

**В.А. Непомнящих, В.В. Ломиворотов, М.Н. Дерягин, Л.Г. Князькова,
Т.А. Могутнова, В.Н. Ломиворотов**

ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ПЕЧЕНОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и монооксигеназная функция печени (МФП) исследованы у 39 больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса (ФВ) и у 43 с высокой. Интенсивность ПОЛ изучали по показателям малонового диальдегида, сопряженных триенов, церулоплазмينا и каталазы. МФП оценивали по величине периода полувыведения антипирина ($T_{1/2}$ AP) и его клиренса (Cl AP). Исследования проводили в первые, третьи-четвертые и восьмые-двенадцатые сутки после кардиохирургического вмешательства. Установлено, что до операции у больных с низкой ФВ имела умеренная активация ПОЛ и снижение МФП, сопоставимые с таковыми у пациентов с высокой ФВ. После кардиохирургического вмешательства у больных с низкой ФВ степень активации ПОЛ имела обратную зависимость от величины ФВ. У больных с высокой ФВ в первые сутки после операции оксидативный стресс приводил к умеренному снижению МФП. $T_{1/2}$ AP увеличивался на 40,1 %, а Cl AP уменьшался на 30,7 %. У пациентов с низкой ФВ, несмотря на более выраженную интенсификацию оксидативного стресса, уровень МФП в первые сутки после операции не изменялся. Предположительно, апротинин, оказывая протективное влияние на цитохром P-450-зависимые микросомальные монооксигеназы печени, предотвращает снижение их активности после операции у больных с низкой ФВ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, перекисное окисление липидов, монооксигеназная функция печени, апротинин.

Известно, что снижение сократительной способности миокарда приводит к циркуляторной гипоксемии и нарушению баланса про- и антиоксидантной системы с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 2]. Окислительный стресс, сопровождаясь избыточным образованием свободных радикалов, оказывает повреждающее действие на мембраны эндоплазматического ретикула гепатоцитов [3–5]. Возникающие при этом сложные изменения микросомального окисления в печени могут приводить к замедлению биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений, сопровождаться кумуляцией лекарственных препаратов и эндогенной токсемией [6, 7]. В связи с этим представляется актуальным исследование у больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса (ФВ) интенсивности перекисидации липидов и цитохром P-450-зависимого метаболизма в печени ксенобиотиков.

Материалы и методы

Обследовано 39 больных ишемической болезнью сердца с ФВ левого желудочка ниже 40 % ($29,6 \pm 6,5$). Всем пациентам была выполнена операция аорто- и маммарокоронарного шунтирования под общим обезболиванием в условиях искусственного кровообращения (ИК). Из них у 21 больного реваскуляризация миокарда сочеталась с пластикой постинфарктной аневризмы левого желудочка, у 2 — с пластикой аорты, у 3 — с протезированием митрального клапана, у 1 — с протезированием аортального клапана. Время ИК составило $131,8 \pm 58,7$ мин, продолжительность окклюзии аорты (ОА) — $82,7 \pm 39,2$ мин. У 20 пациентов с низкой сократительной способностью миокарда применялась внутриаортальная баллонная контрапульсация.

Контрольную группу составили 43 пациента с ФВ выше 40 % ($59,3 \pm 8,7$). Всем больным этой

группы также была выполнена реваскуляризация миокарда. Из них у 8 пациентов аорто- и маммарокоронарное шунтирование сочеталось с протезированием аортального клапана, у 6 — с протезированием митрального клапана, у 1 — с пластикой постинфарктной аневризмы левого желудочка. Время ИК и продолжительность ОА составили $131,5 \pm 64,1$ и $90,1 \pm 53,3$ мин соответственно.

