Доказательная гастроэнтерология
2024, Т. 13, №4, с. 10–15
https://doi.org/10.17116/dokgastro20241304110

Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology
2024, Vol. 13, No. 4, pp. 10–15
https://doi.org/10.17116/dokgastro20241304110

Изменение активности глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах больных острым панкреатитом при различных степенях тяжести

© С.С. ДУНАЕВСКАЯ, Е.Ю. СЕРГЕЕВА, Н.М. ТИТОВА, В.В. ДЕУЛИНА

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Острый панкреатит (ОП) — полиэтиологическое заболевание поджелудочной железы, обусловленное аутоферментативным некробиозом и эндогенной инфекцией, при котором развивается как отек поджелудочной железы, так и панкреонекроз. Окислительный стресс является одним из самых важных механизмов повреждения клеток организма, в том числе ткани поджелудочной железы.

Цель исследования. Оценить прооксидантный статус по уровню эндогенного малонового диальдегида (МДА), диеновых коньюгатов (ДК) и антиоксидантный статус по состоянию глутатионовой системы в эритроцитах больных в зависимости от тяжести острого панкреатита.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 40 человек с диагнозом ОП, в том числе с легкой степенью тяжести ОП — 10 (33,3%) человек, со средней степенью тяжести ОП — 10 (33,3%) человек, с тяжелой степенью тяжести ОП — 10 (33,3%) человек. Группа контроля составила 10 человек. Исследовали содержание ДК, МДА, восстановленного глутатиона и активности глутатионзависимых ферментов у больных с острым панкреатитом при поступлении в стационар до начала проведения лечения и/или оперативного вмешательства.

Результаты. У больных ОП, независимо от тяжести проявления патологического процесса, в эритроцитах достоверно повышен уровень как первичных, так и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, что является следствием снижения содержания восстановленного глутатиона и активности глутатион-S-трансферазы, несмотря на повышенную активность глутатионпероксидазы.

Заключение. Полученные в ходе исследования величины коэффициента окислительного стресса отражают наличие у пациентов окислительного стресса и свидетельствуют о нарушении прооксидантно-антиоксидантного равновесия, наиболее выраженном при тяжелой форме острого панкреатита.

Ключевые слова: *острый панкреатит, окислительный стресс, глутатионовая система, перекисное окисление липидов, глутатион-зависимые ферменты.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Дунаевская С.С. — https://orcid.org/0000-0003-2820-4737
Сергеева Е.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-2089-6022
Титова Н.М. — https://orcid.org/0000-0003-2495-096X
Деулина В.В. — https://orcid.org/0000-0002-7622-9798
Автор, ответственный за переписку: Дунаевская С.С. — e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Дунаевская С.С., Сергеева Е.Ю., Титова Н.М., Деулина В.В. Изменение активности глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах больных острым панкреатитом при различных степенях тяжести. *Доказательная гастроэнтерология.* 2024;13(4):10–15.
https://doi.org/10.17116/dokgastro20241304110

Alterations in the activity of glutathione-dependent enzymes in erythrocytes of patients with acute pancreatitis of varying severity

© S.S. DUNAEVSKAYA, E.YU. SERGEEVA, N.M. TITOVA, V.V. DEULINA

Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is a multifactorial disease of the pancreas characterized by autoenzymatic necrosis and endogenous infection, resulting in pancreatic edema and pancreonecrosis. Oxidative stress is one of the key mechanisms driving cellular injury and plays a pivotal role in the pathogenesis of pancreatic tissue damage.

Objective. To assess the pro-oxidant status by measuring the levels of endogenous malondialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC), as well as the antioxidant status through the evaluation of the glutathione system in erythrocytes of patients with acute pancreatitis of varying severity.

Material and methods. This study included 40 patients diagnosed with acute pancreatitis. The cohort was divided into three groups: 10 patients (33.3%) with mild AP, 10 patients (33.3%) with moderate AP, and 10 patients (33.3%) with severe AP. A control group of 10 healthy individuals was also included. The levels of DC, MDA, reduced glutathione, and the activity of glutathione-dependent enzymes were measured in all patients upon admission before treatment initiation.

