

Л. М. Курик ФІЗИКО-ХІМІЧНІ АСПЕКТИ СИНГЛЕТНО-КИСНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України

Активні форми кисню: основні джерела їх утворення в організмі

Молекулярний кисень відіграє величезну роль у людському організмі. Він є одночасно універсальним донором та акцептором протонів та електронів, і, таким чином, задіяний у практично всіх реакціях, за винятком анаеробних [38, 39, 41].

Основна частина молекулярного кисню споживається в мітохондріальній системі за участю ферментів, що каталізують прямі реакції між окислюваними субстратами та O_2 , в результаті чого утворюється енергія у вигляді АТФ. Ці реакції є складовими в шляхах біосинтезу, розпаду, знешкодження, в метаболізм ароматичних сполук та стероїдів. Це — ферменти флавопротеїноїди оксидази. Окислення таких сполук, як ксантин, гіпоксантин, L- та D-амінокислот відбувається коротким шляхом, при цьому атоми водню від цих сполук за участю флавінових коферментів, переносяться безпосередньо на молекулярний кисень, оминаючи систему цитохромів та цитохромоксидази. Кінцевим продуктом окислення в таких випадках є не H_2O , а пероксид водню. В балансі тканьового дихання процеси, що завершуються утворенням води, складають 93–95 %, а процеси з утворенням H_2O_2 — лише 5–7 %. Утворений пероксид водню може розкладатися каталазою або використовуватися в реакціях з пероксидазою [41, 42, 44]. Ферменти, що приймають участь в метаболізмі H_2O_2 в значній кількості є в таких органелах, як пероксисоми в печінці та нирках людини. В них H_2O_2 утворює прості самоокислювані флавопротеїноїди за участю ферментів уратоксидази, оксидази D-амінокислот, оксидази α -амінокислот, α -каталаза, що складає 40 % пероксисомного білку печінки, розщеплює її. Пероксид водню утворюється в реакціях за участю флавоалізопротеїдів, оксидаз, що містять мідь, а також ферментів, що містять молібден (ксантиндегідрогеназа, ксантинооксидаза, альдегідоксидаза). До дегідрогеназ, за участю яких проходить перенос водню на молекулярний кисень з утворенням H_2O_2 , відносяться моноаміно-, діаміно-, гліцин-глікольоксидази. Дія ферментів групи монооксигеназ, в даному випадку флавопротеїдних, має послідовні стадії, в яких відновник перетворює флавін в дигідроформу, що відновлює O_2 до H_2O_2 , а далі цей комплекс гідроксилує субстрат. До групи монооксигеназ відносять ферменти цитохрому P-450. В мембранах ендоплазматичного ретикулуму клітин печінки відбувається оксигенування різних продуктів метаболізму, чужорідних агентів. Проміжним продуктом цих реакцій є супероксидний радикал O_2^- . Він утворюється в процесі реакцій, каталізованих діоксигеназами. Утворення O_2^- та H_2O_2 відбувається при самовільному окисленні гемоглобіну, ферредоксинів, відновлених фагоцитохромом гідрохінонів, тетрагідроптеритинів, адреналіну. Утворення активних форм кисню каталізують іони заліза, АФК постійно утворюються при взаємодії O_2 з флавіновими коферментами. Супероксидний радикал утворюється в мітохондріальному дихальному ланцюгу в QH_2 — цитохром-С-редуктазному комплексі, також в нейтрофільних гранулоцитах та макрофагах, в яких АФК використовуються для знищення фагоцитованих мікроорганізмів. А. Ленінджер відзначає, що в мітохондріях в ланцюгу переносу електронів можливе неповне відновлення кисню у випадку приєднання двох електронів утворюється пероксид водню (H_2O_2), а одного — супероксидний радикал (O_2^-). Відновлення кисню цитохром-С-оксидазою проходить без утворення АФК, так як фермент не вивільнює проміжні продукти в оточуюче середовище [45, 46]. При перебігу нормального аеробного метаболізму 1–2 % всіх електронів, що пересуваються по мітохондріальному дихальному ланцюгу, перетворюються в су-

пероксид, або трансформуються в пероксид водню [43, 45]. Кожна клітина людського організму продукує 1010 молекул ($0,15$ моля) супероксиду на добу, або 1,75 кг в рік [42, 28]. З таких даних можна зробити висновки про фізіологічно запрограмований процес утворення АФК в організмі людини.

