

УДК: 616.152.21:616.89-008.441.13-036.11/.12-092.9

КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КРЫС

А.В. Лелевич, ассистент

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В работе проведено изучение влияния острой (2,5 г/кг этанола) и хронической 8-месячной алкоголизации крыс на кислородтранспортную функцию крови и прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов. Показано увеличение сродства гемоглобина к кислороду, развитие окислительного стресса при острой алкогольной интоксикации, увеличение сродства гемоглобина к кислороду, сдвиг кислотно-основного состояния крови в сторону алкалоза, развитие окислительного стресса в период отмены этанола при хронической алкоголизации животных.

Ключевые слова: кислородтранспортная функция, кровь, прооксидантно-антиоксидантный статус, эритроциты, алкоголь.

The influence of acute (2,5g/kg ethanol) and chronic 8-months alcohol intoxication in rats upon blood oxygen-transport function and prooxidant-antioxidant state of erythrocytes has been studied. In this study the increase of hemoglobin oxygen affinity, the development of oxidative stress under acute alcohol intoxication; the increase of hemoglobin oxygen affinity, the shift of acid-base condition of the blood to the alkalinity and the oxidative stress development during ethanol abolition under chronic alcohol intoxication of animals have been established.

Key words: oxygen transport function, blood, prooxidant-antioxidant state, erythrocytes, ethanol.

Введение

Эритроциты способны адсорбировать большую часть поступающего в кровь этанола [7]. Связывание молекул этанола с мембранами клеток и внедрение между полярными головками фосфолипидов уменьшает плотность упаковки последних и приводит к увеличению текучести мембран клеток интактных животных [12]. Используя метод флуоресцентных зондов, было обнаружено флюидизирующее действие этанола *in vivo* и *in vitro* на мембраны клеток [9, 17].

У больных алкоголизмом выявлено увеличение количества холестерина, мононенасыщенных жирных кислот и снижение полиненасыщенных, уменьшение текучести липидного бислоя мембран эритроцитов [8, 17], что снижает чувствительность мембран к разжижающему действию этанола [8, 16]. Увеличение жесткости мембран эритроцитов способствует уменьшению их деформируемости, потере механической прочности [4]. От деформируемости эритроцитов зависит поток кислорода в ткани, а его ухудшение способствует перераспределению использования кислорода с оксидантного пути на оксигеназный [3]. Из-за увеличения количества холестерина изменяется трансмембранный транспорт полярной молекулы кислорода [10]. Учитывая специфические функции эритроцитов, в них возможно образование активных форм кислорода в больших объемах, чем в других клетках. Так, через их мембрану проходит большое количество кислорода, создающего угрозу окисления гемоглобина, структурных белков и ферментов, которое

может явиться индуктором процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитарной мембране.

В связи с этим, целью работы явилось изучение влияния острой, хронической алкогольной интоксикации и отмены этанола на параметры кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов крыс.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 50 белых беспородных крысах-самцах. Острую алкогольную интоксикацию (ОАИ) моделировали однократным внутрибрюшинным введением 25% раствора этанола в дозе 2,5 г/кг массы тела. Контрольной группе животных вводили эквивалентные объемы изотонического раствора NaCl.

Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) моделировали методом неполной водной депривации [2]. Воду заменяли на 15% раствор этанола в качестве единственного источника питья в течение 8-ми месяцев. Потребление этанола в перерасчете на абсолютный спирт в конце алкоголизации составило 12,4 г/кг массы тела в сутки. Животные контрольной группы содержались в аналогичных условиях и потребляли воду. Масса крыс в начале эксперимента составляла 160-170 г, перед забоем – 200-230 г. Животные были разделены на несколько групп: 1-я – контрольная группа животных, потреблявших воду; 2-я – алкоголизованные животные на фоне потребления этанола; 3-я и 4-я – алкоголизованные животные на 1-е и 3-и

