ISSN 1561-6274. Нефрология. 2000. Том 4. № 1.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.611-002-036.12-085:616.15

А.И.Куликова, Ф.А.Тугушева, О.В.Митрофанова, И.М.Зубина, В.В.Козлов

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ФОСФОЛИПИДЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

A.I.Kulikova, F.A.Tugusheva, O.V.Mitrofanova, I.M.Zubina, V.V.Kozlov

THE EFFECT OF ANTIOXIDANT THERAPY ON LIPID PEROXIDATION AND PHOSPHOLIPIDS OF BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Научно-исследовательский институт нефрологии и лаборатория урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

На 19 больных с хроническим гломерулонефритом исследовано влияние сочетанного парентерального введения в течение месяца витамина Е и тиосульфата натрия на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ), а также фосфолипидный спектр плазмы и эритроцитов. Антиоксиданты вводили дополнительно к симптоматической терапии, причем патогенетическую терапию не применяли. Показано, что антиоксидантная терапия дает благоприятный эффект на показатели ПОЛ, что проявляется в снижении уровней диеновых конъюгатов плазмы и малонового диальдегида эритроцитов. Отмечена также тенденция к уменьшению лизофосфатидилхолина и нормализации фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина эритроцитов. Наиболее выраженный эффект отмечен у больных с клиническими проявлениями нефротического синдрома. У больных в стадии ХПН IБ—IIА такой эффект не выявлен. Позитивный эффект на параметры плазмы крови связан, по-видимому, с увеличением уровня токоферола и степенью насыщенности им липидов плазмы. Вместе с тем положительной динамики резко сниженного тиолового звена АОЗ при введении антиоксидантов не отмечается.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система крови, витамин Е, тиосульфат натрия.

ABSTRACT

The effect of parenteral administration of vitamin E and sodium thiosulfate on the lipoperoxidation-antioxidant system parameters and on the phospholipid spectrum of plasma and erythrocytes was investigated in 19 patients with chronic glomerulonephritis. Antioxidants were added to symptomatic therapy. Pathogenic therapy was not used. It was found that the parameters of lipid peroxidation (diene conjugates in plasma and malone dialdehyde in erythrocytes) decreased in patients with the nephrotic syndrome, but did not change in patients with chronic renal failure. The level of lysophosphatidylchlorine tended to decline, while the contents of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine tended to normalize in the course of the antioxidant treatment. The data obtained suggest that the positive effect of antioxidants in plasma appears to be associated both with the elevated vitamin E level and with the degree of saturation of lipids with tocopherol. At the same time we failed to find positive results in dynamics of the free reduced thiol group in treatment with antioxidants.

Key words: chronic glomerulonephritis, lipid peroxidation, antioxidant system of blood, sodium thiosulfate, vitamin E.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что одним из неспецифических патогенетических механизмов развития целого ряда заболеваний является стимуляция реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождающаяся истощением факторов антиоксидантной защиты (АОЗ). Система ПОЛ имеет важное значение при злокачественном росте и атеросклерозе, стрессе и радиационном поражении, воспалительном процессе и физической нагрузке. Одним из важнейших проявлений стимуляции ПОЛ является тотальное поражение клеточных мембран, состоящее в том, что основной субстрат ПОЛ — ненасыщенные

жирные кислоты — претерпевают гидроперекисную модификацию с образованием гидрофильных перекисных кластеров. Это приводит к изменению физико-химических свойств мембран, возникновению новых каналов проводимости, ускоренному транспорту ионов кальция, что стимулирует фосфолипазы и образование лизоформ фосфолипидов. В итоге возникает дезинтеграция мембранных структур, завершающаяся их деструкцией. Наше длительное исследование состояния системы ПОЛ—АОЗ у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) показало, что стимуляция ПОЛ и дефицит антиоксидантных факторов имеют место и при этом заболевании, как на доазотемической стадии, так и у больных с ХПН [13, 15, 16]. Параллельно с этим обнаружены также резко выраженные сдвиги со стороны фосфолипидного спектра плазмы крови и эритроцитов с нарастанием количества лизоформ [7, 12]. Аналогичные сдвиги обнаружены и другими авторами [1, 2, 6, 9, 10].

