

Е.Г. БОЧКАРЕВ,
Ю.В. СЕРГЕЕВ
Институт аллергологии
и клинической иммунологии,
Москва

УДК 615.038:678.048:612.017.1

ВЛИЯНИЕ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ПРЕПАРАТОВ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИОКСИДАНТНЫМИ И АНТИГИПОКСАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Применение водорастворимой формы бета-каротина препарата веторон оказывает регулирующее влияние на различные звенья клеточного и гуморального иммунитета (Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины, фагоцитарная активность). Антигипоксант гипоксен (олифен) увеличивает фагоцитоз моноцитов при вирусных инфекциях.

Прием веторона и гипоксена нормализует показатели перекисного окисления липидов и повышает активность защитных ферментов антиоксидантной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунокоррекция, биохимические показатели.

Имунопатология, аллергология, инфектология 2000, 4: 8 стр.

IMMUNOACTIVE PROPERTIES OF ANTIOXYDANTS AND ANTIHYPOXANTS

E.G. BOCHKARYEV, YU.V. SERGEYEV

Allergology and Clinical Immunology Institute, Moscow, Russia

Analysis of immunological and biochemical tests demonstrated that the good treatment results in patients with immune and antioxydant insufficiency are achieved with the therapy by water-soluble beta-carotene (vetoron) and hypoxen (olifen). Vetoron and hypoxen treatment significantly elevated the relative levels of T-lymphocytes, IgG, superoxyddismuthase, activity of phagocytes and increased the levels of dien conjugates. New classification of immune preparations is presented here.

KEY WORDS: immunoactivity, antioxyolants, antihypoxants.

Immunopathol., allergol., infectol. 2000, 4: 8 p.

В настоящее время в клинической практике нашли широкое применение препараты, обладающие антиоксидантными (витамины Е, С, каротиноиды) и антигипоксантными свойствами (цитохром, коэнзим Q, гипоксен (олифен)).

Каротиноиды, в частности, бета-каротин обладает более широким терапевтическим действием и незначительными осложнениями. Бета-каротин - это представитель группы широко встречающихся в природе красителей - каротиноидов, определяющих

ярко-желтую и красно-оранжевую окраску цветов и плодов. Бета-каротин является провитамином А. Доказаны его онкопрофилактические [4,5,13,28,29] и радиопротекторные свойства [3,20]. Масляные и водорастворимые формы бета-каротина обладают высокой биодоступностью [20]. Применение бета-каротина у ВИЧ-инфицированных лиц улучшает показатели клеточного иммунитета [6,7], он влияет на продукцию интерлейкинов и Т-лимфоцитов [6,7,30], обладает низкой токсичностью [21,23].

Оральный прием 180-200 мг бета-каротина улучшает показатели периферической крови как у здоровых лиц [21,22], так и у онкологических больных [21]. В настоящее время наиболее широко применяются его водорастворимые формы. Основными их преимуществами перед масляными формами являются растворимость во многих жидкостях, возможность создания более высоких концентраций бета-каротина (в десятки и сотни раз), допустимость термической обработки, более высокая стабильность при хранении и улучшенные органолептические свойства.

Из водорастворимых форм бета-каротина в настоящее время в клинической практике получил наибольшее распространение российский препарат веторон. Веторон - это 2% водный раствор бета-каротина с добавлением витаминов С и Е в соотношении 1:3:0,25. Веторон представляет собой жидкость красно-коричневого цвета, хорошо растворимую как в холодной, так и теплой воде с удовлетворительными органолептическими свойствами (слабокислый запах вареной моркови), стабильную при хранении в условиях комнатной температуры. Препарат рекомендован Минздравом России для применения в лечебно-профилактических целях [14]. В соответствии с приказом Минздрава России № 382 от 25.10.99 г. лекарственное средство Веторон в форме раствора состава по ВФС 42-348899 зарегистрировано в Российской Федерации и разрешено для медицинского применения и промышленного выпуска.