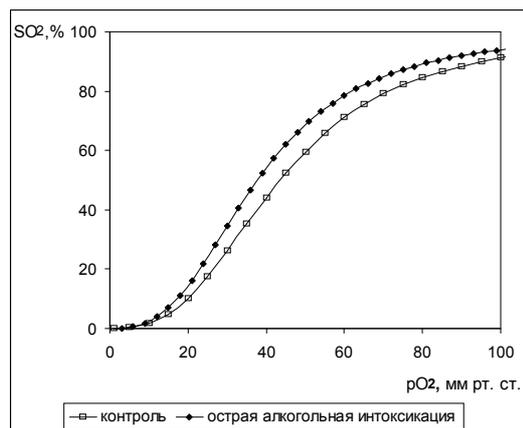
сутки отмены этанола, соответственно. Смешанную венозную кровь у крыс забирали из правого предсердия под эфирным наркозом. Значения pO_2 , pCO_2 , pH в исследуемых пробах крови измеряли на микрогазоанализаторе ABL-330 «Radiometр» (Дания). Показатели кислотно-основного баланса: реальный дефицит или избыток буферных оснований (ABE), стандартный дефицит или избыток буферных оснований (SBE), концентрация гидрокарбоната (HCO_3^-), концентрация общей углекислоты (TCO_2), концентрация стандартного бикарбоната (SBC) рассчитывались автоматически по номограммам Siggaard-Andersen с помощью компьютера микрогазоанализатора. Сродство гемоглобина к кислороду (СГК) определяли по показателю $p50$ методом смешивания [1]. $p50_{\text{станд}}$ измерялся в стандартных условиях: pH = 7,4; $pCO_2 = 40$ мм рт. ст.; $t = 37^\circ C$, а $p50_{\text{реальн}}$ рассчитывался для реальных значений pH, pCO_2 , $t^\circ C$, определяемых в ходе эксперимента. Метгемоглобин определяли спектрофотометрическим методом. Активность ПОЛ оценивали по уровню соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС) [14], активность антиоксидантной системы – по уровню восстановленного глутатиона (GSH) [11] и активности глутатионпероксидазы (ГП) [13].

Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета STATISTICA 6.0. Результаты экспериментов выражали в виде медианы и рассеяния (25, 75 процентилей). Сравнение групп производили непараметрическим методом Манна-Уитни, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что ОАИ приводит к повышению СГК относительно контрольной группы, $p50_{\text{реальн}}$ равны 40,55 (38,63; 41,73) и 43,31 (41,71; 47,06) мм рт. ст. ($p=0,034$), соответственно (таблица 1, рисунок 1). Также при ОАИ происходит снижение pO_2 на 21,0 % ($p=0,035$). При исследовании прооксидантно-антиоксидантного статуса (ПАС) было обнаружено снижение уровня GSH на 9,7% ($p=0,019$) и активности ГП на 7,8% ($p=0,042$).

Рисунок 1 – Кривые диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pCO_2 , pH и температуры у крыс при острой алкогольной интоксикации



Повышение СГК может быть следствием метаболических сдвигов в тканях под влиянием введения этанола. Известно, что ОАИ приводит к снижению активности НАД-зависимых дегидрогеназ в митохондриях и нарушает способность клеток использовать кислород [16]. В этих условиях усиливается образование активных форм кислорода. Повышение СГК при ОАИ может иметь компенсаторно-приспособительное значение вследствие сдвига ПАС в сторону радикалообразования, что препятствует отдаче кислорода в ткани и способствует снижению кислородзависимой активации процессов ПОЛ.

При ХАИ на первые сутки отмены наблюдается повышение СГК относительно группы с продолжающейся алкоголизацией, $p50_{\text{реальн}}$ равны 38,20 (33,45; 40,21) и 42,33 (39,03; 45,45), соответственно, $p=0,004$. На 3 сутки отмены СГК становится выше, чем в контрольной группе, $p50_{\text{реальн}}$ равны 36,66 (33,14; 37,74) и 39,91 (36,99; 43,51), соответственно, $p=0,028$ и чем в группе с продолжающейся алкоголизацией, $p=0,006$, (таблица 2, рисунок 2). На первые сутки отмены было выявлено повышение уровня метгемоглобина, по сравнению с контрольной группой ($p=0,005$) и группой с продолжающейся алкоголизацией ($p=0,043$): 0,20 (0,10; 0,25), 0,00 (0,0; 0,00) и 0,00 (0,0; 0,00) %, соответственно. На третьи сутки отмены уровень метгемоглобина понижался относительно группы с отменой этанола на одни сутки до 0,00 (0,00; 0,00), $p=0,007$.