Results. In patients with acute pancreatitis, regardless of disease severity, there was a statistically significant increase in both primary and secondary lipid peroxidation products in erythrocytes. This was accompanied by a decrease in reduced glutathione levels and glutathione-S-transferase activity, despite elevated glutathione peroxidase activity.

Conclusion. The findings of this study indicate the presence of oxidative stress in patients with acute pancreatitis, demonstrating a disruption in the balance between pro-oxidant and antioxidant systems. This imbalance was most pronounced in patients with severe acute pancreatitis.

Keywords: *acute pancreatitis, oxidative stress, glutathione system, lipid peroxidation, glutathione-dependent enzymes.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Dunaevskaya S.S. — https://orcid.org/0000-0003-2820-4737
Sergeeva E.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-2089-6022
Titova N.M. — https://orcid.org/0000-0003-2495-096X
Deulina V.V. — https://orcid.org/0000-0002-7622-9798
Corresponding author: Dunaevskaya S.S. — email: vikto-potapenk@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Dunaevskaya SS, Sergeeva EYu, Titova NM, Deulina VV. Alterations in the activity of glutathione-dependent enzymes in erythrocytes of patients with acute pancreatitis of varying severity. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2024;13(4):10–15. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro20241304110

Введение

Острый панкреатит (ОП) — полиэтиологическое заболевание поджелудочной железы, обусловленное аутоферментативным некробиозом и эндогенной инфекцией, при котором развивается как отек поджелудочной железы, так и панкреонекроз [1]. Окислительный стресс (ОС) является одним из самых важных механизмов повреждения клеток организма и играет особую роль в патогенезе повреждения ткани поджелудочной железы. Показано, что при тяжелом ОС повреждение биомакромолекул приобретает необратимый характер, приводящий к гибели клеток [2].

В организме здорового человека окислительно-восстановительные процессы задействованы во всех видах обмена веществ, это необходимо для восстановления энергетических ресурсов организма. В норме перекисное окисление липидов (ПОЛ) способно изменять активность ряда ферментов и проницаемость мембран для ионов [3]. Тем не менее при увеличении проницаемости мембран клеток ПОЛ трансформируется в процесс, когда свободные радикалы, удаляя электроны из липидов мембран клеток, способствуют образованию крайне реакционноспособных продуктов. Окисленные фосфолипиды играют важную роль при воспалении [4]. Продуктами ПОЛ являются вещества, среди которых выделяют очень токсичный для клеток эндогенный малоновый диальдегид (МДА) и гидроперекиси — диеновые конъюгаты (ДК) [5].

Антиоксиданты — соединения, которые способны тормозить и уменьшать интенсивность процессов ПОЛ. В совокупности различные антиоксиданты образуют многоуровневую антиоксидантную систему (АОС), центральную роль в которой играет низкомолекулярный антиоксидант — восстановленный глутатион (GSH) и глутатионзависимые ферменты — глутатионпероксидаза (GPO) и глутатион-S-трансфераза (GST) [6].

Глутатион поддерживает редокс-потенциал клетки, его антиоксидантный потенциал может реализоваться как непосредственно при взаимодействии со свободными радикалами, так и с помощью ферментов: глутатионпероксидазы (GPO), способной обезвреживать пероксид водорода и взаимодействовать с гидроперекисями жирных кислот и фосфолипидов, и глутатион-S-трансферазы (GST), катализирующей реакцию конъюгации с молекулами, имеющими электрофильные центры [6, 7]. Уровень МДА и ДК, а также функциональное состояние глутатионового звена поможет оценить баланс в системе «прооксиданты — антиоксидантная защита».

Цель исследования — оценить прооксидантный статус по уровню эндогенного малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) и антиоксидантный статус по состоянию глутатионовой системы в эритроцитах больных в зависимости от тяжести ОП.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 40 человек с диагнозом острого панкреатита. Мужчин было 18 (45,0%),

женщин — 22 (55,0%). По возрастному составу пациенты были от 24 до 83 лет, средний возраст составил 45,9±3,0 года.

