

ВЫВОДЫ

1. В Кыргызской Республике уровень заболеваемости населения хроническим вирусным гепатитом D тождествен таковому при хроническом гепатите В (23 и 21 на 100 тыс. населения соответственно).

2. За период 2010–2012 гг. высокий уровень суммарной заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В наблюдался в Иссык-Кульской области (71 на 100 тыс. [66,0–76,0]), а ХВГD – в г. Ош (62 на 100 тыс. [54,5–69,5]).

3. За анализируемый период отмечен статистически значимый рост заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В почти во всех регионах страны, тогда как в динамике заболеваемости хроническим вирусным гепатитом D наблюдалась лишь тенденция к росту.

4. Раздельная регистрация больных хроническими вирусными гепатитами В и D в форме №12 с 2010 г. позволила оценить динамику напряженности эпидемиологической ситуации по данным видам патологии в разрезе регионов, что необходимо для разработки профилактических и противоэпидемических мероприятий на местах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдурахманов Д.Т.* Хронический гепатит В и D. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с. [Abdurakhmanov D.T. Khronicheskiy gepatit B i D. (Chronic hepatitis B and D.) Moscow: GEOTAR-Media. 2010: 288. (In Russ.)]
2. *Mese S., Nergiz S., Tekes S., Gul K.* Seroprevalence of serum HB_sAg positivity and hepatitis delta virus infection among blood donors in Southeastern Turkey // Clin. Ter. – 2014. – Vol. 165, N 2. – P. 95–98.
3. *Ott J.J.* Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HB_sAg seroprevalence and endemicity // Vaccine. – 2012. – Vol. 12. – P. 2212–2219.
4. *Sagnelli E., Sagnelli C., Pisaturo M. et al.* Epidemiology of acute and chronic hepatitis B and delta over the last 5 decades in Italy // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, N 24. – P. 7635–7643.
5. World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), United Nations International Children's fund (UNICEF). Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access. – Geneva: WHO, 2011. – http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20111130-UA_Report_en.pdf (дата обращения: 01.10.2014).

УДК 578.891: 616.36-002.2: 615.281.8: 615.06: 612.017

HO04

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОНОВОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

*Гулнозахон Зайнитдиновна Арипходжаева**

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

Реферат

Цель. Определить взаимосвязь прооксидантной и антиоксидантной систем с побочными эффектами альфа-интерфероновой противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С.

Методы. Под наблюдением находились 67 больных хроническим гепатитом С в возрасте от 19 до 45 лет, 28 (41,8%) мужчин и 39 (58,2%) женщин, на фоне противовирусной терапии. Исследованы показатели прооксидантной (диеновые кетоны и конъюгаты, малоновый диальдегид) и антиоксидантной (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатион и глутатионзависимые ферменты) систем. По характеру регистрируемых побочных эффектов больных распределили на две группы. Первая группа (19 человек, 28,4%) – больные с преходящими, кратковременными побочными эффектами, проявляющимися чаще всего в виде кратковременного гриппоподобного синдрома после инъекции препарата и прекращающиеся на 2–3-й неделе лечения. Вторую группу составили 48 (71,6%) больных с пролонгированными побочными эффектами, регистрируемыми в течение всего курса противовирусной терапии.

Результаты. Наиболее часто регистрировали гриппоподобный синдром с выраженными мышечными болями и астенический синдром (89,5 и 83,3% соответственно). На втором месте по частоте были диспептический, психопатический и артралгический синдромы (79,2; 72,9 и 68,7% соответственно). Более чем у половины больных (52,1%) на фоне терапии отмечалась потеря массы тела на 7–9 кг, а также развивались алопеция и аутоиммунный тиреоидит. Большая часть больных очень тяжело переносила противовирусную терапию, из них 33 (49,2%) человека прервали лечение. В группе больных с пролонгированными побочными эффектами выявлен исходно низкий уровень глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы (p < 0,05). На 10–12-й неделе у больных с пролонгированными побочными эффектами противовирусной терапии сохранялся высокий (p < 0,05) уровень диеновых кетонов и конъюгатов и статистически значимое (p < 0,05) угнетение антиоксидантной системы.

Вывод. Обследованные больные хроническим вирусным гепатитом С неоднородны по активности антиоксидантной системы; пролонгированные побочные эффекты противовирусной терапии развивались у пациентов с изначально низким уровнем составляющих антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, побочные эффекты, прооксидантная и антиоксидантная система.

CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF THE SIDE EFFECTS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C ALPHA-INTERFERON ANTIVIRAL THERAPY

G.Z. Aripkhodzhaeva

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Aim. To investigate the relation of prooxidant and antioxidant systems with adverse effects of antiviral alpha interferon treatment in chronic hepatitis C.

Methods. The study included 67 patients with chronic hepatitis C aged 19 to 45 years [males – 28 (41.8%), females – 39 (58.2%)] who were receiving antiviral treatment. Prooxidant (diene ketones and diene conjugates, malon dialdehyde) and antioxidant (catalase, superoxide dismutase, glutathione and glutathione-dependent enzymes) systems indicators were measured. According to the severity of side effects, patients were distributed to two groups. The first group consisted of 19 (28.4%) patients with transient passing adverse effects, usually manifesting as short-term flu-like syndrome after the medication injection, lasting no longer than 2–3 weeks of treatment. The second group consisted of 48 patients (71.6%) with prolonged side effects, registered throughout the whole treatment period.

Results: Flu-like syndrome with intense myalgia and asthenic syndrome were the most frequent side effects (89.5 and 83.3% of cases, respectively). Dyspepsia, psychopathy and arthralgia were less common (79.2, 72.9 and 68.7%, respectively). Over than a half of the patients lost weight (7–9 kg compared to baseline weight), and also had alopecia and autoimmune thyroiditis. Most of the patients could not tolerate the treatment, 33 (49.2%) patients aborted the treatment. In patients with long-term side effects, low baseline levels of glutathione reductase, glutathione peroxidase, glutathione transferase were revealed ($p < 0.05$). Patients with long-term side effects of antiviral treatment preserved high levels ($p < 0.05$) of diene ketones and diene conjugates and statistically significant ($p < 0.05$) suppression of antioxidant system at the 10–12 weeks of treatment.

Conclusion. Examined patients with chronic hepatitis C had diverse activity of antioxidant system. Long-term side effects were seen in patients with low levels of parameters of antioxidant protection at the baseline.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, side effects, prooxidant and antioxidant system.

Лечение хронического вирусного гепатита С (ХВГС) – один из самых сложных и дискутируемых вопросов современной инфекционной гепатологии [8]. Комбинированная противовирусная альфа-интерфероновая терапия в сочетании с рибавирином на сегодняшний день служит международным стандартом в лечении ХВГС [4]. Однако лечение альфа-интерфероновыми препаратами сопровождается развитием побочных эффектов, которые ограничивают возможности противовирусной терапии (ПВТ) [1].

Цель исследования – определить взаимосвязь прооксидантной и антиоксидантной систем с побочными эффектами альфа-интерфероновой ПВТ при ХВГС.

Под наблюдением находились 67 больных ХВГС в возрасте от 19 до 45 лет, мужчин было 28 (41,8%), женщин – 39 (58,2%). Диагноз ХГС выставляли на основании анамнеза, клинических данных и положительных результатов полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа.

Генотипы вируса гепатита С (HCV) распределились следующим образом: 1 – у 25 (36,8%) больных, 2 – у 28 (42,1%) больных, 3 – у 14 (21,1%) больных.

Активность инфекционного процесса оценивали по высоте вирусной нагрузки. Для проведения сравнительного анализа полученных результатов больные были разделены на три группы по уровню вирусной нагрузки: у 33 (49,3%) больных вирусная нагрузка была в пределах 10^2 – 10^3 копий/мл, у 25 (37,3%) больных – 10^4 – 10^5 копий/мл, у 9 (13,4%) больных – 10^6 – 10^7 копий/мл.

Уровень воспалительного процесса оценивали согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (2012) по выраженности цитолитического синдрома: минимальная выраженность – у 32 (47,8%) больных, показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминогтрансферазы (АСТ) в 1,5–2 раза

выше нормы; низкая – у 19 (28,4%) пациентов, показатели АЛТ и АСТ в 2–3 раза выше нормы; умеренная – у 16 (23,8%) больных, показатели АЛТ и АСТ выше нормы более чем в 3 раза; выраженная – выше 5 норм. Ни у одного из обследованных не была зарегистрирована выраженная степень цитолитического синдрома.

