

*На правах рукописи*

Гуськова Елена Николаевна



Влияние СКЭНАР-воздействия на свободнорадикальные  
процессы в тканях и мембранах эритроцитов  
при окислительном стрессе

03.00.04 - биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Ростов-на-Дону  
2009

Работа выполнена на кафедре биохимии и микробиологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южный федеральный университет»

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор  
**Внуков Валерий Валентинович**

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор  
**Горошинская Ирина Александровна**

доктор медицинских наук, профессор  
**Чесникова Анна Ивановна**

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита диссертации состоится «21» апреля 2009 г. в 10.00 час на заседании диссертационного совета Д 212.208.07 по биологическим наукам в ФГОУ ВПО «Южный федеральный университет» по адресу 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42, ауд. 203

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Южного федерального университета по адресу 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 148.

Автореферат разослан «20» \_\_\_\_\_ марта \_\_\_\_\_ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор биологических наук



Т.С. Колмакова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В настоящее время принято считать, что главным фактором в развитии патологических состояний является оксидативный стресс. Его проявление выражается в сдвиге динамического равновесия в системе антиоксиданты - прооксиданты в сторону свободнорадикального окисления, продукты которого обладают широким спектром повреждающего действия. Это приводит к снижению стабильности и изменению физико-химических свойств мембран: микровязкости, текучести, мембранного потенциала, полярности внутренних областей мембраны и др.

К числу «свободнорадикальных патологий» относится ишемическая болезнь сердца (ИБС). Внедрение в клиническую практику новых мощных антиангинальных средств, позволило добиться определенных успехов в лечении ИБС. Воздействовать на активность свободнорадикальных процессов и систему антиоксидантной защиты возможно как при помощи фармакологических препаратов, так и при использовании немедикаментозных методов лечения (Jackson G.1999). Однако, у большой группы больных, несмотря на современное антиангинальное лечение, наблюдается учащение и утяжеление приступов стенокардии (Хрипун А.В., 2003). В связи с этим, проблема поиска новых подходов к оценке нарушений гомеостаза и оптимизации терапии ИБС сохраняет свою актуальность.

В литературе имеются указания на успешное применение электронейростимуляции аппаратом СКЭНАР (самоконтролируемый энергонейроадаптивный регулятор) при лечении больных кардиологического профиля (Гринберг Я.З., 1999; Тараканов А.В. и др., 2003). Однако, воздействие СКЭНАР-терапии на биохимические процессы, в частности, на свободнорадикальное окисление и структурное состояние биомембран у больных ИБС, изучено недостаточно.

В соответствии с этим несомненный теоретический и практический интерес представляет изучение влияния СКЭНАР-воздействия на свободнорадикальное окисление липидов, активность антиоксидантной системы и структурное состояние мембран эритроцитов, как адекватной модели плазматических мембран у больных ИБС.

**Цель работы.** Изучить влияние СКЭНАР-воздействия на свободнорадикальные процессы в тканях и структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при окислительном стрессе.

### **Задачи исследования.**

1. Изучить влияние СКЭНАР-воздействия на интенсивность свободнорадикальных процессов и ПОЛ по параметрам хемилюминесценции и по содержанию молекулярных продуктов – ДК, МДА и ШО в тканях и эритроцитах крыс при окислительном стрессе .

2. Определить активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы, церулоплазмينا в тканях и эритроцитах крыс при оксидативном стрессе и СКЭНАР- воздействии.

3. Исследовать эффективность СКЭНАР-воздействия на окислительную модификацию белков эритроцитов, а также стабильность и структурное состояние мембран эритроцитов у крыс при ГБО – индуцированном стрессе.

4. Исследовать эффективность СКЭНАР-воздействия на содержание МСМ в плазме крови крыс при окислительном стрессе.

5. Исследовать влияние СКЭНАР-воздействия на свободнорадикальные процессы, сбалансированность в системе прооксиданты – антиоксиданты, а также на уровень МСМ и ЦИК, стабильность и структурное состояние мембран эритроцитов у больных ИБС.

**Научная новизна работы.** В работе впервые показано, что СКЭНАР-воздействие обладает антирадикальным эффектом, выражающимся в подавлении генерации АФК, уменьшении интенсивности ПОЛ в эксперименте на интактных и подвергнутых действию ППДК животных и в клинике у пациентов с ИБС.

В работе впервые установлено, что СКЭНАР обладает выраженным антиоксидантным действием, что проявляется в повышении активности ферментов антиоксидантов СОД и каталазы в эксперименте на подвергнутых действию ГБО животных и в клинике у пациентов с ИБС.

Впервые отмечено мембранопротекторное действие СКЭНАР-терапии, что выражается в нормализации структурно-функциональных свойств и проницаемости мембран эритроцитов у экспериментальных животных и пациентов с ИБС при развитии оксидативного стресса.

В работе впервые показан эффект применения СКЭНАР-воздействия, связанный с купированием синдрома эндогенной интоксикации, после развития оксидативного стресса у экспериментальных животных и пациентов с ИБС.

**Теоретическая и практическая значимость.** Исследованы основные механизмы антирадикального, антиоксидантного и мембранопротекторного эффектов СКЭНАР-терапии при развитии оксидативного стресса в экспериментах на животных, которые проявляются в нормализации процессов СРО и ПОЛ, возобновлении

скоординированности действия компонентов антиоксидантной ферментативной системы, восстановлении структурных свойств и стабильности эритроцитарных мембран, устранении окислительной дегградации белков. То есть тех нарушений, которые следует рассматривать как патологические реакции.

В сравнении с традиционным стандартным медикаментозным лечением включение СКЭНАР в комплексную терапию ИБС приводит к более существенному восстановлению прооксидантно-антиоксидантного равновесия, ингибированию СРО в крови, что сопряжено с активацией ферментативных антиоксидантов, нивелированию эндогенной интоксикации, а также способствует стабилизации структурно-функционального состояния мембран.

Проведенное исследование свидетельствует о целесообразности включения в комплекс лечебных мероприятий при ИБС СКЭНАР-терапии, что позволит значительно повысить эффективность лечения за счет выраженного саногенетического, антирадикального, антиоксидантного и мембранопротекторного действия СКЭНАР.

Полученные в процессе проведенного исследования данные можно использовать в клинической практике для индивидуальной оценки состояния пациентов при развитии и обострении ИБС, а также повышения эффективности проводимой терапии. На основании сопоставления полученных экспериментальных и клинических материалов следует, что разработанная на животных схема развития гипероксического стресса (воздействие ГБО 0,5 МПа, 1 час) является адекватной моделью для исследования свободнорадикальных состояний и их коррекции при сердечно-сосудистых заболеваниях (патологиях). Материал диссертации используется при чтении лекций в спецкурсах «Основы патобиохимии», «Свободные радикалы в живых системах» и «Клинические методы диагностики» на кафедре биохимии и микробиологии ЮФУ.

**Основные положения, выносимые на защиту.** СКЭНАР-воздействие обладает антирадикальным эффектом, выражающимся в подавлении генерации АФК, уменьшении образования продуктов ПОЛ в эксперименте на интактных и подвергнутых действию ГБО животных, а также в клинике у пациентов с ИБС.

СКЭНАР-терапия обладает выраженным антиоксидантным действием, что проявляется в повышении активности ключевых ферментов антирадикальной защиты СОД и каталазы в эксперименте на интактных и подвергнутых действию ППДК животных, а также в клинике у пациентов с ИБС.

Применение СКЭНАР-терапии приводит к стабилизации мембран эритроцитов и купированию синдрома эндогенной интоксикации в эксперименте на интактных и подвергнутых действию ГБО животных в клинике и у пациентов с ИБС.

Включение СКЭНАР-терапии в комплексную терапию ИБС значительно повышает антиангинальную эффективность лечения за счет выраженного саногенического, антирадикального, антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия.

**Апробация диссертационной работы.** Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «Нейроспецифические метаболиты и энзимологические основы деятельности центральной нервной системы» (Пенза, 2006), на научной конференции с международным участием ВАРАДЕРО, (Москва, 2006), «на VI-й межвузовской международной биохимической научно-практической конференции молодых учёных, специалистов, студентов «Обмен веществ при адаптации и повреждении» (Ростов-на-Дону, 2007), на V-й национальной научно-практической конференции с международным участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленск, 2007), на III-й всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2007), на II-ой международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины (Ростов-на-Дону, 2008).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе в издании, рекомендованном ВАК РФ -1 статья. Личный вклад 80%, 0,1 п.л.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследуемых животных и больных, методов исследования, две главы с результатами исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы. Работа содержит 19 таблиц и иллюстрирована 14 рисунками. Список использованной литературы включает 206 наименований, в том числе 93 зарубежных источника.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследования проводились в две стадии: в эксперименте - при моделировании окислительного стресса с возможностью оценки постгипероксического эффекта (6 суток); в клинике – у пациентов с ИБС, разделенных на группы по выбранной методике лечения.

