© Г.Х.Мирсаева, 1999
УДК 616.15-02.79:616.61-008-085

Г.Х.Мирсаева

КОЭНЗИМ Q_{10} В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

G.Kh.Mirsaeva

COENZYME Q_{10} IN COMBINED THERAPY OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедра внутренних болезней № 3 Башкирского государственного медицинского университета, г.Уфа, Башкортостан, Россия

РЕФЕРАТ

Целью работы явилось изучение влияния сочетанного применения коэнзима Q_{10} с витамином Е и β-каротином на перекисное окисление липидов, внутрисосудистое свертывание крови и клиническое течение геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС).

Результаты исследования показали, что коэнзим Q_{10} в комплексной терапии больных с ГЛПС существенно снижает активность перекисного окисления липидов: в процессе лечения происходило уменьшение концентрации продуктов пероксидации на всех стадиях перекисного каскада. При изучении антиоксидантной защиты отмечались рост антиокислительной активности крови и повышение каталазы крови.

В то же время коэнзим Q_{10} корригировал нарушенный гемостаз: нормализовал его сосудисто-тромбоцитарное звено, активировал фибринолиз и снижал активность внутрисосудистого свертывания крови.

Положительное действие препарата на клиническое течение заболевания проявлялось быстрой регрессией интоксикационного синдрома и восстановлением азотовыделительной функции почек, а также предупреждением развития таких осложнений, как кровотечения, тромбогеморрагический синдром. На фоне комплексной терапии с включением коэнзима Q_{10} с витамином Е и β-каротином реже встречался и легче протекал инфекционно-токсический шок.

Таким образом, антиоксидантные, гипокоагуляционные, фибринолитические механизмы действия коэнзима Q_{10} оправдывают его применение в комплексном лечении больных с ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, перекисное окисление липидов, внутрисосудистое свертывание крови, коэнзим Q_{10}.

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate the effect of a combination of coenzyme Q_{10} with vitamin E and β-carotene on lipid peroxidation, intravascular blood coagulation and the clinical course of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

It was shown that coenzyme Q_{10} in the combined therapy of patients with HFRS considerably reduced the activity of lipid peroxidation. During the course of treatment the decreased concentration of peroxide oxidation products was marked at all stages of the peroxidation process. The enhanced antioxidant blood activity and the increase of blood catalase were observed when the anti-oxidant protection was studied.

At the same time it was noted that coenzyme Q_{10} corrected disturbed hemostasis: it normalized its vascular-thrombocytic chain, enhanced fibrinolysis and reduced intravascular blood coagulation.

The positive effect of the agent on the clinical course of the disease was manifested as rapid regression of the intoxication syndrome and restoration of nitrogen producing renal function as well as by the prevention of such complications as bleeding and thrombohemorrhagic syndrome. The toxico-infective shock occured less frequently and its course was milder when a combination of coenzyme Q_{10} with vitamin E and β-carotene was used.

Thus, antioxidant, hypocoagulative and fibrinolytic mechanisms of the coenzyme Q_{10} action prove its value in the combined therapy of patients with HFRS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, lipid peroxidation, intravascular blood coagulation, coenzyme Q_{10}.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) обусловлена широким распространением этого заболевания в Республике Башкортостан, преимущественным поражением людей наиболее трудоспособного возраста, ростом тяжелых форм заболевания с развитием жизнеопасных осложнений, сохраняющейся летальностью.

Однако до сих пор не разработаны методы этиотропной терапии, практически нет специфической профилактики. Все это требует поиска новых средств и методов патогенетически обоснованной терапии ГЛПС.

Нами установлено, что в патогенезе ГЛПС существенное место занимают нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, приводящие к развитию различных осложнений, в частности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, кровотечений, острой почечной недостаточности, вызывающей необходимость гемодиализа [20, 23]. Дальнейшие наши исследования показали усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с резким падением активности системы антиоксидантной (АОЗ) защиты [21, 22, 34].

Анализ этих результатов и литературных данных [16] позволяет считать, что интенсификация процессов ПОЛ имеет важное значение в генезе ряда нарушений, развивающихся у больных с ГЛПС.