С легкой степенью тяжести ОП было 10 (33,3%) человек, со средней степенью тяжести ОП — 10 (33,3%) человек, с тяжелой степенью тяжести ОП — 10 (33,3%) человек. Группа контроля составила 10 человек из числа добровольцев без сопутствующей патологии.

Тяжесть ОП, тяжесть состояния пациента и органную дисфункцию оценивали согласно принятым клиническим рекомендациям по ведению пациентов с острым панкреатитом [8]. Диагноз и его осложнения также подтверждали инструментальными исследованиями.

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол №60/2015 от 28.01.2015). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, на забор биологического материала (крови).

Исследование содержания ДК, МДА, GSH и активности глутатионзависимых ферментов выполняли у больных с ОП при поступлении в стационар до начала проведения консервативного лечения и/или оперативного вмешательства.

Для того чтобы определить содержание МДА, использовали реакцию, в результате которой при взаимодействии малонового диальдегида с 2-тиобарбитуровой кислотой образуется хромоген, максимум поглощения которого находится в красной области видимого спектра при длине волны 532 нм [9].

Для определения содержания ДК осуществляли регистрацию переходов спектра конъюгированных гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот, которые характеризуются интенсивным поглощением в ультрафиолетовой области света с максимумом при 232—234 нм [10].

Определение содержания GSH основано на его взаимодействии с 5,5'-дитио-бис-2-нитробензойной кислотой (ДТНБК) с образованием окрашенного в желтый цвет аниона 2-нитро-5-тиобензоата, увеличение концентрации которого в ходе данной реакции регистрировали спектрофотометрически при длине волны 412 нм [11].

Активность глутатионпероксидазы оценивали по изменению содержания GSH в пробах до и после инкубации с модельным субстратом гидропероксидом трет-бутила в ходе цветной реакции с ДТНБК. Активность глутатион-S-трансферазы определяли по скорости образования глутатион-S-конъюгатов между GSH и 1-хлор-2,4-динитробензолом, увеличение концентрации конъюгатов в ходе реакции регистрировали при длине волны 340 нм [11, 12].

Для того чтобы осуществить мониторинг прооксидантно-антиоксидантного равновесия, рассчитан коэффициент окислительного стресса (КОС):

$$КОС=\frac{\left(\frac{ДКо}{ДКк}\right)\cdot\left(\frac{ДКо}{ДКк}\right)}{\left(\frac{GSHо}{GSHк}\right)\cdot\left(\frac{GSTо}{GSTк}\right)\cdot\left(\frac{GPо}{GPк}\right)},$$

где о — это уровень показателей групп больных ОП; к — уровни показателей группы контроля; при КОС>1 регистрируют развитие окислительного стресса.

В качестве условной единицы, показывающей нормальное состояние организма, значение КОС приравнивают к 1. Соответственно, повышение этого значения будет свидетельствовать о наличии ОС, следовательно, чем выше КОС, тем менее эффективна антиоксидантная защита организма.

Экспериментальные данные обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel 2019. Статистическую значимость различий между выборками оценивали с помощью непараметрического дисперсионного анализа (критерия Краскела—Уоллиса). Значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Выявлено статистически значимое повышение содержания диеновых конъюгатов и МДА — первичных и вторичных продуктов ПОЛ — в эритроцитах пациентов с различными степенями тяжести ОП по сравнению с лицами группы контроля. Так, содержание диеновых конъюгатов у пациентов группы с легкой степенью тяжести ОП увеличивалось в 1,24 раза, у пациентов группы со средней степенью тяжести ОП — в 1,19 раза, у пациентов группы с тяжелой степенью тяжести ОП — в 1,10 раза по сравнению с лицами группы контроля **(табл. 1)**.

Кроме того, нами установлено статистически значимое изменение ферментативной активности GST, GPO и содержания глутатиона в эритроцитах участников группы контроля и пациентов с различными степенями тяжести ОП. Так, содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах пациентов с легкой степенью тяжести ОП снижается в 1,28 раза, со средней степенью тяжести ОП — в 1,73 раза, с тяжелой степенью тяжести ОП — в 2,2 раза по сравнению с лицами группы контроля. При этом выявлены статистически значимые различия содержания GSH в зависимости от степени тяжести заболевания **(табл. 2)**.

