

А. В. Симонова. – М.: ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», 2007. – 27 с.

17. Николаева Е. Н. Опыт разработки стандартного метода молекулярно-генетической диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний пародонта / Е. Н. Николаева, В. Н. Царев, С. Н. Щербо // Форум стоматологии. – 2004. – № 1 (13). – С. 20–24.

18. Николаева Е. Н. Применение молекулярно-генетических методов исследований в диагностике пародонтита / Е. Н. Николаева, В. Н. Царев, С. Н. Щербо // Институт стоматологии. – 2004. – № 4 (25). – С. 63–66.

19. Персин Л. С. Стоматология детского возраста / Л. С. Персин, В. М. Елизарова, С. В. Дьякова // Учебная литература для медицинских вузов. Изд. 5–е, перераб. и доп. – М.: «Медицина», 2006. – 640 с.

20. Ушаков Р. В. Применение генодиагностики для контроля персистенции пародонтопатогенных бактерий в полости рта здоровых и больных пародонтитом людей / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев, Е. Н. Николаева // Стоматология. – 2004. – № 8. – С. 30–33.

21. Хорошилкина Ф. Я. Руководство по ортодонтии. – М.: Медицина, 2011. – 221 с.

22. Царёв В. Н. Диагностика хронического генерализованного пародонтита молекулярно-генетическими и иммунологическими методами: Пособие для врачей / В. Н. Царев, Л. Я. Плахтий, И. А. Зуева. – М., 2004. – 48 с.

23. Царёв В. Н. Микробиологическая диагностика воспалительных заболеваний полости рта и челюстно-лицевой области с помощью отечественной системы «МультиДент» / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева // Сборник трудов 2-й Всероссий-

ской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии». – М., 2005. – С. 224–226.

24. Царёв В. Н. Перспективы применения молекулярно-генетических методов исследований в диагностике пародонтита / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, Ю. М. Максимовский // Российский стоматологический журнал. – 2002. – № 5. – С. 6–9.

25. Царёв В. Н. Современные методы микробиологической диагностики заболеваний тканей пародонта. Медицинский алфавит / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, А. С. Носик, С. Н. Щербо // Стоматология. – 2005. – № 2. – С. 26–29.

26. Arai K. Subjective classification and objective analysis of the mandibular dental-arch form of orthodontic patients / K. Arai, L. A. Will // Am. j. orthod. dentofacial. orthop. – 2011. – № 139 (4). Apr. – P. 315–321.

27. Bishara S. E. Longitudinal comparisons of dental arch changes in normal and untreated Class-II, Division-1 subjects and their clinical implication / S. E. Bishara, P. Bayati, J. R. Jakobsen // Am. j. orthod. dentofacial. orthop. – 2006. – № 110. – P. 483–489.

28. Heintze U. Secretion rate and buffer effect of resting and simulated whole saliva as a function of age / U. Heintze, D. Brikhead, H. Bjorn // Sweed dent. j. – 2003. – № 7. – P. 227–238.

29. Monsenego P. Presence of microorganisms on the fitting denture complete surface: study in vivo // J. oral. rehabil. – 2010. – № 27. – P. 708–713.

30. Nakatsuka M. A morphological study of maxillary dental arch using by Fourier analysis / M. Nakatsuka, S. Kumabe, Y. Iwai // J. Kyushu dent. soc. (Kyushu Shikagakkai Zassi). – 2007. – № 60 (6). – P. 158–168.

Поступила 25.06.2014

*Е. И. ДЫДЫШКО, О. С. ОХРЕМЕНКО, В. Д. ЛЕВИЧКИН*

## **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОАНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТИРЕОЗОМ НА ФОНЕ ТЭС-ТЕРАПИИ**

*Кафедра фундаментальной и клинической биохимии*

*ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,*

*Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +79882478840. E-mail: vochka@rambler.ru*