В ряде работ экспериментального и клинического характера установлена взаимозависимость между усилением процессов ПОЛ и развитием проявлений ДВС-синдрома [4, 13, 19, 23, 26].

Отсюда следует, что лечебные мероприятия, направленные на снижение интенсивности ПОЛ у больных с ГЛПС, в определенной мере могут способствовать уменьшению внутрисосудистого свертывания крови у них.

Многие зарубежные исследователи в качестве антиоксидантной терапии в кардиологической и токсикологической практики использовали коэнзим Q_{10} [6, 30, 35, 36]. В эксперименте было показано, что коэнзим Q_{10} оказывает положительное влияние на подопытных животных при Е-авитаминозе [1], инфекциях [29]. При этом особенно эффективно комплексное применение коэнзима Q_{10} с другими антиоксидантами.

В доступной литературе мы не встретили сведений о применении коэнзима Q_{10} для лечения вирусных заболеваний, геморрагических диатезов, в том числе геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Целью работы явилось изучение влияния сочетанного применения коэнзима Q_{10} с витамином Е и β-каротином на перекисное окисление липидов, внутрисосудистое свертывание крови и клиническое течение ГЛПС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 100 больных с ГЛПС в возрасте от 16 до 49 лет, которые были распределены на 2 группы по 50 пациентов в каждой (20 — с тяжелой и 30 — со среднетяжелой формой заболевания). В группе сравнения (1-я группа) проводили общепринятую лекарственную терапию (дезинтоксикационная, гипосенсибилизирующая, симптоматическая), 2-я опытная группа дополнительно получала коэнзим Q_{10} с витамином Е и β-каротином. Препарат назначали в 1-й же день поступления (в лихорадочном или в 1-2-й день олигоанурического периода) по 1 капсуле 3 раза в день в течение 20 дней при среднетяжелой и 25 дней — при тяжелой формах заболевания. Каждая капсула содержала Q_{10} — 10 мг, витамин Е — 8 мг, провитамин А (β-каротин) — 1 мг, витамин B_2 — 1 мг.

Диагноз у всех обследуемых верифицировался серологически методом флюоресцирующих антител. Диагноз считался достоверным при 4-кратном и более возрастании титра антител во втором образце сыворотки.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц того же возраста и пола.

Эффективность применения препарата коэнзима Q_{10} оценивали по влиянию на клиническое течение ГЛПС, а также состояние внутрисосудистого свертывания крови, перекисного окисления липидов и антиокислительной системы.

Показатели ПОЛ и АОЗ изучали в плазме крови путем определения в гептан-изопропанольном экстракте концентрации гидроперекисей, диеновых коньюгатов, кетодиенов по методу И.А.Волчегорского и соавт. [9], содержания ТБК-реагирующих веществ (МДА) по методу И.Д.Стальной, Т.Г.Гаришвили [28], активность каталазы по М.А.Королюк, Л.И.Ивановой [17], общей антиокислительной активности (АОА) по Е.Б.Спектор, А.А.Ананенко [27].

Для оценки состояния системы гемостаза определяли количество тромбоцитов аппаратом «Cobas micros», спонтанную агрегацию тромбоцитов (СПАТР) по методу В.Х.Лапотникова, Л.М.Хараш [18], активность 4-го фактора пластинок (Р4) по методу Л.А.Матвиенко и М.А.Котовщиковой [15], фактор Виллебранда (ФВ) по методу С.И.Моисеева [24], растворимые фибринмономерные комплексы и ранние продукты деградации фибриногена (РФМК и РПДФ) по методу З.С.Баркагана и соавт. [3], а также суммарную фибринолитическую активность крови по методу В.А.Монастырского и соавт. [25].

Забор крови проводили утром натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи. В работе применяли реактивы отечественного производства.

Статистическую обработку материала проводили на ЭВМ по специально разработанной программе с применением критерия (t) Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование системы гемостаза и ПОЛ у больных 1-й и 2-й группы до назначения лечения выявило отсутствие статистических различий между показателями, что делало возможным проводить последующую сравнительную оценку влияния препарата коэнзима Q_{10} на процессы пероксидации и внутрисосудистое свертывание крови.