Полученные результаты однозначно свидетельствуют о необходимости использования в схеме лечения больных с ХГН антиоксидантных (АО) и мембраностабилизирующих препаратов. Попытки лечения с помощью антиоксидантов проводились нами и ранее [8]. Был выявлен положительный, но кратковременный эффект. Задачей настоящей работы явилось изучение влияния несколько другой схемы назначения антиоксидантов больным с ХГН на параметры системы ПОЛ—АОЗ и состояние фосфолипидов с последующим анализом механизма действия АО-средств.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Антиоксидантную терапию проводили у 19 больных с ХГН, не получающих патогенетической терапии (стероидных препаратов и цитостатиков) в связи с наличием у них противопоказаний или непереносимости, а также отсутствия к ним чувствительности. Курс АО-терапии заключался в назначении этим больным в течение месяца 30% раствора тиосульфата натрия (внутривенно) по 25—40 мл (в зависимости от массы тела) ежедневно первые 2 недели и через день — в последующие 2 недели. Начиная с 3-й недели, подключали 10% масляный раствор витамина Е по 1,0 мл ежедневно, внутримышечно. Кроме того, одновременно с тиосульфатом натрия вводили 1% раствор дибазола по 1,0 мл дважды в день (внутримышечно).

Больные (14 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составил 40±10,3 года, имели ХГН, верифицированный с помощью биопсии в 15 случаях. Диагноз мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) установлен у 10 пациентов; мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) — у 3, и склерозирующая форма ХГН отмечена в двух случаях. У 9 из 19 пациентов наблюдался часто рецидивирующий тип течения (III тип по классификации С.И.Рябова, В.В.Ставской [14]), еще у 4 больных отмечено обострение (без указания на тип течения) и лишь у 5 — отмечена ремиссия. Средняя длительность заболевания составила 7±4,8 года и колебалась от 1 года до 20 лет. У большинства больных за исключением двоих отмечена вторичная гипертензия. По клинической форме заболевания у 5 пациентов зарегистрирован нефротический синдром (НС) с высокой протеинурией, гиперхолестеринемией и отеками, у 7 — мочевой синдром с гипертензией, но с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови, и 7 больных имели ХПН в стадии IБ –IIА (по классификации С.И.Рябова) [11].

Показатели системы ПОЛ—АОЗ исследовали раздельно в плазме крови и отмытых физиологическим раствором эритроцитах. О состоянии ПОЛ судили по накоплению в плазме крови диеновых коньюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), в эритроцитах — по уровню МДА, а антиоксидантную систему оценивали по содержанию α-токоферола (Тф), общих и небелковых сульфгидрильных групп (T-SHгр. и NP-SHгр., соответственно). Использовались стандартные методики с небольшими модификациями [15]. В качестве интегрального показателя состояния системы ПОЛ—АОЗ рассчитывали антиоксидантный коэффициент (АОК) по формуле, используемой нами ранее [8].

У 8 из обследованных проведено детальное изучение фосфолипидного спектра в плазме крови и эритроцитах, проводимое с помощью тонкослойной хроматографии [5].

Полученные материалы были подвергнуты методам стандартной описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2. Как следует из табл. 1, больные с ХГН, в отличие от донорской группы, характеризуются повышенным содержанием в плазме ДК, приблизительно в 1,5 раза, и уровнем липидов, примерно на 30%, а также снижением ТФ (на 26,2 %) и T-SHгр. (почти вдвое). Таким образом, эти исследования, как и многочисленные прежние [13, 15, 16], свидетельствуют о стимуляции системы ПОЛ и угнетении АОЗ в плазме крови больных с ХГН, что, естественно, отражается и на величине АОК, уровень которого ниже средненормального на 47,1%. Аналогичные результаты получены и в эритроцитах: о стимуляции ПОЛ свидетельствуют более чем двукратное повышение содержания

