

И.Д. Успенская

Научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии,
Нижний Новгород

Эндогенная интоксикация и состояние биохимической защиты у детей с муковисцидозом

В последние годы произведен гигантский прорыв в области изучения молекулярных основ патогенеза муковисцидоза – наиболее распространенного тяжелого моногенного заболевания, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу, с ведущими клиническими проявлениями в виде синдрома мальабсорбции и бронхолегочных изменений. Но, несмотря на существенные достижения в изучении генетики муковисцидоза, постановка диагноза этого заболевания и его прогноз – не всегда простая задача [1]. Требуется дальнейшее изучение сложных звеньев патогенеза и участия в них, помимо генетических, других факторов.

В обеспечении нормальной жизнедеятельности организма определяющая роль принадлежит поддержанию постоянства его внутренней среды, структурного гомеостаза, в котором участвуют многочисленные барьерно-защитные звенья местного и общего уровней. С позиций системного подхода включение тех или иных звеньев происходит по принципу взаимодействия во имя достижения полезного приспособительного для организма результата, что можно охарактеризовать как важнейшую функциональную систему защиты.

Несмотря на достаточное количество исследований, посвященных нарушениям обмена веществ при болезнях с синдромом мальабсорбции, в том числе и муковисцидозе, приходится признать, что в большинстве работ выявленные метаболические сдвиги рассматриваются с позиций дефицитных состояний, а вопросам изменений течения обменных процессов с накоплением токсичных, патологических продуктов метаболизма не уделяется должного внимания.

Известно, что токсическая агрессия сопровождается неспецифическим генерализованным ответом организма в виде синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) и изменением нормального гомеостаза. В свою очередь ЭИ обладает выраженным отрицательным влиянием на течение болезни и во многом определяет развитие полиорганной недостаточности [2, 3]. Наряду с клиническими проявлениями ЭИ имеет биохимические эквиваленты. Информация о состоянии метаболического гомеостаза не может считаться полной при отсутствии данных об уровне накопления в средах организма субстратов ЭИ.

Повреждающее действие проникших во внутреннюю среду организма токсичных компонентов, в том числе продуктов естественного обмена в высоких концентрациях, нейтрализуют и регулируют прежде всего механизмы детоксикации. Детоксикация, то есть инактивация и удаление повреждающих агентов из внутренней среды организма, может осуществляться различными путями: экскрецией в неизменном виде через почки, желудочно-кишечный тракт, легкие; связыванием с белками крови, а также посредством биотрансформации, которая эволюционно является более совершенным механизмом [4, 5]. Установлено, что процессы биотрансформации наиболее интенсивно происходят в печени и протекают в две фазы: в I фазе преимущественно липофильные (жирорастворимые) токсические вещества превращаются в результате реакций окисления, восстановления или гидролиза в гидрофильные (водорастворимые) соединения, которые могут быть как менее, так и более токсичными по сравнению с исходным веществом. Поэтому чрезвычайно важна

роль II фазы биотрансформации, когда образуются нетоксичные водорастворимые продукты конъюгации, легко выделяющиеся из организма.

Цель исследования: определить значимость основных маркеров эндогенной интоксикации, особенности II фазы биотрансформации и пути коррекции выявленных нарушений у детей при муковисцидозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы характер изменений субстанций эндогенной интоксикации и активность ферментов редокс-системы глутатиона второй фазы биотрансформации эндотоксинов и ксенобиотиков в сопоставлении с клиническими особенностями заболевания у 20 больных со смешанной формой муковисцидоза – 11 мальчиков и 9 девочек в возрасте от одного года до 14 лет (10 – в фазе обострения, 10 – в фазе ремиссии хронического бронхолегочного процесса).