Активность глутатионпероксидазы статистически значимо повышается у больных с легкой и средней степенью тяжести ОП по сравнению с лицами группы контроля — соответственно в 1,11 раза и 1,18 раза и снижается у пациентов с тяжелой степенью тяжести ОП в 1,09 раза. Кроме того, выявлены статистически значимые различия активности этого фермента у пациентов с различными степенями тяжести заболевания **(см. табл. 2)**.

Таблица 1. **Содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в эритроцитах здоровых людей и больных с различными степенями тяжести острого панкреатита**

Table 1. **Levels of diene conjugates and malondialdehyde in erythrocytes of patients with acute pancreatitis and control group**

Исследуемый показатель	Группа контроля (n=10)	Больные острым панкреатитом (n=30)		
		степень тяжести		
		легкая (n=10)	средняя (n=10)	тяжелая (n=10)
Диеновые конъюгаты, мкмоль/г Hb	40,82±2,4	50,7±3,48*	48,52±3,45*	45,03±4,14*
Малоновый диальдегид, нмоль/г Hb	31,65±2,29	53,7±9,21*	46,43±6,48*	54,23±6,14*

Примечание. * — p<0,05.
Note. * — p<0.05

Таблица 2. **Содержание восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов в эритроцитах здоровых людей и больных острым панкреатитом в зависимости от степени тяжести**

Table 2. **Levels of reduced glutathione and activity of glutathione-dependent enzymes in erythrocytes of patients with acute pancreatitis and control group**

Исследуемый показатель	Группа контроля (n=10)	Больные острым панкреатитом (n=30)		
		степень тяжести		
		легкая (n=10)	средняя (n=10)	тяжелая (n=10)
	1	2	3	4
GSH, мкмоль/г Hb	3,97±0,37	3,09±0,25 p_{1-2}<0,05	2,29±0,20 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,05	1,80±0,13 p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,001
GPO, мкмоль/мин×г Hb	72,65±2,27	81,22±2,68 p_{1-2}<0,05	85,58±3,49 p_{1-3}<0,01	66,38±2,83 p_{2-4}<0,005 p_{3-4}<0,001
GST, мкмоль/мин×г Hb	11,04±0,54	8,01±0,61 p_{1-2}<0,001	7,37±0,51 p_{1-3}<0,001	6,04±0,42 p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,05

Примечание. p — значимость различий средних величин между клиническими группами.
Note. p — significance of the difference in mean values between clinical group.

Таблица 3. **Коэффициент окислительного стресса у больных острым панкреатитом с различными степенями тяжести заболевания**

Table 3. **Oxidative stress index in patients with acute pancreatitis of varying severity**

Параметр	Острый панкреатит, степень тяжести		
	легкая	средняя	тяжелая
Коэффициент окислительного стресса	3,34	3,84	8,34

Активность GST статистически значимо снижается у больных с легкой степенью тяжести ОП — в 1,38 раза, у больных со средней степенью тяжести ОП — в 1,5 раза, у больных с тяжелой степенью тяжести ОП — в 1,83 раза по сравнению с участниками группы контроля. При этом выявлены различия активности этого фермента у пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания **(см. табл. 2)**.

При оценке КОС в зависимости от степени тяжести ОП выявлено увеличение показателя во всех исследуемых группах. Наиболее высокий КОС зарегистрирован у пациентов с тяжелой степенью ОП **(табл. 3)**.

Обсуждение

Окислительный стресс играет одну из ключевых ролей в патогенезе многих заболеваний воспалительного характера, в том числе и ОП [4, 10]. Полученные нами данные об увеличении уровня ДК и МДА у больных ОП являются косвенным подтверждением усиления выработки активных форм кислорода (АФК) и развития окислительного стресса. Вследствие того, что ДК — первичные продукты ПОЛ, увеличение их концентрации напрямую связано с последующим повышением уровня МДА.

