ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РОЗУВАСТАТИНА В КАЧЕСТВЕ ГЕРОПРОТЕКТОРА У ЛИЦ, ЗАНЯТЫХ НА ГАЗОДОБЫВАЮЩЕМ ПРОИЗВОДСТВЕ

А.Т. Абдрашитова^{1,2}, Т.Н. Панова¹, И.А. Белолопенко², М.В. Френкель^{3*}

¹ Астраханская государственная медицинская академия. 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Негосударственное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть». 414057, Астрахань, ул. Кубанская, 5

Использование розувастатина в качестве геропротектора у лиц, занятых на газодобывающем производстве

А.Т. Абдрашитова^{1,2}, Т.Н. Панова¹, И.А. Белолопенко², М.В. Френкель^{3*}

¹ Астраханская государственная медицинская академия. 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Негосударственное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть». 414057, Астрахань, ул. Кубанская, 5

Длительный контакт с производственными факторами газодобычи, в частности сероводородом, вызывает нарушения функционирования различных органов и систем, в том числе иммунной, которая участвует в регуляции активности процесса старения. Отсутствие эффективных средств геропротекции создает необходимость разработки патогенетически обоснованного способа замедления старения.

Цель. Изучить геропротективные свойства розувастатина в отношении лиц, занятых на производстве по добыче газа.

Материал и методы. Обследованы 100 мужчин, работников предприятия «Газпром добыча Астрахань». У них оценивали биологический возраст по методу Чеботарева Д.Ф., определяли концентрацию белка p53, интерлейкина-8, 10, 18 методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследования проводили до назначения и через 18 мес приема розувастатина.

Результаты. При приеме розувастатина в дозе 5 мг/сут отмечены снижение атерогенных липидов, замедление темпа старения, снижение концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина-8 и маркера апоптоза — белка p53.

Заключение. Предложен патогенетически обоснованный метод профилактики преждевременного старения лиц, работающих на газодобывающем предприятии, заключающийся в назначении розувастатина в дозе 5 мг/сут.

Ключевые слова: розувастатин, преждевременное старение, газодобывающее производство, геропротектор.

РФК 2011;7(4):447–451

Use of rosuvastatin as a geroprotector in people engaged in natural gas producing

A.T. Abdrashitova^{1,2}, T.N. Panova¹, I.A. Belolapenko², M.V. Frenkel^{3*}

¹ Astrakhan State Medical Academy. Bakinskaya ul. 121, Astrakhan, 414000 Russia

² Non-governmental Health Care Institution «Medical and Sanitary Unit». Kubanskaya ul. 5, Astrakhan, 414057 Russia

Background. Prolong contact with manufacturing factors of gas producing, in particular hydrogen sulfide, results in dysfunction of various organs and systems, including immune system, which is involved in regulation of the aging process activity. Absence of effective geroprotective means creates the need for pathogenetic way for aging process deceleration.

Aim. To study the geroprotective properties of rosuvastatin in respect of people engaged in the gas producing.

Material and Methods. The male workers (n=100) of the company "Gazprom dobycha Astrakhan" were examined. Evaluation of biological age by the method of Chebotarev D.F., determination of p53 protein and interleukin-8, 10, 18 concentrations by solid phase enzyme immunoassay were performed before treatment start and after 18 months of rosuvastatin taking.

Results. Rosuvastatin therapy in dose of 5 mg/day resulted in the reduction in atherogenic lipids, pro-inflammatory cytokine - interleukin-8 and marker of apoptosis - protein p53 as well as aging rate slowdown.

Conclusion. Pathogenetic method of geroprevention with rosuvastatin 5 mg/day was proposed for people engaged in gas producing.