Течение муковисцидоза характеризовалось широким диапазоном клинических проявлений со стороны органов пищеварения, дыхания, общей симптоматики и преобладанием детей со средней степенью тяжести (2/3 больных) и тяжелым состоянием (1/3). Детям с муковисцидозом были свойственны значительные нарушения нутритивного статуса: отставание по массе (81%), по росту (56%), снижение индекса пропорциональности (81%), а также выраженные астено-невротические расстройства (89%) с преобладанием симптомов астении (повышенная утомляемость, слабость) и проявлениями интоксикации (89%).

Выраженность эндогенной интоксикации исследовали комплексом показателей, характеризующих среднемолекулярный пул веществ. Традиционным способом Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой [6] определяли в сыворотке крови содержание молекул средней массы при длине волны 254 нм (СМП₁) и 280 нм (СМП₂), что позволило судить о характере функционирования двух детоксикационно-элиминирующих органов – почек и печени [7]. Результаты выражали в условных оптических единицах, или единицах экстинции (ед. э.). Параллельно в эритроцитах, плазме и моче определяли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) методом М.Я. Малаховой [8] и олигопептиды (ОП) по методу Лоури [9]. Расчет конечного результата ВНСММ производили путем интегрального измерения площади фигуры, образованной осью абсцисс и полученными значениями экстинций для каждого типа определения (плазмы, эритроцитов и мочи). Результаты выражали в единицах условной площади (у. е.). Рассчитывали интегральный показатель – индекс интоксикации крови: ИИ крови = (ВНСММ

плазмы × ОП плазмы) + (ВНСММ эритроцитов × ОП эритроцитов).

Состояние процессов биохимической детоксикации оценивали по активности ферментов II фазы биотрансформации: глутатион-S-трансферазы (ГТ) эритроцитов и плазмы [10], глутатионпероксидазы (ГП) эритроцитов [11], глутатионредуктазы (ГР) эритроцитов [12].

Полученные результаты сравнивали с нормативными показателями, разработанными в Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии, и обрабатывали на персональном компьютере методами описательной статистики с использованием пакета программ параметрического и непараметрического анализа. Для оценки существенности различий средних использовали параметрический критерий *t* (коэффициент Стьюдента) для зависимых и независимых выборок и вероятность различия (достоверность – *p*) по распределению Стьюдента. Для установления взаимосвязи и измерения тесноты связи между параметрами применяли корреляционный анализ. Характер функциональной зависимости между переменными оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа и линейного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, проведенные у детей с муковисцидозом, показали существенные сдвиги в содержании в биологических средах среднемолекулярных пептидов, ВНСММ и ОП как субстратов эндогенной интоксикации (табл. 1).

У больных, страдающих муковисцидозом, установлено повышение содержания СМП₁ по сравнению со здоровыми детьми в 1,2 раза (*p* < 0,01). При этом частота регистрации повышенных значений СМП₁ среди больных составила 67%, что демонстрировало функциональную перегрузку почек при выведении субстратов ЭИ у большинства обследованных детей. Отмечено явное смещение вектора показателя СМП₁ при тяжелой степени заболевания к более высоким значениям – до 0,304±0,024 ед. э. (норма 0,23±0,01; *p* < 0,01), чем при средней тяжести – 0,273±0,064 ед. э.

Аналогичная тенденция была установлена в отношении данного параметра при разных фазах бронхолегочного процесса. У детей с обострением СМП₁ сыворотки составили в среднем 0,300±0,023 ед. э. – это существенное отклонение от нормы (*p* < 0,05), а при неполной клинико-лабораторной ремиссии – 0,258±0,018 ед. э., что указывает на влияние пораженных легких на эндотоксемию.

