

С.И. Колесников ¹, А.В. Машанов ², Б.Я. Власов ¹, Г.Г. Юшков ²**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ЭТАНОЛОМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ХЕЛАТНЫМ СОЕДИНЕНИЕМ ЦИНКА**¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)² НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)

Получены данные о выраженном токсическом действии этанола в среднесмертельной дозе DL_{50} (12 г/кг) на экспериментальных крыс. Токсическое действие проявилось в достоверном стимулировании процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения системы антиоксидантной защиты. При оценке результатов, полученных в ходе статистического анализа, было доказано, что новое хелатное соединение цинка (2,8,9-тригидроцинкатран) в протективной дозе 4 мг/кг в условиях острого отравления этанолом снижает тяжесть проявления окислительного стресса и нормализует показатели антиоксидантной системы.

Ключевые слова: 2,8,9-тригидроцинкатран, острое отравление этанолом, алкогольдегидрогеназа

OXIDATIVE STRESS AS A PATHOGENETIC LINK OF ACUTE ETHANOL POISONING AND ITS CORRECTION WITH CHELATE ZINC COMPOUNDSS.I. Kolesnikov ¹, A.V. Mashanov ², B.Ya. Vlasov ¹, G.G. Yushkov ²¹ Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk² Scientific Research Institute of Biophysics of Angarsk State Technical Academy, Angarsk

The data on the expressed toxic effect of ethanol in dose DL_{50} (12 g/kg) on experimental rats were received. The toxic effect was expressed in significant stimulation of processes of lipid peroxidation against the background of antioxidant system suppression. While evaluating the results of statistic analysis it was proved, that new chelate zinc (2,8,9-trihydrozincatran) in the protective dose of 4 mg/kg under conditions of the acute ethanol poisoning reduces the severity of oxidative stress and normalizes indicators of antioxidant system.

Key words: 2,8,9-trihydrozincatran, acute ethanol poisoning, alcohol dehydrogenase

АКТУАЛЬНОСТЬ

В России и некоторых других странах в конце XX — начале XXI вв. проблема острых отравлений этанолом (ООЭ) на фоне высокой степени алкоголизации населения, включая подростков, приобрела общегосударственный характер. Не случайно, по данным журнала «Lancet», среди двадцати самых опасных наркотиков этанол занимает «почетное» пятое место по убыванию опасности — сразу после героина, кокаина, барбитуратов и метадона [1].

В последние годы достигнуты известные успехи в исследовании патогенеза ООЭ. Однако по-прежнему высокая летальность предполагает дальнейший поиск путей решения данной проблемы, поскольку лечение ООЭ, как правило, проводится по общим принципам терапии отравлений без учета химической структуры спирта и возможности воздействовать на его детоксикацию в организме путем изменения активности этанолметаболизирующих ферментов. Практически единственным исключением являются препараты дисульфирама (тетурам, эспераль и др.), которые ингибируют ацетальдегиддегидрогеназу, но они применяются при лечении алкоголизма [2].

Вместе с тем в экспериментах на белых нелинейных крысах-самцах с пероральным введением этанола в среднесмертельной дозе было показано, что органическое соединение цинка 2,8,9-тригидроцинкатран (2,8,9-ТГЦА), ингибируя активность алкогольдегидрогеназы (АДГ), приводит к нор-

мализации ряда морфофункциональных показателей, что в итоге сопровождается повышением выживаемости экспериментальных животных [16]. Выбор указанного соединения был обусловлен тем обстоятельством, что цинк входит в состав активного центра молекулы АДГ, где он образует клешневидный комплекс с остатками двух молекул цистеина, гистидина, а через ионизированную форму этанола — с HA^+ [10]. Следует отметить, что в молекуле 2,8,9-ТГЦА атом цинка связывается четырьмя связями с атомом азота триэтанолamina и двумя анионами ацетата, т.е., как и в АДГ, образует хелатную (клешневидную) структуру.