Интенсивность ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) липидов изучали по показателям малонового диальдегида, сопряженных триенов, церулоплазмину и каталазы крови [8–11]. Активность микросомальных монооксигеназ печени (монооксигеназная функция) оценивали по показателям фармакокинетики антипирина (АР) [12], рассчитывая период его полувыведения ($T_{1/2}$ АР), клиренс (СI АР) и объем распределения (V_d АР). Показатели ПОЛ-АОЗ и монооксигеназной функции печени (МФП) изучали при поступлении в клинику, после окончания операции, в первые, третьи-четвертые и на восьмые-двенадцатые сутки после кардиохирургического вмешательства. С помощью этих методов были также обследованы 22 здоровых добровольца. Исследования на здоровых испытуемых выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.).

Анализ данных проводили с помощью программы «Statistika 5.5», используя t-тест для двух зависимых и независимых выборок, а также коэффициент корреляции Пирсона. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что до операции у больных ИБС с низкой и высокой ФВ концентрация сопряженных триенов (СТ) была увеличена на 59,6 и 70,2 % соответственно, показатели малонового диальдегида (МДА) повышены на 28,7 и 24,8 %. Содержание церулоплазмину (ЦП) у пациентов в основной группе было увеличено на 21,6 %, в контрольной группе не отличалось от здоровых лиц. Активность каталазы (КТ) у пациентов обеих групп соответствовала нормальным значениям. При исследовании МФП выявлено, что $T_{1/2}$ АР в основной и контрольной группах был увеличен на 68,3 и 65,3 % соответственно, показатели СI АР в обеих группах достоверно не различались по сравнению со здоровыми лицами (*табл. 1*). Это указывало на то, что

в исходном периоде у пациентов как с низкой, так и высокой ФВ имела умеренная активация ПОЛ и замедление печеночного метаболизма. При этом показатели ПОЛ-АОЗ и МФП в обеих группах достоверно между собой не различались.

При исследовании процессов ПОЛ-АОЗ после кардиохирургического вмешательства установлено, что к моменту окончания операции у пациентов основной и контрольной групп содержание СТ достоверно не изменялось, концентрация МДА увеличивалась на 54,4 и 38,8 %, уровень ЦП снижался на 31,5 и 34,9 %, активность КТ возрастала на 200 и 171 % по сравнению с исходным периодом. В первые сутки после операции содержание СТ повышалось на 77,8 и 59,6 %, уровень ЦП оставался сниженным на 22,2 и 22,5 %, активность КТ увеличивалась на 51,3 и 44,4 %, концентрация МДА достоверно не изменялась по сравнению с исходными данными. При исследовании МФП на этом же этапе выявлено, что в основной группе показатели фармакокинетики АР достоверно не изменялись. У больных контрольной группы $T_{1/2}$ АР увеличивался на 40,1 %, а СI АР снижался на 30,7 % по сравнению с дооперационными значениями (*табл. 2, 3*). Следовательно, ко времени окончания и в первые сутки после реваскуляризации миокарда у пациентов обеих групп имела выраженная активация пероксидации липидов и антиперекисного звена системы АОЗ с уменьшением содержания ЦП (антирадикального компонента АОЗ). Характерно, что в основной группе в первые сутки после операции показатели МФП достоверно не изменялись. Напротив, в контрольной группе имелось заметное замедление микросомального окисления в печени.

Исследование процессов ПОЛ-АОЗ на третьи-четвертые сутки после операции свидетельствовало, что содержание СТ в основной и контрольной группах снижалось, оставаясь повышенным на 46,0 и 51,5 %. Концентрация МДА несколько увеличивалась по сравнению с предыдущим этапом, превосходя дооперационный уровень на 16,7 и 31,3 %. Активность КТ оставалась на прежнем уровне, превышая исходные показатели на 48,5 и 52,2 %. Концентрация ЦП в обеих группах восстанавливалась, достигая дооперационных значений. Изучение показателей фармакокинетики АР на этом этапе свидетельствовало, что у больных контрольной группы уровень печеночного метаболизма увеличивался, достигая исходного уровня. В основной группе МФП достоверно не изменялась и соответствовала дооперационным показателям (*табл. 2, 3*).