Уровень сывороточных СМП₂ у больных не отличался от показателя контрольной группы. В то же

время его индивидуальные значения находились в рамках нормальных данных у 60% обследованных, а у 40% они были повышены, отражая перегрузку печени в условиях метаболической агрессии. Установлено, что при обострении бронхолегочного процесса накопление СМП₂ в сыворотке было более значительным, чем при ремиссии, – соответственно $0,347 \pm 0,027$ и $0,281 \pm 0,018$ ед. э. ($p < 0,1$; $p > 0,05$). Направленность в сторону более высоких значений выявлена при тяжелом состоянии ($0,375 \pm 0,035$ ед. э.) по сравнению с показателями, полученными при средней степени тяжести заболевания ($0,294 \pm 0,02$ ед. э.). Итак, при муковисцидозе чаще изменяется показатель СМП₁, чем СМП₂, свидетельствуя о значительной функциональной перегрузке почек. Тяжесть состояния больных и характер бронхолегочного процесса тесно взаимосвязаны с уровнем накопления среднемолекулярных пептидов. Полученную при исследовании СМП₁ и СМП₂ информацию следует отнести к «скрининговой», поскольку она не дает возможности представить особенности распределения и выведения субстратов ЭИ. Более полную характеристику метаболического статуса больных муковисцидозом параллельно с изучением среднемолекулярных пептидов дало исследование других биохимических субстратов ЭИ.

Уровень ВНСММ на эритроцитах больных муковисцидозом превышал значение нормы в 1,2 раза ($p < 0,001$). Независимо от тяжести заболевания содержание эритроцитарных ВНСММ существенно отклонялось в сторону более высоких значений по сравнению с контрольной группой: при средней степени тяжести – $25,56 \pm 1,69$ у. е. ($p < 0,01$), а при тяжелой форме – $25,91 \pm 0,95$ у. е. ($p < 0,05$). Склонность к более высокому содержанию ВНСММ на эритроцитах наблюдалась при обострении бронхолегочного процесса: уровень эритроцитарных ВНСММ был равен $27,12 \pm 1,49$ у. е. (норма $20,85 \pm 0,31$; $p < 0,001$); при его неполной клинико-лабораторной ремиссии – $24,56 \pm 1,95$ у. е. относительно нормы ($p < 0,1$; $p > 0,05$), хотя достоверных различий в значении ВНСММ на эритроцитах между подгруппами в зависимости от фазы бронхолегочного процесса не установлено. Выявлено, что повышенные значения ВНСММ на эритроцитах были свойственны преобладающему большинству детей с муковисцидозом (75% наблюдений). Установлено, что повышение от уровня нормы накопления ВНСММ в плазме больных происходило с большей силой, чем на эритроцитах, хотя общий пул среднемолекулярных веществ на эритроцитах преобладал над таковым в плазме. Уровень ВНСММ плазмы у больных, страдающих муковисцидозом, превышал значение в контрольной группе в 1,8 раза ($p < 0,001$). Крайне высокие значения плазменных ВНСММ (от 14 у. е. и выше) среди детей с муковисци-

Таблица 1

Уровень СМП₁, СМП₂ в сыворотке крови (ед. э), содержание ВНСММ (усл. ед.), ОП (г/л) крови, мочи и индекс интоксикации (ИИ) крови у детей, больных муковисцидозом ($M \pm m$)

Показатель	Группа обследованных детей		p
	здоровые	с муковисцидозом	
СМП ₁ сыворотки	$0,230 \pm 0,010$	$0,280 \pm 0,015$	< 0,01
n	20	15	
СМП ₂ сыворотки	$0,280 \pm 0,020$	$0,316 \pm 0,018$	
n	20	15	
ВНСММ эритроцитов	$20,85 \pm 0,31$	$25,84 \pm 1,23$	< 0,001
n	60	20	
ВНСММ плазмы	$7,13 \pm 0,14$	$12,59 \pm 0,93$	< 0,001
n	60	20	
ВНСММ мочи	$27,01 \pm 0,75$	$35,55 \pm 6,29$	
n	60	20	
ОП эритроцитов	$0,19 \pm 0,020$	$0,31 \pm 0,035$	< 0,01
n	20	20	
ОП плазмы	$0,11 \pm 0,010$	$0,25 \pm 0,028$	< 0,001
n	20	20	
ОП мочи	$1,35 \pm 0,08$	$1,87 \pm 0,19$	< 0,05
n	20	20	
ИИ крови	$4,94 \pm 0,20$	$10,98 \pm 1,24$	< 0,001
n	20	20	

Примечание: n – число обследованных детей;

p – достоверность различий показателей между группами больных муковисцидозом и здоровых детей.

