

УДК 616.152:577.158]-08-031.81

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ
СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА ПРИ
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С
ПРЕПАРАТАМИ ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ**

Белоножкина Елена Сергеевна, к.м.н.

*МУЗ ГБ№2 Краснодарское муниципальное
лечебно-диагностическое объединение, Краснодар,
Россия*

Басов Александр Александрович
*ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский
Университет, Краснодар, Россия*

Кудлай Инна Степановна, к.м.н.
*МУЗ ГБ№2 Краснодарское муниципальное
лечебно-диагностическое объединение, Краснодар,
Россия*

Белоножкин Сергей Леонтьевич, к.м.н.
*МУЗ ГБ№2 Краснодарское муниципальное
лечебно-диагностическое объединение, Краснодар,
Россия*

Павлюченко Иван Иванович
*ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский
Университет, Краснодар, Россия*

Быков Илья Михайлович
*ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский
Университет, Краснодар, Россия*

Изучение показателей прооксидантной и антиоксидантной систем, проведенное у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в стадии декомпенсации, показало наличие у них дисбаланса функционирования данных систем и развитие окислительного стресса. Применение в комплексном лечении препаратов липоевой кислоты, в сравнении с традиционной терапией, позволило более эффективно и достоверно уменьшить явления окислительного стресса на макромолекулярном и низкомолекулярном уровнях.

Ключевые слова: ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ЛИПОЕВАЯ КИСЛОТА, АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА

UDK 616.1526577.158]-08-031.81

**CHANGE OF PARAMETERS PROOXIDANT
AND ANTIOXIDANT SYSTEM AT THE
PATIENTS WITH THE DIABETES 1 AND 2
TYPE AT COMPLEX TREATMENT OF
LIPOIC-ACID PREPARATIONS**

E. S. Belonjkina, Ph.D, med

City Hospital 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia

Basov A.A.
*Kuban Sstate Medical University², Krasnodar
Russia*

Kudlay Inna Stepanovna
City hospital № 2 Krasnodar, Russia

Belonjkin Sergey Leontievich, Ph.D, med
City hospital № 2 Krasnodar, Russia

Pavluchenko I.I
*The Kuban state medical university², Krasnodar,
Russia*

Bykov I.M.
*Kuban Sstate Medical University², Krasnodar
Russia*

The prooxidant and antioxidant indices in patients with diabetes mellitus of the 1-st and the 2-nd types were determined. The study revealed the disturbance of system function and development of oxidative stress. The treatment with lipoic-acid drugs has decreased oxidative stress on macro- and low-molecular level more reliably in compare with routine therapy.

Key words: OXIDATIVE STRESS, DIABETES MELLITUS, LIPOIC ACID, ANTIOXIDANT SYSTEM

Сахарный диабет (СД) является одной из проблем современного здравоохранения и практически на всех этапах сопровождается в той или иной мере выраженным окислительным стрессом (ОС) [2, 4, 7, 11, 19]. При этом неконтролируемые реакции свободнорадикального окисления (СРО) с развитием состояния ОС, наряду с дислипидемией, дефицитом инсулина или инсулинорезистентностью, и, как следствие, гипергликемией при СД, являются обязательными компонентами патогенеза сосудистых осложнений [2, 4, 9, 12, 19, 20].

Особое значение в лечении заболеваний, патофизиологической и патобиохимической основой которых является ОС, имеет своевременное и дозированное применение эффективных антиоксидантных средств (препараты, содержащие витамины Е, С, липоевую кислоту и другие тиолсодержащие вещества, а также комбинированные антиоксидантные комплексы), которые необходимы для коррекции прооксидантной и антиоксидантной систем и окислительного метаболизма в целом [1, 2, 4, 5, 6, 18]. Необходимо отметить, что, если фармакологическая значимость и механизмы антиоксидантного действия витаминов Е и С хорошо изучены, а препараты на их основе достаточно широко применяют в клинической практике, то значимость и дозировки препаратов липоевой кислоты, глутатиона и других тиолсодержащих веществ, рекомендуемых к применению в практической медицине, до последнего времени недооценены и детально не исследованы с биохимической точки зрения [2, 4, 13, 14, 21, 22, 25]. Вместе с тем подобные химические соединения находят все большее применение в медицинской практике в форме фармпрепаратов (тиоктацид, берлитион, эспа –липон) и различных парафармацевтических средств (глутатион, глутатион формула). При этом необходимо учитывать, что применение любого антиоксидантного средства должно быть строго дозированным и обоснованным, так как в зависимости от используемой дозы лекарственные средства могут