Применение коэнзима Q_{10} в сочетании с витаминами Е и β-каротином в комплексной терапии больных с ГЛПС оказывало положительное действие на клиническое течение болезни. Так, быстро регрессировали проявления интоксикационного синдрома. Больные отмечали улучшение самочувствия, уменьшение головных болей. Суточный диурез увеличивался и на 3—4-е сутки существенно не отличался от величин у здоровых людей, а развитие полиурии начиналось с 5-х суток лечения. Это свидетельствовало о более быстром восстановлении азотовыделительной функции почек. В длительности же лихорадочного периода каких-либо различий не выявлялось ($p>0,5$). Продолжительность болевого синдрома в поясничной области у больных опытной группы была существенно короче, чем в группе сравнения (10,0±0,7 и 13,3±0,6 дней, $p<0,001$).

Креатининемия у больных с тяжелой формой ГЛПС в олигоанурическом периоде на фоне лечения препаратом коэнзима Q_{10} составила 395,81±43,71 мкмоль/л против 765,0± 31,51 мкмоль/л ($p<0,001$) у больных 1-й группы, мочевины — 10,5±2,31 ммоль/л против 16,20±0,77 ($p<0,05$). При этом важно отметить, что наблюдалось прогрессивное снижение указанных азотистых шлаков крови, которые, начиная с 5-го дня лечения у больных со среднетяжелой, 10-го дня — с тяжелой формой ГЛПС и до конца наблюдения, достоверно не отличались от такового у здоровых людей ($p>0,05$). Положительным являлся и тот факт, что гораздо реже встречались инфекционно-токсический шок (в 1,1% против 4,3% в группе сравнения), острая почечная недостаточность, вызывавшая необходимость гемодиализа (в 1 случае против 4). Развития таких осложнений, как кровотечения, тромбогеморрагический синдром, разрывы почек у больных опытной груп-

Таблица 1

Показатели ПОЛ у больных со среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (группа сравнения) и лечения коэнзимом Q_{10} (опытная группа; $\bar{X}$±m)

Показатели	Фазы липидного экстракта	Контрольная группа (здоровые)	Группа сравнения			Опытная группа		
			Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза	Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза
Диеновые коньюгаты, ед./мл	Гептан	0,84± ±0,03	0,94± ±0,05*	0,98± ±0,01*	0,95± ±0,02	0,92± ±0,005*	0,86± ±0,007**	0,86± ±0,01**
	Изопропанол	0,68± ±0,01	0,83± ±0,02*	0,77± ±0,01*	0,71± ±0,005*	0,82± ±0,02*	0,71± ±0,01***	0,69± ±0,01**
Гидроперекиси, ед./мл	Гептан	1,44± ±0,321	2,248± ±0,072*	2,282± ±0,088*	2,368± ±0,064*	2,024± ±0,054***	1,982± ±0,048***	1,892± ±0,057**
	Изопропанол	4,99± ±0,252	5,24± ±0,192*	5,11± ±0,048	5,576± ±0,0132	5,19± ±0,113	5,09± ±0,092	5,01± ±0,173*
Кетодиенты и сопряженные триены, ед./мл	Гептан	0,12± ±0,02	0,16± ±0,03	0,24± ±0,03*	0,22± ±0,01*	0,16± ±0,002**	0,19± ±0,01**	0,15± ±0,02**
	Изопропанол	0,31± ±0,02	0,33± ±0,03	0,32± ±0,02	0,31± ±0,009	0,32± ±0,01	0,31± ±0,02	0,31± ±0,02
МДА, мкмоль/(мг·мл)	—	0,44± ±0,042	0,52± ±0,034*	0,82± ±0,039*	0,61± ±0,051*	0,51± ±0,051*	0,45± ±0,029***	0,44± ±0,033**
Каталаза, мкмоль/(мл·мин)	—	2,05± ±0,154	1,35± ±0,15*	1,47± ±0,18	1,84± ±0,24	1,36± ±0,13*	1,94± ±0,22***	2,82± ±0,13**
Общая антиокислительная активность, %	—	42,1± ±1,2	34,1± ±0,45*	35,2± ±2,2*	38,2± ±1,3	34,4± ±0,9*	39,9± ±1,1**	44,7± ±1,3**

* Различия достоверны по сравнению с контролем ($p<0,001$).