Таблица 2

Показатели активности в крови ферментов редокс-системы глутатиона у детей при муковисцидозе ($M \pm m$)

Показатель	Группа обследованных детей		p
	здоровые	с муковисцидозом	
ГТ эритроцитов, мкМ/мин х г Нб	$1,32 \pm 0,12$	$2,19 \pm 0,21$	< 0,01
n	20	13	
ГТ плазмы, мкМ/мин х л	$2,42 \pm 0,33$	$5,32 \pm 0,42$	< 0,001
n	20	15	
ГТ эритроцитов мкМ/мин х г Нб	$2,85 \pm 0,11$	$2,48 \pm 0,13$	< 0,05
n	20	15	
ГП эритроцитов, мкМ/мин х г Нб	598 ± 35	$495,49 \pm 17,83$	< 0,05
n	20	14	

Примечание: n – число обследованных детей

p – достоверность различий показателей между группами больных муковисцидозом и здоровых детей.

дозом были обнаружены в 30% случаев, независимо от состояния бронхолегочного процесса. В обеих фазах содержание ВНСММ в плазме у больных муковисцидозом превышало значение в контрольной группе: при неполной клинико-лабораторной ремиссии – $10,44 \pm 1,22$ у. е. ($p < 0,01$), а при обострении – $14,75 \pm 1,06$ у. е. ($p < 0,001$) с достоверно наибольшим значением ($p < 0,02$).

Тяжесть состояния детей, обусловленная в одних случаях в большей степени поражением бронхолегочной системы, а в других – патологическим процессом органов пищеварения, также оказывала влияние на уровень плазменных ВНСММ при муковисцидозе. Показатель ВНСММ плазмы как при средней, так и при тяжелой степени значительно превышал уровень нормы ($p < 0,001$; $p < 0,001$). При этом накопление данного субстрата эндотоксикации по мере утяжеления состояния возрастало – от $11,38 \pm 1,03$ до $15,45 \pm 1,76$ у. е. ($p < 0,1$; $p > 0,05$).

Таким образом, тяжесть и фаза заболевания отчетливо влияли на уровень плазменных ВНСММ при муковисцидозе. Повышение уровня ВНСММ плазмы регистрировалось у 85% детей. Доказано наличие заметной обратной взаимозависимости между ВНСММ плазмы больных муковисцидозом и содержанием альбуминовой фракции белка, обладающей дезинтоксикационной функцией ($r = -0,59 \pm 0,16$; $p < 0,01$; уравнение регрессии: альбумин = $66,99 \pm 0,84$ x ВНСММ плазмы и ВНСММ плазмы = $36,06 \pm 0,42$ x альбумин).

Уровень ВНСММ в моче при муковисцидозе не отличался от этого показателя у здоровых детей. В то же время индивидуальный анализ показал разнонаправленный спектр отклонений ВНСММ в моче: у 20% детей с муковисцидозом концентрация ВНСММ была в пределах нормы; у 40% – снижена и у 40% – повышена. Возможно, одна из причин повышенного уровня ВНСММ мочи при муковисцидозе – известный факт ускоренного метаболизма лекарственных препаратов в печени и увеличенного почечного клиренса [13]. Вместе с тем в работах последних лет [14, 15] указывается, что до 80% детей с муковисцидозом имеют дисметаболическую нефропатию, в основе которой лежит дестабилизация клеточных мембран. Поэтому мы не исключаем, что нарушения функции плазматических мембран почечной паренхимы могут приводить к нарушению выведения ВНСММ с мочой, что наблюдалось в наших исследованиях у 40% пациентов.