В исследование участвовали 30 пациентов (25 женщин, 5 мужчин) в возрасте от 34 до 55 лет с подтвержденным диагнозом «гипотиреоз», средний возраст 43,5 года, длительность заболевания составила от 1 года до 15 лет (основная группа). Уровень ТТГ у пациентов варьировал от 5,15–99,27 мМЕ/л (27,26±4,20 мМЕ/л). В крови наблюдаемых пациентов установлено снижение активности каталазы в 2–2,5 раза ( $p<0,05$ ), активности супероксиддисмутазы (СОД) на 18–19%, уровня свободных SH-групп эритроцитов и общей АОА плазмы в 2–2,5 раза ( $p<0,05$ ). Уровень средних значений максимальной вспышки хемилюминесценции, площади вспышки хемилюминесценции и ТБК-активных продуктов свободнорадикального окисления в виде тиобарбитурового числа (ТБЧ) был выше показателей контрольной группы в 4, 3,3 и 3,1 раза соответственно ( $p<0,05$ ). ФНО-альфа имел средние значения 8,41±0,6 пк/мл, что на 40,2% выше верхней границы референтных значений (0–6 пк/мл) и на 150,3% выше средних значений контрольной группы, ИЛ-8 составил в среднем 20,27±0,2 пк/мл, что в 2 раза выше верхней границы референта (0–10 пк/мл) и в 3,5 раза выше средних значений контрольной группы, а ИЛ-10 имел средние значения 3,38±0,3 пк/мл, что соответствует значениям референта (0–20 пк/мл), но в 2,6 раза меньше средних значений контрольной группы условно здоровых доноров.

*Ключевые слова:* ТЭС-терапия, эндотоксикоз, свободнорадикальное окисление, цитокины, гипотиреоз.

**DYNAMICS OF IMMUNE – ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM  
ON THE BACKGROUND TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION**

*Department of basic and clinical biochemistry Kuban state medical university,  
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin street, 4; tel. +79882478840. E-mail: vochka@rambler.ru*

The study involved 30 patients (25 females, 5 males) aged 34 to 55 years with a confirmed diagnosis of hypothyroidism, mean age 43,5 years, disease duration ranged from 1 year to 15 years (study group). TSH ranged from 5,15–99,27 mME/L (27,26±4,20 mME/L). In the blood of patients found to decrease the activity of catalase 2–2,5 times ( $p < 0,05$ ), SOD activity of superoxide dismutase (SOD) by 18–19%, the level of free SH-groups of erythrocytes and plasma total antioxidant activity by 2–2,5 times ( $p < 0,05$ ). Maximum flash of chemiluminescence level average values, and area flash of chemiluminescence and TBA-active products as thiobarbituric number was higher in the control group 4, 3,3 and 3.1 times, respectively ( $p < 0,05$ ). TNF-alpha had mean values of 8,41±0,6 pg/ml, which is 40,2% higher than the upper limit reference values (0–6 pg/ml) and 150,3% higher than the average values of control group, IL-8 averaged 20,27±0,2 pg/ml, which is 2 times the upper limit of the referent (0–10 pg/ml) and 3,5 times higher than the average values of the control group and IL-10 have average values 3,38±0,3 pg/ml, which corresponds to referent values (0–20 pg/ml), but less than 2,6 times the average values of the control group of healthy donors.

*Key words:* trans cranial electro stimulation, endotoxemia, free radical oxidation, cytokines, and hypothyroidism.

Гипотиреоз – одно из самых распространенных заболеваний эндокринной системы. В группе женщин старшего возраста (более 50 лет) распространенность всех форм гипотиреоза может достигать 12% и более [1, 16, 17, 18].

При гипофункции щитовидной железы (ЩЖ) инициируются процессы свободнорадикального окисления (СРО), что вызывает напряжение в работе антиоксидантной системы (АОС). Как правило, развивается дисбаланс в системе про-/антиоксиданты с формированием типового патологического процесса, характеризующегося как оксидативный стресс (ОС) [1, 7, 16].

Следствием активации процессов СРО и перекисного окисления биомолекул является преобладание процессов катаболизма над процессами анаболизма, накопления в тканях и биологических жидкостях промежуточных и конечных продуктов СРО с развитием метаболического эндотоксикоза (ЭТ). Существенное значение в развитии ЭТ имеют нарушения в соотношении между веществами-антагонистами в гуморальных регуляторных системах (ферменты – антиферменты, оксиданты – антиоксиданты, цитокины – антицитокины и т. д.) [6].