** Различия достоверны по сравнению с группой сравнения ($p<0,01$), но не достоверны с контрольной группой ($p>0,05$).

*** Различия достоверны по сравнению с группой сравнения ($p<0,01$) и с контрольной группой ($p<0,001$).

Таблица 2

Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у больных со среднетяжелой формой ГЛПС на фоне терапии коэнзимом Q_{10} ($\bar{X}$±m)

Показатели	Контрольная группа (здоровые)	Группа сравнения			Опытная группа		
		Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза	Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза
Количество тромбоцитов, $x10^9$/л	236,0± ±7,5	180,2± ±8,1	190,3± ±7,5	200,4± ±5,8	220,0± ±9,7**	228,3± ±10,8**	242,3± ±10,8**
СПАТР, %	11,06± ±1,40	35,0± ±0,22	26,7± ±2,2	18,2± ±1,1	24,4± ±0,9**	15,7± ±1,8**	11,1± ±0,5**
4-й фактор тромбоцитов, %	37,0± ±2,0	74,3± ±0,7	63,8± ±1,0	52,8± ±0,6	63,1± ±0,4*	53,4м ±0,9	39,8± ±0,2**
Фактор Виллебранда, ед./экс.	0,069± ±0,008	0,260± ±0,017	0,202± ±0,017	0,154± ±0,015	0,181± ±0,011*	0,119± ±0,025*	0,072± ±0,004**
РФМК и РПДФ, мкг/мл	5,0± ±1,0	53,6± ±4,5	25,5± ±2,7	21,3± ±4,8	26,8± ±0,9**	12,9± ±1,0*	6,4± ±0,2**
ФАК, %	96,0± ±10,0	31,2± ±1,5	41,4± ±2,9	64,3± ±1,9	46,04± ±1,96*	64,22± ±1,94*	82,78± ±1,8**

* Статистически достоверно отличается от результатов группы сравнения ($p<0,001$).
** Различия достоверны по сравнению с группой сравнения, но не достоверны с данными здоровых.

пы не наблюдались, в то время как в группе сравнения кровотечения различной интенсивности имели место в 7,5%, разрыв почек — у 1 пациента.

При изучении показателей ПОЛ было установлено повышение концентрации продуктов пероксидации (табл. 1) на всех стадиях перекисного каскада: гидроперекисей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов, МДА.

Прослеживая антиокислительную активность крови от одного периода ГЛПС к другому на фоне терапии препаратом коэнзима Q_{10}, можно отметить ее значительную активацию с достижением нормальных значений к выписке из стационара ($p>0,05$).

В то же время нами впервые выявлено положительное влияние применения препарата коэнзима Q_{10} на состояние системы гемостаза. Об этом свидетельствовали достоверное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов, уровней 4-го фактора пластинок и фактора Виллебранда (табл. 2). К концу лечения в стационаре наблюдали нормализующее влияние препарата на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Применение коэнзима Q_{10} в сочетании с витамином Е и β-каротином в комплексном лечении больных с ГЛПС ускорило также восстановление нормального количества тромбоцитов в крови.

Нами было установлено отчетливое снижение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, о чем можно было судить по уровню РФМК и РПДФ плазмы. Так, зарегистрированная в олигоанурическом периоде высокая концентрация РФМК и РПДФ ($p<0,05$) в периоде восстановленного диуреза приближалась к показателям здоровых у больных со среднетяжелой формой ($p>0,05$), а у пациентов с тяжелой формой нормализация не наступала, но значение было достоверно ниже, чем у больных в группе сравнения (13,0±1,5 мкг/мл, $p<0,001$).

Наряду с этим применение препарата коэнзима Q_{10} в комплексной терапии больных с ГЛПС сопровождалось активацией системы фибринолиза. С первых дней лечения имела тенденцию к повышению фибринолитическая активность крови, в дальнейшем ее рост продолжался и к концу лечения достигал нормальных величин (83,0±1,8%, $p>0,05$).