Все больные получали ПВТ, включающую интерферон альфа-2b (альтевир, «Фармапарк», Украина) и рибавирин. Пациенты получали лечение интерфероном альфа-2b (альтевиром) в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в комбинации с коммерческими препаратами рибавирина различных производителей, которые назначали внутрь, дозируя согласно рекомендациям. Пациенты, инфицированные генотипом HCV 1b, с массой тела менее 75 кг получали 1000 мг рибавирина ежедневно, а пациенты с массой тела 75 кг и выше – 1200 мг ежедневно. Инфицированные же генотипом HCV 2 или 3a получали 800 мг рибавирина ежедневно вне зависимости от массы тела. Продолжительность лечения составляла 48 нед для пациентов, инфицированных генотипом HCV 1b, и 24 нед – для инфицированных генотипом HCV 2 или 3a.

Состояние прооксидантной системы изучали по содержанию как первичных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых кетонов и конъюгатов (Гаврилова В.Б. и соавт., 1984), так и вторичного метаболита – малонового диальдегида (Андреева Л.И. и др., 1988).

Состояние антиоксидантной защиты определяли по показателям активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатиона и глутатионзависимых ферментов. Активность СОД определяли по методу В.Г. Мхитрян и соавт. (1978), активность каталазы – по методу М.А. Коралика и соавт. (1988). Общий, восстановленный и окисленный глутатион определяли по В.Г. Чернышову [9]. Активность глутатионзависимых ферментов (глутатионпероксидазы, глута-

Таблица 1

Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), получавших противовирусную терапию (ПВТ)

Показатели	Здоровые, n=20	Группы больных ХВГС, получивших ПВТ					
		Общая группа до лечения, n=67	Общая группа на фоне лечения, n=67	Первая группа, ПВТ без пролонгированных побочных эффектов, n=19		Вторая группа, ПВТ с пролонгированными побочными эффектами, n=48	
				До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
МДА, нмоль/мл	2,50±0,05	3,54±0,19*	3,64±0,6*	3,43±0,15*	3,46±0,30*	3,67±0,63*	3,72±0,34*
Диеновые кетоны, отн.ед./мл	0,32±0,03	0,61±0,03*	0,82±0,05* ¹	0,59±0,03*	0,62±0,05*	0,61±0,13*	0,91±0,06* ²
Диеновые конъюгаты, отн.ед./мл	1,07±0,06	1,77±0,05*	1,76±0,12*	1,73±0,08*	1,81±0,2*	1,76±0,28*	1,75±0,14 ²
Каталаза, мкат/мл	22,79±0,84	53,1±3,27*	52,9±2,5*	46,2±2,0*	50,4±6,3*	51,8±3,5*	67,9±6,9* ²
СОД, мкг/мл	36,12±0,73	37,4±2,14	32,8±2,9	37,1±2,5*	39,7±4,1	38,93±10,6	30,2±6,7
Глутатион общий, мкмоль/мл.эр.	45,33±1,53	23,7±1,8*	21,5±1,8*	24,6±1,8*	23,5±2,1*	20,9±1,8*	20,8±0,72*
Глутатион восстановленный, мкмоль/мл.эр.	43,17±1,55	22,2±1,62*	20,8±2,2*	22,8±1,9*	22,1±1,8*	19,8±1,2*	19,8±0,68*
Глутатион окисленный, мкмоль/мл.эр.	2,16±0,09	1,55±0,33*	1,2±0,08*	1,56±0,15*	1,63±0,02*	1,04±0,1* ²	1,03±0,03* ²
ГР, мкмоль/НАДФН/мин/Нб	2,84±0,02	2,17±0,17*	1,1±0,08* ¹	2,49±0,18*	1,61±0,03*	1,98±0,04* ²	0,95±0,12* ²
ГП, мкмоль/GSSG/мин/Нб	583,3±6,63	332,3±35,2*	285,1±29,1* ¹	390,0±25,4*	383,0±45,6*	311,0±20,1* ²	246,4±55,9* ²
ГТ, мкмоль/GSH/мин/Нб	2,43±0,03	1,35±0,11*	1,32±0,09*	1,73±0,15* ¹	1,43±0,08*	1,17±0,09* ²	1,28±0,04* ²

Примечание: *статистическая значимость отличий от группы здоровых; ¹статистическая значимость отличий от общей группы до лечения; ²статистическая значимость различий между сравниваемыми группами; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; ГР — глутатионредуктаза; ГП — глутатионпероксидаза; ГТ — глутатионтрансфераза.

тионредуктазы, глутатионтрансферазы) определяли методом С.Н. Власовой и соавт.[3].