Интерес к разработке методов ингибирования АДГ обусловлен в первую очередь тем обстоятельством, что если в физиологических условиях АДГ восстанавливает ацетальдегид до этанола, то при поступлении в организм даже незначительного количества алкоголя извне равновесие реакции сдвигается в сторону образования ацетальдегида [2]. Ацетальдегид, имеющий чрезвычайно активную карбонильную группу, вызывает самые разнообразные негативные метаболические расстройства, из которых важное место занимает дисбаланс системы «перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты» (ПОЛ — АОЗ) [18, 19]. Окислительные свойства ацетальдегида настолько хорошо выражены, что он широко применяется в экспериментальных исследованиях для моделирования окислительного стресса [4].

Учитывая фундаментальную роль системы ПОЛ — АОЗ в гомеостазе редокс-состояния целостного организма и в патогенезе экзо- и эндогенных интоксикаций [12], целью настоящей работы явилось изучение параметров системы ПОЛ — АОЗ в условиях ООЭ и при использовании 2,8,9-ТГЦА в качестве протективного фактора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были выполнены на 108 белых нелинейных крысах-самцах массой 180—220 г разведения лицензированного вивария, родоначальная популяция которых была приобретена в племенном хозяйстве «Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (г. Новосибирск). Пол животных позволил исключить влияние половых циклов на результаты исследований. На протяжении всего эксперимента крысы содержались в пластиковых клетках при естественном освещении со свободным доступом к сбалансированному брикетированному комбикорму и воде (ветеринарное удостоверение 238 № 0018942). Чтобы избежать влияния суточных биоритмов на величины показателей, взятие крови после декапитации осуществляли в одно и то же время ($10^{00} - 10^{30}$).

Исследования проводились в соответствии с этическими требованиями по работе с экспериментальными животными, изложенными в «Правилах лабораторной практики» (приложение к приказу МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.) [11].

Все животные были разделены на три серии по 36 крыс в каждой: 1) интактные крысы ($n = 12$); 2) экспериментальные крысы ($n = 12$), которым внутрижелудочным зондом вводили этанол (40 об. %) в дозе DL_{50} 12 г/кг (в среднем по 7 мл на каждую особь); 3) экспериментальные крысы ($n = 12$), которым сразу после моделирования ООЭ внутрижелудочно вводили этанольный (5 об. %) раствор 2,8,9-ТГЦА (около 1 мл). Интактные животные получали только воду из поилок в режиме свободного доступа.

Животных выводили из опыта через 30 мин, на 1-е и 3-и сутки путем декапитации под эфирным наркозом. Биосубстрат у подопытных и контрольных животных брался прижизненно, за исключением 3-х суток (у выживших животных).

Содержание гидроперекисей липидов (ГПЛ) в сыворотке крови определяли по интенсивности поглощения при длине волны 233 нм липидных экстрактов, полученных с помощью гептан-изопропанольной смеси [5]. Содержание ГПЛ выражали в относительных единицах величины оптической плотности на 1 мл сыворотки (ДЕ/мл).

Содержание конъюгированных диенов (КД) в сыворотке крови определяли аналогично содержанию ГПЛ, но измерение оптической плотности проводили при длине волны 272 нм.

Содержание ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) в сыворотке крови измеряли спектрофотометрически по образованию триметинового комплекса при нагревании в кислой среде, который имеет

максимум поглощения при длине волны 532 нм [17]. Содержание ТБК-АП выражали в мкмоль/л.

Активность пероксидазы в гемолизате отмытых эритроцитов определяли по снижению концентрации индигокармина, который окисляется перекисью водорода в присутствии пероксидазы [2]. Активность фермента выражали в мкмоль индигокармина, окисленного в течение 1 минуты на 1 мл сыворотки.

Активность каталазы в гемолизате отмытых эритроцитов измеряли перманганатметрически и выражали каталазным числом (мг H_2O_2 в час) [2].

Содержание восстановленного глутатиона (G-SH) в гемолизате отмытых эритроцитов измеряли по образованию окрашенного комплекса трипептида с реактивом Элмана, который имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм [22]. Концентрацию G-SH выражали в ммоль/л.