Таким образом, на фоне терапии больных с ГЛПС с применением коэнзима Q_{10} в сочетании с витамином Е и β-каротином происходит изменение течения патологического процесса, что проявляется быстрой положительной динамикой клинических симптомов, уменьшением интоксикации, а также показателей, характеризующих функциональную способность почек. В то же время препарат коэнзима Q_{10} блокирует ведущие патогенетические звенья ГЛПС, отражением чего является стабилизация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, фибринолитической активности крови; подавление ПОЛ и активация антиоксидантной системы.

Полученные данные служат достаточным основанием для включения коэнзима Q_{10} в сочетании с витамином Е и β-каротином в комплексную терапию больных с ГЛПС в ранние сроки заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм антиоксидантного действия коэнзима Q_{10} полностью не раскрыт. В литературе широко обсуждается биологическая эффективность коэнзима Q_{10} (убихинона) и его производных. Биологическое действие основано на способности к обратимым окислительно-восстановительным реакциям, в том числе и одноэлектронным, с образованием семихинонов [1]. Существуют сведения о том, что Q обладает свойствами поверхностно-активных веществ [11]. Установлено также участие Q в энергетическом обмене путем его непосредственного взаимодействия с митохондриальной АТРазой по типу физиологического модулятора ее активности [31]. Регуляторный эффект Q может проявляться и путем взаимодействия между QH и кислородом. Электрон QH может передаваться на кислород через свободный Q с образованием супероксиданиона, который, в свою очередь, с помощью супероксиддисмутазы превращается в пероксид [32]. Участие супероксиддисмутазы важно, поскольку она препятствует накоплению токсических супероксиданионов и повреждению структуры мембраны и мембранно-связанных комплексов транспорта электронов [5]. Предполагают, что по своему механизму коэнзим Q_{10} — это антирадикальный ингибитор фенольного типа, химизм действия которого состоит в отдаче подвижного водорода свободному радикалу [1]. Следовательно, коэнзим Q_{10} непосредственно реагирует с перекисными радикалами на стадии отрыва цепей, уменьшая их концентрацию в мембранах, т.е. участвует на более глубоких стадиях процесса пероксидации. Как свидетельствуют данные литературы, убихинон-9 при экспериментальном токсическом гепатите резко снижает уровень диеновых конъюгатов [8], увеличивает количество природных антиоксидантов в липидах печени, повышая их АОА [14]. При лечении ИБС установлено снижение оксидантной активности крови и АОА [12]. Показано антимутагенное действие коэнзима Q_{10}, обусловленное его антиоксидантной активностью, — снижением активности процессов ПОЛ и активацией АОА [10]. Антиоксидантная активность убихинона оказалась в эксперименте сопоставимой с активностью токоферола, в особенности по свойству блокировать перекисные соединения. Тем самым, убихинон, как и токоферол, участвует в процессе стабилизации митохондриальных липидов, а его количество в мембранах митохондрий на целый порядок превышает количество токоферола [1].

Известно, что убихинон оказывает влияние на процессы гемокоагуляции у крыс при однократном его введении [7]. Использование дибунола как антиоксиданта при лечении хронической пневмонии и бронхиальной астмы [2] показало антикоагулянтные свойства препарата. Аналогичные результаты получены при вскармливании животным ионола [2].

По нашему мнению, нормализующее влияние коэнзима Q_{10} на состояние системы гемостаза (замедление коагулирующего потенциала крови и активация системы фибринолиза) у больных с ГЛПС связано с его антиоксидантной активностью.

Возможно, что корригирующий эффект коэнзима Q_{10} на внутрисосудистое свертывание крови связан с воздействием на мембраны кровяных клеток: он ослабляет их взаимосвязь между собой (агрегацию) и способствует уменьшению освобождения факторов свертывания, тем самым улучшая также и реологические свойства крови.

Благодаря этому влиянию улучшается микроциркуляция в тканях и органах, нарушения которой имеют место при ГЛПС.