Таким чином, вище перераховані дані показують, що утворення АФК може проходити: в процесі переносу електронів в мітохондріальному дихальному ланцюгу, в реакціях, що каталізуються оксидазами з утворенням пероксиду водню, в тому числі в вільнорадикальних процесах, що проходять в фагоцитах; в реакціях мікросомального окислення при знешкодженні речовин за участю цитохрому P-450; в реакціях самовільного неферментативного окислення гемоглобіну, ферредоксинів, адреналіну, в біологічних системах з наявністю іонів металів з перемінною валентністю, передусім заліза (вільні позагемові атоми).

Вільні радикали можуть ініціювати перекисне окислення поліненасичених жирних кислот, тим самим відіграючи вагомую роль в багатьох реакціях обміну, формування структури клітини та мембран. Виникаючі пероксиди ліпідів краще розчиняються в рідині, ніж ПНЖК, тому легше вимиваються з мембран, що сприяє самооновленню мембранних структур. Це створює сприятливі умови для функціонування ферментних структур в мембрані. Пероксиди водню необхідні для синтезу ейкозаноїдів (простагландинів, простациклінів, тромбоксанів, лейкотрієнів), прогестерону. Вони приймають участь в гідроксилюванні холестерину [38, 43].

Інтенсифікація процесів вільнорадикального окислення спостерігається при розвитку загального неспецифічного адаптаційного синдрому (стресу), тобто при більшості гострих захворювань та станів, при загостренні хронічних захворювань, інтоксикаціях, опіках, травмах, операціях тощо. В основі доцільності цієї інтенсифікації лежить посилення в виникаючих екстремальних умовах синтезу ейкозаноїдів, поновлення мембран, детоксикаційних процесів. Накопичення АФК може призвести до цілого ряду негативних змін: порушення рідкокристалічної структури ліпопротеїдів мембран; зниження щільності біологічних мембран, їх руйнацію, набряк та руйнування мітохондрій; структурно-функціональних змін ферментних систем дихання; окислення сульфгідрильних груп Г-6-ФДГ, сукцинатдегідрогенази, та ін; ослаблення синтезу АТФ; дезорганізації транспортних механізмів переносу іонів та різноманітних метаболітів між цитозолем, мітохондріями та рибосомами; гальмування процесів синтезу білку, нуклеїнових кислот; розриву клітинних лізосом та виходу гідролітичних ферментів; руйнацію мембран еритроцитів, ослаблення процесів дихання, розвитку гемолізу; накопичення внаслідок порушення окисно-відновних процесів продуктів проміжного обміну, в тому числі молочної кислоти, окси-, кетокислот та розвитку ацидозу, інактивації глутатіону та ліпоєвої кислоти [33, 36, 38, 42].

Антиоксидантна система захисту організму

Руйнівному ефекту продуктів вільнорадикального окислення протистоїть система антиоксидантного захисту (АОЗ), головним ланцюгом якої є антиоксиданти — сполуки, які здатні гальмувати, зменшувати інтенсивність вільнорадикального окислення (ВРО), нейтралізувати вільні радикали (ВР) шляхом обміну свого атому водню на кисень вільних радикалів. У виведенні ВР відіграють роль системи природньої детоксикації. Антиоксиданти можуть бути природнього походження (біооксиданти) та синтетичної природи. Ці речовини мають рухливий атом водню, його рухливість обумовлена нестійким зв'язком з атомами вуглецю (C-H) або сірки (S-H). В результаті взаємодії виникають малоактивні радикали самого антиоксиданту, утворюються комплекси з металлами перемінної валентності [28, 35, 39]. Вільні радикали антиоксидантів є малоактивними і виводяться із організму у вигляді молекулярних сполук. Надлишок