Таблица 1

Влияние антиоксидантов на показатели ПОЛ и АОЗ крови больных с ХГН ($\bar{X}$ ± m)

Группа обследованных	Плазма						
	ДК, ΔЕ/ мл	МДА, нмоль/мл	ТФ, мкмоль/мл	T-SHгр., мкмоль/мл	ОБ, г/л	ОЛ, г/л	АОК
Доноры (1-я)	1,91±0,07 (n=119)	3,36±0,15 (n=97)	0,259±0,008 (n=82)	0,772±0,023 (n=66)	65,7±1,37 (n=111)	4,54±0,13 (n=117)	1,07±0,05 (n=59)
Больные с ХГН до лечения (2-я)	3,06±0,46 (n=19)	3,46±0,24 (n=19)	0,220±0,010 (n=19)	0,411±0,038 (n=19)	62,15±3,00 (n=18)	5,95±0,42 (n=19)	0,57±0,07 (n=19)
Через 2 нед от начала терапии (3-я)	2,91±0,25 (n=19)	3,51±0,32 (n=19)	0,224±0,020 (n=19)	0,454±0,043 (n=19)	62,73±3,52 (n=18)	5,78±0,85 (n=19)	0,63±0,01 (n=19)
Через 1 мес от начала терапии (4-я)	2,30±0,32 (n=19)	2,95±0,33 (n=19)	0,242±0,011 (n=19)	0,437±0,039 (n=19)	62,97±3,54 (n=17)	5,01±0,49 (n=19)	0,97±0,15 (n=19)
p	1—2 <0,05 1—3 <0,002	НД	1—2 <0,001 2—4 <0,05	1—2 <0,001 1—3 <0,001 1—4 <0,001	НД	1—2 <0,01	1—2 <0,001
Группа обследованных	Эритроциты						
	МДА, нмоль/мг ОЛ	ТФ, мкмоль/мг ОЛ	T-SHгр., мкмоль/мл	NP-SHгр., мкмоль/мл	ОБ, г/л	ОЛ, г/л	АОК
Доноры (1-я)	22,9±1,24 (n=68)	2,15±0,12 (n=77)	2,24±0,09 (n=67)	0,156±0,005 (n=60)	36,2±1,0 (n=101)	0,516±0,02 (n=89)	3,54±0,24 (n=53)
Больные с ХГН до лечения (2-я)	48,7±5,3 (n=19)	2,39±0,22 (n=19)	2,22±0,16 (n=19)	0,150±0,012 (n=19)	33,9±1,7 (n=18)	0,390±0,03 (n=19)	1,79±0,17 (n=19)
Через 2 нед от начала терапии (3-я)	34,3±2,4 (n=19)	1,76±0,09 (n=19)	2,50±0,25 (n=19)	0,147±0,008 (n=16)	36,0±2,15 (n=18)	0,520±0,04 (n=19)	2,26±0,23 (n=16)
Через 1 мес от начала терапии (4-я)	37,5±2,6 (n=19)	1,71±0,09 (n=19)	2,67±0,15 (n=19)	0,162±0,012 (n=19)	36,3±1,3 (n=17)	0,501±0,03 (n=19)	1,96±0,12 (n=19)
p	1—2 <0,001 2—3 <0,05	1—3 <0,02 1—4 <0,02 2—4 <0,02 2—3 <0,02	1—4 <0,05 2—4 <0,05	НД	НД	1—2 <0,001 2—4 <0,02	1—2 <0,001 1—4 <0,001

Примечание. НД — различия недостоверны.

МДА и снижение величины АОК на 44%. Вместе с тем, в эритроцитах выявлено снижение общего уровня липидов на 25% без существенных сдвигов со стороны уровня ТФ, белковых и общих T-SHгр. и содержания белка.