Key words: rosuvastatin, premature aging, gas producing, geroprevention.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):447–451

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pearl_scorpio@mail.ru

Все средства, увеличивающие продолжительность жизни, можно разделить на две группы. Первая — препараты, которые препятствуют случайным повреждениям макромолекул, т.е. средства, предложенные на основании положений теории «ошибок», которая рассматривает процесс старения как следствие суммации повреждений (антиоксиданты, адаптогены, энтеросорбенты). Вторая — препараты или воздействия, замедляющие процесс реализации генетической программы

старения и формирования возрастной патологии (пептидные препараты эпифиза, гормоны, иммуномодуляторы, антидиабетические бигуаниды, нейротропные средства, ограниченная по калорийности пища). На сегодняшний день ни один из способов не признан единственно возможным и бесспорно эффективным [1].

Согласно современной иммунологической теории, старение начинается с инволюции тимуса — источника Т-лимфоцитов, что вызывает увядание иммунитета. Важнейшая роль в развитии процесса старения отводится механизму снижения с возрастом клеточного самообновления тканей вследствие выраженного снижения их потенциала роста [2]. Учитывая главную роль Т-лимфоцитов в регуляции роста соматических клеток организма, центральным механизмом старения является снижение функции регулирующих клеток с возрастом. Долгожители являются иммунологической элитой, у которых инволюция тимуса замедлена [3]. Благодаря по-

Сведения об авторах:

Абдрашитова Аделя Тафкильевна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики АГМА

Панова Тамара Николаевна — д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

Белолопенко Ирина Александровна — врач ультразвуковой диагностики НУЗ «МСЧ»

Френкель Маргарита Викторовна — врач функциональной диагностики НУЗ «МСЧ»

лученным современным данным, появилось патогенетическое обоснование использования в качестве геропротективных средств препаратов, обладающих иммуномодулирующим эффектом.

Апоптоз — явление программируемой клеточной смерти, сопровождаемой набором характерных цитологических признаков (маркеров) и молекулярных процессов, имеющих различия у одноклеточных и многоклеточных организмов. Одним из проявлений процесса старения является поломка механизма регуляции апоптоза [4]. Данное нарушение лежит в основе клеточного старения и находит свое отражение в виде нарушения клеточного гомеостаза при «нормальном» старении и при формировании возрастной патологии [5].

Лица, старение которых развивается преждевременно, характеризуются снижением умственной и физической работоспособности, приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы и других физиологических систем организма, ранним возникновением возрастных предпосылок для развития болезней возрастной патологии [6]. Эти люди — «поставщики» атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, которые сами по себе ускоряют старение, ограничивают возможности развития виаукта — антистарения, создавая порочный круг. Снижение уровня липидов крови играет важную роль в комплексе мероприятий по профилактике и лечению ИБС как заболевания и как одной из причин преждевременного старения. Среди всех гиполипидемических препаратов наиболее эффективно снижают уровень холестерина и уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений статины [7]. Наряду с гиполипидемическим действием статины имеют ряд плейотропных эффектов (снижение уровней С-реактивного протеина, провоспалительных цитокинов; предотвращение окислительной модификации липопротеинов и повышение концентрации естественных антиоксидантов). Возможность противовоспалительного действия статинов основывается на следующем. Мевалонат, на обмен которого путем блокады печеночной 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМК-КоА-редуктазу) влияют статины, является не только субстратом синтеза холестерина, но и предшественником нестероидных изопреноидов, обладающих многочисленными функциями в клетке. Последние вовлечены в регуляторные процессы пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза клеток, экспрессии эндотелиальной NO синтазы. Предполагается, что продукты изменений геранилгеранила через цепь промежуточных взаимодействий различных протеинов способны оказывать тормозящее влияние на ядерные рецепторы, активируемые пролифератом пероксисом-а (PPAR-а) [8]. Это влияние может ослабляться или устраняться статинами, которые таким образом оказываются активаторами PPAR-а. Активация же PPAR-а

приводит к снижению активности ядерного фактора транскрипции NFkB [8]. Этот фактор регулирует экспрессию многих генов, продукты которых (цитокины, хемокины, молекулы адгезии клеток) участвуют в осуществлении реакции воспаления и иммунного ответа. При изучении действия статинов на цитокиновый профиль больных дилатационной кардиомиопатией было выявлено статистически значимое снижение провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 8, уровня рецептора ИЛ-2 [9].