Таблица 1

Показатели ПОЛ-АОЗ, МФП у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца с высокой и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка, $M \pm t$

Показатели	Здоровые обследуемые (n = 22)	Пациенты с низкой ФВ (n = 39)	Пациенты с высокой ФВ (n = 43)
СТ, ед. опт. пл.	0,57 ± 0,92	0,91 ± 0,36*	0,97 ± 0,45*
МДА, нмоль/мл	5,05 ± 0,71	6,5 ± 1,1*	6,3 ± 1,4*
ЦП, г/л	0,37 ± 0,19	0,45 ± 0,11*	0,40 ± 0,13
КТ, мкат/л	89,8 ± 21,6	80,4 ± 32,8	84,6 ± 43,9
T ¹ / ₂ AP, ч	10,1 ± 3,1	17 ± 13,2*	16,7 ± 13,9*
Cl AP, мл/кг/ч	40,9 ± 7,2	38 ± 21,2	34,9 ± 17
Vd AP, л/кг	0,57 ± 0,097	0,7 ± 0,25*	0,66 ± 0,17*

* $P < 0,05$ по сравнению с показателями у здоровых лиц.

Таблица 2

Динамика показателей ПОЛ-АОЗ и МФП у больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса, $M \pm t$

Показатели	Окончание операции (n = 16)	Первые сутки (n = 39)	Третьи-четвертые сутки (n = 19)	Десятые-двенадцатые сутки (n = 21)
СТ, ед. опт. пл	1,06 ± 0,42	0,91 ± 0,36	1,0 ± 0,38	0,93 ± 0,36
Δ %	1,22 ± 0,42 +15,1	1,6 ± 0,65* +77,8	1,46 ± 0,73* +46	1,2 ± 0,52* +29
МДА, нмоль/мл	6,8 ± 0,86	6,5 ± 1,1	6,6 ± 1,1	6,4 ± 1,1
Δ %	10,5 ± 3,0* +54,4	7,0 ± 1,9 +7,7	7,7 ± 2,3* +16,7	8,2 ± 2,7* +28,1
ЦП, г/л	0,47 ± 0,12	0,45 ± 0,11	0,46 ± 0,12	0,44 ± 0,11
Δ %	0,32 ± 0,12* -31,5	0,35 ± 0,11* -22,2	0,45 ± 0,1 -2,2	0,5 ± 0,1* +13,6
КТ, мкат/л	60,9 ± 19,1	80,4 ± 32,8	68,3 ± 25,5	82,2 ± 33,1
Δ %	182,7 ± 72,9* +200	119,2 ± 21,4* +51,3	101,3 ± 29,3* +48,5	102,6 ± 44,1* +25,6
T ¹ / ₂ AP, ч	—	17 ± 13,2	20,7 ± 17,1	17,6 ± 9,0
Δ %	—	18,5 ± 8,5 +8,8	16,8 ± 15,9 -18,5	19,6 ± 14,2 +11,4
Cl AP, мл/кг/ч	—	38 ± 21,2	29,4 ± 15,8	32,3 ± 18,3
Δ %	—	30,2 ± 17,5 -21,1	35,6 ± 19,5 +21,1	28,5 ± 12,9 -11,8
Vd AP, л/кг	—	0,7 ± 0,25	0,66 ± 0,24	0,67 ± 0,24
Δ %	—	0,67 ± 0,16 -4,3	0,59 ± 0,24 -10,6	0,63 ± 0,14 -6,0

*В первой строке показатели обследованных на данном этапе до операции; во второй — показатели, соответствующие этапу обследования; * $P < 0,05$ по сравнению с показателями до операции.*

Обследования, выполненные на десятые-двенадцатые сутки после реваскуляризации миокарда, свидетельствовали, что у пациентов обеих групп имелось дальнейшее снижение показателей СТ и КТ. В основной группе содержание СТ превышало дооперационные значения на 29 %, в контрольной — на 32 %. Активность КТ в основной группе превосходила дооперацион-

ный уровень на 25,6 %, в контрольной — достигала исходного уровня. Концентрация МДА в основной группе несколько увеличивалась, в контрольной — снижалась, превышая исходные значения на 28,1 и 27,9 %. Уровень ЦП в обеих группах существенно увеличивался по сравнению с предыдущим периодом, превосходя дооперационные показатели на 13,6 и 17,5 %.