Результаты использования схемы АО-терапии свидетельствуют о благоприятной тенденции в отношении про- и антиоксидантных свойств плазмы крови, хотя в силу небольшого контингента обследованных лиц и значительного разброса данных большинство не подтверждено статистически. Благоприятные тенденции заключаются в снижении содержания исходных ДК и липидов плазмы, повышении уровня ТФ ($p<0,05$) и увеличении среднего значения АОК. В эритроцитах отмечена тенденция к снижению уровня МДА, достоверное повышение общих T-SHгр. ($p<0,05$), а также статистически значимое увеличение содержания общих липидов ($p<0,02$). Вместе с тем, отмечается прогрессивное падение ТФ эритроци-

Таблица 2

Влияние антиоксидантов на содержание фракций фосфолипидов крови больных с ХГН ($\bar{X}$ ± m)

Фосфолипиды крови (x10^{-2} г/л)	Плазма				Эритроциты			
	Доноры (n=28)	Больные с ХГН		p	Доноры (n=28)	Больные с ХГН		p
		до начала терапии (n=8)	через 2 нед (n=8)			до начала терапии (n=8)	через 2 нед (n=8)	
ОФЛ	208,3±3,5	273,8±21,4	268,0±45,6	1—2<0,05	255,1±2,0	221,9±9,7	254,1±12,1	1—2<0,001
ФХ	145,2±2,7	177,8±15,0	188,6±15,0	1—3<0,05	77,4±О,9	70,9±2,3	85,9±8,2	1—2<0,05
СФМ	39,1±0,9	58,5±6,9	55,6±8,9	1—2<0,05	65,3±1,9	64,0±3,9	66,3±4,1	НД
ФЭА	12,5±1,0	16,2±4,1	18,1±2,4	1—3<0,05	80,6±2,1	65,4±3,1	75,7±5,7	1—2<0,01
ЛФХ	11,2±0,8	22,2±3,1	12,3±2,4	1—2<0,05	3,8±0,3	6,9±1,1	5,6±0,8	1—2<0,02
ФС				2—3<0,05	27,1±1,0	14,5±2,3	17,3±2,7	1—2<0,002 1—3<0,02

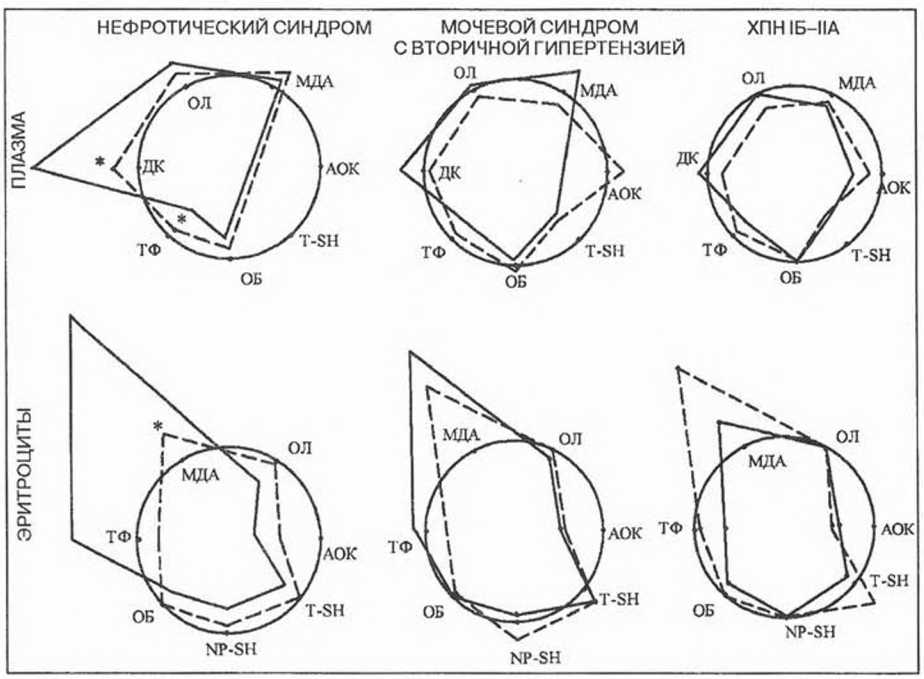
тов и низкий АОК. Несмотря на то, что только 8 больных обследованы на содержание ФЛ, и то только в течение 2-недельного срока от начала АО-терапии, мы позволили себе привести эти результаты, чтобы выявить общие тенденции влияния АО-терапии на ФЛ-спектр плазмы крови и эритроцитов (см. табл. 2). Как было отмечено ранее [7, 12], в плазме крови больных с ХГН наблюдается повышение уровня общих фосфолипидов (ОФЛ), причем в первую очередь значительное увеличение содержания сфингомиелина (СФМ) как наиболее трудноомыляемой фракции, т. е наиболее устойчивой к действию фосфолипазы A_2 (на 33,2%), и уровень лизофосфатидилхолина (ЛФХ) как результат активации фосфолипазы A_2 (вдвое). За 2 нед АО-терапии большинство показателей не претерпели существенных изменений, но содержание ЛФХ значительно и достоверно снизилось.