Опыты проводили на половозрелых белых крысах. Сеанс ГБО выполняли по стандартной схеме с использованием медицинского кислорода, продолжительность сеанса - 1 час при давлении 0,5 МПа в специальной барокамере со щелочным поглотителем, Были сформированы следующие группы животных (таблица 1):

## Группы животных и проводимые исследования в эксперименте

1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
Интактные животные	<b>СКЭНАР</b> 5 суток ежедневно 5 минут	<b>ГБО</b> 0,5 Мпа 1 час однократно	Через 6 суток после ГБО	<b>ГБО 0,5 Мпа 1 час</b> <b>+ СКЭНАР</b> 5 суток ежедневно 5 минут
↓ <b>Сыворотка крови, эритроциты, мозг, печень</b> ↓				
<b>Биохимические и биофизические показатели</b> <b>СРО (ХЛ, ПОЛ), АОС (СОД, КАТ, ЦП) СПА, ВЭГ,</b> <b>структурное состояние мембран эритроцитов, ОМ белков эритроцитов,</b> <b>Эндогенная интоксикация (мочевина, МСМ)</b>				

Клиническое исследование проводили на базе кардиологического отделения горбольницы №7 г. Ростова-на-Дону. Было проведено комплексное клинико-биохимическое обследование 123 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 90 мужчин и 33 женщины. Средний возраст пациентов мужчин составил  $52,7 \pm 3,9$ , а женщин -  $53,3 \pm 4,2$  года. Диагноз устанавливался при поступлении в отделение.

Больные ИБС были рандомизированы на 2 группы сопоставимые по возрасту и полу. Первая группа пациентов получала традиционное лечение, которое состояло в базовой медикаментозной терапии, сбалансированной гиполипидемической диете, психотерапии. Во второй группе больных комплексную традиционную терапию сочетали со СКЭНАР-терапией. Забор крови для исследования осуществляли в два этапа: до начала лечения и после окончания лечения в отделении (через 16-18 дней). Контролем служила группа практически здоровых доноров соответствующего возраста.

Был использован аппарат СКЭНАР-97.4. Во время сеансов лечения, которые проводились утром после завтрака в течение 10 дней, применялся индивидуально дозированный режим воздействия. При использовании данного режима время воздействия на одно место определяется автоматически, в зависимости от параметров биологической обратной связи. Применялась общерегулирующая методика для индивидуально-дозированного режима: «три дорожки», частота – постоянная 60 Гц, воздействие комфортное. Определение комфортного порога энергии воздействия проводилось рядом с зоной, на которую осуществлялось воздействие.

В соответствии с задачами исследования изучали биохимические и биофизические показатели плазмы крови, эритроцитов, ткани мозга и печени при ГБО-индуцированном

окислительном стрессе и последующем СКЭНАР-воздействии у животных, а также в плазме крови и эритроцитах у больных ИБС до и после лечения.

**Методы определения активности процессов СРО.** Уровень свободнорадикальных процессов (СРП) оценивали по интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) в системе  $H_2O_2$  – люминол (Шестаков и др., 1979) и активированной дрожжами хемилюминесценции цельной крови (Прокофьев и др., 1995).

**Методы определения активности процессов ПОЛ.** Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по содержанию его молекулярных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) (Стальная, 1977), малонового диальдегида (МДА) (Стальная и др. 1977) и шиффовых оснований (ШО) (Bidlack et al., 1973). Для определения гемоглобина в гемолизате эритроцитов использовали стандартный клинический набор реактивов «Эколаб» (Россия) (Меньшиков В.В., 1987).

**Методы определения активности антиоксидантной защиты.** О состоянии антиоксидантной защиты судили по активности ферментативных антиоксидантов: супероксиддисмутазы (СОД) (Fried, 1975), каталазы (Королюк и др., 1988) и церулоплазмина (ЦП) (Камышников, 2000).

**Методы определения структурно-функционального состояния мембран.** Для оценки структурного состояния мембран эритроцитов определяли микровязкость липидной фазы и зон белок-липидных контактов и другие параметры с использованием флуоресценции зонда пирена (Владимиров, Добрецов, 1980). Окислительную модификацию белков эритроцитов определяли по изменению флуоресценции аминокислотных остатков (Gutteridge, Wilkins, 1983). Исследовали суммарную пероксидазную активность (СПА) (Покровский, 1969, в модификации Лукаша А.И. с соавт., 1996), а также содержание внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) (Меньшиков, 1987).

**Методы определения эндогенной интоксикации.** Определяли показатели эндогенной интоксикации по содержанию молекул средней массы (МСМ) в трех фракциях ( $\lambda=210$  нм, 254 нм, 280 нм) (Камышников, 2000), и мочевины – с помощью стандартного набора фирмы «Pliva- Lachema» (Чешская Республика). Содержание общего белка определяли методом Лоури в модификации J.Shacterle, K. Pollak (1973).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью статистического пакета Statistica 7,0 (Stat Soft, Inc). Сравнение величин в случае нормального распределения проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия

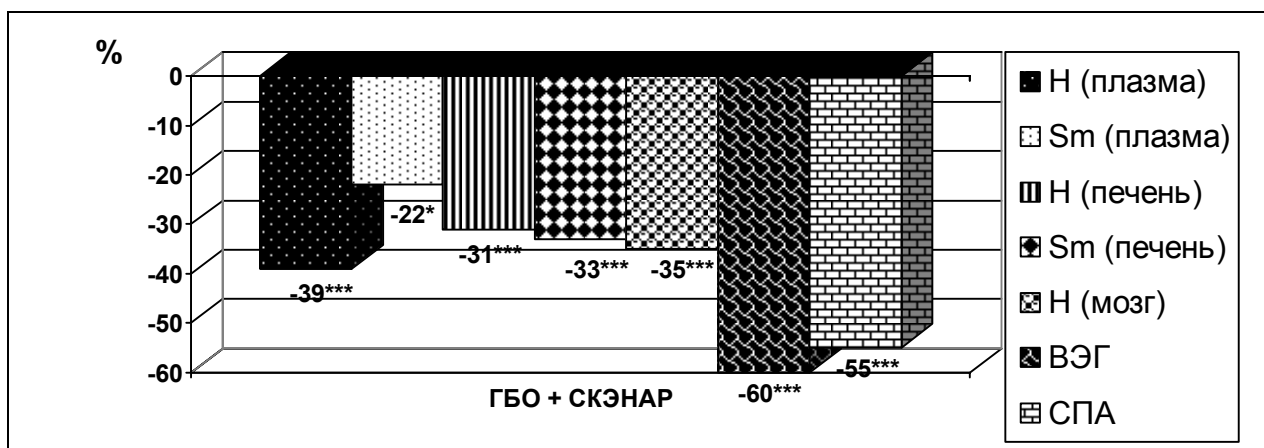


между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , при  $0,05 < p < 0,1$  говорили о тенденции к изменению, при  $p > 0,1$  различия полагали недостоверными.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В эксперименте сеанс ГБО вызывал развитие окислительного стресса, который проявлялся в возрастании параметров  $H_2O_2$ -люминол-индуцированной хемилюминесценции в различных тканях крыс. Наиболее существенные изменения зарегистрированы в крови и печени. Животные, получившие сеансы СКЭНАР-терапии после действия гипербарической оксигенации, отличались по показателям интенсивности  $H_2O_2$ -люминол-индуцированной хемилюминесценции от крыс других групп следующим образом (рис.1)

По сравнению с действием ГБО, наблюдалось четкое снижение параметров  $H_2O_2$ -люминол-индуцированной хемилюминесценции во всех тканях, за исключением светосуммы ХЛ в ткани мозга, где изменения отсутствовали. Интенсивность быстрой вспышки ХЛ снижалась в плазме на 39%, в мозге на 35%, в печени на 31%. Светосумма уменьшалась на 22% в плазме и на 33% в печени. Из данных литературы известно, что основной вклад в ХЛ вносит ВЭГ и его производные (Внуков В.В., и др., 2005). Это согласуется с полученными нами данными о повышении содержания ВЭГ (на 201%) и увеличении СПА плазмы крови крыс (на 138%) после сеанса ГБО. СКЭНАР-воздействие на животных, перенесших оксидативный стресс, оказывало четкое позитивное влияние на сохранение барьерной функции мембран эритроцитов. Показано, что концентрация ВЭГ после сеансов СКЭНАРа достоверно снижалась по сравнению с этим показателем, измеренным после ГБО (на 60%). Такая же динамика отмечалась и в отношении СПА, уменьшение составило 55% в сравнении с показателем, измеренным после ГБО.