Таким образом, влияние статинов на активность апоптоза, цитокиновый профиль позволяют рассматривать их как новый тип иммуномодуляторов и геропротекторов. Еще одним доводом в пользу статинов является противоопухолевый эффект.

Среди множества гиполипидемических средств розувастатин кальция является самым эффективным в снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Он значительно повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса — основной причины сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании JUPITER розувастатин кальция в дозе 20 мг продемонстрировал снижение риска крупных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, артериальной реваскуляризации, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечно-сосудистой смерти) на 44% по сравнению с плацебо ($p < 0,00001$) среди мужчин и женщин с повышенным уровнем С-реактивного белка и низким или нормальным уровнем холестерина. Общая смертность значительно снизилась — на 20% ($p = 0,02$). Кроме того, показана его хорошая переносимость [10].

Иммунная система, которой принадлежит важная роль в процессе старения, имеет тесную связь с основной старческой патологией — атеросклерозом; таким образом, общеизвестные методы профилактики атеросклероза одновременно задерживают старение иммунной системы [2].

Астраханское газовое месторождение по высокому содержанию в газе сероводорода не имеет аналогов в Российской Федерации (содержит от 25 до 32 об.%) [11]. Сероводород (наиболее токсичный компонент пластового газа) — бесцветный газ с запахом «тухлых яиц». Входными воротами для него служат легкие и неповрежденная кожа. Основными эффектами его действия на организм человека являются прямое повреждение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей за счет местного раздражающего действия и системная интоксикация. Газ способен угнетать деятельность дыхательного и сосудодвигательного центров, резко нарушать микроциркуляцию в тканях, вызывая патологические изменения в различных органах и си-

стемах, в том числе иммунной, что приводит к ускорению процессов старения [12].

С учетом воздействия производственных факторов газодобывающего предприятия возникла необходимость разработки патогенетически обоснованного способа профилактики преждевременного старения и связанных с ним основных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования — изучить геропротективные свойства розувастатина в отношении лиц, занятых на производстве по добыче газа.

Материал и методы

Обследованы 100 мужчин, занятых на предприятии «Газпром добыча Астрахань» (основная группа). В группу контроля вошли 30 работников строительной организации «АГАТ» основных рабочих специальностей, не имеющих контакта с сероводородом.

Критериями исключения для обеих групп служили наличие ИБС, артериальной гипертензии, диффузно-узловатого зоба, пролиферативных заболеваний (доброкачественная гиперплазия простаты, кисты различных органов), гематологических заболеваний, хронических заболеваний в фазе обострения, перенесенное острое заболевание в предшествующие 3 мес, контакт с инфекционными больными в течение последнего мес.

Все пациенты основной группы в течение 18 мес принимали розувастатин (Крестор, AstraZeneca) в дозе 5 мг/сут независимо от приема пищи. Мы в своем исследовании использовали значительно меньшую дозу розувастатина, чем рекомендуемая (10 мг/сут). Это обусловлено рядом факторов (лучшая приверженность лечению; хорошая переносимость низких доз, которая позволила принимать препарат всем обследуемым пациентам без исключения; экономический аспект, связанный с высокой стоимостью препарата). Пациенты контрольной группы не принимали никаких препаратов.

Всем обследованным проводились исследование общего анализа крови, биохимических показателей (липидного спектра, глюкозы); регистрация ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях на одноканальном электрокардиографе «ЭКГ Т-04» (Россия) с последующей формализованной оценкой, эхокардиография на эхокардиографе SIM-5000 (Италия) в М и В режимах по стандартной методике, нагрузочные тесты (тредмил-тест). Концентрация индуктора апоптоза — белка р53 изучена с помощью реагентов, выпускаемых ЗАО «Био-ХимМак» (Москва, Россия) уровня ИЛ-8, 10, 18 на тест-системах ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) методом твердофазного иммуноферментного сэндвич-анализа. Биологический возраст определялся по методике Чеботарева Д.Ф. с оценкой темпа старения (разницы между биологическим [БВ] и должным био-

логическим возрастом [ДБВ]) [13].