Содержание общего холестерина определяли ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе «EuroLyser» (EUROLab, Instruments GmbH; Австрия) и выражали в ммоль/л.

Для обработки полученных результатов применялись методы математической статистики, реализованные в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2007, входящем в состав лицензионного пакета офисных приложений для комплексной обработки данных Microsoft Office 2007 (Microsoft Co., США; правообладатель лицензии — ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»). Сравнение подопытных и контрольных групп по количественным признакам в условиях подчинения закону нормального распределения проводили с применением F-критерия Фишера, в условиях неподчинения — с применением непараметрического H-критерия Крускала — Уоллиса. Проверку соответствия распределения выборочных значений закону нормального распределения осуществляли с применением K-S-критерия Колмогорова — Смирнова. Достоверными считались результаты при величине $p < 0,05$ [6, 14, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как можно видеть из результатов, представленных в таблице 1, среднесмертельная доза этанола, введенная крысам внутрижелудочно, уже через 30 мин вызывает статистически значимое повышение уровня ГПЛ на 31,1 % по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных. На 1-е сутки наблюдения содержание ГПЛ остается высоким и составляет 139,5 % от уровня интактного контроля. На 3-и сутки уровень этого показателя остается высоким (125,7 % от уровня интактного контроля), но это повышение статистически незначимо.

Содержание КД в эксперименте также повышается, статистически достоверные различия значимо отмечаются на 1-е и 3-и сутки (на 77,3 % и 85,0 % соответственно).

ТБК-АП так же, как и КД, быстро реагируют на введение этанола, но их повышение наблюдается в течение всего эксперимента — через 30 мин, на

Таблица 1

Параметры системы ПОЛ – АОЗ и уровень холестерина при остром отравлении этанолом и его коррекции хелатным соединением цинка ($M \pm m$)

Показатели	Сроки наблюдения	Группы животных			Уровень значимости
		Контроль интактный	Этанол, 12 г/кг + 2,8,9-ТГЦА, 4 мг/кг	Этанол, 12 г/кг	
ГПЛ, ДЕ/мл	30 мин	1,03 ± 0,06 (n = 12)	0,94 ± 0,08 (n = 12)	1,35 ± 0,08 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
	1 сутки	1,07 ± 0,05 (n = 12)	1,08 ± 0,08 (n = 12)	1,49 ± 0,09 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
	3 сутки	1,09 ± 0,11 (n = 12)	1,23 ± 0,11 (n = 10)	1,37 ± 0,12 (n = 6)	–
КД, ДЕ/мл	30 мин	0,24 ± 0,03 (n = 12)	0,29 ± 0,04 (n = 12)	0,31 ± 0,05 (n = 12)	–
	1 сутки	0,22 ± 0,03 (n = 12)	0,24 ± 0,02 (n = 12)	0,39 ± 0,03 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
	3 сутки	0,20 ± 0,03 (n = 12)	0,23 ± 0,03 (n = 10)	0,37 ± 0,03 (n = 6)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
ТБК-АП, мкмоль/л	30 мин	4,94 ± 0,27 (n = 12)	5,51 ± 0,29 (n = 12)	8,16 ± 0,58 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
	1 сутки	4,85 ± 0,46 (n = 12)	4,61 ± 0,54 (n = 12)	8,05 ± 0,61 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
	3 сутки	4,92 ± 0,42 (n = 12)	4,43 ± 0,55 (n = 10)	7,00 ± 0,65 (n = 6)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Каталаза, мг в час	30 мин	7,44 ± 0,31 (n = 12)	6,97 ± 0,38 (n = 12)	6,70 ± 0,29 (n = 12)	–
	1 сутки	7,14 ± 0,17 (n = 12)	5,32 ± 0,59 (n = 12)	5,37 ± 0,52 (n = 12)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$
	3 сутки	7,39 ± 0,39 (n = 12)	6,52 ± 0,43 (n = 10)	5,57 ± 0,39 (n = 6)	$p_{1-3} < 0,05$
Пероксидаза, мкмоль/мин·мл	30 мин	235 ± 14 (n = 12)	180 ± 17 (n = 12)	189 ± 18 (n = 12)	–
	1 сутки	231 ± 15 (n = 12)	284 ± 22 (n = 12)	163 ± 15 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
	3 сутки	243 ± 21 (n = 12)	207 ± 22 (n = 10)	171 ± 18 (n = 6)	–
G-SH, ммоль/л	30 мин	0,98 ± 0,07 (n = 12)	0,96 ± 0,09 (n = 12)	0,94 ± 0,04 (n = 12)	–
	1 сутки	0,92 ± 0,03 (n = 12)	0,82 ± 0,05 (n = 12)	0,71 ± 0,05 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,01$
	3 сутки	0,91 ± 0,05 (n = 12)	1,04 ± 0,07 (n = 10)	0,78 ± 0,08 (n = 6)	–
Холестерол, ммоль/л	30 мин	1,80 ± 0,15 (n = 12)	2,36 ± 0,14 (n = 12)	2,73 ± 0,23 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,01$
	1 сутки	1,71 ± 0,16 (n = 12)	2,29 ± 0,20 (n = 12)	3,24 ± 0,21 (n = 12)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
	3 сутки	1,58 ± 0,17 (n = 12)	2,13 ± 0,15 (n = 10)	2,34 ± 0,16 (n = 6)	$p_{1-3} < 0,05$