проявлять как антиоксидантный, так и прооксидантный эффекты [10, 15, 23].

Известно, что липоевая кислота является звеном эндогенной антиоксидантной системы организма, а так же кофактором ряда метаболических процессов, поэтому способна выступать как в роли антиоксиданта прямого действия, так и косвенного антиоксидантного фактора [8, 24].

Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение интенсивности процессов СРО у больных СД 1 и 2 типа, а также мониторинг эффективности традиционного лечения и влияния на процессы СРО крови обследуемых больных с СД липоевой кислоты (фармпрепарат Тиоктацид – 600 Т, берлитион).

Материалы и методы

В работе были изучены различные показатели системы прооксиданты –антиоксиданты в крови больных с СД 1 и 2 типа с помощью биофизических и биохимических методов, а также динамика этих показателей в процессе комплексного лечения, в том числе и тиолсодержащими препаратами. Критериями отбора больных были: 1) трудоспособный возраст (менее 60 лет), 2) стаж заболевания не менее 5 лет, 3) тяжелое течение СД, приведшее к формированию поздних осложнений СД, 4) необходимость на момент обследования в получении базис –болюсной инсулинотерапии, 5) декомпенсация СД при поступлении (гипергликемия, кетоз, метаболический ацидоз). Больные СД 1 типа и СД 2 типа (n=88) были разделены на 4 группы: группа I (СД 1, n=22) и группа II (СД 2 типа, n=22) с традиционным лечением (инсулин, инфузионная, метаболическая терапия); группа III (СД 1, n=22) и группа IV (СД 2 типа, n=22), получавшие дополнительно в комплексной терапии тиолсодержащие препараты липоевой кислоты (тиоктацид 600 Т,

берлитион) в курсовой дозе не менее 1500 мг тиоктовой кислоты. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными (18 –59 лет, средний возраст – $40,6 \pm 1,24$ года.).

Объектом исследования являлась венозная кровь, стабилизированная гепарином. Определение необходимых параметров в эритроцитах и плазме осуществляли в первые сутки нахождения больных в стационаре и на 10 –й день после проведенного лечения. Параллельно с биохимическими исследованиями проводили анализ клинических данных у больных СД (табл. 1). Из таблицы 1 видно, что больные рандомизированы в соответствии с требованиями исследования и не отличаются статистически значимо в зависимости от типа (1 или 2) диабета по стажу заболевания, суточной дозе инсулина, наличию поздних осложнений СД, что позволяет более обосновано сравнивать результаты, полученные при изучении показателей системы прооксиданты – антиоксиданты.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных сахарным диабетом 1 и 2 типа

Нозология/ Показатель	СД 1 типа (подгруп – па I, n=22)	СД 2 типа (подгруп – па II, n=22)	СД 1 типа (подгруп –па III, n=22)	СД 2 типа (подгруп – па IV, n=22)
Статистические показатели (М – среднее значение, m – ошибка среднего)	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m
Стаж СД, лет	13,6 ± 2,1	11,7 ± 1,1	14,6 ± 1,6	10,7 ± 1,0
Суточная доза инсулина (ЕД инсулина/сутки)	49,5 ± 3,9	33,1 ± 4,8	49,2 ± 3,4	41,9 ± 3,7
Ретинопатии, в % подгруппы	100,0	95,5	100,0	100,0
Ангиопатии нижних конечностей, в % подгруппы	81,8	86,4	81,8	100,0
Полинейропатия, в % подгруппы	90,9	95,5	95,5	100,0
Нефропатия, в % подгруппы	63,6	45,5	86,4	50,0
Артериальная гипертензия, в % подгруппы	31,8	81,8	40,1	81,8