накопичення таких продуктів у клітині є небажаним. Антиоксиданти можуть знешкоджувати ВР ще до руйнації ними структури мембран. Жиророзчинні біоксиданти (фосфоліпіди, токоферолі, вітамін А, каротиноїди, убіхінон, вітаміни групи К, стероїдні гормони) виконують свою протекторну дію в біологічних мембранах, а водорозчинні (аскорбінова кислота, ліпоєва кислота, бензойна, церулоплазмін, фенольні сполуки — поліфеноли, флавоноїди, трансферрин, лактоферрин, альбумін, сечовина, сечова кислота) — в цитозолі клітин, міжклітинній рідині, плазмі крові, лімфі. Захист від ВР відбувається на всіх рівнях організації: від клітинних мембран до організму в цілому [44].

Початкову стадію аутоокислення в мембранах пригнічують токоферол, поліфеноли, супероксиддисмутаза. Їхні радикали регенерують під впливом аскорбінової кислоти в гідрофільному шарі клітинних мембран. Окислені форми аскорбінової кислоти відновлюються глутатіоном, які в свою чергу отримують атоми водню від НАДФН₂. В плазмі крові активно діє церулоплазмін. Така система підтримує вільнорадикальне окислення ліпідів на мембранах на дуже низькому рівні. Аутоокислення ліпідів в організмі повністю інгібується вітаміном Е, аскорбіновою кислотою, різними ферментами. Функціонування ланцюга біоантиоксидантів та системи ферментів повністю залежить від фонду атомів водню (НАДФН). Цей фонд в свою чергу поповнюється при ферментному окисненні, що підтверджує спряженість процесів ферментного окислення та вільнорадикального окислення, що спостерігається у хворих при загостренні різноманітних хронічних захворювань. У таких хворих одночасно підвищувалися показники окисно-відновних ферментів та показники вмісту проміжних продуктів переокислення ліпідів (дієнових кон'югантів, малонового альдегіду) [32, 33]. В різних тканинах переважають різні компоненти АОЗ. В тканинах залозистого епітелію, еритроцитах основним джерелом водню є НАДФН. В позаклітинних структурах важливу роль відіграють відновлені форми глутатіону, аскорбату. У волокнах основної речовини судинної стінки, плазмі крові гальмування вільнорадикального окислення виконують токоферолі, аскорбат, біофлавоноїди. Особливості функціонування антиоксидантної системи в різних органах визначається генотипом, а також залежить від надходження в організм індукторів ВРО, забезпеченості біоксидантами. Довготривала та часто повторювана інтенсифікація ВРО призводить до виснаження антиоксидантної системи [44, 47, 49].

Нові немедикаментозні методи антиоксидантної терапії

У лікуванні патологічних станів, що супроводжуються порушенням вільнорадикальної рівноваги використовуються фармакологічна та нефармакологічна стимуляція антиоксидантних механізмів захисту організму. Оскільки вільнорадикальні процеси проходять не тільки в клітинних мембранах, а і в цитозолі, позаклітинному оточенні, ефективний антиоксидантний захист можливий при поєднаному прийомі жиро- та водорозчинних антиоксидантів (АК) у вигляді комплексів. АК поповнюють пул основних антиоксидантних речовин організму, які інтенсивно витрачаються при патологічних станах.

На теперішній час є актуальним питання про можливість немедикаментозної стимуляції природної антиоксидантної системи захисту організму, пошук нових альтернативних методів комплексного лікування, особливо у такого контингенту пацієнтів, які вимушені тривалий час приймати величезну кількість сильнодіючих фармакологічних препаратів [42, 44, 48].