При отмене этанола на первые ($p=0,003$) и на третьи сутки ($p=0,025$) происходило увеличение pH относительно группы животных с продолжающейся алкоголизацией: 7,33 (7,31; 7,36), 7,32 (7,27; 7,35) и 7,25 (7,22; 7,28), соответственно. На первые сутки отмены падало pCO_2 относительно контрольной группы на 24,0% ($p=0,043$) и на 25,7 % относительно группы с продолжающейся алкоголизацией

Таблица 1 – Показатели кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов при острой алкогольной интоксикации крыс, Ме (25 %; 75 %)

Показатель	Группа	
	Контроль (n=10)	Опыт (n=12)
$p50_{\text{реальн}}$, мм рт. ст.	43,31 (41,71; 47,06)	40,55 (38,63; 41,73)*
$p50_{\text{станд}}$, мм рт. ст.	37,12 (35,24; 39,27)	36,28 (34,31; 37,25)
Hb, г/л	10,35 (9,2; 12,2)	9,35 (8,55; 11,15)
pO_2 , мм рт. ст.	31,30 (26,10; 34,80)	24,60 (20,10; 29,30)
SO_2 , %	27,65 (13,29; 45,70)	21,11 (16,84; 29,43)
МетHb, %	0,00 (0,00; 0,52)	0,00 (0,00; 0,41)
SHb, %	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
pH, ед.	7,29 (7,22; 7,31)	7,27 (7,26; 7,34)
pCO_2 , мм рт. ст.	55,75 (47,50; 62,10)	55,45 (47,30; 60,10)
HCO_3^- , ммоль/л	24,80 (23,60; 26,10)	24,25 (23,30; 25,95)
TCO_2 , ммоль/л	26,30 (25,00; 27,70)	25,90 (25,05; 27,65)
ABE, ммоль/л	-2,05 (-2,70; -0,50)	-1,80 (-3,05; -0,60)
SBE, ммоль/л	-1,65 (-2,30; 0,30)	-4,5 (-2,80; -0,05)
SBC, ммоль/л	22,20 (21,60; 23,20)	21,90 (21,10; 22,95)
ТБКРС, нмоль/мл	5,39 (4,05; 6,06)	5,33 (3,94; 5,72)
GSH, ммоль/л	1,65 (1,59; 1,74)	1,49 (1,33; 1,53) *
ГП, ммоль GSH/минхмл	0,51 (0,47; 0,56)	0,47 (0,45; 0,48) *

Таблица 2 – Показатели кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов при хронической алкогольной интоксикации крыс, Ме (25 %; 75 %)