Веторон обладает хорошей биодоступностью, сочетающейся с антиоксидантной активностью - при его приеме в дозе 40 мг в сутки (в пересчете на кристаллический бета-каротин) в течение 14 дней у лиц, являющихся ликвидаторами аварии на ЧАЭС, отмечено увеличение содержания бета-каротина в сыворотке крови в 3,9 раза и уменьшение концентрации продукта перекисного окисления липидов - малондиальдегида на 18% [15].

Клебанов Г.И. [16] с помощью люминол-зависимой хемилюминесценции при стимуляции фагоцитов опсонизированным зимозаном выявил, что веторон может быть перехватчиком активных форм кислорода в водной фазе и ингибировать функциональную гиперактивность фагоцитов. Гиперактивность фагоцитов, наблюдаемая в ряде случаев в острой фазе воспалительных реакций, может ухудшить течение различных заболеваний (расширение зоны некроза при инфаркте миокарда, нарушения

мозгового кровообращения, усиление бронхоспазма).

По данным Преображенского В.Н. и соавт. [19], прием веторона в дозе 6-8 мл два раза в сутки в течение семи дней у лиц с вегето-сосудистыми нарушениями приводил к повышению уровня функционального резерва, к значительному снижению в сыворотке крови малонового диальдегида, шиффовых оснований (продукты ПОЛ) и повышению церулоплазмينا (показатель антиоксидантной системы).

Дурнов Л.А. и соавт. [1,2,11] включали веторон в комплексное лечение детей, страдающих онкологическими заболеваниями. Это позволило повысить активность супероксиддисмутазы (СОД), уменьшить содержание малонового диальдегида, снизить степень эндогенной интоксикации.

У детей из экологически неблагоприятных регионов, получавших в ходе курортного лечения в течение 16-ти дней веторон (25 мг бета-каротина в пересчете на кристаллический), отмечалась значительная нормализация показателей резистентности организма (активация клеточного иммунитета, IgG-антителообразования, функциональной активности фагоцитов) [18].

Данилычева И.В. и соавт. [10] применяли веторон в дозе 5 мл/сутки и аскорбиновую кислоту 2 г/сутки в течение 28 дней у больных поллинозом в ходе специфической иммунотерапии (СИТ) водно-солевыми аллергенами из пыльцы тимopheевки. Применение веторона и аскорбиновой кислоты позволило повысить эффективность и снизить число осложнений СИТ, достоверно уменьшить содержание малонового диальдегида в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой.

Василенко В.В., Зубков А.Д. [8] при применении веторона в дозе 6 мл/сутки у лиц, страдающих хроническими заболеваниями печени (хронический персистирующий гепатит, холестатический гепатит) выявили его иммунокорректирующий (система Т- и В-лимфоцитов, реакция торможения миграции лейкоцитов, реакция бласттрансформации) и антиоксидантные эффекты (уменьшение уровней малонового диальдегида, диенового конъюгата).

Черных Т.Г. и соавт. [25] использовали веторон (5-20 мл в день) в течение 10-20 дней в комплексном лечении лиц, страдающих латентными инфекциями (герпес, токсоплазмоз, хламидиоз, цитомегалия). Изначально у них выявлялся дефицит Т-клеточного звена иммунитета, снижение уровней IgA,

повышение уровней IgM, IgD, IgE. В результате проведенного лечения выявлено повышение уровней IgA, IgM, IgD, содержания Т-лимфоцитов, нормализовался фагоцитарный индекс, что может свидетельствовать об улучшении показателей резистентности организма, активизации системы клеточного иммунитета.

Применение веторона в дозе 2 мл/сутки у больных различными формами туберкулеза легких в течение 2-3 месяцев позволяет значительно повысить количество Т- и В-лимфоцитов, интенсивность их бласттрансформации на ФГА и ППД-Л, добиться более значительного клинико-рентгенологического эффекта [24].