Окончание таблицы 1

Ожирение, в % подгруппы	4,5	45,5	4,5	31,8
Гепатоз, в % подгруппы	27,3	54,5	50,0	86,4
p>0,05 для всех показателей подгруппы I в сравнении с подгруппой III				
p>0,05 для всех показателей подгруппы II в сравнении с подгруппой IV				

Состояние системы антиокислительной защиты организма оценивали по основному неферментному компоненту антиоксидантной системы (АОС) – уровню восстановленных тиоловых групп эритроцитов, определяемых по методике с реактивом Элмана [16] и общей антиокислительной емкости плазмы – суммарному количеству восстановительных эквивалентов, определяемых при помощи аппарата Яуза –ААА –01 (НПО «Химавтоматика», г.Москва), с калибровочным стандартом, например аскорбиновой кислотой [3].

Состояние прооксидантной системы оценивали по базальному количеству продуктов окислительной модификации биомолекул в эритроцитах, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, и после предварительной химической индукции [16]. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления в плазме оценивали по интенсивности быстрой вспышки хемилюминесценции (БВХЛ) с помощью люминотестера LT –01 [17].

Для комплексной оценки состояния прооксидантно –антиоксидантной системы использовали расчетный интегральный показатель – коэффициент окислительной модификации биомолекул эритроцитов (КОМБэр.) [17].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики на компьютере с использованием программного обеспечения Windows~2000, приложения «Statistika, v5.5». Полученные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка ($M \pm m$). Достоверность различий количественных показателей определяли с помощью критерия Стьюдента с использованием поправки

Бонферрони для множественных сравнений. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез был принят 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

У обследованных больных СД, находящихся на стационарном лечении в связи с декомпенсацией СД, при поступлении наблюдается во всех подгруппах значительное снижение антиокислительной емкости плазмы ($p < 0,017$), что указывает на истощение восстановительных эквивалентов на фоне явлений хронического ОС. После проведенного лечения у больных СД 1 и 2 типов отмечено повышение АОА плазмы ($p < 0,05$), причем более выраженное в подгруппах, получавших в комплексной терапии препараты липоевой кислоты (тиоктацид, берлитион): в подгруппе I – на 54,8%, II – на 20,6%, III – на 67,0%, IV – на 36,9%. Следует отметить, что наибольший лечебный эффект наблюдался у больных СД 2 типа.

Причиной снижения содержания SH –групп в клетках и биологических жидкостях является их окислительная модификация. Среди тканевых антиоксидантов тиолы занимают особое место, прежде всего потому, что обладают высокой реакционной способностью. Обратимость реакции окисления сульфгидрильных групп в дисульфидные предполагает возможность поддержания гомеостаза тиоловых антиоксидантов в клетке без активации их биосинтеза. У больных СД уровень SH –групп зависит от эффективности проводимого лечения. До лечения во всех подгруппах выявлено снижение содержания в гемолизате тиоловых групп ($p < 0,05$, по сравнению с показателями контрольной группы): в группе I – на 32,6 %, группе II – на 26,6 %, группе III – на 38,1 %, группе IV – на 33,5 %, что указывает на значительное истощение на клеточном уровне низкомолекулярного звена АОС на фоне явлений ОС. После лечения количество SH –групп увеличилось у всех категорий больных (по

сравнению с показателями при поступлении): в группе I – на 12,9 % ($p>0,05$), группе II – на 13,8 % ($p>0,05$), группе III – на 28,9 % ($p<0,05$), группе IV – на 37,0 % ($p<0,05$). После лечения наибольший прирост тиоловых групп отмечен в подгруппах III и IV, получавших в комплексном лечении препараты липоевой кислоты.