Таблица 3

Динамика показателей ПОЛ-АОЗ и МФП у больных ишемической болезнью сердца с высокой фракцией выброса, $M \pm t$

Показатели	Окончание операции (n = 17)	Первые сутки (n = 43)	Третьи-четвертые сутки (n = 18)	Десятые-двенадцатые сутки (n = 23)
СТ, ед. опт. пл	1,14 ± 0,48	0,97 ± 0,45	1,03 ± 0,47	0,97 ± 0,46
Δ %	1,4 ± 0,44 +22,8	1,55 ± 0,81* +59,8	1,56 ± 0,71* +51,5	1,28 ± 0,54* +32
МДА, нмоль/мл	6,7 ± 1,5	6,3 ± 1,4	6,4 ± 1,5	6,1 ± 1,6
Δ %	9,3 ± 2,9* +38,8	6,7 ± 2,3 +6,3	8,4 ± 1,9* +31,3	7,8 ± 2,6* +27,9
ЦП, г/л	0,43 ± 0,12	0,40 ± 0,13	0,4 ± 0,12	0,4 ± 0,13
Δ %	0,28 ± 0,1* -34,9	0,31 ± 0,1* -22,5	0,41 ± 0,14 +1,0	0,47 ± 0,15* +17,5
КТ, мкат/л	62,1 ± 30,0	84,6 ± 43,9	67,1 ± 31,2	91,5 ± 44
Δ %	168,3 ± 44,8* +171	122,2 ± 31,6* +44,4	102,4 ± 25,3* +52,2	101 ± 36,3 +11,0
T 1/2 AP, ч	—	16,7 ± 13,9	20,3 ± 17,9	15,4 ± 5,3
Δ %	—	23,4 ± 14* +40,1	12,7 ± 4,5 -37,4	15,3 ± 8,4 -1,0
Cl AP, мл/кг/ч	—	34,9 ± 17	30,3 ± 14,2	35,7 ± 12,4
Δ %	—	24,2 ± 13* -30,7	38 ± 18,8 +26,7	36,4 ± 14,6 +2,0
Vd AP, л/кг	—	0,66 ± 0,17	0,67 ± 0,16	0,72 ± 0,15
Δ %	—	0,63 ± 0,16 -4,6	0,60 ± 0,15* -10,4	0,69 ± 0,2 -4,2

*В первой строке показатели обследованных на данном этапе до операции; во второй — показатели, соответствующие этапу обследования; * $P < 0,05$ по сравнению с показателями до операции.*

Таблица 4

Дозы аprotинина и преднизолона у больных ишемической болезнью сердца с низкой и высокой фракцией выброса (ФВ), $M \pm t$

Препараты	С низкой ФВ (n = 39)	С высокой ФВ (n = 43)
Апротинин, тыс. ЕД	1378,0 ± 1111,0	632,6 ± 646,0*
Апротинин, тыс. ЕД/кг	16,6 ± 13,9	7,9 ± 8,0*
Преднизолон, мг	244,0 ± 239,0	183,0 ± 115,0
Преднизолон, мг/кг	3,0 ± 3,1	2,2 ± 1,4

** $P < 0,05$ по сравнению с показателями в основной группе.*

Характерно, что показатели МФП на десятые-двенадцатые сутки после операции, как в основной, так и контрольной группе существенно не менялись и соответствовали исходным данным (табл. 2, 3).

Таким образом, на третьи-четвертые и десятые-двенадцатые сутки после реваскуляризации миокарда у пациентов обеих групп наблюдалось постепенное снижение показателей интенсивности ПОЛ и антиперекисного звена АОЗ с повышением содержания ЦП. Отличительно, что в это же время показатели печеночного метаболизма в контрольной группе восстанавливались

до исходного уровня, а в основной — достоверно не изменялись и соответствовали дооперационным значениям.