Гипоксен (олифен) - отечественный препарат с антигипоксическим и антиоксидантным действием. Выпускается в виде таблеток для перорального приема и раствора для внутривенного капельного введения. Антигипоксический эффект связан с наличием в его структуре полифенольного убихинового компонента, антиоксидантное действие проявляется благодаря наличию тиосульфатной группировки и полифенольного компонента, инициирующих разрушение продуктов перекисного окисления липидов и ингибирующих реакции свободнорадикального окисления.

Проводилось исследование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА), а также активность защитного фермента - супероксиддисмутазы (СОД) у больных ремиттирующим рассеянным склерозом до и после курса лечения в течение 20 дней таблетированными формами гипоксена. Проводимая терапия привела к достоверному повышению активности СОД, снижению ДК и МДА. Лица с изначально высоким содержанием СОД характеризовались устойчивой клинической ремиссией, при низком содержании СОД у больных отмечался более выраженный неврологический дефицит, они активно предъявляли жалобы на двигательные

ограничения вследствие пирамидной, мозжечковой или сенситивной недостаточности [27].

Введение в схему лечения лиц, перенесших обширные оперативные вмешательства и травматические поражения с кровопотерей, инфузий раствора Гипоксена позволяет улучшить функции легочно-сердечной системы и тканевого дыхания, подтвержденные достоверным увеличением потребления O₂, уменьшением степени ацидоза, улучшением реологических свойств крови, нормализацией процессов свободнорадикального окисления. Курс лечения: 2 мл 7% раствора гипоксена разбавляют в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводят один-два раза в сутки в течение 3-5 дней [26].

Применение капельных инфузий Гипоксена (2 мл 7% раствора на 200 мл 5% раствора глюкозы один раз в течение 5-6 дней) в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда позволяет добиться более значительного улучшения по сравнению с контрольной группой - соответственно у 72,3% и 40% больных. С целью профилактики приступов стенокардии следует принимать по одной таблетке Гипоксена два раза в день в течение 3-4 недель [17].

По данным Волчек И.В. и соавт.[9], олифен положительно влияет на функциональную активность моноцитов у больных вирусными гепатитами, рецидивирующим герпесом, гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Препарат стимулирует грануло- и тромбоцитопоз, противовирусную активность мононуклеарных фагоцитов. В таблице 1 приведены данные сравнительного изучения вирусной нагрузки моноцитов и пула фагоцитирующих моноцитов у больных гриппом и ОРВИ на фоне приема олифена, генноинженерного интерферона и ремантадина. Как следует из представленных данных, олифен и альфа-интерферон в отличие от ремантадина достоверно снижают вирусную нагрузку моноцитов и увеличивают удельный вес фагоцитирующих моноцитов.

Таблица 1

Данные сравнительного изучения вирусной нагрузки моноцитов и пула фагоцитирующих моноцитов у больных гриппом и ОРВИ на фоне приема олифена, генноинженерного интерферона и ремантадина.

Показатель	До начала лечения	После приема олифена	После приема интерферона	После приема ремантадина
Кол-во моноцитов с вирусными включениями (%)	36,6	18,8	23,0	70,6
Кол-во фагоцитирующих моноцитов (%)	13,1	51,7	60,8	1,3

Представленные данные свидетельствуют о воздействии антиоксидантов и антигипоксантов на иммунную систему. Патогенетически обоснованным является их назначение при воспалительных процессах и интоксикациях различной этиологии, поскольку они сопровождаются, как правило, нарушениями антиоксидантной системы защиты лимфоцитов, характеризующихся повышением активности перекисного окисления липидов (накопление диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, супероксиданион-метарадикалов) и снижением активности фермента супероксиддисмутазы. По нашему мнению, представляется целесообразным внесение их в классификацию иммуномодулирующих препаратов.

Антигипоксанты усиливают антиоксидантные свойства каротиноидов, в частности, одновременный прием гипоксена (одна таблетка три раза в день после еды в течение 14 дней) и веторона 2,5-5 мл оказывают более выраженное воздействие на антиоксидантный статус.