При изучении показателей прооксидантной системы у всех больных СД до лечения наблюдалось повышение БВХЛ, при СД 1 типа – в 4,5 –6,1 раза, СД 2 типа – 2,3 –2,7 раза, что указывает на активацию у них неконтролируемых реакций СРО и явления ОС. Показатель БВХЛ снижался после лечения ($p<0,05$): в подгруппе I – на 54,8%, II – на 20,6%, III – на 67,0%, IV – на 36,9%. Из полученных результатов видно, что наиболее выраженное снижение БВХЛ было в подгруппах III и IV, получавших лечение препаратами липоевой кислоты. Следует отметить, что у больных СД 1 типа усиление СРО гораздо более выражено (в 1,8 –2,1 раза), чем у больных СД 2 типа (табл. 2.).

Увеличение показателей ТБЧ эритроцитов указывает на усиление процессов перекисной деструкции у больных СД. На фоне лечения наблюдалось снижение ТБК –активных продуктов (табл. 2), которое было более выражено у больных СД, получавших препараты липоевой кислоты: в подгруппе III – на 13,3% ($p<0,05$), IV – на 6,5%.

В целом проведенные исследования состояния прооксидантной системы указывают на наличие у больных СД в период декомпенсации заболевания выраженных явлений ОС, сопровождающегося повреждением как клеточных (мембранных), так и внеклеточных (белково –липидных) структур, что, несомненно, требует применения в комплексной терапии СД антиоксидантных средств прямого и косвенного действия, таких как препараты липоевой кислоты, при назначении которых наблюдается более существенное и быстрое купирование явлений ОС.

Таблица 2 – Показатели прооксидантно –антиоксидантной системы у больных СД 1 –го и 2 –го типа до и после лечения

Нозология/ Показатель	Контроль	СД 1 типа (подгруппа I) до лечения	СД 1 типа (подгруппа I) после лечения	СД 1 типа (подгруппа III) до лечения	СД 1 типа (подгруппа III) после лечения
Статистические показатели (М – среднее значение, m – ошибка среднего)	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
АОА, нА*с	1968,16 ± 36,90	1239,49 ± 30,32 *	1544,27 ± 45,11 **	1311,13 ± 36,93 *	1630,18 ± 43,24 **
БВХЛ, усл. ед	0,24 ± 0,02	1,48 ± 0,13 *	0,67 ± 0,04 **	1,65 ± 0,27 *	0,55 ± 0,02 **
ТБЧ сумм эр, ОЕ	0,91 ± 0,03	1,05 ± 0,02 *	1,01 ± 0,01	1,14 ± 0,01 *	0,98 ± 0,01 **
SH –группы, ОЕ	0,52 ± 0,01	0,35 ± 0,01 *	0,39 ± 0,01	0,32 ± 0,02 *	0,41 ± 0,01 **
Нозология/ Показатель	Контроль	СД 2 типа (подгруппа II) до лечения	СД 2 типа (подгруппа II) после лечения	СД 2 типа (подгруппа IV) до лечения	СД 2 типа (подгруппа IV) после лечения
АОА, нА*с	1968,16 ± 36,90	1385,70 ± 31,80 *	1678,98 ± 44,35 **	1351,64 ± 37,36 *	1885,81 ± 49,73 **
БВХЛ, усл. ед	0,24 ± 0,02	0,83 ± 0,08 *	0,66 ± 0,03 **	0,84 ± 0,10 *	0,53 ± 0,04 **
ТБЧ сумм эр, ОЕ	0,91 ± 0,03	0,91 ± 0,01	0,97 ± 0,01	0,99 ± 0,01	0,92 ± 0,01
SH –группы, ОЕ	0,52 ± 0,01	0,38 ± 0,01 *	0,43 ± 0,01 **	0,34 ± 0,01 *	0,47 ± 0,01 **
* – p < 0,017 (0,05/3 – поправка Бонферрони) в сравнении с контролем, ** – p < 0,05 в сравнении с соответствующей подгруппой до лечения					