Многие аспекты взаимосвязи явлений ОС и ЭТ при эндокринной патологии ЩЖ остаются до конца не изученными, как и нет универсальных средств их медикаментозной коррекции. По-видимому, недостаточно одной только гормональной коррекции, для того чтобы достичь оптимального качества жизни пациентов с врожденным или приобретенным гипотиреозом. Поэтому разработка и внедрение методов и технологий, повышающих клиническую и экономическую эффективность, безопасность тера-

пии, позволяющих оптимизировать, корректировать и персонализировать фармакотерапию с улучшением качества жизни пациента, – основная задача клинической фармакологии и медицины [11].

С этих позиций разработка и широкое внедрение в практику немедикаментозных методов коррекции метаболических нарушений при различных заболеваниях, прежде всего транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) как наиболее безопасной методики с доказанным механизмом центральных эффектов, могут позволить повысить эффективность и безопасность комбинированной терапии, сократить объем медикаментозной терапии, уровень финансовых затрат и существенно повысить качество жизни пациентов [3, 4, 5, 12].

Несмотря на широкое использование ТЭС-терапии в практической и экспериментальной медицине, в литературе отсутствуют данные о ее применении у больных с гипотиреозом.

Учитывая это, цель настоящей работы – изучить возможность коррекции метаболических нарушений при гипотиреозе под влиянием ТЭС-терапии как дополнительного метода немедикаментозной коррекции патологических сдвигов гомеостаза.

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленной цели были проведены исследования по изучению влияния сеансов ТЭС-терапии на клинико-биохимические показатели и иммуно-антиоксидантный статус у пациентов с подтвержденным диагнозом «гипотиреоз».

Критериями выбора пациентов для настоящего исследования явились: установленный

диагноз первичного гипотиреоза, возраст больных не старше 55 лет и письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения пациентов из исследования служили: судорожные состояния, эпилепсия, травмы и опухоли головного мозга, инфекционные поражения ЦНС в остром периоде, гипертоническая болезнь III стадии, гипертонический криз, гидроцефалия, острые психические расстройства, тиреотоксикоз, мерцательная аритмия, наличие повреждений кожи в местах наложения электродов, наличие вживленных кардиостимуляторов.

В исследовании участвовали 30 пациентов (25 женщин, 5 мужчин) в возрасте от 34 до 55 лет, средний возраст 43,5 года, длительность заболевания составила от 1 года до 15 лет (основная группа). Контрольную группу составили 30 практически здоровых волонтеров, сопоставимых по возрасту и полу с наблюдаемыми пациентами (от 25 до 52 лет, средний возраст 39,2 года).

Уровень ТТГ у пациентов основной группы с гипотиреозом варьировал от 5,15–99,27 мМЕ/л (27,26±4,20 мМЕ/л). Были также отмечены разно выраженные изменения в параметрах углеводного и липидного обмена (глюкоза венозная >6,5 ммоль/л констатирована у 73,12% обследуемых; уровень ХС в группе был повышен в среднем на 59,2% ( $p < 0,05$ ); ЛПНП – на 27,4% ( $p > 0,05$ ); выявлено снижение уровня ЛПВП, но оно носило статистически незначимый характер). Практически все пациенты основной группы с гипотиреозом отмечали ухудшение качества жизни (предъявляли жалобы на слабость, нервозность, головные боли, боли в конечностях, в пояснице, бессонницу). У женщин отмечались нарушения половой функции и менструального цикла.

ТЭС-терапию пациентам основной группы проводили импульсным электростимулятором «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», г. Санкт-Петербург) по стандартной схеме [8, 9]. Каждый из пациентов получил по 10 сеансов ТЭС-терапии. До начала сеансов ТЭС-терапии и по окончании всех процедур у пациентов проводилось исследование иммуно-антиоксидантного статуса.

Для оценки сдвигов иммуноантиоксидантного статуса у наблюдаемых пациентов на фоне ТЭС-терапии изучались показатели ферментного и неферментного звеньев эндогенной АОС, а также показатели уровня СРО и перекисной модификации биомолекул. Динамику иммунной системы оценивали по уровню про- (ИЛ-8, ФНО-альфа) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов плазмы крови [19].