Нами предлагается классификация веществ и препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами. Они классифицируются одновременно по двум признакам: химический состав субстанции, составляющей основу препарата, и показатели иммунной системы, наиболее достоверно и стабильно изменяющиеся при его воздействии. Классификация, по нашему мнению, является оптимальной для врача, занимающегося практической деятельностью.

Вещества и препараты, оказывающие влияние на неспецифическую резистентность организма

1.1. Препараты и вещества растительного происхождения

ЭЛЕУТЕРОККОК, ЛИМОННИК, ЖЕНЬШЕНЬ, ЭКСТРАКТ АЛОЭ, ФИБС для инъекций, ИММУНАЛ (сок эхинацеи пурпурной), ТОНЗИЛГОН (комбинированный препарат из растений).

1.2. Препараты биогенного происхождения

ЗИМОЗАН (полисахарид, получаемый из культуры дрожжей), ПРОПОЛИС, АПИЛАК, РИБОМУНИЛ (бактериальные рибосомы), БРОНХОМУНАЛ (лиофилизат бактерий), ПАСПАТ (комбинированный препарат из аутолизатов бактерий).

1.3. Препараты, полученные методом химического синтеза

МЕТИЛУРАЦИЛ, ЛЕЙКОГЕН (стимуляторы лейкопоэза), МИЛДРОНАТ (аналог карнитина, обладает анаболическим действием), АРБИДОЛ (противовирусное средство).

2. Препараты, преимущественно воздействующие на Т-клеточное звено иммунитета

2.1. Препараты биогенного происхождения

2.1.1. Полипептидные комплексы, выделенные из тимуса крупного рогатого скота.

ТИМАЛИН, ТАКТИВИН, ТИМОПТИН, ТИМОГЕН- растворы и лиофилизаты для подкожного и внутримышечного введения. Нормализуют число Т-лимфоцитов, их популяций, соотношение с В-лимфоцитами.

2.1.2. Полипептидные комплексы, полученные методами генной инженерии, аналогичные субстанциям, выделенным из тимуса крупного рогатого скота.

ТИМАКТИД, МЕГА-РЕАТИМ - таблетки и раствор для инъекций. Индуцируют пролиферацию и дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов.

2.2. Препараты, полученные методом химического синтеза

2.2.1. ЛЕАКАДИН (таблетки и раствор для инъекций), ДИУЦИФОН (раствор для инъекций). Регулируют Т-клеточное звено, иммунорегуляторный индекс, естественную цитотоксичность киллеров. ДЕКАРИС (таблетки) - избирательно модулирует регуляторную функцию Т-лимфоцитов.

2.2.2. Комплексы, полученные методом пептидного синтеза.

ИММУНОФАН, ТИМОГЕН - дипептид, раствор для инъекций и для интраназального введения.

3. Препараты, преимущественно воздействующие на В-клеточное звено иммунитета

3.1. Препараты биогенного происхождения

СПЛЕНИН (экстракт селезенки крупного рогатого скота), МИЕЛОПИД (супернатант культуры клеток костного мозга млекопитающих)-растворы для в/м и п/к введения. Спленин регулирует коли-

чество В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, обладает радиозащитным, противоаллергическим действием. Миелопид нормализует количество В-лимфоцитов, стимулирует количество специфических антител, цитокинов, макрофагов.

3.2. Препараты, полученные методом пептидного синтеза

Олигопептиды: ТАФЦИН, РИГИН, ДАЛАРГИН (опиоидный пептид) - растворы для инъекций. Даларгин регулирует В-клеточное звено, обладает противоязвенным антистрессорным и слабым анальгезирующим действием, ингибирует протеолитические ферменты поджелудочной железы.

4. Препараты, одновременно воздействующие на Т и В-клеточные звенья иммунитета

4.1. Препараты биогенного происхождения

4.1.1. Препараты нуклеиновых кислот.