Как видно из этой таблицы, в процессе АО-терапии у больных с ХГН в эритроцитах отмечена тенденция к повышению ранее достоверно сниженного уровня ОФЛ ($p<0,001$), фосфатидилхолина(ФХ) ($p<0,05$), фосфатидилэтаноламина (ФЭА) ($p<0,01$), фосфатидилсерина (ФС) ($p<0,02$) и к снижению ЛФХ.

Таким образом, приведенные результаты в целом указывают на благоприятный эффект АО-терапии в процессе лечения ХГН в отношении и системы ПОЛ—АОЗ и нормализации уровня как общих ФЛ, так и отдельных их фракций. Особенно следует обратить внимание на снижение уровня ЛФХ в плазме и такую же тенденцию в эритроцитах. Это указывает на то, что АО-терапия косвенно нормализует повышенную активность фосфолипазы A_2. Полученные нами результаты вполне согласуются с данными других авторов [3, 4].

Для того, чтобы выяснить, каким именно больным более всего показана АО-терапия, мы разделили всех на 3 группы в зависимости от основных клинических проявлений заболевания. Первую составили пациенты с НС на доазотемическом этапе заболевания (5 человек), вторую — больные с мочевым синдромом и вторичной гипертензией, также с доазотемической стадией ХГН (7 пациентов) и третью — больные с ХПН IБ — IIБ (5 больных). Эти результаты представлены на диаграммах (рисунок). На этих диаграммах нормальные показатели отложены по окружности, а усредненные параметры больных — в тех же точках, но в зависимости от значения они либо выступают за пределы окружности, либо находятся внутри круга. Сплошной линией соединены показатели до лечения антиоксидантами, штриховой — после лечения. Как видно из диаграмм, в плазме крови больных всех групп снижены антиоксидантные показатели — ТФ и особенно T-SHгр., а также АОК, причем наиболее истощены факторы АОЗ при НС. Лечение антиоксидантами указывает на тенденцию к увеличению АОК, нормализации уровня ТФ и практически не отражается на содержании общих сульфгидрильных групп. У больных с НС, в отличие от пациентов других групп, резко повышен уровень ДК и общих липидов, причем именно у них АО-терапия наиболее эффективна.

Сходные результаты отмечены и в эритроцитах. Так, в эритроцитах больных с НС зарегистрированы очень высокие значения МДА (достоверно более высокие, чем у пациентов с ХПН, $p< 0,05$). Но в отличие от плазмы крови, в эритроцитах больных с НС отмечается также и высокий уровень ТФ, тогда как при ХПН его величина, напротив, снижена ($p<0,05$). Антиоксидантная терапия оказывает нормализующий эффект на параметры эритроцитов у больных с НС: достоверно снижается уровень ДК и ТФ ($p<0,03$ и



Сдвиги в системе ПОЛ–АОЗ плазмы крови и эритроцитов у больных с различными клиническими проявлениями ХГН под влиянием антиоксидантной терапии.