Останнім часом серед немедикаментозних методів лікування почала привертати до себе увагу синглетно-киснева терапія (СКТ). Вперше СКТ у якості можливого альтернативного немедикаментозного лікування порушень антиоксидантної системи організму було запропоновано шведським вченим Antony Van Der Valk у 1996 році [8, 25]. З 2000 року налагоджене серійне виробництво вітчизняного апарату для синглетно-кисневої терапії [24, 25]. Основною діючою речовиною, що має терапевтичний ефект, є синглетно-киснева суміш (СКС), яка містить так званий синглетний кисень, оксид азоту (NO) та водяну пару. Метод отримання СКС достатньо складний, молекула кисню у складі повітря проходить через реактиватор, пароводяна суміш активується одночасним впливом ультрафіолетового випромінювання, магнітним полем та квазілазарним опроміненням. В результаті

цього атоми кисню переходять у збуджений стан згідно ефекту Зеємана при $n = \Delta E_{k,m} / h$, утворюючи синглетний кисень — збуджену форму молекулярного кисню (O₂). Період його життя 10⁻⁶ в газі та 2×10⁻⁵ с у воді. Після чого атоми кисню переходять в основний стан, при цьому перехід електронів відбувається на певний рівень, де він міняє свій спін з +1/2 на -1/2 та навпаки, що супроводжується випромінюванням трьох близько розташованих спектральних ліній випромінювання, саме таке явище називають триплетним. Активація азоту з повітря призводить до утворення активного субстрата, природного ендотеліального релаксуючого фактору NO, дія якого викликає розширення судин, посилення неоангіогенезу та зменшенню опору легневих судин [19, 20, 22]. Крім того СКС є універсальним акцептором протонів, що утворюються в результаті вільнорадикальних реакцій, даючи можливість природній антиоксидантній системі до власного упорядкування та можливості розвантаження найбільш напружених ділянок антиоксидантного захисту організму [2, 5].

Терапевтична дія синглетного кисню забезпечує активацію біохімічних та біофізичних процесів в організмі; зниження протромбінового індексу, рівня фібриногену, збільшення часу згортання крові у хворих після інфаркту міокарду; нормалізацію діяльності серцево-судинної системи; відновлення іонної проникливості мембрани клітин; покращання регенеративних та обмінних процесів в тканинах, зменшення запального процесу у вогнищі запалення, зменшення строків заживання та покращання грануляції, зменшення гнійно-запального процесу в раньовій поверхні; покращання мозкового, легеневого та коронарного кровообігу, нормалізацію артеріального тиску та покращання перебігу ускладнених форм гіпертонічної хвороби; зменшення сенсibiliзації організму до туберкульозного антигену, імуномодуляцію Т- та В-систем організму та стимуляцію секреторного Ig А; відновлення слизової бронхів, нормалізацію показників функції зовнішнього дихання, покращання тканьового дихання та зниження гіпоксичних проявів внаслідок різних ступенів дихальної недостатності у хворих із ХОЗЛ; зниження рівня молочної кислоти у дихальних м'язах, підвищення рівня гемоглобіну та покращання відходження мокроти, зменшення нападів ядухи та гормонозалежності при важкому перебігу бронхіальної астми, прискорення строків розсмоктування запальних інфільтратів в легенях при пневмонії; нормалізацію рівня білірубину, холестерину, бета-ліпопротеїдів та лужної фосфатази, зниження рівня цукру в крові; зниження протеазоруйнівної активності нейтрофілів та посилення їхньої бактеріцидної активності при вторинних імунодефіцитах [2, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 19, 20].

Застосування синглетного кисню використовується у вигляді інгаляції та прийому водних розчинів, барбованих активним киснем. Тривалість інгаляції до 15 хвилин. Курс лікування від 14 до 30 сеансів [24, 25].

При застосуванні синглетно-кисневої терапії у хворих кардіологічного профілю в процесі лікування нормалізувалися показники артеріального тиску, зменшувалась частота та тривалість ішемічних нападів, спостерігалась позитивна динаміка на ЕКГ, а також нормалізувалися рівні гемоглобіну та лейкоцитів, зменшувалась еритроцитоз, покращувались реологічні показники крові та відбувалося падіння підвищеного рівня холестерину з нормалізацією ліпідного обміну. У хворих, що перенесли інфаркт міокарду, було доведено позитивний вплив СКТ на нормалізацію згортувальної системи крові, зменшення в'язкості та проценту утворень ускладнень у період реабілітації [26]. У хворих із важким перебігом цукрового діабету на фоні СКТ у комплексному лікуванні відбувалися значні позитивні зміни у вуглеводному обміні, зменшувалися клінічні прояви поліурії, парестезії, диспепсії [28].