Значительное снижение уровня восстановленного глутатиона, более выраженное при повышении степени тяжести заболевания, может быть обусловлено одной из нескольких причин: первая — нарушение синтеза GSH в эритроцитах; вторая — активное использование GSH в качестве косубстрата в реакции, катализируемой глутатионпероксидазой; третья — участие глутатиона в конъюгации эндогенных и экзогенных ксенобиотиков глутатион-S-трансферазой; четвертая — прямое взаимодействие с АФК; пятая — участие в регенерации тиильных и токоферильных радикалов. Мы предполагаем, основываясь на данных литературы, что снижение внутриклеточного уровня GSH обусловлено несколькими причинами [13—15].

Выявленное нами повышение активности GPO у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ОП может быть обусловлено возрастанием уровня органических перекисей, субстратов глутатионпероксидазы. Падение каталитической активности фермента у больных с тяжелой степенью тяжести заболевания, возможно, является следствием нарушения структуры фермента в результате окислительной модификации аминокислот АФК либо связано с образованием ковалентных аддуктов с МДА.

Обнаруженное нами снижение активности GST в эритроцитах больных ОП может свидетельствовать либо о недостаточном уровне GSH, необходимом для реакции конъюгации и ограничивающем эффективность действия данного фермента, либо о нарушении сродства к косубстрату вследствие модификации белковой структуры GST АФК и/или продуктами перекисного окисления липидов. Уменьшение концентрации GSH и активности GST, несмотря на повышенную активность GPO, может служить причиной увеличения содержания продуктов перекисного окисления.

Подсчитанные нами показатели КОС отражают уровень патологических изменений при разных формах ОП. Наибольшее значение КОС найдено в эритроцитах пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания, что может быть обусловлено наиболее сильным воздействием свободных радикалов и продуктов перекисного окисления при максимальной степени выраженности патологического процесса.

Заключение

У пациентов с острым панкреатитом, независимо от тяжести проявления патологического процесса, в эритроцитах статистически значимо повышен уровень как первичных, так и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, что является следствием снижения содержания восстановленного глутатиона и активности глутатион-S-трансферазы, несмотря на повышенную активность глутатионпероксидазы. Полученные в ходе исследования величины коэффициента окислительного стресса отражают наличие у пациентов окислительного стресса и свидетельствуют о нарушении прооксидантно-антиоксидантного равновесия, наиболее выраженном при тяжелой форме острого панкреатита. Мы предполагаем, что мониторинг нарушений этого равновесия поможет в клинической диагностике не только острого панкреатита, но и всех заболеваний, сопровождающихся развитием окислительного стресса, в предупреждении индукции и прогрессии патологических процессов, а также позволит определить возможность профилактики и терапии путем стимуляции системы защиты клеток от возможного повреждения свободными радикалами и последствий таких повреждений.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Дунаевская С.С., Сергеева Е.Ю.
Сбор и обработка материала — Титова Н.М., Деулина В.В.
Статистический анализ данных — Сергеева Е.Ю.
Написание текста — Титова Н.М., Сергеева Е.Ю.
Редактирование — Дунаевская С.С.

Authors contribution:
Study design and concept — Dunaevskaya S.S., Sergeeva E.Yu.
Data collection and processing — N.M. Titova, V.V. Deulina
Statistical analysis — Sergeeva E.Yu.
Text writing — Titova N.M., Sergeeva E.Yu.
Editing —Dunaevskaya S.S.

Финансирование. Статья выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта №22-25-20067 и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности в рамках научного проекта №26.

Funding. This article was prepared with financial support from the Russian Science Foundation as part of the research project No. 22-25-20067 and the Krasnoyarsk Regional Science and Technology Support Fund as part of the research project No. 26.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дунаевская С.С., Сергеева Е.Ю., Деулина В.В., Доморацкая Е.А. Роль однонуклеотидных полиморфизмов генов провоспалительных факторов как предикторов риска развития и тяжести течения острого панкреатита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;5(137):24-27.
Dunaevskaya SS, Sergeeva EYu, Deulina VV, Domoratskaya EA. The role of single nucleotide polymorphisms of pro-inflammatory factor genes as predictors of risk of development and severity of acute pancreatitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2022;(5):24-27. (In Russ.).
https://doi.org/10.20333/25000136-2022-5-24-27