Определение общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови проводилось ам-

перометрическим способом на анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-01-ААА». Использовалась стандартная методика (А. Я. Яшин и соавт., 2003) в модификации (А. А. Басов и соавт., 2007) [2]. Активность КАТ исследовали по методу R. Beers (R. Beers и др., 1952) в модификации (И. И. Павлюченко, А. А. Басов, С. Р. Федосов, И. А. Луговая, М. И. Быков, 2006) [10]. Для определения активности СОД использовали методику (В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева, 1990) в модификации (И. И. Павлюченко, А. А. Басов, С. Р. Федосов, И. А. Луговая, М. И. Быков, 2006). Состояние неферментного звена АОС оценивали по количеству общих тиоловых групп эритроцитов, которые определяли в гемолизате с помощью реактива Эллмана [13]. Уровень продуктов СРО крови определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой на основании методики В. Н. Ушкаловой (15) и хемилюминесцентным методом по степени ингибирования люминол-зависимой  $H_2O_2$ -индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) при внесении плазмы в реакционную систему, содержащую активатор ХЛ люминол. При этом оценивались интенсивность индуцированной максимальной вспышки хемилюминесценции (МВХЛ), площадь вспышки хемилюминесценции (ПВХЛ) [14].

Определение уровня тиреотропного гормона, ФНО-альфа, ИЛ-8, ИЛ-10 в плазме крови проводили при помощи стандартных методик иммунодиагностическими наборами фирмы «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск).

Полученные данные были статистически обработаны с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica-6». Рассчитывались средние значения показателей и ошибки средних. В качестве критерия значимости различия выборок использовался параметрический критерий Стьюдента. Различия принимались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение.

Проведенными исследованиями у всех наблюдаемых пациентов до начала сеансов ТЭС-терапии выявлены значительные отклонения в изучаемых показателях иммуноантиоксидантного статуса. Все изучаемые показатели антиоксидантной системы (АОС) в группе больных с гипотиреозом до проведения ТЭС-терапии были снижены относительно показателей группы контроля. Так, в крови наблюдаемых пациентов установлено снижение активности каталазы в 2–2,5 раза ( $p < 0,05$ ), активности СОД – на 18–19%, уровня свободных SH-групп эритроцитов и общей АОА плазмы – в 2–2,5 раза ( $p < 0,05$ ). При этом была выявлена значительная активация процессов СРО и перекисного окисления в организме пациентов с гипотиреозом, что проявилось увели-

чением всех изучаемых биохимических и биофизических показателей прооксидантной системы в плазме крови. Уровень средних значений МВХЛ, ПВХЛ и ТБК-активных продуктов СРО в виде тибарбитурового числа (ТБЧ) был выше показателей контрольной группы в 4, 3,3 и в 3,1 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Такие показатели АОС и СРО свидетельствуют о имеющемся выраженном дисбалансе в системе про- /антиоксиданты у пациентов с гипотиреозом.

При изучении цитокинового статуса у наблюдаемых пациентов с гипотиреозом до ТЭС-терапии, которые получали соответствующее общепринятое патогенетическое лечение, были выявлены следующие изменения уровня цитокинов: ФНО-альфа имел средние значения  $8,41 \pm 0,6$  пк/мл, что на 40,2% выше верхней границы референтных значений (0–6 пк/мл) и на 150,3% выше средних значений контрольной группы, ИЛ-8 составил в среднем  $20,27 \pm 0,2$  пк/мл, что в 2 раза выше верхней границы референта (0–10 пк/мл) и в 3,5 раза выше средних значений контрольной группы, а ИЛ-10 имел средние значения  $3,38 \pm 0,3$  пк/мл, что соответствует значениям референта (0–20 пк/мл), но в 2,6 раза меньше средних значений контрольной группы условно здоровых доноров. Такие данные свидетельствуют о преобладании провоспалительных цитокинов над противовоспалительными и отражают наличие напряжения в иммунной системе на фоне ОС, ЭТ и других метаболических нарушений у данной категории больных.

После проведенного курса ТЭС-терапии по 10 сеансов на фоне традиционного медикаментозного лечения пациенты отмечали улучшение качества жизни, что проявилось положительной динамикой в отношении жалоб пациентов на слабость (87,3%), нервозность (85,4%), головные боли (60,45%), боли в конечностях (40,12%), боли в пояснице (32,24%).