При вивченні впливу СКТ на імунний статус виявлено активацію фагоцитозу, стабілізацію раннього фагоцитозу, зменшення катіонно-білкової активності мікрофагоцитів, що в свою чергу вказує на значне зниження аутоімунної настороженості організму [1, 6].

У хворих в післяопераційному періоді, після курсу синглетно-кисневої терапії, проходила нормалізація біохімічних показників крові. При гнійних ранах заживання та очищення раньової поверхні проходило швидше при застосуванні СКТ [17, 27].

При лікуванні хворих на ХОЗЛ виявлена тенденція до нормалізації процесів перекисного окислення ліпідів, підвищення

парціального тиску кисню та зниження тиску вуглекислого газу в артеріальній крові [8, 25]. У хворих на бронхіальну астму спостерігалася нормалізація у системі дихальних ферментів, показників функції зовнішнього дихання, а також суттєво знижувався тиск у малому колі кровообігу та зменшувалась частота нападів ядухи на фоні стандартного лікування [3, 4, 16, 19, 21].

Висновок

Аналізуючи дані клінічних досліджень та спостережень можна зробити висновок, що такий новий запропонований метод немедикаментозної антиоксидантної терапії, як синглетно-киснева терапія, може успішно застосовуватися у комплексному лікуванні при різноманітних захворюваннях, які завжди супроводжуються порушенням антиоксидантної рівноваги. Метод простий у використанні, не потребує додаткової підготовки обслуговуючого персоналу. Його можна застосовувати у комплексному лікуванні цілої низки хронічних захворювань, як в період загострення, для зменшення строків реабілітації, так і в період ремісії з метою профілактики та більшого контролю за перебігом даного захворювання. Синглетно-киснева терапія не викликає негативних реакцій зі сторони організму. Доцільне подальше дослідження впливу СКТ при різних захворюваннях, особливо в пульмонології.