2. Liu X, Zhu Q, Zhang M, Yin T. Isoliquiritigenin Ameliorates Acute Pancreatitis in Mice via Inhibition of Oxidative Stress and Modulation of the Nrf2/HO-1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:7161592.
https://doi.org/10.1155/2018/7161592

3. Лоскутова Е.В., Вахитов Х.М., Капралова А.М., Романова Н.К., Симонова Н.Н., Макарова Т.П., Валеева И.Х., Закирова Г.Ш. Процессы липопероксидации при различных патологических состояниях и возможности их коррекции. *Вятский медицинский вестник*. 2019;4(64):92-96.
Loskutova EV, Vakhitov HM, Kapralova AM, Romanova NK, Simonova NN, Makarova TP, Valeeva IH, Zakirova GSh. Lipid peroxidation processes in various pathological conditions and opportunities for their adjustment. *Vyatskij meditsinskij vestnik*. 2019;4(64):92-96. (In Russ.).
4. Su LJ, Zhang JH, Gomez H. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:5080843. https://doi.org/10.1155/2019/5080843
5. Kazimirskii AN, Poryadin GV, Salmasi ZM, Semenova LY. Endogenous Regulators of the Immune System (sCD100, Malonic Dialdehyde, and Arginase). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;164(5):693-700. https://doi.org/10.1007/s10517-018-4061-6
6. Мармыш В.Г. Роль системы глутатиона в поддержании редокс-гомеостаза и антиоксидантной защиты при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях органа зрения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021;19(4):382-391.
Marmysh VG. The role of the glutathione system in maintaining redox-homeostasis and antioxidant protection in inflammatory and degenerative diseases of the organ of vision. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021;19(4):382-391. (In Russ.).
7. Khera A, Vanderlelie JJ, Holland O, Perkins AV. Overexpression of Endogenous Anti-Oxidants with Selenium Supplementation Protects Trophoblast Cells from Reactive Oxygen Species-Induced Apoptosis in a Bcl-2-Dependent Manner. *Biological Trace Element Research*. 2017;177(2):394-403. https://doi.org/10.1007/s12011-016-0870-5
8. *Клинические рекомендации. Острый панкреатит. 2020.* Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 22.04.24.
Klinicheskie rekomendatsii. Ostryj pankreatit. 2020. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. (In Russ.). Accessed April 22, 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/326_4
9. Ko KM, Godin DV. Ferric ion-induced lipid peroxidation in erythrocyte membranes: effects of phytic acid and butylated hydroxytoluene. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1990;95(2):125-131. https://doi.org/10.1007/BF00219970
10. Стальная И.Д. *Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. Современные методы в биохимии.* Под ред. Ореховича В.Н. М.: Медицина; 1977:63-64.
Stal'naya ID. *Metod opredeleniya dienovoj kon"yugatsii nenasyshchennykh vysshih zhirnykh kislot. Sovremennye metody v biokhimii.* Orekhovich VN, ed. M.: Meditsina; 1977:63-64. (In Russ.).
11. Beutler E. *Red cell metabolism. A manual of biochemical methods.* Orlando: Grune &Stration; 1990:131-134.
12. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione-S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry*. 1974;249(22):7130-7139.
13. Bocedi A, Fabrini R, Lai O, Alfieri L, Roncoroni C, Noce A, Pedersen JZ, Ricci G. Erythrocyte glutathione transferase: a general probe for chemical contaminations in mammals. *Cell Death Discovery*. 2016;2:16029. https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2016.29
14. Ursini F, Maiorino M. *Glutathione Peroxidases.* Encyclopedia of Biological Chemistry. Second Edition. Elsevier Inc; 2013. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-378630-2.00383-2
15. Homma T, Fujii J. Application of Glutathione as Anti-Oxidative and Anti-Aging Drugs. *Current Drug Metabolism*. 2015;16(7):560-571. https://doi.org/10.2174/1389200216666151015114515

Поступила 27.06.2023
Received 27.06.2023
Принята в печать 17.06.2024
Accepted 17.06.2024