Показатель	Группа			
	Контроль (n=7)	Без отмены (n=7)	1 сутки отмены (n=7)	3 суток отмены (n=7)
p50 _{реальн} , мм рт. ст.	39,91 (36,99; 43,51)	42,33 (39,03; 45,45)	38,20 * (33,45; 40,21)	36,66 * [†] (33,14; 37,74)
p50 _{станд} , мм рт. ст.	33,36 (29,69; 34,68)	35,92 (32,62; 38,42)	34,72 (32,90; 37,32)	34,25 (32,87; 35,94)
Hb, г/л	12,30 (11,25; 12,95)	12,50 (9,70; 12,90)	11,95 (10,85; 12,30)	11,20 (8,90; 12,10)
pO ₂ , мм рт. ст.	16,70 (10,50; 22,50)	19,00 (14,00; 25,00)	21,50 (16,50; 25,50)	17,00 (12,00; 19,00)
SO ₂ , %	18,60 (10,70; 22,25)	16,60 (12,10; 28,50)	26,55 (15,80; 37,20)	17,60 (15,80; 27,40)
MetHb, %	0,00 (0,0; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,20 [†] (0,10; 0,25)	0,00 # (0,00; 0,00)
SHb, %	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
PH, ед.	7,27 (7,20; 7,34)	7,25 (7,22; 7,28)	7,33 * (7,31; 7,36)	7,32 * (7,27; 7,35)
PCO ₂ , мм рт. ст.	73,95 (59,85; 81,90)	75,60 (73,60; 78,90)	56,20 * [†] (54,10; 60,00)	69,65 * # (64,90; 72,00)
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	33,00 (30,70; 35,10)	33,40 (32,50; 34,80)	31,50 * (29,50; 32,40)	36,15 # (33,20; 36,60)
TCO ₂ , ммоль/л	35,20 (32,65; 37,15)	35,80 (33,90; 37,20)	33,20 * (31,10; 34,20)	38,05 # (35,40; 38,70)
ABE, ммоль/л	5,50 (3,00; 7,30)	5,10 (4,60; 6,00)	5,45 (3,80; 6,40)	8,90 * # (5,70; 9,50)
SBE, ммоль/л	6,55 (3,55; 9,25)	7,10 (5,10; 7,50)	5,90 (3,95; 7,10)	10,25 # (6,10; 11,10)
SBC, ммоль/л	27,20 (25,65; 28,50)	27,30 (26,80; 27,90)	27,60 (26,40; 28,35)	29,05 (27,20; 30,70)
ТБКРС, нмоль/мл	3,91 (3,10; 4,75)	4,17 (3,20; 5,10)	4,82 (2,80; 5,95)	5,80 * [†] (5,35; 6,30)
GSH, ммоль/л	1,70 (1,55; 1,76)	1,80 [†] (1,77; 2,03)	1,56 (1,49; 2,13)	1,18 * [†] # (1,06; 1,23)
ГП, моль GSH/минхмл	0,65 (0,59; 0,65)	0,53 (0,41; 0,62)	0,51 (0,50; 0,51)	0,37 * [†] # (0,32; 0,44)

Примечание: * – статистически значимые различия со 2 группой, p<0,05; # – статистически значимые различия с 3 группой, p<0,05; [†] – статистически значимые различия с контрольной группой, p<0,05

(p=0,003). На третьи сутки отмены этанола pCO₂ оставалось пониженным относительно группы с продолжающейся алкоголизацией на 7,9 % (p=0,037), однако возрастало на 23,9% по сравнению с группой на одни сутки отмены этанола (p=0,01). На первые сутки отмены происходило падение [HCO₃⁻] относительно группы животных с продолжающейся алкоголизацией на 5,7 % (p=0,025), а на третьи сутки данный показатель возрастал на 14,8 % по сравнению с группой на

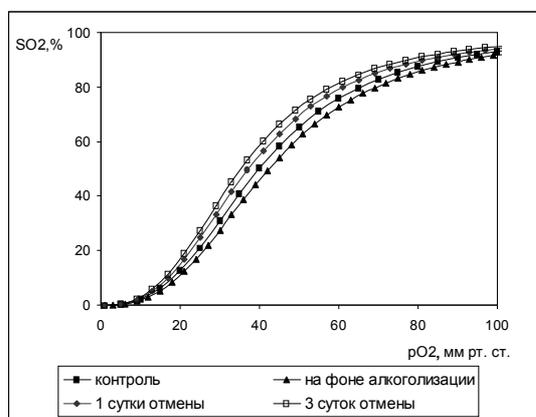


Рисунок 2 – Кривые диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pCO₂, pH и температуры у крыс при хронической алкогольной интоксикации

одни сутки отмены этанола (p=0,008). Также на первые сутки отмены происходило падение TCO₂ относительно группы животных с продолжающейся алкоголизацией на 7,3 % (p=0,015), а на третьи сутки TCO₂ возрастал на 14,6 % по сравнению с группой на одни сутки отмены этанола (p=0,007). На третьи сутки отмены увеличивался ABE относительно групп с продолжающейся алкоголизацией и группой животных на одни сутки отмены этанола на 74,5 % (p=0,045) и 63,3 % (p=0,05), соответственно. На третьи сутки отмены происходило повышение уровня SBE на 73,7 % относительно группы животных с отменой этанола на одни сутки (p=0,039). Таким образом, на первые сутки отмены этанола КОС сдвигается в щелочную сторону. Повышение некоторых показателей (pCO₂, HCO₃⁻, TCO₂, ABE, SBE) на третьи сутки отмены может свидетельствовать о возможном вовлечении почек в компенсацию нарушений КОС путем сбережения оснований. Изменения параметров КОС при отмене этанола могут приводить к левостороннему сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина. Повышение концентрации метгемоглобина на первые сутки отмены этанола также может увеличивать SGK и может быть связано с увеличением продукции оксида азота [17]. Известно, что у больных алкоголизмом повышена активность индуцированной NO-синтазы, увеличено содержание продуктов дегградации оксида азота – нитратов и нитритов [3].