С целью комплексной оценки изменений прооксидантной и антиоксидантной систем у больных СД рассчитывали интегральный показатель КОМБэр при поступлении и через 10 дней от момента лечения. Уменьшение явлений ОС на клеточном уровне отмечено у всех групп больных СД: подгруппа I – на 5,2 окислительных единицы активности (ОЕА), подгруппа II – на 4,2 ОЕА, подгруппа III – на 11,1 ОЕА, подгруппа IV – на 12,9 ОЕА, но более существенным оно было при комплексном лечении с препаратами липоевой кислоты, что характеризуется большим снижением КОМБэр на фоне проводимой терапии и подтверждает

необходимость включения антиоксидантных препаратов в терапевтические схемы лечения больных с СД независимо от типа диабета, а прежде всего с учетом выраженности дисбаланса в прооксидантной и антиоксидантной системах.

Выводы

У больных СД в период декомпенсации заболевания наблюдается развитие ОС, что лабораторно подтверждается при СД 1 типа снижением АОА плазмы на 37,1% и SH – групп – на 38,1%, повышением ВХЛ на 497,3%; у больных СД 2 типа снижением АОА плазмы на 29,6% и SH – групп – на 33,5%, повышением ВХЛ на 248,1%, что свидетельствует о глубоком дисбалансе в системе прооксиданты – антиоксиданты.

Коррекция метаболических нарушений прооксидантной и антиоксидантной систем на 25 – 40% более эффективна при использовании в комплексной терапии больных СД 1 и 2 типа препаратов липоевой кислоты (берлитиона, тиоктацида), которые способны повышать АОА плазмы и эритроцитов на 23,4 – 28,9% и снижать уровень СРО в крови на 16,0 – 66,9%, что определяет важную роль этих препаратов для лечения больных с ОС.

Наиболее информативным в условиях комплексной диагностики ОС и мониторинга оценки эффективности антиоксидантной терапии является использование интегральных показателей, позволяющих одновременно сравнивать выраженность изменений как прооксидантных, так и антиоксидантных факторов, что наглядно продемонстрировано в данной работе с помощью коэффициента окислительной модификации биомолекул эритроцитов (КОМБэр.).

Использование в комплексной терапии препаратов липоевой кислоты позволит уменьшить у больных СД явления ОС, что замедлит прогрессирование у них поздних осложнений СД, и, следовательно,

сократит сроки пребывания их на стационарном лечении и увеличит временные интервалы между госпитализациями.

Для эффективной коррекции нарушений прооксидантной и антиоксидантной систем у больных СД 1 и 2 типа в стадии декомпенсации следует рекомендовать инъекционные формы липоевой кислоты в стандартной суточной и курсовой дозировке, с последующим назначением в качестве поддерживающей антиоксидантной терапии (для стабилизации прооксидантно –антиоксидантного равновесия) пероральных форм тиолсодержащих антиоксидантных фармацевтических и парафармацевтических препаратов.