Статистический анализ результатов проведен с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2003. Проводилось вычисление t-критерия Стьюдента для оценки достоверности различий. Для проверки корреляционной связи использовались методы ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Средний возраст участников основной группы составил $43,46 \pm 9,23$ лет, средний стаж работы в контакте с сероводородом — $12,25 \pm 8,5$ лет. В контрольной группе средний возраст составил $40,14 \pm 10,1$ г., стаж работы — $10,32 \pm 7,42$ лет. Группы не различались достоверно по возрасту и стажу работы ($p > 0,05$). Контрольная группа набрана с целью оценки влияния производственных факторов газодобывающего предприятия на активность процессов старения и состояние иммунной системы.

При изучении биологического возраста в основной группе выявлено, что у 55% обследованных темп старения был ускорен, в группе контроля у 60% старение развивалось физиологически.

При изучении основных иммунологических показателей в обследуемых группах выявлено достоверное превышение концентрации индуктора апоптоза — белка р53 и провоспалительного цитокина ИЛ-8 — у лиц, подверженных длительному воздействию сероводородсодержащего газа (табл. 1).

Между концентрацией белка р53 и ИЛ-8 выявлена сильная корреляционная связь ($r = 0,58$; $p < 0,01$). В контрольной группе концентрация белка р53 несколько превышала региональную норму $0,99 \pm 0,17$ У/мл, но различия недостоверны ($p > 0,05$). Как в основной, так и в группе контроля концентрация белка р53 и ИЛ-8 достоверно выше у лиц с преждевременным старением ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа между белком р53 и темпом старения выявлена положительная корреляционная связь ($r = 0,48$; $p < 0,01$), между концентрацией ИЛ-8 и темпом старения ($r = 0,42$; $p < 0,01$).

Табл. 1. Сравнительная характеристика концентрации основных иммунологических показателей и темпа старения в изучаемых группах

Показатель	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=30)
Темп старения/лет	$5,38 \pm 0,7^{**}$	$0,97 \pm 0,58$
Белок р53, У/мл	$2,9 \pm 0,37^*$	$1,7 \pm 0,28$
ИЛ-8, пг/мл	$34,9 \pm 1,7^*$	$28,52 \pm 2,5$
ИЛ-10, пг/мл	$91,9 \pm 2,46$	$92,9 \pm 1,5$
ИЛ-18, пг/мл	$277 \pm 33,4$	$231,7 \pm 33$
*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$ — различие по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы		

Табл. 2. Сравнительная характеристика показателей липидного спектра на фоне приема розувастатина (n=100)

Показатель	Исходно	Через 18 мес
Общий холестерин, ммоль/л	5,42±0,6	4,2±0,2*
В-липопротеиды, оптич.ед.	50,8±5,9	43±3,9
Триглицериды, ммоль/л	1,64±0,2	1,35±0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,2	1,5±0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,36±0,5	3,1±0,4*

*-p<0,05 – различие по сравнению с исходными значениями

При изучении биохимических показателей в основной группе выявлено, что 63,5% имеют уровень холестерина крови >5,2 ммоль/л, 54% – уровень В-липопротеидов >50 оптич.ед., 23,2% – уровень триглицеридов крови >2 ммоль/л, 2% – уровень ЛПВП крови <1 ммоль/л, 83,2% – уровень ЛПНП крови >3 ммоль/л. Средний уровень глюкозы составил 5,69±5,03 ммоль/л, причем у 25,6% – >6 ммоль/л. В группе контроля изучаемые биохимические показатели не превышали установленную норму.

С учетом выявленных нарушений липидного спектра, активности процессов старения и иммунологических сдвигов у лиц, занятых на газодобывающем производстве, всем обследованным основной группы был назначен розувастатин. Лицам контрольной группы с неизменным липидным спектром и преимущественно физиологическим типом старения геропротективные мероприятия не проводились.

Через 18 мес наблюдения выявлено достоверное уменьшение уровня общего холестерина и ХС ЛПНП у пациентов основной группы (табл. 2).

При изучении биологического возраста и иммунологических показателей выявлено достоверное по сравнению с исходными значениями снижение темпа старения, концентрации белка p53 и ИЛ-8 (табл. 3).