1-е и 3-и сутки (на 65,2 %, 65,0 % и 42,3 % соответственно; $p < 0,05 - 0,001$).

Ферменты каталаза и пероксидаза не так быстро отвечают на введение этанола; их активность статистически значимо снижается на 1-е и 3-и сутки (на 24,8 % и 24,6 %, соответственно; на 29,4 % и 29,6 % соответственно).

Содержание самого емкого низкомолекулярного антиоксиданта G-SH, измеренного при ООЭ, отличается наибольшей стабильностью: его концентрация снижается по сравнению с аналогичной величиной у интактных животных только на 1-е сутки (на 22,8 %; $p < 0,01$), а затем приходит к норме.

Давая интегральную оценку представленным выше результатам, можно уверенно заключить, что в этом случае мы имеем дело с одной из наиболее разрушительных форм окислительного стресса, при котором наблюдается сочетание активации процессов ПОЛ и снижения уровня факторов системы АОЗ [13]. Весьма примечательно, что уже через 30 мин после введения экспериментальным

животным этанола в сыворотке крови наблюдается статистически значимое увеличение концентрации ГПЛ, которое сохраняется на 1-е и 3-и сутки (тенденция). Сходная динамика наблюдается и в отношении величины КД, что закономерно приводит к вопросу о механизме такого оперативного ответа целостного организма на введение этанола.

Ответ на этот вопрос может дать исследование «флюидизирующего» (разжижающего) эффекта алкоголя на биологические мембраны клеток различных органов, включая эритроциты. Сущность «флюидизирующего» эффекта, который может возникать даже при хроническом введении небольших количеств этанола, заключается в элиминировании ненасыщенных компонентов мембран с превалированием в них липидов с насыщенными жирными кислотами, холестерином и мембраносвязанных аминокислот [7]. В результате этого уменьшается плотность упаковки фосфолипидов в мембранах эритроцитов, что облегчает доступ кислорода к двойным связям ненасыщенных жирных

кислот фосфолипидов и способствует наблюдаемой нами активации процессов ПОЛ.

Механизм активации процессов ПОЛ может быть и другой природы. Ранее нами было показано, что ООЭ сопровождается гипогликемией (60 % от интактного уровня), а это, согласно современным представлениям [8], приводит к накоплению катионов кальция внутри митохондрий, что сопровождается продукцией активных форм кислорода, выходом их после митоптоза и запуском свободнорадикальных процессов.