Литература

1. *Базарнова Ю.Г.* Исследование содержания некоторых биологически активных веществ, обладающих антиоксидантной активностью, в дикорастущих плодах и травах. // Вопросы питания. – 2007. – Т. 76, № 1. – С.22–26.
2. *Балоболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М.* Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты. // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 3. – С.22–33.
3. *Басов А.А., Федосов С.Р., Канус И.С., Еремина Т.В., Пишдаток Д.В., Мальшико В.В.* Современные способы стандартизации антиоксидантных лекарственных средств и биологически активных добавок // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 4. – Приложение № 1, с.149.
4. *Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю., Алина А.Р.* Антиоксидант дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа. // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 65, № 2. – С.41–45.
5. *Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Демин Е.М, Матвеева Н.С., Любичкий О.Б., Новиков А.А., Измайлов Д.Ю., Осипов А.Н., Тихонов В.П., Каган В.Е.* Дигидрохверцетин (таксифолин) и другие флавоноиды как ингибиторы образования свободных радикалов на ключевых стадиях апоптоза. // Биохимия. – 2009. – Т. 74, вып. 3. – С.372–379.
6. *Григоренко Ю.А., Метелица Д.И., Пивень Н.В., Лухверчук Л.Н., Шадыро О.И.* Высокоэффективная тест-система для определения общей антиоксидантной активности сыворотки крови человека. // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, вып. 3. – С.350–360.
7. *Дедов И.И., Балоболкин М.И., Мамаева Г.Г., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс. Пособие для врачей. – Москва, 2003. – 86 с.
8. *Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И.* Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антидотов прямого действия. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66. – № 4. – С.66–70.
9. *Карпищенко А.И.* Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник / СПб, Интермедика, 2001, 544с.
10. *Квинн П.Дж.* Соответствует ли распределение α -токоферола в мембранах его предполагаемым функциям? // Биохимия, 2004, том 69, вып. 1, с.74–84.
11. *Клебанова Е.М.* Окислительный стресс, функциональная активность β -клеток и содержание фактора некроза опухолей α у больных сахарным диабетом 2-го типа. // Клиническая медицина. – 2006. – № 8. – С.40–44.
12. *Клебанова Е.М.* Влияние диетотерапии на состояние углеводного, липидного обмена и содержание грелина в сыворотке крови больных сахарным диабетом типа 2. // Вопросы питания. – 2007. – Т. 76, № 1. – С.63–66.
13. *Кулинский В.И., Леонова З.А., Колесниченко Л.С., Малов И.В., Данилов Ю.А.* Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах. // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53, вып. 1. – С.91–98.
14. *Макеева А.В., Попова Т.Н., Матасова Л.В.* Действие тиоктовой кислоты на функционирование антиоксидантной глутатионзависимой системы при токсическом гепатите крыс. // Биомедицинская химия. – 2007. – Т.53, вып. 2. – С.181–189.
15. *Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Анишин Я.В.* Особенности влияния коэнзима Q10 на состояние антиоксидантной системы гепатоцитов крыс с различной

исходной реактивностью // «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека»: сб. тр. 4 –й национальной научно –практической конференции с международным участием. – Смоленск, 2005. – С.186 –188.

16. *Орехович В.Н.* Современные методы в биохимии. – М., «Медицина», 1977. – 293 с.

17. *Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р.* Способ диагностики окислительного стресса организма человека. Патент на изобретение № 2236008. – Заявл. 28.07.2003; Оpubл. 10.09.2004 –Б.25.

18. *Перевозкина М.Г., Кудрявцев А.А., Третьяков Н.Ю., Сторожок Н.М.* Совместное ингибирующее действие новых производных салициловой кислоты с α – токоферолом при окислении метилолеата. // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53, вып. 2. – С.146 –158.

19. *Спасов А.А., Самохина М.П., Буланов А.Е.* Антидиабетическое действие комплекса на основе Гимнемы лесной. // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С.36 –38.

20. *Страхова Г.Ю., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р.* Особенности лечения больных с диабетической нефропатией и нейропатической формой синдрома диабетической стопы. //Проблемы эндокринологии. –2007. –Т. 53, № 3. –С.52 –56.

21. *Cross J.V., Tempelton D.J.* Thiol oxidation of cell signaling proteins: Controlling an apoptotic equilibrium //J.Cell.Biochem. –2004. – Vol. 93. –P.104 –111.

22. *Forman H.J., Fukuto J.M., Torres M.* Redox signaling: thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P.246 –256.

23. *James A.M., Smith R.A.J. Murphy M.P.* Antioxidant and prooxidant properties of mitochondrial Coenzyme Q // Arch. Biochem Biophys. – 2004. – Vol. 423. – P.47 –56.

24. *Packer L, Witt E.N., Tritschler H.Y.* Alpha – lipoic acid as abiological antioxidant. Free Radic Biol Med. 1995. 19. 227 – 250.

25. *Poole L.B., Karplus P.A., Claiborne A* Protein sulfenic acids in redox signaling // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 44. – P.325 –347.