**Рис.1. Корректирующее влияние СКЭНАР-воздействия на интенсивность показателей  $H_2O_2$ -люминол-индуцированной хемилюминесценции, ВЭГ и СПА у**

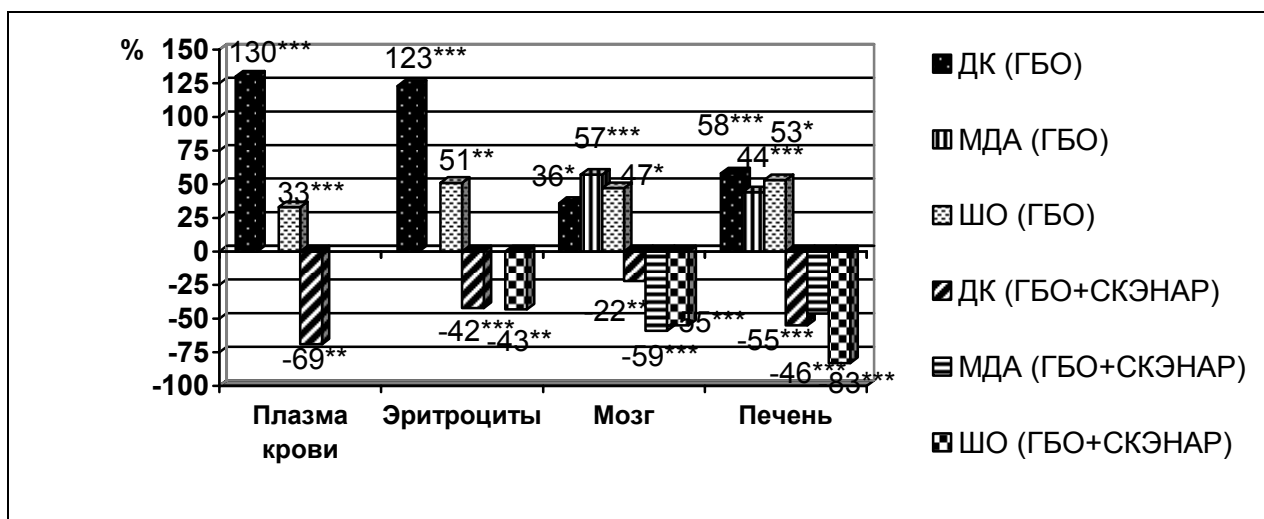
**крыс, подвергнутых ГБО - индуцированному окислительному стрессу (в % относительно действия ГБО).**

Обозначения: на рис.1-10 достоверность обозначена следующим образом: \*-  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; без звездочки -  $0,05 < p < 0,01$

Таким образом, СКЭНАР-воздействие способствует нормализации свободнорадикальных процессов в крови и тканях крыс, а также восстановлению барьерной функции мембран форменных элементов крови после ГБО-индуцированного оксидативного стресса.

В эксперименте действие ГБО 0,5 МПа (1 час) приводило к активации свободнорадикального перекисного окисления липидов в крови и тканях животных, причем наибольшая интенсивность перекисидации отмечалась в крови, а наименьшая - в ткани мозга. Данному факту, на наш взгляд, может быть дано следующее объяснение: в ответной реакции на действие повышенного давления кислорода особое место среди тканей занимает кровь. В условиях гипероксии именно кровь, первой после легких, испытывает действие ППДК. Этим и объясняется более высокое содержание первичных продуктов окисления в плазме крови и эритроцитах.

Применение животным СКЭНАР-воздействия после сеанса ГБО оказывало нормализующее влияние на процессы ПОЛ. В плазме крови содержание ДК достоверно снижалось по сравнению с действием ГБО на 69%. Статистически значимого изменения концентрации ШО в плазме крови обнаружено не было. Уровень ДК в эритроцитах был меньше в сравнении с действием ГБО на 42%. Содержание конечных продуктов ПОЛ в эритроцитах относительно животных после действия ГБО достоверно снижалось на 43% (рис. 2).

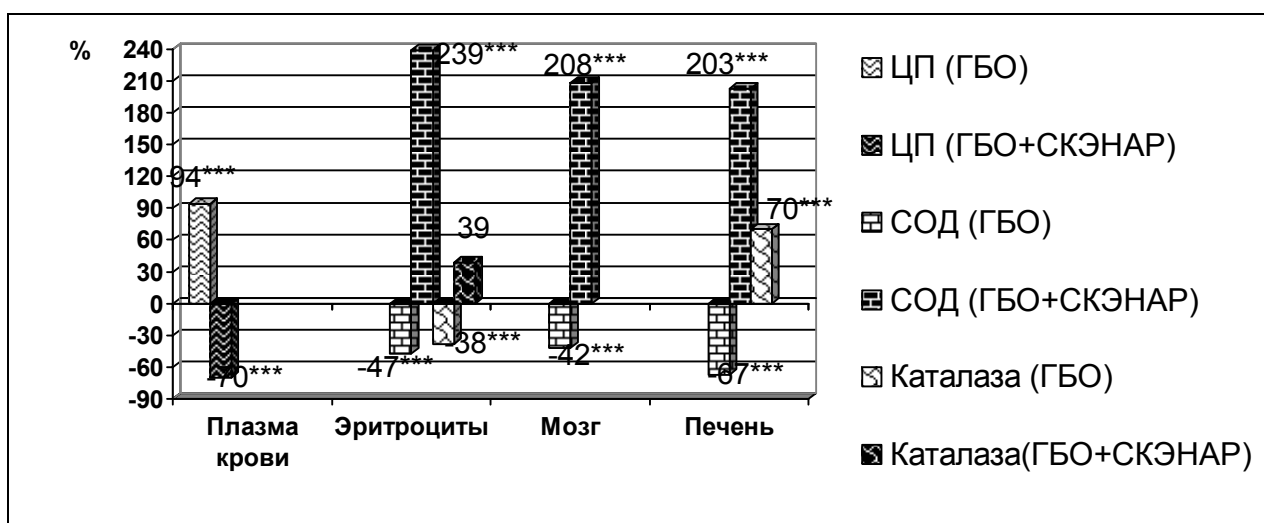


**Рис.2. Корректирующее влияние СКЭНАР-воздействия на содержание продуктов ПОЛ в крови и тканях крыс относительно ГБО-воздействия (в % относительно действия ГБО, обозначения как на рис. 1).**

В ткани печени наблюдалось выраженное снижение концентрации первичных, вторичных и конечных продуктов окисления не только относительно действия ГБО, но и относительно контроля. Так содержание ДК было ниже на 29% относительно контроля и на 55% ниже по сравнению с действием ГБО. Уровень МДА снижался на 22% и 46% по сравнению с контролем и с действием ГБО. Наиболее значимы были изменения содержания ШО. Отмечено достоверное снижение на 73% и 83% по сравнению с контролем и с действием ГБО (рис 2).

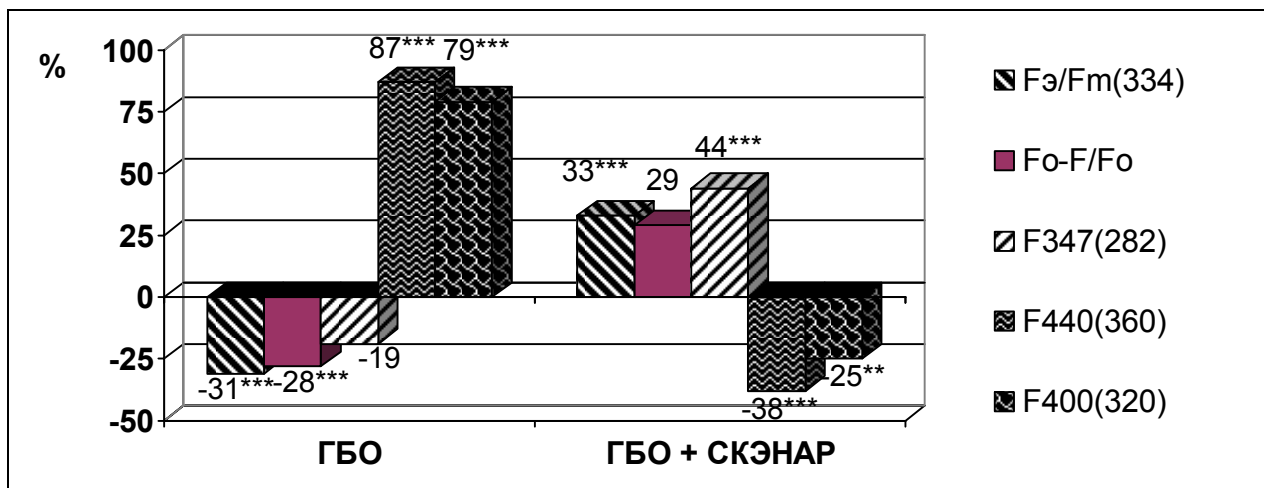
Таким образом, СКЭНАР-воздействие приводит к снижению интенсивности свободнорадикального окисления липидов как у интактных животных, так и у крыс, подвергнутых влиянию оксидативного стресса. Наиболее отчетливо нормализующее влияние СКЭНАР-воздействия на активность процессов пероксидации проявляется в ткани печени.