Результаты исследования обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft Office с применением t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты клинических наблюдений показали, что у всех 67 больных ПВТ сопровождалась развитием побочных эффектов. При этом по характеру регистрируемых побочных эффектов больные распределились на две группы. Первая группа — 19 (28,4%) человек, больные с преходящими, кратковременными побочными эффектами, проявляющимися чаще всего в виде кратковременного гриппоподобного синдрома после инъекции препарата и прекращающимися на 2–3-й неделе лечения. Вторую группу составили 48 (71,6%) больных с пролонгированными побочными эффектами, регистрируемыми в течение всего курса ПВТ. У больных манифестировалось одновременно несколько синдромов или один синдром сменялся клиническими симптомами другого; наиболее часто регистрировали гриппоподобный с выраженными мышечными болями и астенический синдромы (89,5 и 83,3% соответственно). На втором месте по частоте были диспептический, психопатический и артралгический синдромы (79,2; 72,9 и 68,7% соответственно). Более чем у половины больных (52,1%) на фоне терапии отмечалась потеря массы тела на 7–9 кг, а также развивались алопеция и аутоиммунный тиреоидит.

Большая часть больных очень тяжело переносили ПВТ, 33 (49,2%) пациента прервали лечение. При этом 17 (25,3%) больных отказались от продолжения ПВТ, несмотря на снижение вирусной нагрузки. На 12-й неделе лечения 16 (23,9%) больным мы сами были вынуждены прекратить введение препарата из-за нарастания, несмотря на проведение корригирующей терапии, анемии и тромбоцитопении, развития аутоиммунного тиреоидита. Таким образом, почти половина больных (49,2%) не закончили ПВТ из-за развившихся побочных эффектов, лишив себя шанса на выздоровление.

Проведённые исследования показали, что у больных ХВГС происходит достоверный срыв гомеостатической функции системы глутатиона. Как видно по данным, представленным в табл. 1, у обследованных больных наблюдается выраженное снижение уровня общего и восстановленного глутатиона — практически в 2 раза. Показатели окисленного глутатиона были ниже таковых у здоровых в 1,6 раза.

Снижение уровня глутатиона в значительной степени определяется изменением активности ферментных систем, регулирующих соотношение его окисленной и восстановленной форм. При этом глутатионзависимые ферменты для осуществления своих антиоксидантных функций используют восстановленный глутатион [5, 6].

У больных ХВГС отмечалась выраженная де-

прессия активности глутатионпероксидазы — её уровень снижался по отношению к контрольным показателям в 1,8 раза (см. табл. 1). Глутатионпероксидаза служит ключевым ферментом, осуществляющим утилизацию активных форм кислорода и продуктов перекисидации, тем самым играя определяющую роль в защите мембранных структур клетки [5].

Другой фермент, активно использующий восстановленный глутатион для осуществления антиоксидантной функции, — глутатионтрансфераза [5]. Результаты исследований показали также статистически значимые изменения активности глутатионтрансферазы, но в меньшей степени, чем глутатионпероксидазы (см. табл. 1). Возможно, эта разница обусловлена разными точками приложения ферментов: если глутатионпероксидаза играет определяющую роль в защите мембранных структур, то глутатионтрансфераза — важный компонент внутриклеточной антиоксидантной защиты [5].

Анализ показателей прооксидантных процессов обнаружил статистически значимое по отношению к контролю повышение у всех обследованных больных содержания как первичных продуктов перекисного окисления липидов — диеновых кетонов и конъюгатов, так и вторичного — малонового диальдегида. Согласно данным Э.А. Белобородовой и соавт. (2005), повышение активности малонового диальдегида и содержания диеновых кетонов и конъюгатов связаны с морфологической активностью хронического гепатита.

Статистически значимое увеличение по отношению к контролю активности каталазы не сопровождалось активацией СОД, что можно рассматривать как состояние дисбаланса в системе антиоксидантной защиты. В здоровом организме активность каталазы и СОД коррелируют, так как СОД и каталаза действуют как звенья одной системы утилизации кислорода, размещённые в разных участках клетки [2, 7, 10].

Анализ полученных результатов показал отсутствие у обследованных больных ХВГС статистически значимой взаимосвязи ($p > 0,05$) изменений изученных показателей прооксидантной и антиоксидантной систем с выраженностью цитолитического синдрома и уровнем вирусной нагрузки.