При исследовании ПАС эритроцитов при ХАИ на третьи сутки отмены было обнаружено снижение ТБКРС относительно контрольной группы и группы с продолжающейся алкоголизацией на 48,3 % (p=0,009) и 40,1 % (p=0,033), соответственно. Также в этот период наблюдалось снижение уровня GSH относительно контрольной группы, группы с продолжающейся алкоголизацией и группы с отменой этанола на трое суток на 30,6 % (p=0,005), 34,4 % (p=0,008) и 24,3 % (p=0,008), соответственно. На третьи сутки происходило и снижение активности ГП относительно контрольной группы на 43,1 % (p=0,033), группы с продолжающейся алко-

одни сутки отмены этанола (p=0,008). Также на первые сутки отмены происходило падение TCO₂ относительно группы животных с продолжающейся алкоголизацией на 7,3 % (p=0,015), а на третьи сутки TCO₂ возрастал на 14,6 % по сравнению с группой на одни сутки отмены этанола (p=0,007). На третьи сутки отмены увеличивался ABE относительно групп с продолжающейся алкоголизацией и группой животных на одни сутки отмены этанола на 74,5 % (p=0,045) и 63,3 % (p=0,05), соответственно. На третьи сутки отмены происходило повышение уровня SBE на 73,7 % относительно группы животных с отменой этанола на одни сутки (p=0,039). Таким образом, на первые сутки отмены этанола КОС сдвигается в щелочную сторону. Повышение некоторых показателей (pCO₂, HCO₃⁻, TCO₂, ABE, SBE) на третьи сутки отмены может свидетельствовать о возможном вовлечении почек в компенсацию нарушений КОС путем сбережения оснований. Изменения параметров КОС при отмене этанола могут приводить к левостороннему сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина. Повышение концентрации метгемоглобина на первые сутки отмены этанола также может увеличивать SGK и может быть связано с увеличением продукции оксида азота [17]. Известно, что у больных алкоголизмом повышена активность индуцированной NO-синтазы, увеличено содержание продуктов дегградации оксида азота – нитратов и нитритов [3].

голизацией на 30,2 % ($p=0,038$) и группы с отменой этанола на трое суток на 27,4 % ($p=0,019$), соответственно. Избыточная активация процессов ПОЛ может возникать вследствие измененного соотношения доноров и акцепторов электронов в тканях, возникающего при нарушении их кислородного обеспечения при отмене этанола. Возможно, что повышение СГК и, следовательно, снижение отдачи кислорода в ткани является приспособительной реакцией на сдвиг прооксидантно-антиоксидантного состояния в сторону кислородзависимого образования радикалов и конечного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида. Нельзя исключить и прямого влияния этанола и его метаболита – ацетальдегида на молекулу гемоглобина. Известно, что инкубация эритроцитов с ацетальдегидом приводит к образованию модифицированных форм гемоглобина и повышает сродство гемоглобина к кислороду [15].

В группе алкоголизованных животных без отмены этанола не было выявлено статистически значимых отличий исследуемых параметров КТФК, ПАС от контрольной группы, что свидетельствует об адаптивных изменениях к длительному действию этанола.

Выводы

1. При острой алкогольной интоксикации происходит повышение сродства гемоглобина, что может быть компенсаторной реакцией на сдвиг прооксидантно-антиоксидантного состояния в сторону радикалообразования.

2. Отсутствие существенных изменений кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов при продолжающейся хронической алкоголизации у крыс свидетельствует об адаптивных изменениях к длительному действию этанола.

3. Отмена этанола при хронической алкогольной интоксикации крыс приводит к повышению сродства гемоглобина к кислороду, что может являться следствием смещения кислотно-основного состояния в сторону алкалоза, сдвига прооксидантно-антиоксидантного состояния в сторону радикалообразования, повышения уровня метгемоглобина.