Помимо субъективных признаков позитивного влияния ТЭС-терапии на течение болезни у пациентов основной группы также установлены положительные сдвиги в исследуемых показателях иммуноантиоксидантного статуса. Активность каталазы эритроцитов возростала до 73–90% ( $p < 0,05$ ) относительно данных до комбинированной терапии, но все-таки не возвращалась к нормальным значениям контрольной группы. Активность СОД эритроцитов непосредственно сразу после полного курса ТЭС-терапии возростала на 57% ( $p < 0,05$ ) относительно данных до ТЭС-терапии и даже превышала показатели контроля на 28%, что, вероятно, связано с активацией стресс-лимитирующих систем на уровне ЦНС. Уровень SH-групп эритроцитов также несколько стабилизировался под влиянием ТЭС-терапии, хотя и оставался ниже

контрольных значений в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Возростала общая АОА плазмы на 63% ( $p < 0,05$ ), но все же оставалась значительно ниже контрольных значений, что свидетельствует о более выраженном влиянии ТЭС-терапии на эндогенное ферментное звено АОС, что, вероятно, связано с ее влиянием через центральные механизмы на экспрессию функциональных белков, в том числе и антиоксидантных ферментов.

Отмечена также положительная динамика в показателях прооксидантного звена у наблюдаемых пациентов на фоне ТЭС-терапии, хотя эти изменения носили менее выраженный характер. МВХЛ снизилась после курса ТЭС-терапии в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), хотя превышала показатели контроля на 76% ( $p < 0,05$ ). ПВХЛ снизилась практически в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) и превышала контрольные значения условно здоровых доноров на 33%. Уровень ТБК-активных продуктов имел менее выраженную динамику на фоне ТЭС-терапии, и этот показатель снизился после курсового лечения всего на 19% и оставался выше показателей контроля в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ). Такая динамика показателей системы про- /антиоксиданты на фоне медицинской и немедицинской коррекции метаболических сдвигов центрального генеза с использованием механизмов активации стресс-лимитирующих и торможения стресс-реализующих систем свидетельствует о том, что можно мобильно активировать ресурсы защитных систем, но снять токсическую оксидативную нагрузку, связанную с явлениями ОС и ЭТ при гормональных нарушениях, гораздо сложнее, и для этого требуется больше времени.

Показатели цитокинового фона изменялись следующим образом на фоне комплексной терапии с использованием ТЭС-терапии. Уровень ФНО-альфа снизился практически в 2 раза, стал соответствовать референтным значениям, но на 31% все же превышал значения контрольной группы. ИЛ-8 снизился в результате комплексного лечения на 32% относительно первоначальных данных до лечения, но оставался выше верхней границы референта в среднем на 38% и выше данных контрольной группы в среднем на 138% ( $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-10 в результате лечения, наоборот, увеличился, практически соответствуя верхней границе референта, но на 20% превышая средние значения контрольной группы, что может свидетельствовать о некоторой временной коррекции регуляторного звена иммунной системы и активации защитных систем.

Таким образом, на фоне ТЭС-терапии происходили значительные изменения в иммуноантиоксидантном статусе, имеющие тенденцию к нормализации систем-антагонистов, чего

практически не наблюдалось на фоне только медикаментозного лечения.

Снижался уровень прооксидантной нагрузки, происходила частичная нормализация работы системы антиоксидантной защиты, прежде всего ферментного звена эндогенной АОС, и практически выравнивался баланс про- и противовоспалительных цитокинов.

Полученные данные подтверждают гомеостатическую направленность действия ТЭС-терапии на метаболические процессы за счет стимуляции стресс-лимитирующих систем и активизации стресс-лимитирующих на уровне центрального звена регуляторных систем организма.