Объяснение в тексте. Звездочки – статистически достоверные различия ($p<0,05$).

$p<0,05$, соответственно), а также повышается АОК ($p=0,001$). Отмечается тенденция к нарастанию содержания общих липидов, T-SHгр. и общего белка. В других группах, как следует из рисунка, такого выраженного эффекта не отмечается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследования, положительный эффект АО-терапии отмечен у больных с НС. Он заключается в снижении продуктов ПОЛ (в плазме крови — ДК, в эритроцитах — МДА), и как следствие — в повышении АОК; в тенденции к снижению лизофосфатидилхолина и нормализации некоторых фракций ФЛ (ФЭА и ФС эритроцитов). Что же касается АО-потенциала, то обращает на себя внимание тенденция к нормализации уровня ТФ плазмы, тогда как содержание сульфгидрильных групп по-прежнему остается на очень низком уровне. В эритроцитах значения как общих, так и небелковых NP-SHгр. гораздо ближе к норме, и в процессе лечения они меняются мало.

Таким образом, основной благоприятный эффект АО-терапии проявляется главным образом в снижении уровня продуктов ПОЛ и нарастании витамина Е. Как известно, ДК являются продуктом гидроперекисной модификации ненасыщенных жирных кислот в составе липидов. Поэтому повышение в плазме уровня липидов должно сопровождаться нарастанием ДК. Это подтверждается наличием прямой корреляционной связи между ними ($r=+0,57$, $p<0,001$).

Известно, что ТФ является структурным антиоксидантом, который препятствует превращению кислорода в его активное состояние. Поэтому от исходного уровня токоферола зависит сам процесс свободно-радикального окисления. Снижение содержания витамина Е в плазме крови у больных с ХГН ($p<0,001$) и возрастание в результате экзогенного введения ($p<0,05$) является одним из ведущих механизмов стабилизации ПОЛ в процессе антиоксидантной терапии. В этой связи важна, по всей вероятности, насыщенность липидов токоферолом. При расчете этой величины, выражающей содержание ТФ на единицу липидов, видно, что у больных с ХГН она действительно снижена и составляет среднюю величину 0,045±0,004 мкмоль/мг ОЛ против 0,061±0,003 мкмоль/мг ОЛ в контрольной группе ($p<0,01$). Причем у больных с НС эта величина наиболее низка (0,033±0,004 мкмоль/мг ОЛ). В процессе лечения наблюдается тенденция к нормализации этого показателя, статистически подтвержденная у тех же пациентов с НС ($p<0,05$). В этой группе больных после лечения она повышается до величины 0,048, т. е на 45%. Таким образом, представленные данные указывают на то, что высокий уровень ДК как продукта ПОЛ определяется не столько уровнем липидов, сколько степенью насыщенности липидов токоферолом, тормозящим саму инициацию ПОЛ.

Обращает внимание, что в отличие от плазмы крови, стимуляция ПОЛ в эритроцитах происходит на фоне высокого уровня ТФ и снижения общих липидов, в первую очередь фосфолипидов, которые, как известно, составляют не менее 60% от всех липидов эритроцитов. Антиоксидантная терапия благоприятно действует на показатели ПОЛ у больных с НС и практически не влияет на эритроциты у больных с ХПН и с мочевым синдромом. Можно предполагать, что снижение ТФ эритроцитов в процессе лечения больных с НС происходит за счет распределения его в увеличенном количестве липидов, а снижение МДА обусловлено уменьшением свободных жирных кислот в результате угнетения фосфолипазной активности, но эти предположения нуждаются в дополнительном подтверждении. Во всяком случае, очевидно, что на мембранном уровне механизм антиоксидантного действия сочетанного введения витамина Е и тиосульфата натрия отличается от такового в плазме крови.