На теперішній час в Інституті фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України проводиться дослідження терапевтичного впливу синглетно-кисневої терапії у хворих на ХОЗЛ у комплексному лікуванні в умовах стаціонару. Досліджується вплив СКТ на перебіг загострення та досягнення ремісії у хворих на ХОЗЛ. Передбачається, що застосування синглетно-кисневої терапії у хворих пульмонологічного профілю, а саме у хворих на ХОЗЛ, зменшить важкість перебігу загострення та покращить якість життя у даній групі пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Азизова О. А., Осипов А. Н., Савов В. М. // Биофизика. — 1995. — Т. 30. — С. 36–39.
2. Базилевич Н. В., Новиков Ю. К., Бондаренко Е. Д. Свободные радикалы и антиоксидантная защита крови у больных астмической формой бронхальной астмы и их зависимость от проводимой терапии // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. — Москва, 1997. — С. 194.
3. Бобырев В. Н., Почернява В. Ф., Стародубцев С. Г. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей — основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами // Эксперим. и клин. фармакология, 1994. — №57(1) — С. 47–54.
4. Богач П. Г., Курский М. Д., Кучеренко Н. Е., Рыбальченко В. К. Структура и функции биологических мембран. — Київ: Вища школа, 1981. — 336 с.
5. Болевич С. В., Даниляк И. Г., Коган А. Х. Новые доказательства включения активных форм кислорода в патогенезе бронхальной астмы // Клин. медицина. — 1997. — С. 34–36.
6. Владимирцов Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биомембранах // Актуальные проблемы теорет. и клин. медицины. — Минск, 1999. — С. 227 — 228.
7. Владимирцов А. А., Бегаев В. Д., Каплин Е. И. Влияние синглетно-кислородной терапии на свёртывающую систему крови у больных со стенокардией и перенесших инфаркт миокарда при комплексном санаторном лечении // Мат. науч.-практ. конф. — Ялта, 1999. — С. 67–70.
8. Волошин О. И., Славская И. О. Эффективность синглетно-кислородной терапии в лечении больных с хроническим обструктивным бронхитом. // Материалы конф. "Оздоровительные курсы Карпат и прилегающих регионов". — Черновцы, 1999. — С. 94.
9. Гладчук Е. О., Жданова Г. В. Влияние синглетного кислорода на функциональное состояние больных с хроническими обструктивными бронхитами пылевой этиологии // Международная научно-практическая конференция "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия". — Крым, 1999. — С.95.
10. Даниляк И. Г., Коган А. Х., Болевич С. Н. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, ПОЛ и антиперекисная защита у больных бронхальной астмой // Тер. Архив. — 1992. — № 3. — С. 54–57.
11. Заворотная Р. М. Синглетный кислород при лечении ряда патологических процессов: физико-химические аспекты // Украинский ревматологический журнал. — 2002. — №1. — С. 35–37.
12. Зарецкая О. И., Профатилова Л. И. Применение синглетно-кислородной терапии в комплексе лечения больных в раннем послеоперационном периоде // Междунар. практ. конф. — Крым, 1992. — С. 246.
13. Захарян А. К., Амануни В. Г. О взаимосвязях изменения содержания простагландинов, катехоламинов и перекисного окисления липидов у больных бронхальной астмой // Вопросы мед. химии. — 1991. — Т. 37, №3. — С. 45–47.
14. Клемент Р. Ф. Физиология бронхо-легочной системы / Болезни органов дыхания Под ред. Н. Р. Палева. — Москва, 2000. — С. 47–71.
15. Кольман Я., Рем К. Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. — Москва: Мир, 2000. — 469 с.
16. Кучеренко Н. Е., Васильев А. Н. Липиды. — Київ: Вища школа, 1985. — 247 с.
17. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3-х т. Т. 2. — Москва: Мир, 1985. — 368 с.
18. Мандрыка А. Я., Гавриленко В. И. Использование синглетно-кислородной терапии в комплексном лечении больных с сахарным диабетом // Методические рекомендации. — Киев, 1999. — С. 27.
19. Нейко Е. М., Думка Р. М. Синглетно-кислородная терапия в комплексном лечении бронхальной астмы // Материалы науч.-практ. конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия. — Ялта, 1999. — С. 97.
20. Орел В. Э. Синглетно-кислородная терапия // Клиническая хирургия. — 1999. — Т. 1, № 7. — С. 48.
21. Орел В. Э., Дзятковская Н. Н. Влияние синглетно-кислородной терапии на экспериментальный опухолевый процесс // Доклады НАН Украины — 1999. — №11. — С 27–29.
22. Осипов А. Н., Азизова О. А., Владимиров Ю. В. Активные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. Химии. — 1995. — Т. 31. — С. 180 — 208.