Ведущая роль в поддержании антиоксидантного статуса принадлежит СОД, которая осуществляет антирадикальную защиту и ингибирует ПОЛ на стадии зарождения цепного процесса, а также каталазе, снижающей скорость цепной реакции. Обнаруженная нами при действии ГБО на животных активация ПОЛ, сопровождается одновременным ингибированием СОД и каталазы в эритроцитах, а также СОД в ткани мозга. Активность ЦП при оксидативном стрессе существенно повышалась, что, по-видимому, является компенсаторной реакцией в связи с полифункциональностью этого белка (рис.3). После СКЭНАР-воздействия в группе животных, получивших сеанс ГБО, активность ЦП снижалась на 70%, а СОД резко возрастала: в эритроцитах на 239%, в мозге на 208%, в печени на 203%. Активность каталазы в эритроцитах имела тенденцию к росту, а в печени достоверно не менялась (рис 3).



**Рис.3. Влияние СКЭНАРа на изменение активности антиоксидантных ферментов в плазме крови, эритроцитах, ткани мозга и печени крыс (в % относительно ГБО-воздействия, обозначения как на рис. 1).**

Усиление ПОЛ в мембранах эритроцитов, обнаруженное нами при оксидативном стрессе, вызванном воздействием ГБО (0,5 МПа, 1 час), способствовало появлению в липидном бислое гидрофильных кластеров, что, возможно, приводило к повышенному проникновению молекул воды в толщу мембраны и разупорядочиванию ее структуры. Выявленное в настоящем исследовании изменение текучести липидного бислоя и наличие структурных перестроек мембранных белков эритроцитов при окислительном стрессе может косвенно подтвердить этот факт. Применение СКЭНАРа после оксидативного стресса приводило к нормализации структурных свойств мембран эритроцитов крыс, что выражалось в отсутствии достоверных отличий параметров флуоресценции пирена от контрольных цифр, за следующим исключением: показатель F<sub>э</sub>/F<sub>м</sub> (334) увеличился на 33% по сравнению с данными, полученными после сеанса ГБО, коэффициент F<sub>о</sub>-F/F<sub>о</sub> был выше такового, зарегистрированного после сеанса ГБО на 29%. Коэффициент полярности липидного бислоя F<sub>373/393</sub>(334)-КП<sub>1</sub> был ниже, чем сразу после сеанса ГБО на 30%(рис.4). Это свидетельствует о повышении гидрофобности внутренних областей мембраны, и, тем самым, увеличении ее термодинамической стабильности. Что же касается параметра F<sub>372/393</sub>(282)-КП<sub>2</sub>, то тенденция к снижению на 13% отмечена только в сравнении с 6-ми сутками после сеанса ГБО.



**Рис.4. Влияние СКЭНАР-воздействия на изменение структурного состояния мембран эритроцитов и показателей окислительной модификации белков эритроцитов крыс после ГБО-индуцированного окислительного стресса (в % относительно контроля, обозначения как на рис. 1).**

Окислительный стресс вызывает окислительную модификацию белков мембран эритроцитов крыс, выражающуюся в деградации отдельных аминокислот, образовании межмолекулярных сшивок при взаимодействии с вторичными продуктами ПОЛ, что ведет к нарушению структуры и функции мембран эритроцитов и в конечном итоге их дестабилизации. Применение СКЭНАР-воздействия после оксидативного стресса

приводило к следующим изменениям: параметр  $F_{347(282)}$  повышался относительно действия оксидативного стресса на 44%, в постгипероксический период – на 37% и достоверно не отличался от контрольных значений. Параметр  $F_{440(360)}$  снижался относительно сеанса ГБО на 38% и статистически не отличался от значения, полученного в группе контроля. Параметр  $F_{400(320)}$  снижался относительно данных после сеанса ГБО на 25%.

Таким образом, СКЭНАР-воздействие оказывает нормализующее влияние на структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов крыс и способствует восстановлению структуры белков мембран эритроцитов крыс после оксидативного стресса.

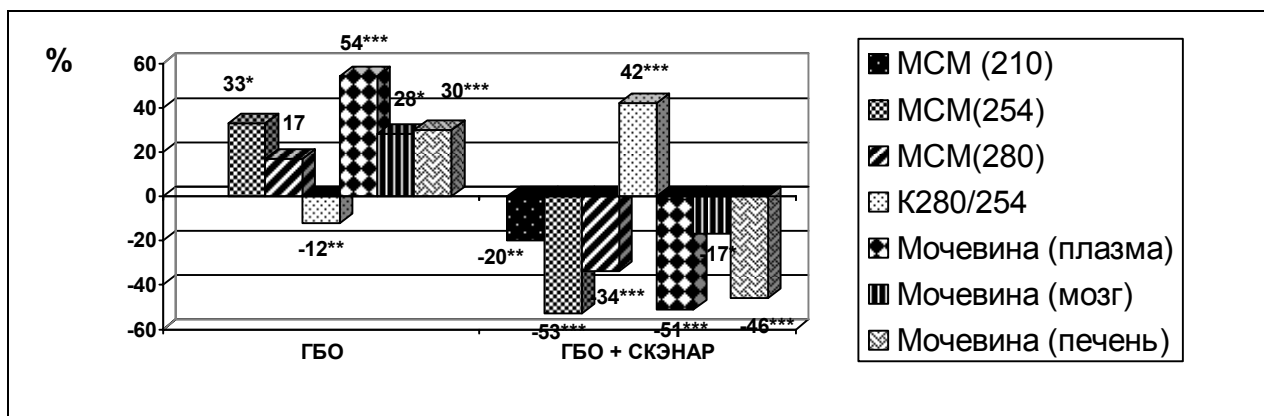
Развитие любой патологии формирует определённый метаболический ответ организма, что приводит к изменению метаболического статуса, а его регистрация является важной и значимой, особенно при развитии патологических состояний (Малахова, 2000; Зубаткина и др., 2002; Волчегорский и др., 2002). Динамику пула молекул средней массы (МСМ) оценивали по трем фракциям, имеющим максимум поглощения при длинах волн 210 нм, 254 нм и 280 нм (Николайчик В.В. и др., 1991), а также вычисляли соотношение содержания МСМ при 280 нм и 254 нм.

Полученные нами результаты показали, что после ГБО-индуцированного оксидативного стресса в плазме крови уровень фракции МСМ (254), характеризующих катаболическое происхождение эндоинтоксикации, достоверно увеличивался на 33%. Отмечена тенденция к достоверному повышению фракции МСМ (280) на 17%, что говорит о присутствии в генезе ЭИ продуктов протеолитических реакций, в том числе соединений пептидной природы, содержащих ароматические аминокислоты (Добротина и др., 2004). В то же время коэффициент соотношения фракций -  $K_{280/254}$  снижался на 12% (рис 5).

Согласно литературным данным, прирост МСМ (280), характеризующий поглощение пептидной фракции, связывают с прямой стимуляцией ограниченного протеолиза, а при активации ПОЛ и иммуногенеза наблюдается преимущественный прирост МСМ (254) (Чаленко В.В., 1991).

Для изучения уровня эндогенной интоксикации мы рассматривали также изменение содержания мочевины, как азотсодержащего соединения - одного из основных продуктов катаболизма важнейших биополимеров – белков (Dast et al., 1991; Hicks et al., 1993; Spitsin et al., 2002; Меньшикова и др., 2006) в плазме, мозге и печени крыс.

После сеанса ГБО (0,5 МПа, 1 час) содержание мочевины возросло по отношению к контрольной группе во всех исследованных тканях: в плазме крови на 54%, в ткани мозга и в печени на 28% и 30% соответственно. Можно предположить, что под действием ГБО происходит увеличение «ёмкости» антиоксидантной системы, в том числе за счет низкомолекулярного антиоксиданта – мочевины. На 6-е сутки после оксидативного стресса по сравнению с сеансом ГБО содержание мочевины достоверно не изменялось, но оставалось выше контрольных цифр в плазме крови на 39%, в мозге на 19% и в печени на 21% (рис.5).



**Рис.5 Влияние СКЭНАР-воздействия на содержание молекул средней массы в плазме, мочевины в плазме и тканях крыс при ГБО-индуцированном оксидативном стрессе (в % относительно контроля, обозначения как на рис. 1).**

Таким образом, окислительный стресс приводит к накоплению в плазме крови и тканях среднемолекулярных токсинов и повышению содержания мочевины. На 6-е сутки после сеанса ГБО происходит частичная элиминация токсических продуктов обмена во всех исследуемых тканях.

Применение СКЭНАР у животных, подвергнутых действию окислительного стресса приводило к нивелированию явлений эндогенной интоксикации, что выражалось в нормализации содержания фракций МСМ.