Содержание ОП в крови у больных муковисцидозом было повышено: на эритроцитах – в 1,6 раза относительно нормы ($p < 0,01$), а в плазме – в 2,3 раза ($p < 0,001$). Повышенный уровень накопления ОП регистрировали на эритроцитах у 55% детей, а в плазме – у 80%. Статистически значимых различий в

уровне ОП на эритроцитах и в плазме в зависимости от фазы бронхолегочного процесса и степени тяжести больных не установлено. Обращал на себя внимание тот факт, что накопление ОП в плазме имело сильную положительную корреляционную связь со степенью выраженности воспаления в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки: $r = 0,90 \pm 0,14$ ($p < 0,05$).

При муковисцидозе установлена высокая концентрация ОП в моче, превышающая в 1,4 раза значение нормы ($p < 0,05$). Данный фактор может быть рассмотрен с позиций компенсаторного защитного механизма поддержания гомеостаза, направленного на снижение уровня ЭИ. Повышенный уровень выведения ОП с мочой установлен более чем в половине наблюдений (55%).

Степень тяжести токсемии при муковисцидозе более объективно была подтверждена при исследовании интегративного индекса интоксикации крови: в среднем он достигал $10,98 \pm 1,24$, что в два раза выше нормы ($p < 0,001$). Мы обратили внимание на то, что независимо от фазы бронхолегочного процесса интегративный показатель токсемии повышался, значительно отличаясь от уровня у здоровых детей: при неполной ремиссии процесса – $11,25 \pm 2,12$, а при обострении – $10,72 \pm 1,41$. В определенной степени такая динамика показателей была связана со сменой доминирующего источника эндотоксикоза (от бронхолегочной системы к органам пищеварения) и свидетельствовала о стойко высоком уровне эндогенной интоксикации и прогрессирующем течении заболевания. У больных с тяжелой и средней степени тяжести состоянием ИИ крови не отличались – соответственно $10,98 \pm 1,59$ и $11,02 \pm 1,80$, что, вероятно, было связано с более значительным уровнем фильтрации эндотоксинов у тяжелых больных. ИИ крови при муковисцидозе был повышен у преобладающего большинства детей (85% случаев).

Результаты проведенных исследований процессов биотрансформации у детей, больных муковисцидозом, свидетельствуют об их глубоких нарушениях (табл. 2). Исследование ферментов редокс-системы глутатиона выявило разнонаправленный характер их изменений при муковисцидозе, проявляющийся повышением в эритроцитах, плазме активности ГТ и снижением уровня в эритроцитах ГР и ГП. Активность ГТ эритроцитов возрастала у больных в 1,7 раза по сравнению с нормой ($p < 0,01$); этот показатель был превышен в 85% случаев. У детей с муковисцидозом высокий уровень данного фермента наблюдался как при средней ($2,44 \pm 0,31$ мкМ/мин x г Нб), так и при тяжелой степени ($2,02 \pm 0,25$ мкМ/мин x Нб) состояния больных, а также при обострении и неполной ремиссии хронического бронхолегочного процесса (соответ-

ственно $2,20 \pm 0,19$ и $2,18 \pm 0,49$ мкМ/мин х г Нб). Это свидетельствует о высоком напряжении механизмов детоксикации с участием ГТ, осуществляемых в реакциях конъюгации, а также путем нековалентного связывания фермента с огромным количеством гидрофобных веществ в клетке, в том числе антибиотиков, и ковалентного – с сильными электрофилами – активными метаболитами многих канцерогенов [4]. Усиление активности ГТ, контролирующей ПОЛ на этапе разветвления свободнорадикальной цепи, направлено также на обезвреживание токсичных продуктов свободнорадикальных реакций [16]. Одновременно с повышением уровня исследуемого фермента в эритроцитах наблюдалось его возрастание в плазме с превышением нормы в 2,2 раза ($p < 0,001$). Индуцирование ГТ плазмы отмечено у всех детей с муковисцидозом. Зависимость уровня фермента от тяжести состояния больных, как и от фазы бронхолегочного процесса, установить не удалось. Считаем, что высокий уровень детоксикационного фермента ГТ у детей с муковисцидозом является механизмом адаптации и компенсации в условиях агрессивного воздействия продуктов эндогенной интоксикации. Доказано, что наличие «нулевого» генотипа глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM 10/0) утяжеляет клинику муковисцидоза [17].

