011 год
3. Hardt P.D., Ewald N. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes? *Exp Diabetes Res.* 2011; 2011:1–7. doi: 10.1155/2011/761950
4. Azizova G.I., Dadashova A.R., Amirova M.F. Biomarkers of oxidative stress and the state of the antioxidant system in type 2 diabetes mellitus. *Universum: Meditsina i farmakologiya.* 2016; 6(7). (In Russ). doi.org/10.17816/kmj2208
5. Sandström C.S., Ohlsson B., Melander O., An association between type 2 diabetes and α 1-antitrypsin deficiency. *Diabet Med.* 2008;42(4): 614–621. doi: https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02584;
6. Polonikov A.V. et al., 2008 Vakhrusheva S.E. Polymorphism of xenobiotic detoxification genes in patients with early stages of lung disease / S.E. Vakhrusheva. — Vladivostok, 2018. — 23 p. doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-32-37
7. Pragmat Obs Res, Vaidya SR, Aeddula NR., *Chronic Renal Failure* 2019 Doi. 10.4324/9781315378589-5

8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
9. Stalnaya I.D., Garishvili T.G., 1977. Method of determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid // Modern methods in biochemistry. M.: Medicine. pp. 66–68 (In Russ.)
10. Karpishchenko A.I, Medical laboratory technologies and diagnostics: Guide. In 2 vols. Vol. 2: Medical laboratory technologies. St. Petersburg, Intermedica, 1999, (in Russ.)
11. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. // Вопросы медицинской химии. — 1999. — № 45(3). — С. 263–272.

© Костюшок Надежда Яновна (ShagalovaN@list.ru), Иванова Людмила Александровна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Кубанский Государственный Медицинский Университет