Так уровень фракции МСМ (210) в плазме крови снижался относительно сеанса ГБО на 20%. Содержание МСМ (254) достоверно снижалось на 53% по сравнению с действием ГБО и достоверно не отличалось от такового, зарегистрированного на 6-е сутки у животных после оксидативного стресса. Фракция МСМ (280) снижалась по сравнению с развитием оксидативного стресса на 34% и статистически не отличалась от значения, зарегистрированного на 6-е сутки после сеанса ГБО. Такая же динамика наблюдалась и в отношении коэффициента 280/254. Этот показатель повышался относительно контроля и действия ГБО на 25% и 42% соответственно и достоверно не отличался от такового значения, полученного на 6-е сутки после ГБО (рис.5).

Применение СКЭНАР-воздействия на животных, подвергнутых оксидативному стрессу, приводило к снижению концентрации мочевины, наиболее выраженному в плазме крови и ткани печени. В плазме крови этот показатель уменьшался относительно контроля на 24%, относительно сеанса ГБО на 51%, относительно 6-х суток после сеанса ГБО на 46%. В ткани печени концентрация мочевины снижалась относительно контроля на 30%, относительно сеанса ГБО и относительно 6-х суток после действия ГБО на 46% и 42% соответственно. В ткани мозга после СКЭНАР-воздействия содержание мочевины было меньше, чем сразу после оксидативного стресса (на 17%) и достоверно не отличалось от контрольного уровня, а также уровня, зарегистрированного на 6-е сутки после оксидативного стресса.

Таким образом, СКЭНАР-воздействие способствует снижению содержания молекул средней массы и мочевины в различных тканях крыс, перенесших оксидативный стресс, тем самым, способствуя снижению эндогенной интоксикации.

Несмотря на значительные усилия специалистов различных медико-биологических специальностей, направленные на диагностику, лечение и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, количество таких больных быстро увеличивается во всех странах. По этой причине поиск эффективных методов лечения патологии сердечнососудистой системы по-прежнему чрезвычайно актуален. В литературе имеются данные об успешном применении СКЭНАР-терапии при лечении кардиологических больных, в том числе, пациентов с ИБС (Завадская Э.Д., Попов В.А., 1999). Однако выраженный лечебный эффект этой процедуры пока не нашел достаточного объяснения.

Можно предположить, что обнаруженные нами компоненты неспецифической ответной реакции на оксидативный стресс неизбежно будут выявляться при такой свободнорадикальной патологии как ИБС.

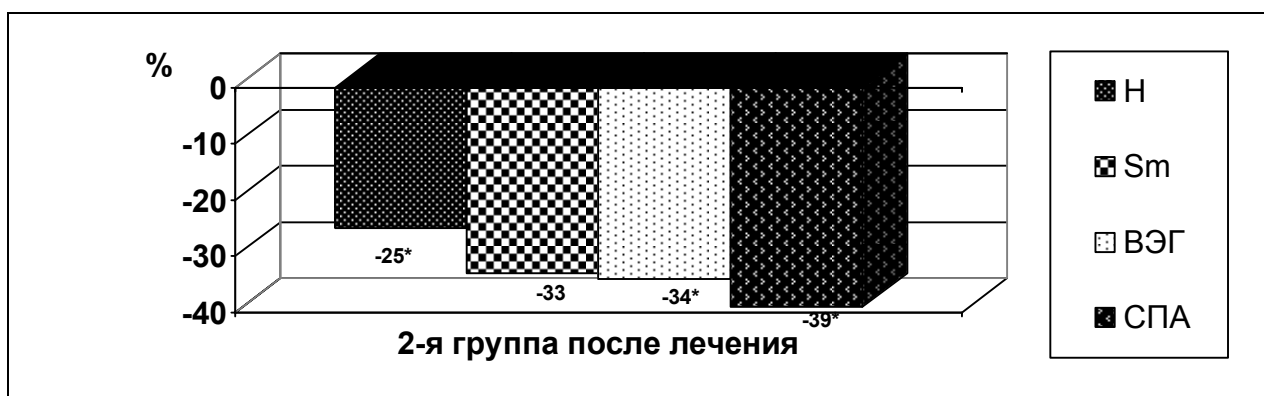
В плазме крови больных ишемической болезнью сердца интенсивность ХЛ регистрировали по амплитуде быстрой вспышки (Н) и светосумме (Sm). В ходе выполнения настоящей работы установлено, что у больных с ИБС наблюдается увеличение интенсивности и светосуммы  $H_2O_2$ -люминол-индуцированной хемилюминесценции плазмы крови. В 1 группе интенсивность быстрой вспышки превышала таковую у доноров на 52%, во 2 группе на 65%. Светосумма была выше у больных, отнесенных нами в 1 группу на 55%, во 2 группу – на 75%. Таким образом, у больных с ИБС в крови наблюдается повышенная генерация активных кислородных метаболитов, которые способны инициировать ПОЛ в биомембранах и липопротеидах крови.

Сравнительный анализ результатов биохимического исследования, полученных от двух групп пациентов с ИБС, показал влияние различных методов лечения на активность свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, а также выраженность структурно-метаболических нарушений.

После проведенного лечения по стандартной схеме достоверных изменений интенсивности и светосуммы хемилюминесценции относительно исходного фона не зарегистрировано. Можно предположить, что стандартное медикаментозное лечение больных ИБС не вызывает угнетение генерации АФК и снижение интенсивности СРО.

Включение СКЭНАР-терапии в комплексное лечение ИБС привело к снижению интенсивности хемилюминесценции на 25% относительно исходного уровня, однако нормализации данного показателя не произошло: отмечалась тенденция к его повышению относительно доноров на 23%. Что же касается светосуммы, то она имела тенденцию к снижению на 33% относительно исходного значения (рис.6). Это указывает на уменьшение уровня СРП в обследуемой клинической группе и может быть связано с состоянием «напряжения» организма (фаза относительно устойчивой адаптации) (Милютина и др., 2005) в процессе проводимых лечебных мероприятий больных ИБС.

Таким образом, хемилюминесцентный анализ показал, что после применения СКЭНАР-терапии наблюдалось снижение генерации АФК, которое, по-видимому, приводило к позитивным сдвигам в системе свободнорадикальные процессы - антиоксидантная система и способствовало ослаблению признаков оксидативного стресса.

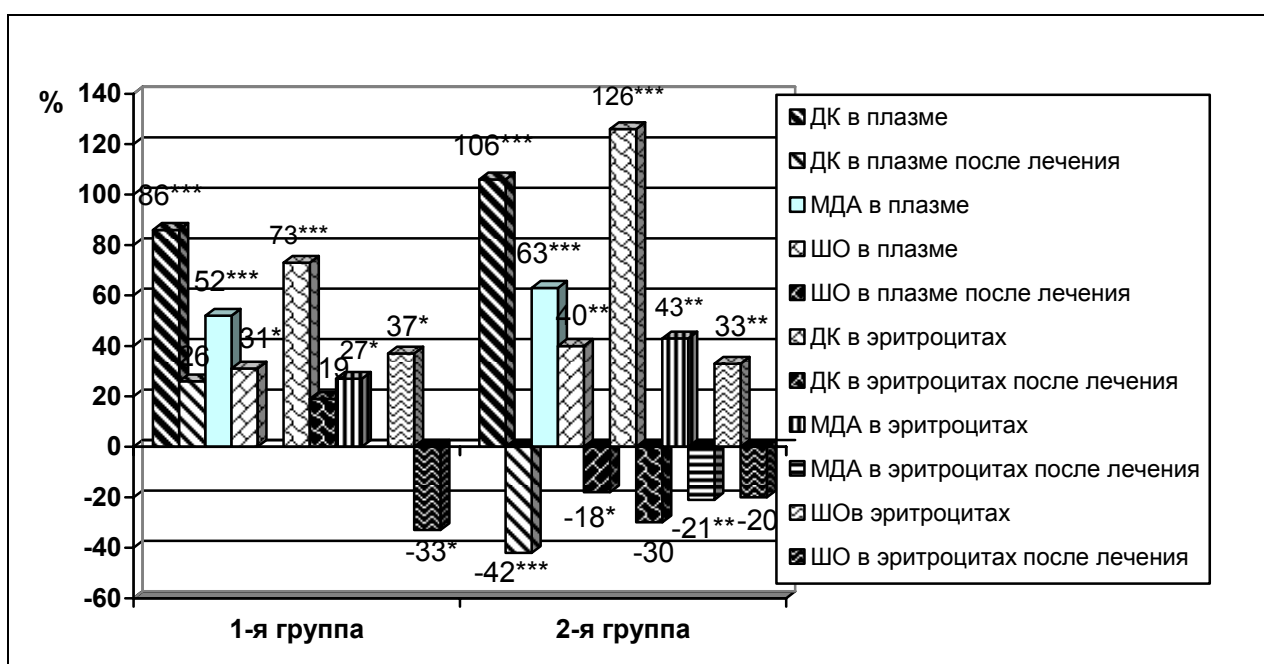


**Рис.6 Влияние СКЭНАР-воздействия на интенсивность показателей  $H_2O_2$ -люминол-индуцированной хемилюминесценции, ВЭГ и СПА в плазме крови больных ИБС 2 группы (в % относительно исходного фона, обозначения как на рис. 1).**

Усиление интенсивности и светосуммы  $H_2O_2$ -люминол-зависимой ХЛ нашло свое отражение в активации ПОЛ на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов при ИБС. В результате проведенного клинического исследования



установлено, что как в плазме, так и в эритроцитах пациентов с ИБС наблюдается увеличение содержания продуктов ПОЛ, причем в наибольшей степени первичных, в наименьшей - конечных, что, возможно, свидетельствует об известной обратимости процесса. После лечения в группе пациентов, получавших стандартную терапию, наблюдалась тенденция к увеличению содержания ДК в плазме крови на 26% по сравнению со значениями, определенными до начала лечения. Остальные изученные параметры достоверных изменений не претерпевали. Содержание продуктов ПОЛ у пациентов 1 группы после лечения менялось в эритроцитах следующим образом: наблюдалась тенденция к росту содержания ДК на 19%, уровень ШО снижался на 33% и содержание МДА достоверно не отличалось от аналогичной величины, зарегистрированной до лечения (рис.7).