При проведении корреляционного анализа в группе больных с низкой сократительной способностью миокарда к моменту окончания операции установлена отрицательная зависимость показателей МДА, СТ и КТ с ФВ левого желудочка ($r = -0,81$; $r = -0,54$; $r = -0,59$; $P < 0,05$). В группе с высокой ФВ в первые сутки после операции выявлена обратная связь уровня МДА с Cl AP ($r = -0,41$; $P < 0,05$), а также прямая зависимость активности КТ к моменту окон-

чания операции с уровнем изменения CI AP в первые сутки после реваскуляризации миокарда ($r = +0,66$; $P < 0,05$). Это свидетельствовало, с одной стороны, об активирующем влиянии сердечной недостаточности на процессы ПОЛ, с другой — о повреждающем эффекте перекисидации липидов на активность микросомальных монооксигеназ печени.

При сравнительном анализе динамики показателей ПОЛ-АОЗ выявлено, что к моменту окончания и в первые сутки после реваскуляризации миокарда уровень повышения интенсивности перекисидации липидов и усиления антиперекисного звена АОЗ был более значительным у больных основной группы по сравнению с контрольной. В это же время степень снижения содержания ЦП была идентична в обеих группах обследуемых. Характерно, что на третьи-четвертые и десятые-двенадцатые сутки после операции уровень активации ПОЛ, а также степень повышения АОЗ были примерно одинаковы в основной и контрольной группах (табл. 2, 3). Следовательно, замедление МФП в первые сутки после операции у больных с высокой ФВ происходит на фоне менее выраженного повышения интенсивности процессов ПОЛ и усиления антиперекисного звена системы АОЗ по сравнению с пациентами основной группы. Напротив, у пациентов с низкой сократительной способностью миокарда, несмотря на более выраженное увеличение интенсивности перекисидации липидов и усиление антиперекисного компонента АОЗ по сравнению с контрольной группой, уровень печеночного метаболизма в первые сутки после операции достоверно не изменялся по сравнению с исходным периодом (табл. 2, 3).

С целью объяснения динамики показателей оксидативного стресса и МФП были изучены протоколы анестезиологических пособий у обследуемых больных. При этом особое внимание уделялось препаратам, обладающим прямым или опосредованным индуцирующим эффектом на ферментативную систему эндоплазматического ретикула гепатоцитов, в частности глюкокортикоидов и аprotинина. В результате установлено, что дозы преднизолона, используемые во время операции у больных обеих групп, достоверно между собой не различались. Напротив, дозы трасилола, применяемые во время кардиохирургического вмешательства, в основной группе были в два раза выше по сравнению с контрольной (табл. 4). Следовательно, можно предположить, что аprotинин,

обладая ингибирующим действием на системный воспалительный ответ, оказывает протективное влияние на цитохром P-450-зависимые микросомальные монооксигеназы печени, тем самым предотвращая снижение их активности в результате повреждающего эффекта воспалительных медиаторов, активно образующихся в результате искусственного кровообращения и реперфузии миокарда во время кардиохирургического вмешательства. При проведении корреляционного анализа достоверной зависимости между дозами трасилола и показателями фармакокинетики AP не обнаружено, что вполне объяснимо непрямым действием аprotинина на микросомальные ферменты печени, а также полифакторным характером регуляции их активности, включающем альтерирующий эффект перекисидации липидов. К сожалению, результаты исследования печеночного метаболизма и системного воспаления, как и сложных взаимосвязей последнего с процессами ПОЛ, выходят за рамки данного сообщения. Тем не менее, отметим, что операция на открытом сердце у обследуемых нами пациентов привела к заметному повышению уровня провоспалительных цитокинов, ингибирующий эффект которых на каталитическую активность цитохром P-450-зависимых микросомальных монооксигеназ печени хорошо известен.