На фоне роста активности ГТ в крови отмечалось снижение ГР эритроцитов до $2,45 \pm 0,13$ мкМ/мин х г Нб при норме $2,85 \pm 0,11$ мкМ/мин х г Нб ($p < 0,05$). Дефицит ГР эритроцитов был установлен у 60% больных муковисцидозом. В 40% наблюдений активность фермента не выходила за границы колебаний у здоровых детей. Падение уровня ГР при муковисцидозе – по-видимому, следствие низкой обеспеченности организма рибофлавином.

Поскольку у больных муковисцидозом снижение ГР, регенерирующей восстановленный глутатион, происходит на фоне повышения ГТ, полагаем, что реакции, использующие глутатион, преобладают над его синтезом. Данный дисбаланс свидетельствует о напряженности механизмов биохимической защиты организма.

Активность другого фермента редокс-системы глутатиона – ГП – у детей с муковисцидозом была в 1,2 раза ниже нормы ($p < 0,05$). Отмечено, что степень активности ГП эритроцитов зависела от фазы бронхолегочного процесса. Самый низкий по сравнению с нормой (598 ± 35 мкМ/мин х г Нб) показатель был отмечен при обострении процесса – $469,37 \pm 25,02$ мкМ/мин х г Нб ($p < 0,01$); в фазе ремиссии уровень фермента повышался до $530,32 \pm 18,28$ мкМ/мин х г Нб ($p < 0,1$; $p > 0,05$), но не достигал нормы. Угнетение активности ГП, ответственной за утилизацию липопероксидов и перекиси водорода, неб-

лагоприятно, так как поддерживает накопление токсических продуктов в клетке и дестабилизирует состояние клеточных мембран. Полагаем, что сниженная активность ГП при муковисцидозе в первую очередь связана с недостаточной обеспеченностью организма больших селеном. С другой стороны, известно, что ГП и ГТ находятся в конкурентных отношениях, поэтому на фоне активации ГТ возможно некоторое ингибирование ГП.

У детей с муковисцидозом по сравнению со здоровыми детьми выявлены значительные отклонения в содержании биохимических субстратов эндогенной интоксикации. Обнаружена тесная взаимосвязь выраженности эндогенной интоксикации с клиническими особенностями заболевания – его фазой, тяжестью. Это позволяет использовать параметры ЭИ в диагностике, прогнозе, оценке эффективности лечения и его совершенствовании. Развитие эндогенной интоксикации при данной патологии определяется многими факторами, в том числе ранее выявленными глубокими нарушениями барьерной функции пищеварительного тракта [18], а также установленной недостаточностью детоксикационной и синтетической функции печени и выделительной способности почек. Выявленные выраженные изменения процессов биотрансформации на всех этапах течения муковисцидоза лежат в основе инициирования и поддержания постоянно высокого уровня эндогенной интоксикации у данной категории больных. Кроме того, к перечисленным механизмам при муковисцидозе присоединяется угнетение нереспираторных функций легких. Известно, что по нереспираторным функциям легкое рассматривается как орган детоксикации, экскреции и метаболической коррекции сред организма [19]. У детей, страдающих муковисцидозом, поврежденное легкое становится источником токсемии.