**Рис.7** Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови и эритроцитах больных ИБС 1 и 2 групп (до лечения в % относительно показателей продуктов ПОЛ у доноров, после лечения относительно исходного уровня, обозначения как на рис. 1).

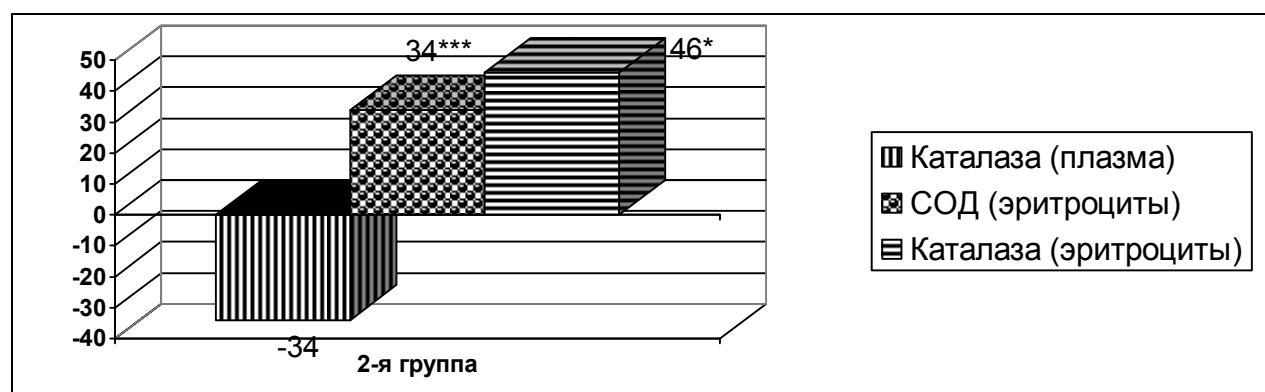
Сочетание стандартного лечения со СКЭНАР-терапией приводило к достоверному падению уровня ДК в плазме крови на 42%, однако по сравнению со значениями, полученными у доноров, эта величина была выше на 45%. Содержание ШО в плазме крови снижалось на 18% и достоверно не отличалось от величины, определенной в группе доноров. Содержание МДА в плазме крови после СКЭНАР-терапии достоверно не изменялось по сравнению с исходным фоном, но оставалось выше, чем у доноров на 52%.

После завершения курса СКЭНАР-терапии в сочетании со стандартными схемами лечения отмечено снижение интенсивности ПОЛ в эритроцитах. По сравнению с

исходным фоном содержание ДК уменьшалось на 30%, МДА на 21%, ШО на 20%. При этом только уровень ДК превышал значение, определенное у доноров - на 59%. Концентрации МДА и ШО достоверно не отличались от контроля.

После проведения курса традиционной терапии активность свободнорадикальных процессов оставалась на довольно высоком уровне, как в плазме крови, так и в мембранах эритроцитов. Введение в схему лечения СКЭНАР - терапии достоверно приводило к снижению интенсивности ХЛ, интенсивности всех стадий ПОЛ, что подтверждалось падением уровня молекулярных продуктов перекисаации в плазме крови и эритроцитах и свидетельствовало о снижении СРО у пациентов с ИБС. Таким образом, одним из эффектов СКЭНАРа является антирадикальное действие.

Поддержание стационарного уровня свободнорадикального окисления в организме невозможно без тонко сбалансированной и сопряженной антиоксидантной системы.



**Рис. 8 Влияние СКЭНАР-терапии на состояние антиоксидантной системы у больных ИБС (в % относительно показателей до лечения, обозначения как на рис. 1).**

Включение СКЭНАР-терапии в состав комплексного лечения приводило к снижению активности каталазы в плазме крови, что может свидетельствовать о нормализации проницаемости мембран эритроцитов и других клеток крови. В отношении активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах наблюдалась иная динамика (рис.8). В 1 группе пациентов активность СОД и каталазы достоверно не изменялась и оставалась ниже, чем у здоровых лиц. У пациентов 2 группы активность как СОД, так и каталазы в эритроцитах повышалась, достигая значений, полученных у доноров. Таким образом, применение СКЭНАР приводило к повышению активности антиоксидантных ферментов и восстановлению антиоксидантного статуса эритроцитов. Следовательно, антиоксидантный эффект можно назвать одним из важнейших механизмов СКЭНАР-терапии.

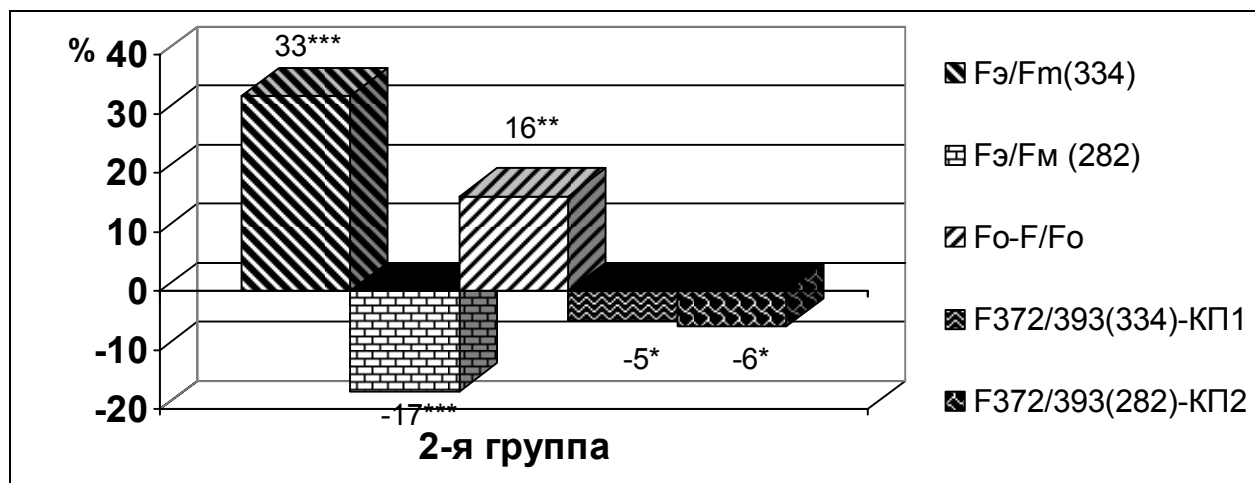
Стабильность мембран подтверждалась уровнем ВЭГ и СПА в плазме крови, которые достоверно не менялись относительно контроля после СКЭНАР-воздействия.

Следствием нарушения равновесия в системе оксиданты - прооксиданты после сеанса ГБО явилась дестабилизация эритроцитарных мембран. Нами зарегистрированы разнонаправленные изменения физического состояния липидного бислоя мембран эритроцитов пациентов с ИБС вследствие нарушения липид - липидных и белок - липидных взаимодействий, приводящие к ее дестабилизации.

Традиционное лечение ИБС не оказывало стабилизирующего влияния на мембраны эритроцитов. Так, микровязкость, степень погружения белков в липидный матрикс, коэффициенты полярности липидного бислоя и зон белок-липидных контактов достоверно не изменялись. Концентрация ВЭГ превышала таковую до начала лечения, а СПА оставалась на прежнем уровне. Сочетанное применение СКЭНАР в терапевтической программе пациентов с ИБС приводило к нормализации всех показателей структурного состояния мембран эритроцитов (рис.9).

При этом снижение микровязкости мембран эритроцитов до уровня контрольных значений может указывать на омоложение популяции эритроцитов, т.е. косвенно о стимуляции эритропоэза под воздействием СКЭНАР.