ДЕРИНАТ (натриевая соль нативной ДНК, выделенной из молок осетровых рыб), раствор для интраназального, наружного применения, для в/м введения.

4.2. Препараты и вещества, полученные методом химического синтеза

4.2.1. Антиоксиданты.

4.2.1.1. Витамины.

Аскорбиновая кислота (ВИТАМИН С), альфа-токоферол ацетат (ВИТАМИН Е).

4.2.1.2. Каротиноиды.

БЕТА-КАРОТИН (водорастворимая форма ВЕТОРОН), ЛИКОПИН, КАНТАКСАНТИН.

4.2.2. Антигипоксанты (препараты, снижающие потребление кислорода за счет повышения эффективности тканевого дыхания и нормализующие показатели иммунитета)

4.2.2.1. Препараты биогенного происхождения.

ЦИТОХРОМ-С, ЦИТО-МАК (гемопротеид из лошадиной сыворотки)-раствор для в/в введения, МЕГА-ЛИНИН (фосфатидилхолин)- таблетки и раствор для в/в введения .

4.2.2.2. Препараты, полученные методом химического синтеза.

УБИХИНОН (КОЭНЗИМ Q), МЕГА-С-АЦ-ГЛЮТАТИОН - таблетки и растворы для в/в введения, ГИПОКСЕН (ОЛИФЕН) - таблетки и раствор для в/в введения. Активирует дыхательную цепь митохондрий, имеет мощные электронноакцепторные свойства.

5. Препараты, преимущественно воздействующие на фагоцитарную активность

5.1. Препараты биогенного происхождения

5.1.1. ПИРОГЕНАЛ, ПРОДИГИОЗАН (липополисахариды микробного происхождения) - растворы для в/м введения.

5.1.2. Соли нуклеиновых кислот.

НУКЛЕИНАТ НАТРИЯ (получены методом гидролиза различных видов дрожжей), порошок для перорального применения, повышает фагоцитарную активность макрофагов, стимулирует миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов.

5.2. Вещества, полученные методом химического синтеза

5.2.1. ПОЛИОКСИДОНИЙ, ПЕНТОКСИЛ (таблетки, раствор для инъекций), ЭСТИФАН, ГРОНП-РИНОСИН (таблетки) - повышают фагоцитарную активность нейтрофилов, антителообразование. ЛИКОПИД (таблетки) - активирует клетки макрофагально-гранулоцитарного ряда, синтез специфических антител и цитокинов.

6. Препараты, воздействующие на интерфероновый статус

6.1. Генноинженерные интерфероны

ИНТРОН-А, РЕАЛЬДЕРОН, РОФЕРОН, РЕАФЕРОН, МЕГА-Д-ГАММА-ИНТЕРФЕРОН. Растворы для инъекций, показаны при вирусных инфекциях, опухолях.

6.2. Нативные интерфероны

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ (лиофилизат для инъекций и интраназального применения), РЕБИФ, ФЕРОН, ФРОН (человеческий интерферон-бета), ВЕЛФЕРОН (человеческий интерферон альфа-n1), ЭГИФЕРОН (человеческий интерферон альфа). Растворы и лиофилизаты для инъекций, показаны при различных вирусных инфекциях и опухолевых заболеваниях.

6.3. Индукторы интерферона

6.3.1. Препараты биогенного происхождения
ЛЕЙКИНФЕРОН (смесь природных лейкоцитарных интерферонов, интерлейкинов)-раствор для инъекций.

6.3.2. Препараты, полученные методом химического синтеза

6.3.2.1. Низкомолекулярные вещества.

НЕОВИР, ЦИКЛОФЕРОН, КАГОЦЕЛ, АМИКСИН (таблетки)- стимулирует образование альфа-бета- гамма - типов интерферонов, уменьшают степень иммунодепрессии. Показаны при вирусно-бактериальных инфекциях.