Применение коэнзима Q_{10} в комплексной терапии больных с ГЛПС, обладающего сочетанным антиоксидантным и антикоагуляционным свойством, является патогенетически обоснованным, так как ГЛПС протекает с явлениями активации перекисного окисления липидов, депрессией антиоксидантной системы и нарушениями внутрисосудистого свертывания крови. Кроме того, положительный клинический эффект коэнзима Q_{10}, отсутствие осложнений также оправдывает включение его в арсенал лечебных мероприятий ГЛПС.

Таким образом, антиоксидантные, гипокоагуляционные, фибринолитические механизмы действия коэнзима Q_{10} оправдывают его применение в комплексном лечении больных с ГЛПС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с ГЛПС коэнзим Q_{10} существенно снижает активность перекисного окисления липидов, способствует активации антиоксидантной защиты.

2. Коэнзим Q_{10} в комплексной терапии больных с ГЛПС корригирует нарушенный гемостаз: нормализует его сосудисто-тромбоцитарное звено, активирует фибринолиз и снижает активность внутрисосудистого свертывания крови.

3. Коэнзим Q_{10} дает выраженный клинический эффект: способствует более быстрому восстановлению азотовыделительной функции почек у больных с ГЛПС, предупреждает развитие таких осложнений, как кровотечения, тромбогеморрагический синдром, способствует более легкому течению инфекционно-токсического шока.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противоокислительные вещества.—Л.: Наука, 1985.—228 с.

2. Актуальные проблемы гемостазиологии / Б.В.Петровский, Е.И.Чазов, С.В.Андреев.—М.: Наука, 1981.—С. 153—157.

3. Баркаган З.С., Момон А.П., Черкашин Г.В., Лычев Д.П. Методика, толкование и клиническое значение теста склеивания стафилококков // Лаб.дело.—1980.—№ 11.—С. 7—11.

4. Безрукова Г.А., Рубин В.И. Активация процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах при свертывании крови in vitro // Гематол. и трансфузиол.—1990.—№ 7.—С. 8—9.

5. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.—М.: Медицина, 1990.—С. 166.

6. Бирюков В.С. Антиоксиданты — универсальный компонент медикаментозного лечения токсических состояний различной этиологии // Мед.реф.журн.—1984.—разд. V, № 3.—реф. № 584.—С. 4.

7. Виноградова Л.Ф., Харницкая Е.В., Авакумов М.В. и др. Влияние убихинона-9 на свертывающую систему крови // Фармакол. и токсикол.—1986.—№ 3.—С. 52—54.

8. Виноградова Л.Ф., Харницкая Е.В., Мирзаян Ж.А. Антиоксидантная активность убихинона-9 и его комбинация с витамином Е и селенитом Na при токсическом поражении печени // Фармакол. и токсикол.—1989.—Т. 52, № 1.—С. 53—56.

9. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропаноловых экстрактах крови // Вопр.мед.химии.—1989.—№ 1.—С. 127—131.

10. Георгиева В.И. Фармакологическое изучение антимутагенных свойств убихинона-10 (Q_{10}): Автореф.дис. ... канд.мед.наук.—М., 1994.

11. Донченко Г.А. Биохимия убихинона.—Киев: Наук.думка, 1988.—С. 76.

12. Дудаев В.А., Бородкин В.В., Аббуд А. и др. Применение антиоксиданта убинона в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца // Вопр.мед.химии.—1994.—№ 1.—С. 127—131.

13. Ельдецова С.Н. Гемокоагуляционные сдвиги и активность радикальных процессов в плазме и эритроцитах при экстремальных воздействиях в эксперименте: Автореф. дис. ... канд.биол.наук.—Челябинск, 1990.—24 с.

14. Заславский Ю.А., Храпова Н.Г., Терехова С.Ф. и др. Вклад убихинона в антирадикальные и антиокислительные свойства липидов // Биофизика.—1977.—Т. 22, № 2.—С. 359—361.

15. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза.—Минск: Беларусь, 1983.—С. 118—119.