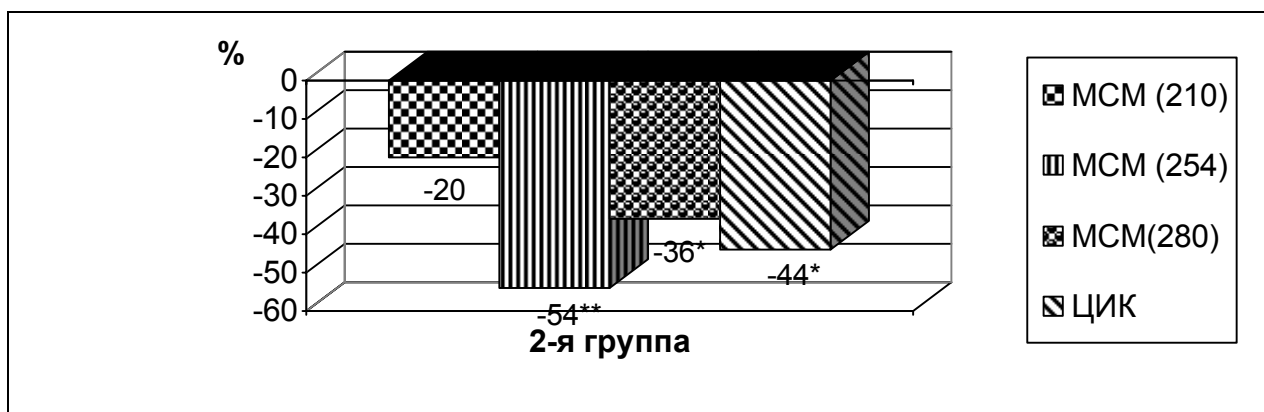
После проведения комплексной терапии ИБС в сочетании со СКЭНАР-воздействием были обнаружены следующие результаты: текучесть липидного бислоя увеличивалась на 33% относительно исходного фона и достоверно не отличалась от величины, зарегистрированной у доноров. Текучесть аннулярных липидов снижалась на 17% и статистически не отличалась от параметра, измеренного у здоровых лиц. Показатель  $F_0-F/F_0$  увеличивался у пациентов после проведения СКЭНАР-терапии на 16% и достоверно не отличался от такового у доноров. Коэффициент полярности липидного бислоя незначительно, но достоверно снижался на 5% и не отличался от величины, полученной в группе здоровых лиц. Коэффициент полярности липид-белковых контактов также достоверно снижался на 6%, после проведенного лечения, статистически не отличаясь от контроля (рис.9).



**Рис. 9** Показатели структурного состояния мембран эритроцитов крови больных ИБС 2-ой группы после лечения (в % исходного фона, обозначения как на рис. 1).

Таким образом, в группе пациентов с ИБС, получавших СКЭНАР-терапию наряду с традиционным лечением, происходила стабилизация структурно-функционального состояния мембран эритроцитов, тогда как в группе больных, получавших только традиционное лечение, не наблюдалась нормализация структурных параметров мембран эритроцитов.

При ишемии миокарда важнейшим патогенетическим механизмом является развитие синдрома эндогенной интоксикации, представляющего собой структурно-метаболический ответ организма на аутоагрессию. Проведение традиционной медикаментозной терапии сопровождалось снижением фракции МСМ (210), в то время как фракции МСМ (280) и МСМ (254) достоверно не изменялись.



**Рис. 10.** Влияние СКЭНАР-терапии на уровень молекул средней массы и циркулирующих иммунных комплексов в крови больных ИБС (в % относительно показателей до лечения, обозначения как на рис. 1)

Таким образом, высокое содержание после лечения двух фракций МСМ (280) и МСМ (254) свидетельствует об активности протеолиза и иммуногенеза (Чаленко В.В.,

1991). При комплексном лечении, включавшем СКЭНАР-терапию, содержание МСМ (280) и МСМ (254) снижалось и статистически не отличалось от контроля (рис.10).

Уровень ЦИК в плазме, отражая иммунопатологическое влияние эндотоксикоза (Кратнов А.Е., 2002; Шанин В.Ю. с соавт., 2002), также является важной характеристикой синдрома эндогенной интоксикации. Обнаружено что у больных ИБС 1 группы после окончания лечения уровень ЦИК оставался по-прежнему высоким. В результате сочетания традиционного медикаментозного лечения со СКЭНАР-терапией, напротив, уровень ЦИК снижался до значений, обнаруженных в контроле (рис.10). Таким образом, применение СКЭНАР-терапии в составе комплексного лечения ИБС приводило к купированию синдрома эндогенной интоксикации, что проявлялось в снижении уровня МСМ и ЦИК в плазме.

Подавление явлений эндотоксикоза и аутоиммунных реакций, улучшение архитектоники белково-липидного матрикса и восстановление функции клетки, а также значительное повышение антиоксидантной защиты на фоне угнетения процессов ПОЛ являются важнейшими механизмами саногенического воздействия СКЭНАР на организм.

Таким образом, окислительный стресс, вызванный как гипероксией, так и гипоксией (ишемией), сопровождается глубокими нарушениями свободнорадикального и структурно-метаболического гомеостаза, которые в значительной степени носят неспецифический характер. Причем, показанная нами активация является как пусковым, так и амплифицирующим механизмом окислительного повреждения клеток и тканей как при ГБО, так и в условиях ИБС; именно данный процесс является одной из главных мишеней коррекции метаболизма при окислительном стрессе.

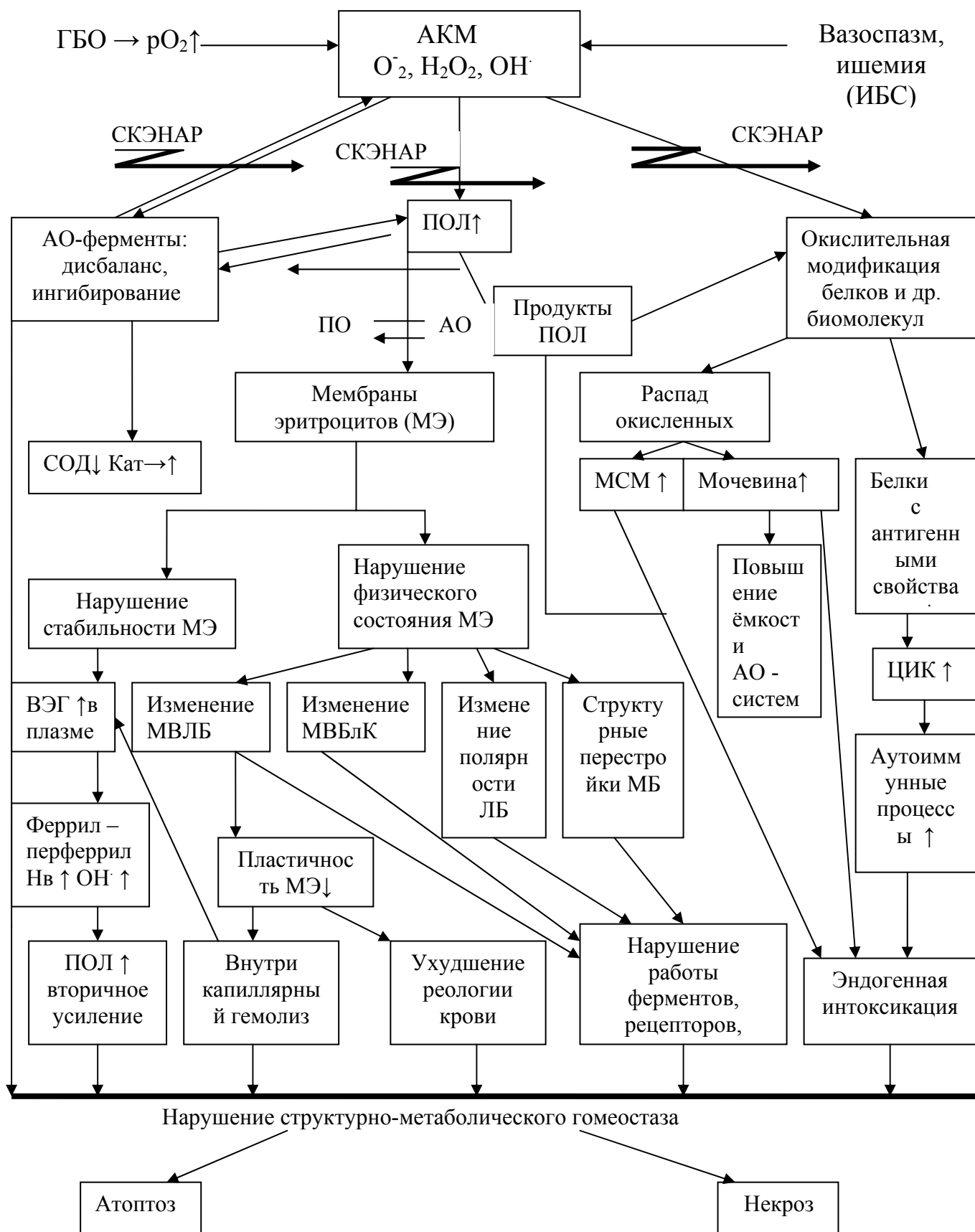
Результаты нашего исследования показали эффективность применения СКЭНАР-терапии для коррекции структурно-метаболических нарушений при окислительном стрессе различной этиологии, что согласуется с данными других авторов (Тараканов А.В и др., 2003; Усалева Н.Н. и др., 2005; Карташева Н.В., 2007).