Положительные эффекты использования ТЭС-терапии при гипотиреозе можно использовать в курсовом лечении данной категории пациентов с эндокринной патологией. При этом необходимо осуществлять мониторинг показателей иммуноантиоксидантного статуса у больных с гипотиреозом, что поможет вносить коррективы в проводимую терапию, сократить количество осложнений и повысить качество жизни у данной категории пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С., Белоножкина Е. С., Павлюченко И. И., Басов А. А. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53. № 2. – С. 49–54.
2. Басов А. А., Федосов С. Р., Губарева Е. А., Канус И. С., Павлюченко И. И., Быков И. М. Сравнительная характеристика антиоксидантных свойств фармпрепаратов и биологически активных добавок в тест-системах *in vitro* // Новые технологии в стоматологии: Сб. науч. тр. – М. – Краснодар, 2007. – С. 3–7.
3. Левичкин В. Д., Ременякина Е. И., Павлюченко И. И., Каде А. Х., Трофименко А. И., Занин С. А. Влияние ТЭС-терапии на показатели системы про- /антиоксиданты у крыс с экспериментальным ишемическим инсультом // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 45–50.
4. Каде А. Х., Трофименко А. И., Лебедев В. П., Занин С. А., Туровая А. Ю., Вчерашнюк С. П., Алсаямова С. О., Левичкин В. Д., Порублев И. В. Влияние ТЭС-терапии на исходы острого адреналинового повреждения сердца у крыс // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 5 (140). – С. 174–180.
5. Каде А. Х., Губарева Е. А., Ковальчук О. Д., Туровая А. Ю. Возможность применения транскраниальной электростимуляции для купирования стресс-индуцированной артериальной гипертензии у студентов вузов // Журнал «Фундаментальные исследования». – 2013. – № 5 (часть 1). – С. 79–81.

6. Карпищенко А. И. Руководство по клинической диагностике в 2 томах. – СПб: изд. «Интермедика», 2001. – 304 с.

7. Коган А. Х., Грачев С. В., Елисеєва С. В. Модулирующая роль CO<sub>2</sub> в действии активных форм кислорода. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 224.

8. Лебедев В. П. Влияние транскраниальной электростимуляции в анальгетическом режиме на сомато-симпатические рефлексы // Физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 1992. – Т. 78. № 11. – С. 40–50.

9. Лебедев В. П. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования: Сб. статей. – СПб, 2003. – Т. 2. – 528 с.

10. Павлюченко И. И., Басов А. А., Федосов С. Р., Луговая И. А., Быков И. М. Активность ферментов антирадикальной защиты в эритроцитах и в раневом отделяемом у больных с осложненным течением сахарного диабета. XIV международная конференция и дискуссионный научный клуб «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». 1–5 июня 2006 г. Украина, Крым, Ялта – Гурзуф.

11. Петров В. И. Фармакоэпидемиология основных лекарственных средств в России: динамика, тенденции и закономерности // Фармацевтический вестник. – 2005. – № 22 (385). – С. 5–7.

12. Тиликин В. С., Каде А. Х., Лебедев В. П., Губарева Е. А., Занин С. А., Туровая А. Ю., Измайлова Н. В., Вчерашнюк С. П. Влияние ТЭС-терапии на динамику интерлейкина 4,6,10 у больных с острым пиелонефритом // Журнал «Фундаментальные исследования». – 2012. – № 4 (часть 1). – С. 129–132.

13. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 293.

14. Павлюченко И. И., Басов А. А., Федосов С. Р. Пат. 2236008 Российская Федерация. МПК А61К 33/00. Способ лабораторной диагностики окислительного стресса организма человека. Заявители и патентообладатели И. И. Павлюченко, А. А. Басов, С. Р. Федосов. – № 2006101586/22; заявл. 19.01.2006; опубл. 27.07.2006 // Бюл. – 2006. – № 21. – С. 2.

15. Ушкалова В. Н., Иоанидис Н. В., Кадочникова Г. Д., Деева З. М. Контроль перекисного окисления липидов. – Новосибирск: изд-во Новосиб. ун-та, 1993. – С. 182.

16. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Гипотиреоз: Руководство для врачей. – М.: РКИ С-пресс, 2002.

17. Хрыщанович В. Я. Оценка качества жизни пациентов с первичным послеоперационным гипотиреозом, принимающих L-тироксин // Белорусский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 103–105.

18. Хрыщанович В. Я. Оценка эффективности заместительной гормональной терапии у пациентов с первичным гипотиреозом // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 97–100.

19. Черешнев В. А., Шмагель К. В. Иммунология. – М.: издательский дом «МАГИСТР-ПРЕСС», 2013. – 448 с.

Поступила 22.05.2014