Не исключено, что выявленное нами снижение активности каталазы и пероксидазы, которые участвуют в метаболизме этанола при его большой концентрации и являются антиоксидантными ферментами, также обусловлено нарушением липид-липидных и липид-белковых взаимоотношений вследствие «флюидизации» мембранных структур, а возможно, и прямым воздействием спирта на молекулы ферментов. С другой стороны, снижение активности каталазы при ООЭ можно рассматривать как компенсаторное явление, препятствующее дополнительному накоплению ацетальдегида за счет каталазной реакции [21], которая подключается к АДГ при высоких концентрациях спирта в крови.

О состоянии окислительного стресса свидетельствует и статистически значимое снижение концентрации G-SH на 1-е сутки наблюдения после введения животным этанола в дозе DL₅₀ 12 г/кг. Изменение концентрации G-SH через сутки после воздействия активного метаболита представляется закономерным, учитывая высокую емкость глутатионовой системы и высокую активность ферментов, ее формирующих [9].

Большой интерес представляет обнаружение статистически значимого повышения содержания холестерина при введении среднесмертельной дозы этилового спирта, что проявляется уже через 30 мин после попадания этанола в организм экспериментальных животных. Данный эффект сохраняется в течение всего периода наблюдения (3 суток). Наиболее вероятно, что мишенью этанола в данном случае является нарушение синтеза фосфатидилхолин-холестерол-ацилтрансферазы в результате поражения печени, вследствие этого в сыворотке крови возрастает количество свободного холестерина, который через несколько дней включается в мембраны эритроцитов (итог «флюидизации»). В этом аспекте определение концентрации холестерина может явиться простым и информативным маркером течения ООЭ и его прогноза.

Весьма иллюстративные результаты были получены при введении подопытным животным хелатного соединения цинка 2,8,9-ТГЦА в дозе 4 мг/кг сразу после получения ими этанола в среднесмертельной дозе. Клешневидное соединение цинка на всех сроках наблюдения (30 мин, 1-е сутки и 3-и сутки) нормализует все измеренные параметры ПОЛ, которые статистически значимо не отличались от соответствующих показателей у интактных животных (табл. 1). Одним из возможных объясне-

ний этого феномена может быть мембранотропный эффект 2,8,9-ТГЦА, который может проявляться в стабилизации жидкостно-кристаллической организации мембраны и торможении выхода из двойного липидного слоя ненасыщенных коопонентов, которые являются субстратами для процессов ПОЛ. Такая возможность обусловлена некоторыми физико-химическими свойствами хелатного соединения цинка, среди которых нужно отметить его растворимость в этаноле и возможность образовывать координационные связи с метаболитами ненасыщенных жирных кислот; определенное значение может иметь и поддержание оптимальной концентрации в крови витамина Е [20].

Весьма важной характеристикой протективного действия 2,8,9-ТГЦА при ООЭ является стабилизация уровня G-SH, которая отмечается на всех сроках наблюдения. Обнаруженный эффект, вероятно, ассоциирован с низким уровнем продуктов ПОЛ, при котором сохраняется компартиментализация между сывороткой и внутренним содержимым эритроцита, из которого G-SH может при деформации мембран (например, в случае «флюидизации») выходить и нейтрализовывать продукты перекисидации липидов.

Защитный эффект клешневидного соединения цинка при ООЭ отчетливо проявляется на примере концентрации холестерина, которая статистически значимо не отличается от аналогичного показателя у интактных животных. Несмотря на то, что механизм позитивного эффекта 2,8,9-ТГЦА на метаболизм холестерина до конца не ясен, можно утверждать, что хелатное соединение цинка препятствует разжижению мембранных структур (вероятно, печени), что является одним из саногенетических звеньев его протективного эффекта на экспериментальных животных при тяжелом отравлении этиловым спиртом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные в настоящем сообщении результаты свидетельствуют о развитии окислительного стресса при ООЭ у экспериментальных животных, который выражается в активации процессов ПОЛ и снижении уровня факторов системы АОЗ. Особенностью патогенеза тяжелой интоксикации этанолом является повышение концентрации общего холестерина, которая сохраняется в течение всего периода наблюдения (от 30 мин до 3 суток). В этих условиях введение хелатного органического соединения цинка практически полностью нормализует параметры метаболической системы ПОЛ — АОЗ и концентрацию холестерина в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкоголь страшно полезен. — Режим доступа: <http://www.asher.ru/node/1883> (дата обращения 26.12.2011).
2. Ашмарин И.П. Алкогольдегидрогеназа млекопитающих — объект молекулярной медицины // Успехи биол. химии. — 2003. — Т. 43. — С. 3—18.

3. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте / под ред. акад. РАМН М.Ф. Савченкова, проф. В.М. Прусакова. — Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1990. — 216 с.
4. Взаимосвязь между пероксидным окислением липидов, активностью антиоксидантной системы защиты и содержанием веществ низкой и средней молекулярной массы при интоксикации животных ацетальдегидом / И.Н. Степанова, Л.М. Дмитриева, А.Г. Патюков, В.В. Мугак [и др.] // С.-х. биол. — 2004. — № 6. — С. 16 — 19.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33 — 36.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика; пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
7. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу / С.А. Сторожок, Л.Ф. Панченко, В.С. Филиппович [и др.] // Вопр. мед. химии. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 34 — 45.
8. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Зоров Д.Б. Клеточные механизмы гипогликемии головного мозга // Биохимия. — 2007. — Т. 72, № 5. — С. 586 — 595.
9. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. — Новосибирск: Наука, 2011. — 116 с.
10. Комов В.Д., Шведова В.Н. Биохимия. — М.: Дрофа, 2004. — 638 с.
11. Об утверждении правил лабораторной практики: приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н. — Режим доступа: <http://www.soramn.ru/getres.php3?resid=15&resgroup=5&reslocale=RU> (дата обращения 07.06.2011).
12. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.]. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.
13. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
14. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине; пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 144 с.
15. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. — М.: Изд-во РАМН, 2000. — 52 с.
16. Применение белых нелинейных крыс в качестве экспериментально-биологической модели при оценке зависимости «доза-эффект» в условиях антидотного лечения смертельного отравления этанолом / А.В. Машанов, Н.А. Малышкина, Г.Г. Юшков, В.В. Бенеманский [и др.] // Лабораторные животные как основа экспериментальной медицины: матер. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию создания службы экспериментального биомедицинского моделирования. — Томск, 2009. — С. 64 — 66.
17. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии; под ред. В.Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66 — 68.
18. Токсикокинетика ацетальдегида в организме белых мышей / Н.Я. Головенко, В.Б. Ларионов, Н.В. Овчаренко, Ж.Н. Цапенко // Токсикол. вестн. — 2008. — № 6. — С. 16 — 20.
19. Тяжелое течение алкогольной болезни печени: описание случаев / Л.Ю. Ильченко, Е.Г. Егорова, Е.В. Голованова, И.С. Шулятьев // Гепатология. — 2004. — № 5. — С. 38 — 43.
20. Чистяков Ю.В. Основы бионеорганической химии. — М.: КОЛОСС Химия, 2007. — 539 с.
21. Free radical activation of acetaldehyde and its role in protein alkylation / E. Albano, P. Clot, A. Comoglio [et al.] // FEBS Letters. — 1994. — Vol. 348. — P. 65 — 69.
22. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total proteinbound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // Anal. Biochem. — 1968. — Vol. 25. — P. 192 — 205.

Сведения об авторах

Колесников Сергей Иванович — академик РАМН, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-73-67, 8 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Машанов Антон Владимирович — младший научный сотрудник НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2, а/я 4380; тел.: 8 (3955) 95-70-68, e-mail: mashan_rigr@mail.ru)

Власов Борис Яковлевич — доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-73-67, 8 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Юшков Геннадий Георгиевич — кандидат медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2; тел.: 8 (3952) 20-73-67, 8 (3952) 20-76-36)