Обсуждение результатов

Основной патогенетический механизм повреждающего воздействия сероводорода на организм – необратимое ингибирование железосодержащих цитохромов, связывание с железом в их молекулах и как следствие – нарушение усвоения тканями кислорода с развитием тканевой гипоксии [12]. Состояние тканевой гипоксии стимулирует выделение провоспалительных цитокинов, являющихся физиологическими активаторами апоптоза [14]. Повышение активности p53 – фактора, запускающего апоптоз, связано с вынужденными радикальными мерами, к которым организму приходится прибегать при серьезных стрессах, интоксикациях, облучении, инфекциях и воспалении

Таблица 3. Динамика показателей темпа старения, концентрации белка p53 и ИЛ-8, 10, 18 на фоне приема розувастатина

Показатель	Исходно	Через 18 мес
Темп старения/ лет	5,38±0,7*	3,52±0,51
Белок p53, U/мл	2,9±0,37**	1,8±0,22
ИЛ-8, пг/мл	34,9±1,7*	29,15±2,1
ИЛ-10, пг/мл	91,9±2,46	92,62±1,1
ИЛ-18, пг/мл	277±33,4	241,18±12,8

*-p<0,05; **-p<0,01 – различие по сравнению с исходным значением

[15]. Изменения в механизмах регуляции апоптоза приводят к нарушениям на тканевом и системном уровнях, что служит причиной различных возрастных патологий.

С учетом имеющихся литературных данных выявленные нами положительные корреляционные связи между концентрацией белка p53 и ИЛ-8, темпом старения и белком p53, ИЛ-8 и темпом старения дают основание рассматривать белок p53 и ИЛ-8 в качестве маркеров преждевременного старения и индикаторов неблагоприятного воздействия длительного контакта с сероводородом у работников газодобывающего предприятия. Полученные повышенные показатели ИЛ-8, белка p53 и темпа старения у работников предприятия «Газпром добыча Астрахань», достоверно отличающиеся от значений контрольной группы, свидетельствуют об активности процессов преждевременного старения под влиянием комплекса производственных факторов газодобывающего предприятия и обуславливают необходимость проведения геропротектики.

Одним из проявлений процесса старения является поломка механизма регуляции апоптоза. Розувастатин, обладая иммунотропным эффектом, подавляет повышенную активность провоспалительных цитокинов, активированных хроническим воздействием сероводородсодержащего газа, вследствие чего блокируется запуск индуктора апоптоза – белка p53 и снижается активность апоптоза, который играет ведущую роль в развитии процессов преждевременного старения организма. Достоверное снижение темпа старения, концентрации белка p53 и ИЛ-8 на фоне приема розувастатина в дозе 5 мг/сут в течение 18 мес свидетельствует об эффективности предложенной схемы геропротекции для лиц, занятых на производстве по добыче газа.

Заключение

Таким образом, выявлено, что темп старения лиц, занятых на газодобывающем производстве, ускорен по сравнению с лицами аналогичных профессий, работающих без контакта с сероводородом. Выявленное при иммунологическом обследовании достоверное повышение концентрации индуктора апоптоза – белка

p53 и провоспалительного цитокина ИЛ-8, коррелирующее с темпом старения, позволяет использовать исследуемые иммунологические показатели в качестве маркеров преждевременного старения, а изменение их концентрации может свидетельствовать об активности процессов старения на фоне проведения геропротективных мероприятий. Достоверное сни-

жение концентрации белка p53, ИЛ-8 и темпа старения на фоне приема в течение 18 мес розувастатина (Крестор) в дозе 5 мг/сут позволяет предположить о патогенетической направленности использования статинов в качестве геропротекторов и эффективности использования его низких доз у лиц, занятых на производстве по добыче газа.