Выводы

1. В исходном периоде у больных ИБС с низкой ФВ установлены умеренная активация ПОЛ и замедление микросомального окисления в печени, сопоставимые с таковыми у пациентов с высокой ФВ.

2. После кардиохирургического вмешательства у больных ИБС с низкой сократительной способностью миокарда степень активации ПОЛ имеет обратную зависимость от величины ФВ левого желудочка.

3. Окислительный стресс у больных ИБС с высокой ФВ приводит к замедлению печеночного метаболизма в первые сутки после операции.

4. У больных ИБС с низкой ФВ, несмотря на более выраженную интенсификацию процессов ПОЛ, показатели МФП в первые сутки после операции не изменялись.

5. Предположительно, аprotинин, оказывая протективное влияние на цитохром P-450-зависимые микросомальные монооксигеназы печени, предотвращает снижение их активности в результате кардиохирургического вмешательства у больных с низкой ФВ.

INTENSIFICATION OF LIPID PEROXIDATION AND LIVER METABOLISM IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS WITH LOW EJECTION FRACTION

V.A. Nepomniashchikh, V.V. Lomivorotov, M.N. Deryagin, L.G. Kniazkova, T.A. Mogutnova, V.N. Lomivorotov

Lipid peroxidation (LPO) and monooxygenase liver function (MLF) were assessed in 39 coronary artery disease patients with low ejection fraction (EF) and 43 patients with high EF of left ventricle. The intensification of LPO was explored by altitude of malonic dialdehyde, adjoin triens, katalase and ceruloplasminum. The level MLF was investigated using halftime of antipyrine elimination ($T^{1/2}$ AP) and clearance of antipyrine (Cl AP). The study was performed at first, 3–4 and 10–12 day after myocardial revascularization. It was revealed, that at before operation low EF patients have LPO activation and a MLF decrease equal in comparison with high EF patients. After the surgical intervention in patients with low EF the degree of LPO activation have indirect correlation with the EF level. During the first post operative day in high EF patients intensification of LPO caused the MLF decrease. The $T^{1/2}$ AP to be prolonged by 40,1 % and Cl AP to be decreased by 30,7 %. In patients with low EF the LPO activation did not cause the diminish in MLF. Our findings suggest that in low EF patients aprotinin protect hepatic cytochrome P-450 enzymes and prevent the reduce its activity after operation.

Литература

1. Караськов А.М., Ломиворотов В.В. Биохимическая адаптация после кардиохирургических вмешательств. Новосибирск, 2004. 287 с.
2. Трубицина Е.С. Применение антиоксиданта мексидола у больных ишемической болезнью сердца оперированных в условиях искусственного кровообра-

щения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006. 108 с.

3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М., 2001. 343 с.

4. Lee S. H., Lee S.M. Suppression of hepatic cytochrome P450-mediated drug metabolism during the late stage of sepsis in rats // Shock. 2005. 23. 2. 144–149.

5. El-Kadi A., Bleau A., Dumont I., et al. Role of Reactive Oxygen Intermediates in the Decrease of Hepatic Cytochrome P450 Activity by Serum of Humans and Rabbits with an Acute Inflammatory Reaction // Drug Metabolism and Disposition. 2000. 28. 9. 1112–1120.

6. Carcillo J., Dougty L. Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure // Intensive Care Med. 2003. 29. 6. 980–984.

7. Murrau M., Petrovic N. Cytochromes P450: decision-making tools for personalized therapeutics // Curr. Opin. Mol. Ther. 2006. 8. 6. 480–486.

8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М., 1977. 66–68.

9. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы медицинской химии. 1989. 1. 127–131.

10. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск, 1982. 198–200.

11. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. 1. 16–19.

12. Еделькина С.В., Дианова И.И., Субботина Р.С. и др. Непрямой метод определения активности ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества и его применение в клинике // Вопр. мед. химии. 1977. 6. 844–847.