6.3.2.2. Высокомолекулярные вещества

ПОЛУДАН (растворы для инъекций), РИДОСТИН (основу составляет двухспиральная РНК киллерных штаммов дрожжей) - лиофилизат для инъекций и интраназального применения, ЛАРИФАН (мазь, растворы для инъекций). Показаны при вирусно-бактериальных инфекциях.

6.3.3. Вещества растительно-биологического происхождения

МИЛАЙФ (таблетки) является биомассой мицелия гриба определенного вида естественного происхождения. Восстанавливает продукцию интерферонов, обладает антиоксидантными свойствами, нормализует нейроэндокринную функцию репродуктивной системы. Показан при вирусно-бактериальных инфекциях, гормонально-зависимых опухолевых заболеваниях (миома матки, эндометриоз, мастопатия).

Заключение.

Данные многочисленных иммунобиохимических исследований свидетельствуют о возможности коррекции нарушений иммунной и антиоксидантной систем с помощью препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами.

Применение водорастворимой формы бета-каротина препарата веторон оказывает регулирующее влияние на различные звенья клеточного и гуморального иммунитета (Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины, фагоцитарная активность). Антигипоксанта гипоксен (олифен) снижает вирусную нагрузку моноцитов и увеличивает удельный вес фагоцитирующих моноцитов при вирусных инфекциях.

Кроме того, эти препараты обладают одновременно антиоксидантными и антигипоксантами свойствами. Прием веторона и гипоксена нормализует показатели перекисного окисления липидов и повышает активность защитных ферментов антиоксидантной системы.

Патогенетически обоснованным является их назначение при воспалительных процессах и интоксикациях различной этиологии, сопровождающихся, как правило, нарушениями антиоксидантной системы защиты лимфоцитов.

Представляется целесообразным внесение антиоксидантов и антигипоксанта в классификацию иммуномодулирующих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байкова В.Н., Дурнов Л.А. Влияние антиоксидантов на некоторые показатели обмена тирозина при опухолях у детей раннего возраста. // "Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине".-М., 2000.-с.36-37.
2. Байкова В.Н., Дурнов Л.А., Горожанская Э.Г., Родионова Г.М., Печенников В.М., Думбрайс К.О., Казанова Г.В., Белкина Б.М., Толкачева Г.В. Влияние препарата Веторон на некоторые показатели системы перекисного окисления липидов при комплексном лечении детей с ретинобластомой. // "Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине".-М., 2000.-с.38-39.
3. Беляев И.К., Зарайская А.В., Лемберг В.К., Вакулова Л.А.// *Вопр. мед.химии.*-1992.-№ 6.-с.39-42.
4. Букин Ю.В. Молекулярно-биологические основы и перспективы витаминпрофилактики рака. // *Вопр. онкологии.*-1986.-№ 11.-с.35-49.
5. Букин Ю.В. Витамины и бета-каротин в профилактике злокачественных новообразований (итоги и перспективы)// *Вопросы питания.*-1993.- № 4.-с.9-12.
6. Буюклинская О.В. Коррекция первичного и вторичного иммунодефицита синтетическим бета-каротином. // *Вопр. мед.химии.*- 1992.- № 6.- с.31-33.
7. Буюклинская О.В., Коростелев С.А., Потапова А.А., Сергеев А.В., Утешев Б.С. Влияние бета-каротина на продукцию интерлейкина-2 и митогениндуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов. // *Вопр.мед.химии.*-1992. -№ 6.- с. 29-31.