ВЫВОДЫ

Полученные в ходе исследования данные показывают, что одним из путей оптимизации лечения муковисцидоза представлялся поиск лечебных средств с широким эффектом восстановительного действия, направленного прежде всего на стимуляцию собственных защитных механизмов организма ребенка. Применение в комплексной терапии детей с муковисцидозом вобензима, препарата системной энзимотерапии, наряду с положительным влиянием на клиническую симптоматику сопровождалось (на уровне достоверных различий – $p < 0,05$) детоксицирующим воздействием и позитивными сдвигами процессов биотрансформации.

Литература

- Капранов Н.И. Новые аспекты муковисцидоза // Вопросы детской диетологии, 2004, т. 2, №1, с. 34–37.
- Добротина Н.А., Копытова Т.В. Эндоинтоксикации организма человека: методологические и методические аспекты (Учеб. пособ.). – Н. Новгород: Нижегородский гос. ун-т им. Н.И. Лобачевского, 2004, 62 с.
- Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Патофизиологические аспекты эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: тезисы международного симпозиума (С.-Петербург, 14–16 июня 1994 г.). – СПб.: Исследователь СпбМАПО, 1994, с. 5–9.
- Переслегина И.А. Роль нарушений процессов биотрансформации и перекисного гомеостаза в патогенезе хронических заболеваний органов пищеварения / В кн.: Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей (Под ред. А.И. Волкова). – Н. Новгород: Изд.-во Волго-Вятской академии гос. службы, 1997, с. 40–71.
- Тиунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // Вестник РАМН, 1995, № 3, с. 9–13.
- Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабораторное дело, 1984, № 3, с.138–140.
- Сулейманова З.Я. Клиническое значение эндотоксемии при повторных острых респираторных заболеваниях у детей дошкольного возраста // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, Казанский гос. мед. ун-т, 1999, 20 с.
- Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение 1-е) // Эфферентная терапия, 1995, том 1, № 1, с. 61–64.
- Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение 2-е) // Эфферентная терапия, 1995, том 1, № 2, с. 61–64.
- Habig W.H., Pabst M.J., Jacobi W.B. Glutathione – S-transferases. J Biological Chem 1974; 249: 7130.
- Пахомова В.А., Козлянина Н.П., Крюкова Г.Н. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях / А.с. 922637 СССР, МКИ G 01 №33/48. – 1985, 3 с.
- Pinto R.E., Bartley V. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities. J Biochem 1969; 112: 109–15.
- Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы): методические рекомендации (изд. 2-е, перераб. и доп.). Сост. Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, А.Ю. Воронкова и др. (Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской). – М., 2005, 104 с.
- Алексеева Н.В. и др. Суточный ритм изменений функции почек у детей с муковисцидозом (Материалы X юбилейного конгресса детских гастроэнтерологов) // Русский мед. журнал, 2003, т. 11, № 3, с.189.
- Толстова В.Д. и др. Характер поражения почек у детей, больных муковисцидозом / VII Национальный конгресс по муковисцидозу: сб. статей и тезисов (Воронеж, 5–6 апреля 2005 г.). – М., 2005, с. 79–82.
- Переслегина И.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма при хроническом гастродуодените и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // Дисс. ... д-ра мед. наук. Нижегородский научно-исследовательский педиатрический ин-т. – М., 1991, 295 с.
- Иващенко Т.Э., Баранов В.А. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. – СПб.: Интермедика, 2002, 256 с.
- Успенская И.Д., Шабунина Е.И., Соколова И.Л. Особенности морфофункционального состояния интестинальной слизистой оболочки при муковисцидозе у детей / Статьи и тезисы VIII Национального конгресса по муковисцидозу (Ярославль, 5–6 июня 2007 г.). – М., 2007, с.164–165.
- Бяловский Ю.Ю. и др. Изменения недыхательной функции легких при действии дополнительного сопротивления дыханию // Клиническая лабораторная диагностика, 2000, №10, с. 32–33.