16. Ковальский Ю.Г. Основные показатели обмена липидов и их перекисного окисления у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: дис. ... канд.мед.наук.—Л., 1988.

17. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова К.М., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб.дело.—1988.—№ 1.—С. 16—19.

18. Лапотников В.А., Хараш Л.М. Возможности метода спонтанной агрегации тромбоцитов // Воен.—мед. журн.—1982.—№ 6.—С. 66—67.

19. Лобань-Череда Г.А. Роль перекисного окисления липидов в регуляции агрегатного состояния крови: Автореф.дис. ... д-ра мед.наук.—Харьков, 1992.—33 с.

20. Мирсаева Г.Х. Коррекция внутрисосудистого свертывания крови в комплексном лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд.мед.наук.—Уфа, 1992.—20 с.

21. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Байгильдина А.А. и др. К патогенезу ГЛПС // Современные проблемы физиологии и медицины: Сб.науч.трудов.—Уфа, 1997.—С. 63—66.

22. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х., Исламова А.А. Состояние перекисного окисления липидов у больных ГЛПС // Int.J.Immunorehabilit.—1997.—№ 4.—P. 44.

23. Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и свертыемость крови // Актуальные проблемы гемостазиологии.—М.: Наука, 1981.—С. 153—157.

24. Моисеев С.И. Особенности изменений микроциркуляторного гемостаза при коронарном атеросклерозе (стенокардия напряжения) и основных факторах риска: Дис.канд.мед.наук.—Л., 1987.—С. 57—59.

25. Монастырский В.А., Гайда А.В., Даныш Т.В., Магеровский Ю.И. Новые методы исследования системы плазмина с использованием азофибрина // Лаб.дело.—1988.—№ 10.—С. 49—53.

26. Полякова В.А. Патогенетическое обоснование применения антиоксидантов для профилактики тромбогеморрагических нарушений при беременности, родах, в послеродовом и послеоперационном периодах: Автореф.дис. ... д-ра мед.наук.—М., 1994.—43 с.

27. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политов Л.И. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора // Лаб.дело.—1984.—№ 1.—С. 26—28.

28. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. / Современные методы в биохимии.—М.: Медицина, 1977.—С. 66—68.

29. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение) / А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, И.А.Дементьева и др.—Тюмень, 1996.—250 с.

30. Bliznakov E.G. Coenxyme Q in experimental infections and neoplasma. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q // North-Holland, Biomedical Press Amsterdam.—1977.—P. 73—83.

31. Digiesi V., Cantini F., Brodbeck B. Clinical use of coenzyme Q_{10} in essential arterial hypertension highlights in ubiquinone research.—London: Taylor & Francis Ltd.—1990.—P. 280—283.

32. Ernster L., Nelson D.B. Functions of coenzyme Q. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q // Elsevier / North-Holland, Biomedical Press Amsterdam, 1981.—Vol. 3.—P. 159—167.

33. Ernster L. Ubiquinone: Redox Coenzyme, Hedrogen Carrier, Antioxidant. Biomedical and Clinical Aspect of Coenzyme Q_{10} // Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1984.—Vol. 4.—P. 3—13.

34. Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.Kh., Amirova G.F. Hemorrhagic fever with renal syndrome. The mechanism of intravascular coagulation and fibrinolysis // 3rd International Conference on HFRS and Hantaviruses, May 31—June 3, 1995, Helsinki, Finland.—P. 72.

35. Fokers K., Vadhanavikit S., Mortensen S. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q_{10} // Proceedings of the Natural Academy of Sciences.—1985.—Vol. 62.—P. 901—902.

36. Mirsaeva G.Kh., Fazlyeva R.M., Camilov F.Ch., Amirova G.F. The Role of Peroxid Oxygenation of Lipids in Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Pathogenesis // The Fourth International Conference on HFRS and Hantaviruses. March 5—7, 1998. Atlanta, Georgia USA.—P. 40.

37. Nakamura Y., Takahashi M., Hayashi J. et al. Protection of ischemic myocardium with coenzyme Q_{10} // Cardiovascular Research, 1982.—Vol. 16, № 3.—P. 132—137.

Поступила в редакцию 05.11.98 г.