23. Подколзин А. А., Мезреладзе А. Г., Донцов В. И. Система антиоксидантной защиты организма и старение // Вестник научно-исследовательского центра Московского медико-стоматологического университета МЗ РФ. — 2000. — №3. — С. 1–21.
24. Самосюк И. З., Чухраев Н. В., Писанко О. И. Синглетно-кислородная терапия. Аппарат МИТ-С // Материалы Международной научно-технической конференции "МЕДЭЛЕКТРОНИКА-2003". — Минск, 2003. — С. 291–293.
25. Самосюк И. З., Чухраев Н. В., Писанко О. И. Синглетно-кислородная терапия — современный профилактический и лечебный метод // Сборник трудов Международного Конгресса "ЕДИНЫЙ МИР — ЗДОРОВЫЙ ЧЕЛОВЕК". — Крым. — С. 270–275.
26. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии: В 3-х томах. Пер. с англ. — Москва: Мир, 1981. — 726 с.
27. Anderson R. Ascorbic acid and immune Functions: Mechanism of immunostimulation. In "Vitamin C Ascorbic Acid," ed. J. N. Counsell and D. H. Hornig. — 1981. — P. 249.
28. Anderson R., Lukey P. T., Theron A. J., Dippenaar U. Ascorbate and cysteine-mediated selective neutralization of extracellular oxidants during N-formyl peptide activation of human phagocytes // Agents and Actions. — 1987. — № 20 (1/2). — P. 77.
29. Beisel W. R. Single nutrients and immunity // Amer. J. Clin. Nutr. — 1982. — 35. — P.417.
30. Bendich A., D'Apollito P., Gabriel E., Machlin I. J. Modulation of the immune system function of guinea pigs by dietary vitamin E and C following exposure to oxygen // Fed. Proc. — 1983. — 42. — P. 923.
31. Bendich A., Machlin I. J., Scandarra O., Rurton G. W., and Wayner D. D. M. The antioxidant role of vitamin C. Adv. in Free Radical Biology & Medicine. — 1986. — №2. — P. 419.
32. Burton G. W., Ingold K. U. Beta-carotene: an unusual type of antioxidant // Science. — 1984. — 224. — P. 569–573.
33. Burton G. W., Wronska U., Stone L., Foster D. O., Ingold K. U. Biokinetics of dietary RRR-tocopherol in the male guinea pig at three dietary levels of vitamin C and two levels of vitamin E. Evidence that vitamin C does not "spare" vitamin E in vivo // Lipids. — 1990. — №25. — P. 199–210.
34. De Whalley C. V., Rankin S. M., Houlst J. R. S. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages // Biochem Pharmacol. — 1990. — 39. — P. 1743–1750.
35. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL // Free Radic. Biol. Med. — 1992. — №.13. — P. 341–390.
36. Evans R. M., Currie L., Campbell A. The distribution of ascorbic acid between various cellular components of blood, in normal individuals, and its relation to the plasma concentration // Brit. J. Nutr. — 1982. — V. 47. — P. 473.
37. Frei B., Stocker R., Ames B. N. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1988. — V. 85. — P. 9748–9752.
38. Frei B., Gaziano J. M. Content of antioxidants, preformed lipid hydroperoxides and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion-dependent and independent oxidation // J. Lipid Res. — 1993. — V. 34. — P. 2135–2145.
39. Frei B. Natural antioxidants in human health and disease. Orlando, FL: Academic Press. — 1993.
40. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy // Lancet. — 1984. — P. 1396–1398.
41. Hemila H., Roberts P., Wikstrom M. Activated polymer-phospholipid leucocytes consume vitamin C // Febs. Lett. — 1985. — P. 178 — 225.
42. Krinsky N. L. Membrane antioxidants // Ann. NY. Acad. Sci. — 1988. — V.551. — P. 17–33.
43. Liebler D. C. Antioxidant reactions of carotenoids // Ann. NY. Acad. Sci. — 1993. — V. 691. — P. 20–31.
44. Lynch S. M., Morrow J. D., Roberts L. J. II, Frei B. Formation of non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) in plasma and low density lipoprotein exposed to oxidative stress in vitro // J. Clin. Invest. — 1994. — 93. — P. 998–1004.
45. Oberritter H., Glatthaar B., Moser U., Schmidt K. H. Effect of functional stimulation on ascorbate content in phagocytes under physiological and pathological conditions // Int. Archs. Allergy Appl. Immun. — 1986. — V.81. — P. 46.
46. Retsky K. L., Freeman M. W., Frei B. Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low density lipoprotein against atherogenic modification // J. Biol. Chem. — 1993. — V. 268. — P. 1304 — 1309.
47. Shiloh P. G. Glycolytic, hexose monophosphate shunt and bactericidal activities of leukocytes in ascorbic acid-deficient guinea pigs // J. Nutr. — 1977. — V. 107. — P. 1507.
48. Stocker R., Frei B. Endogenous antioxidant defenses in human blood plasma. / Sies H. ed. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. // London: Academic Press. — 1991. — P. 213–243.
49. Stocker R., Glazer A. N., Ames B. N. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — V. 84. — P. 5918–5922.