Обсуждая пусковые механизмы антиоксидантного и мембраностабилизирующего эффектов СКЭНАР-воздействия, следует предположить его активирующее влияние на гены раннего реагирования. Установлено, что индукция ранних генов в клетках происходит при целом ряде воздействий, в том числе при действии электрокожных раздражителей (Daval J.I.et al., 1989). В соответствии с выше изложенным можно считать, что СКЭНАР, являясь электроимпульсным низкоинтенсивным нейроподобным воздействием с обратной связью, активирует ранние гены, которые осуществляют избирательную транскрипцию генома, направленную на запуск каскада защитно-

адаптивных реакций, приводящих к активации стресс-лимитирующих систем, прежде всего антиоксидантной системы, что способствует купированию окислительного стресса.

Таким образом, экспериментальные и клинические данные, полученные в ходе настоящего исследования свидетельствуют о том, что протективный эффект СКЭНАРа в условиях окислительного стресса реализуется по нескольким направлениям. Предотвращение гиперпродукции активных форм кислорода и торможение процессов свободнорадикального окисления липидов не только на стадии активации кислорода, но и на этапе образования молекулярных продуктов указывает на антирадикальный эффект СКЭНАРа. Нормализация активности ключевых ферментов первичного звена АО защиты – СОД и каталазы в эритроцитах свидетельствуют об антиоксидантном действии СКЭНАР. Как показано в нашем исследовании, в условиях окислительного стресса наблюдается резкое увеличение генерации АФК, которые приводят к окислительной модификации антиоксидантных ферментов. Обладая антирадикальной активностью, СКЭНАР-терапия способствует сохранению нативной структуры и каталитической активности АО ферментов и других белков (рис.11).

В нашем исследовании установлено, что СКЭНАР при окислительном стрессе способствует стабилизации структурного состояния мембран эритроцитов. При использовании СКЭНАРа происходит нормализация таких параметров как микровязкость липидного бислоя, аннулярных липидов, степень погружения и ассоциации мембранных белков, полярность внутренних гидрофобных областей мембран эритроцитов, которые рассматриваются как адекватная модель плазматических мембран в целом. Такие изменения приводят к улучшению вязкостно-эластических свойств мембран и улучшению микроциркуляции. Нормализация структурных свойств мембран эритроцитов способст-



**Рис. 11. Корректирующее влияние СКЭНАРа на состояние свободнорадикального и структурно-метаболического гомеостаза при окислительном стрессе.**

вует восстановлению барьерной и рецепторной функций, а также вязкостно-эластических свойств. Важным положительным эффектом СКЭНАР является уменьшение показателей эндогенной интоксикации. Данный факт может служить объяснением мембранопротекторного действия СКЭНАР-терапии за счет снижения содержания МСМ, так как пептидные компоненты, входящие в этот пул, способны адсорбироваться на гликокаликсе эритроцитов, повреждая его и оказывая негативное влияние на структуру мембраны и межклеточные взаимодействия.

Полученные в ходе настоящего исследования данные позволяют заключить, что СКЭНАР-терапия обладает выраженным антирадикальным, антиоксидантным, мембранопротекторным и мембраностабилизирующим действием, существенно снижает проявление патологических реакций эндогенной интоксикации, то есть эффективно устраняет деструктивные последствия окислительного стресса. Положительный клинический эффект СКЭНАР-терапии у пациентов с ИБС характеризуется улучшением общего состояния, нормализацией сна, уменьшением или исчезновением болей в сердце.

### **Выводы**

1. СКЭНАР-воздействие обладает выраженным антирадикальным эффектом, что проявляется в его ингибирующем влиянии на интенсивность свободнорадикального окисления у экспериментальных животных и пациентов с ИБС.

2. СКЭНАР-воздействие вызывает повышение активности ключевых антиоксидантных ферментов СОД и каталазы, способствуя восстановлению антиоксидантного статуса эритроцитов у экспериментальных животных и пациентов с ИБС.

3. СКЭНАР-воздействие оказывает мембранопротективное действие, что выражается в стабилизации микровязкости липидного бислоя, аннулярных липидов, степени погружения и ассоциации мембранных белков, полярности внутренних гидрофобных областей, а также нормализации проницаемости мембран эритроцитов у экспериментальных животных и пациентов с ИБС.

4. Применение СКЭНАР-терапии после оксидативного стресса приводит к купированию синдрома эндогенной интоксикации, что проявляется в снижении содержания МСМ и ЦИК у экспериментальных животных и пациентов с ИБС.

5. Включение СКЭНАР-терапии в комплексное лечение ИБС приводит к восстановлению прооксидантно-антиоксидантного равновесия, ингибированию свободнорадикального окисления в крови, что сопровождается активацией СОД и



каталазы, нивелирует явления эндогенной интоксикации, а также способствует стабилизации структурно-функционального состояния мембран эритроцитов.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации в издании,  
рекомендованном ВАК РФ**

1. Крайнова Н.Н., Гуськова Е.Н., Милютин Н.П., Внуков В.В. Свободнорадикальное окисление при ишемической болезни сердца и корригирующее влияние СКЭНАР-терапии. // Известия Высших учебных заведений Северо – Кавказский регион. Естественные науки. - Ростов н/Д, 2007. - №6. – с.60-63. - п.л., - личный вклад 80%.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Крайнова Н.Н., Гуськова Е.Н., Милютин Н.П., Внуков В.В. Активность супероксиддисмутазы и уровень свободнорадикального окисления в мозгу крыс, подвергнутых оксидативному стрессу при корригирующем влиянии СКЭНАР-воздействия. // В мат. Научно-практической конференции «Нейроспецифические метаболиты и энзимологические основы деятельности центральной нервной системы». – Пенза, 2006. – с.96.- 0,05 п.л., личный вклад – 75%.

2. Крайнова Н.Н., Гуськова Е.Н., Милютин Н.П., Внуков В.В. Влияние СКЭНАР-воздействия на интенсивность ПОЛ в различных тканях крыс при ГБО – индуцированном стрессе. // Материалы научной конференции с международным участием, ВРАДЕРО, Журнал «Успехи современного естествознания», Москва, 2006, №3. – с.63. 0,05 п.л., личный вклад – 75%.

3. Гуськова Е.Н. Структурное состояние мембран эритроцитов крыс при оксидативном стрессе и СКЭНАР-воздействии // В сб. тр. VI-й межвузовской международной биохимической научно-практической конференции молодых учёных, специалистов, студентов «Обмен веществ при адаптации и повреждении». Ростов-н/Д, 2007. с.- 49. 0,05 п.л., личный вклад – 100%.

4. Гуськова Е.Н., Крайнова Н.Н., Милютин Н.П., Внуков В.В. Динамика  $H_2O_2$  - люминол-индуцированной хемилюминесценции плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне стандартного лечения и в сочетании со СКЭНАР-терапией. // В мат. V-й национальной научно-практической конференции с международным участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». Смоленск, 2007. –с.171-173. 0,05 п.л., личный вклад – 75%.

5. Гуськова Е.Н., Крайнова Н.Н., Внуков В.В. Милютин Н.П., Корригирующее действие СКЭНАРа при ГБО – индуцированном оксидативном стрессе // В мат. III-й всероссийской научно-практической конференции с международным участием

«Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». Сибирский консилиум. Новосибирск, 2007. №7(62). С.182. 0,05 п.л., личный вклад – 75%.

6. Милютина Н.П., Гуськова Е.Н., Крайнова Н.Н., Внуков В.В. Корректирующее действие СКЭНАР на активность антиоксидантных ферментов при ИБС// Мат.П-ой международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины. Ростов-на-Дону. с.96 , 0,05п.л., личный вклад – 75%.

### Список использованных сокращений

АКМ	активированные кислородные метаболиты
АО	антиоксидант
АФК	активные формы кислорода
ВЭГ	внеэритроцитарный гемоглобин
ГБО	гиперборическая оксигенация
ДК	диеновые конъюгаты
ИБС	ишемическая болезнь сердца
МДА	малоновый диальдегид
МСМ	молекулы средней массы
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ППДК	повышенное парциальное давление кислорода
СКЭНАР	самоконтролируемая энерго-нейро-адаптивная регуляция
СОД	супероксиддисмутаза (КФ 1.15.1.1)
СПА	суммарная пероксидазная активность
СРО	свободнорадикальное окисление
СРП	свободнорадикальные процессы
ХЛ	хемилюминесценция
ЦП	церулоплазмин
ШО	шиффовы основания
ЭИ	эндогенная интоксикация