Литература

1. Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. St. Petersburg: Nauka; 2003. Russian (Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб: Наука; 2003).
2. Dontsov V.I., Krutko V.N., Podkolzin A.A. Fundamental mechanisms of aging prevention. Moscow: Bioinformservis; 2002. Russian (Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Фундаментальные механизмы геропротекции. М: Биоинформсервис; 2002).
3. Frolkis V.V., Muradian H.K. Aging. Evolution and life extension. Kiev: Naukova Dumka, 1992. Russian (Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Старение. Эволюция и продление жизни. Киев: Наукова думка; 1992).
4. Moskalev A.A. Aging and genes. St. Petersburg: Nauka, 2008. Russian (Москалев А.А. Старение и гены. СПб: Наука; 2008).
5. Hanson K.P. The role of apoptosis in aging and age pathology. Advances in Gerontology 1999; 3:103-110. Russian (Хансон К.П. Роль апоптоза в старении и возрастной патологии. Успехи геронтологии 1999; 3:103-110).
6. Pristrom M.S., Sushinskiy V.E., Semenenkov I.I., Vorob'eva E.P. Physiological and premature aging. Place of statins in preventing premature aging. Meditsinskie novosti 2009; 6: 25-30. Russian (Пристром М.С., Сушинский В.Э., Семенов И.И., Воробьева Е.П. Старение физиологическое и преждевременное. Место статинов в предупреждении преждевременного старения. Медицинские новости 2009; 6: 25-30).
7. Atroshchenko E.S. Statins and coronary heart disease. Minsk: OOO Belprint; 2007. Russian (Атрощенко Е.С. Статины и коронарная болезнь сердца. Минск: ООО «Белпринт»; 2007).
8. Martin G., Duez N., Blanquart C. et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR α and induces HDL apo-A-I. J Clin Invest 2001; 107(11):1423-1432.
9. Belenkov Yu.N., Tatenkulova S.N., Mareev V.Yu. et al. Immunocorrecting properties of statins in the treatment of dilated cardiomyopathy. Serdechnaya nedostatochnost' 2008; 9 (6): 268-273. Russian. (Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю. и др. Иммунорегулирующие свойства статинов в лечении дилатационной кардиомиопатии. Сердечная недостаточность 2008; 9 (6): 268-273).
10. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al., on behalf of the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359:2195-207.
11. Avaliani S.L., Revich B.A., Zakharov V.M. Regional environmental policies. Monitoring zdorov'ya cheloveka i zdorov'ya sredy. Moscow: TSPER; 2001. Russian (Авалиани С.Л., Ревич Б.А., Захаров В.М. Региональная экологическая политика. Мониторинг здоровья человека и здоровья среды. М.: ЦПЭР; 2001).
12. Polunin, I.N., Asfandiyarov R.I., Trizna N.N. Toxic pulmonary edema in acute poisoning with hydrogen sulfide gas. Astrakhan: AGMA, 1999. Russian (Полунин И.Н., Асфандияров Р.И., Тризна Н.Н. Токсический отек легких при остром отравлении сероводородсодержащим газом. Астрахань: АГМА; 1999).
13. Chebotarev D.F., editor. Gerontology and Geriatrics, 1984. Yearbook: biological age, heredity and aging. Kiev; 1984. Russian (Чеботарев Д.Ф., редактор. Геронтология и гериатрия, 1984. Ежегодник: биологический возраст, наследственность и старение. Киев; 1984).
14. Pashkov O.L., Shishlo L.M., Prokhorov V.I. The study of the levels of soluble TNF receptor p55 and IL-8 in blood and urine of patients with bladder cancer. Siberian Journal of Oncology 2008; Suppl 1: 104-105. Russian (Пашкова О.Л., Шишло Л.М., Прохорова В.И. Изучение уровней растворимого рецептора ФНО p55 и интерлейкина-8 в крови и моче больных раком мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал 2008; Приложение 1: 104-105).
15. Yarin A.A. Apoptosis: the nature of the phenomenon and its role in health and disease. In: Frost B.B., editor. Actual problems of pathophysiology. Moscow: Medicine; 2001. P.13-56. Russian (Ярилин А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. В: Мороз Б.Б., редактор. Актуальные проблемы патофизиологии. М.: Медицина; 2001. С. 13-56).

Поступила 14.02. 2011
Принята в печать 21.03. 2011