Следующим этапом исследования было изучение возможной патогенетической взаимосвязи побочных эффектов ПВТ с исходным состоянием прооксидантной и антиоксидантной защиты в группе обследованных больных ХВГС (см. табл. 1). Установлено отсутствие статистически значимых ($p > 0,05$) различий показателей активности прооксидантной системы (малонового диальдегида, диеновых кетонов и конъюгатов) в первой и второй группах. Составляющие антиоксидантной системы (каталаза, СОД) также не различались в группах сравнения. Однако следует отметить низкие уровни глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы ($p < 0,05$) в группе больных с пролонгированными

побочными эффектами ПВТ. На 10–12-й неделе ПВТ сохраняются высокие ($p < 0,05$) показатели диеновых кетонов и конъюгатов у больных с пролонгированными побочными эффектами ПВТ и статистически значимое ($p < 0,05$) угнетение антиоксидантной системы.

Таким образом, в общей группе обследованных больных ХВГС до начала ПВТ, несмотря клиническую однородность, по состоянию активности антиоксидантной защиты выделялись две группы больных, которые в дальнейшем по-разному переносили ПВТ. В группе больных с пролонгированными побочными эффектами ПВТ регистрировался изначально низкий уровень составляющих антиоксидантной защиты, что, возможно, патогенетически обуславливает развитие побочных эффектов на фоне ПВТ.

ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне комплексной противовирусной терапии интерфероном альфа-2b и рибавирином развивается широкий клинический спектр побочных эффектов, сопровождающих пациентов на протяжении всего курса лечения.

2. Обследованные больные хроническим вирусным гепатитом С неоднородны по активности антиоксидантной системы. Пролонгированные побочные эффекты противовирусной терапии развивались у пациентов с изначально низким уровнем составляющих антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С. Переносимость альфа-интерферон/рибавирин терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Ж. теорет. и клин. мед. — 2013. — №3. — С. 60–63. [Abdukadyrova M.A., Khikmatullaeva A.S. Tolerability of interferon alpha/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Zhurnal teoreticheskoy i prakticheskoy meditsiny*. 2013; 3: 60–63. (In Russ.)]

2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Сорос. образоват. ж. — 2000. — Т. 6, №12. — С. 13–19. [Vladimirov Yu.A. Free radicals in biological systems. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2000; 6 (12): 13–19. (In Russ.)]

3. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А.

Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаб. дело. — 1990. — №8. — С. 19–22. [Vlasova S.N., Shabunina E.I., Pereslegina I.A. The activity of the glutathione-dependent enzymes of erythrocytes in chronic liver diseases in children. *Laboratornoe delo*. 1990; 8: 19–22. (In Russ.)]

4. Корочкина О.В., Рюмин А.М. Оптимизация тактики ведения больных хроническим гепатитом С // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2013. — №2. — С. 24–27. [Korochkina O.V., Ryumin A.M. Optimization of tactics of management of patients with chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2013; 2: 24–27. (In Russ.)]

5. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомед. хим. — 2009. — №3. — С. 255–277. [Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. The glutathione system I. Synthesis, transport, glutathione, glutathione peroxidase. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009; 3: 255–277. (In Russ.)]

6. Кулинский В.И., Леонова З.А., Колесниченко Л.С. и др. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах // Биомед. хим. — 2007. — №1. — С. 91–97. [Kulinskiy V.I., Leonova Z.A., Kolesnichenko L.S. et al. Glutathione system in erythrocytes and blood plasma in viral hepatitis. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2007; 1: 91–97. (In Russ.)]

7. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. — М.: Мир, 1999. — С. 390–422. [Lehninger A. Biochemistry: the molecular basis of cell structure and function. Moscow: Mir. 1999: 390–422. (Russ. Ed.)]

8. Сюткин В.Е. Противовирусная терапия хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра, послезавтра... // Инфекц. бол. — 2013. — №1. — С. 61–70. [Syutkin V.E. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: yesterday, tomorrow, the day after tomorrow. *Infektsionnye bolezni*. 2013; 1: 61–70. (In Russ.)]

9. Чернышов В.Г. Определение восстановленного и окисленного глутатиона в эритроцитах беременных женщин // Лаб. дело. — 1983. — №3. — С. 31–33. [Chernyshov V.G. Determination of reduced and oxidized glutathione in erythrocytes of pregnant women. *Laboratornoe delo*. 1983; 3: 31–33. (In Russ.)]

10. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н., Афанасьева Г.А. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах // Успехи соврем. естествозн. — 2006. — №7. — С. 29–36. [Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N., Afanas'eva G.A. Molecular-cellular mechanisms of free radical inactivation in biological systems. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2006; 7: 29–36. (In Russ.)]