4. При хронической алкогольной интоксикации крыс в период отмены этанола прооксидантно-антиоксидантный статус смещается в сторону усиления процессов перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантной системы мембран эритроцитов, что может являться следствием нарушения утилизации кислорода тканями. Данные изменения наиболее выражены на 3 сутки отмены этанола.

Литература

1. Борисюк, М. В. Сродство гемоглобина к кислороду / М. В. Борисюк [и др.] // Методы исследования массопереноса в системе микроциркуляции. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1991. – С. 156-162.
2. Буров, Ю. В. Биологические модели хронического алкоголизма / Ю. В. Буров, В. Н. Жуков // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Токсикология. – 1984. – Т. 13. – С. 57-92.
3. Зинчук, В. В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты / В. В. Зинчук // Успехи физиологических наук. – 2001. – Т. 32. – № 3. – С. 66-78.
4. Лелевич, А. В. Механическая прочность эритроцитов больных алкоголизмом в ультразвуковом поле / А. В. Лелевич // Сборник тезисов докладов научно-практической конф. молодых ученых и студентов, посв. памяти акад. Ю.М. Островского. 10-11 апр., 2003. – С. 130-131.
5. Степура, Т. Л. Влияние доноров оксида азота на сродство гемоглобина к кислороду *in vitro* в условиях различной оксигенированности крови / Т. Л. Степура, В.В. Зинчук // Труды V международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные клинические исследования» – Витебск, 2008. – С. 99-102.
6. Чарный, А. М. Патопфизиология гипоксических состояний / Под общей ред. Горизонтова П. Д. – Москва, 1961. – 290с.
7. Baraona, E. Red blood cells: a new major modality for acetaldehyde transport from liver to other tissues / E. Baraona [et. al.] // Basic life sciences. – 1987. – Vol. 40. – N 3. – P. 253-258.
8. Benedetti, A. Effect of chronic ethanol abuse on the physicochemical properties of erythrocyte membranes in man / A. Benedetti [et. al.] // Pharmacological research communications. – 1986. – Vol. 18. – N11. – P. 1003-1014.
9. Chin, J. H. Drug tolerance in biomembranes: A spin label study of the effect of ethanol / J.H. Chin, D.B. Goldstein // Science. – 1977. – Vol. 196. – P. 684-685.
10. Dumas, D. Membrane fluidity and oxygen diffusion in cholesterol-enriched erythrocyte membrane / D. Dumas [et. al.] // Archives of biochemistry and biophysics. – 1997. – Vol. 34. – N1. – P. 34-39.
11. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // Archives of biochemistry and biophysics. – 1959. – Vol. 82. – N1. – P. 70-77.
12. Klemm, W. R. Membrane glycoconjugates as potential mediators of alcohol effects / W. R. Klemm // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. – 1987. – Vol. 1. – N6. – P. 633-658.
13. Martinez, J. I. A sensitive fluorimetric microassay for the determination of glutathione peroxidase activity. Application to human blood platelets / J. I. Martinez, J. M. Launay, C. Dreux // Analytical biochemistry. – 1979. – Vol. 98. – N1. – P. 154-159.
14. Stocks, J. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide / J. Stocks, T. L. Dormandy // British journal of haematology. – 1971. – Vol. 20. – N1. – P. 95-111.
15. Tsuboi Kenneth, K. Acetaldehyde-dependent changes in hemoglobin and oxygen affinity of human erythrocytes / K. Tsuboi Kenneth, J. Thompson Diana, M. Rush Elizabeth // Hemoglobin. – 1981. – Vol. 5. – N 3. – P. 241-250.
16. Vanderkooi, J. Fluorescent probe analysis of the lipid architecture of natural and experimental cholesterol-rich membranes / J. Vanderkooi // Biochemistry. – 1974. – Vol. 13. – N 8. – P. 1589-1595.
17. Zerouga, M. Rat synaptic membrane fluidity parameters after intermittent exposures to ethanol *in vivo* / M. Zerouga, F. Beauge // Alcohol. – 1992. – Vol. 9. – N4. – P. 311-315.
18. Zima, T. Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases / T. Zima [et. al.] // J Biomed Sci. – 2001. – Vol. 8. – N1. – P. 59-70.

Поступила 30.06.08