Анализ влияния антиоксидантной терапии на тиоловое звено АОЗ демонстрирует отсутствие каких-либо позитивных сдвигов, особенно в плазме крови. Это связано, по-видимому, в первую очередь с отсутствием существенных сдвигов в содержании и свойствах альбумина плазмы, в составе которого и находится большая часть свободных T-SHгр.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Небольшой опыт использования сочетанного введения α-токоферола и тиосульфата натрия в течение месяца у 19 больных с ХГН показал благоприятный эффект влияния антиоксидантов на уровень продуктов ПОЛ (диеновых коньюгатов в плазме и МДА в эритроцитах), особенно у больных с клиническими проявлениями НС. Вместе с тем, антиоксидантная терапия оказалась неэффективной в отношении тиолового звена антиоксидантной защиты и малоэффективной в азотемической стадии ХГН (ХПН IБ—IIА). Обнаружена позитивная тенденция эффекта антиоксидантов в отношении фосфолипидного спектра плазмы крови и эритроцитов, в частности, снижения лизоформ фосфолипидов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гринштейн Ю.И, Лундина Т.А., Кнубовец А.М. и др. Свободно-радикальное окисление и канальцевые дисфунк-

ции у больных с ХПН // Тер. арх.— 1991. —Т.63, № 6. — С. 62—65.

2. Жмуров В.А. Мембрано- и иммунологические аспекты гломерулонефрита // Нефрологический семинар, 3-й: Сборник трудов. —СПб., 1995. —С. 178—181.

3. Жмуров В.А., Кожевников Ю.Н. Антиоксидантная терапия диффузного гломерулонефрита у детей // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 26—28.

4. Жмуров В.А., Крылов В.И, Петрушина А.Д. Влияние антиоксидантов и мисклерона на процессы дестабилизации клеточных мембран при нефритах у детей // Вопр. мед. химии. — 1987. —№ 1. —С.40—43.

5. Кейтс М. Техника липидологии: Пер. с англ. —М.: Мир, 1975.— С. 309—311.

6. Крылов В.И., Жмуров В.А., Кожевников Ю.Н. Особенности структуры мембран эритроцитов, процессов пероксидации и антиоксидантная функция организма ребенка при диффузном гломерулонефрите // Вопр. охр. мат. —1979. —№ 10. —С. 28—32.

7. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В., Барановская С. В. Изменение фракционного состава фосфолипидов эритроцитов и плазмы крови у больных с хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1998. —Т. 2, № 1. —С. 37—41.

8. Куликова А.И., Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Система перекисного окисления липидов // Лечение хронической почечной недостаточности/ С.И. Рябов.— СПб.: Фолиант, 1997. —С. 387—408.

9. Ржевская О.Н., Коровина Н.А. Клинико-диагностическое и патологическое значение процессов перекисного окисления липидов при интерстициальном нефрите у детей // Урол. нефрол. —1984. —№ 6. —С. 56—61.

10. Рудько И.А.,Балашова Т.С., Кубатиев А.А., Ермоленко В.М. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем эритроцита у больных с ХПН // Тер. арх. —1995. — Т. 67, № 8. —С. 7—9.

11. Рябов С. И. Современные представления о хронической почечной недостаточности // Лечение хронической почечной недостаточности/С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997. —С. 11—25.

12. Рябов С. И., Куликова А.И., Митрофанова О.В. Фосфолипиды крови больных с различными клиническими проявлениями хронического гломерулонефрита // Тер. арх. —1995.—Т. 67, № 2. —С. 51—54.

13. Рябов С. И., Куликова А.И., Тугушева Ф.А. и др. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты у больных хроническим гломерулонефритом с нормальной азотовыделительной функцией почек // Тер. арх.—1995.— Т. 67, № 12. —С. 33—37.

14. Рябов С. И., Ставская В.В. Оценка течения хронического гломерулонефрита // Клин.мед.—1996.— Т. 74, № 1. —С. 17—22.

15. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Нефротический синдром/С.И. Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992. —С. 100—115.

16. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Особенности перекисного окисления липидов крови больных хроническим гломерулонефритом в стадии нарушения функции почек // Вопр. мед. химии.—1993.— Т. 39, № 3. — С. 18—21.

Поступила в редакцию 21.01.2000 г.