8. Василенко В.В., Зубков А.Д. Современные подходы к применению водорастворимого бета-каротина при заболевании печени у летного состава.// "Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине.-М., 2000.-с.49-50.
9. Волчек И.В. Новые подходы к терапии бактериальных и вирусных инфекций.// Terra medica.-1998.-№ 4.-с.11-15.
10. Данилычева И.В., Порошина Ю.А., Гущин И.С., Байкова В.Н., Горожанская Э.Г., Исков В.П., Читаева В.Г., Михеева Г.Н. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика СИТ больных поллинозом водно-солевыми аллергенами из пыльцы тимopheевки в сочетании с ветороном и аскорбиновой кислотой. // "Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине.-М., 2000.-с.84-86.
11. Дурнов Л.А., Байкова В.Н., Горожанская Э.Г., Белкина Б.М., Маякова С.А. Новые методы коррекции клинико-метаболических нарушений у детей с онкопатологией при помощи препарата Веторон.// " Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине.-М., 2000.-с.34-35.
12. Ельчанинов А.П. Олифен в лечении больных рассеянным склерозом.// Мат. Конф. "Нейроиммунология на пороге XXI века", СПб.-с.31-32.
13. Заридзе Д.Г., Букин Ю.В. Эпидемиологические вопросы витаминпрофилактики рака.// Вопр. онкологии.-1990.-№ 6.- с.643-652.
14. Инструкция по применению препарата "Веторон" в профилактических целях. (Утверждена Минздравом России № 108-24 от 24.01.94 г.).
15. Каплан М.А., Рябченко М.А. О результатах клинического исследования препарата Веторон. // " Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине".-М., 2000.-с.75
16. Клебанов Г.И. Исследование антиоксидантных свойств Веторона. // "Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине".-М., 2000.-с.20-21.
17. Мазуров В.И., Сергеев А.И. Влияние Олифена на сердечно-сосудистую деятельность при физической нагрузке в условиях гипоксии.// Всерос. науч. конференция "Кардиология-успехи, проблемы и задачи".-СПб.,1993.-с.123.
18. Нелюбин В.В., Халитов Р.И., Лебедева И.П., Бочкарев Е.Г., Севрюкова В.С., Журавлева Н.В., Пикалова Р.С, Медведев В.А. Влияние водорастворимого бета-каротина на иммунный статус детей из экологически неблагоприятных регионов.// Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.- 1994.- № 5.-с. 28-30.
19. Преображенский В.Н. Изучение эффективности Веторона для коррекции функциональных нарушений у летного состава. // "Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине". -М., 2000.-с.22-23.
20. Проскураков С.Я., Рябченко Н.И., Якушина Л.М. // Вопр. мед.химии.-1992.- № 6.-с.30-34.
21. Раманаускайте Р.Ю. Использование бета-каротина для иммунокоррекции при комбинированной терапии злокачественных новообразований. Автореф. дис. ... канд.мед.наук.-М.,1994.-26 с.
22. Сергеев А.В. Иммунофармакология и механизм действия неспецифических и противоопухолевых иммуномодуляторов: Автореф.дис. ... докт.мед.наук.-М., 1987.
23. Сергеев А.В., Ананьев В.С., Вакулова Л.А. Иммунофармакокинетика синтетического бета-каротина.// Вопр.мед.химии.-1992.-№ 6.-с.27-29.
24. Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е. Применение водорастворимого бета-каротина (Веторон) в процессе контролируемой химиотерапии укороченными курсами у больных деструктивным туберкулезом легких (Методические рекомендации). // "Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине".-М., 2000.-с.59-62.
25. Черных Т.Г. Результаты клинического исследования препарата "Веторон" в Якутском республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИД. // "Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине".-М., 2000.-с.76.
26. Шах Б.Н., Болдина И.Т., Миловский В.Г. Влияние Олифена на эффективность комплексной терапии перитонита и анализ некоторых сторон его действия.// "Хирургия острого холецистита и панкреатита".-Л., 1990.-с.105-110.
27. Шлейкин А.Г. Антиоксидантная система и нервная патология.// Материал конф. "Рассеянный склероз: основы здоровья", Спб.: Лики России, 1999.-с.3-10.
28. Gareval H. Chemoprevention of oral cancer:beta-carotene and vitamin E in leukoplakia.//Europ.J.Cancer Prev.-1994.- № 3.- p.101-107.
29. Gerster H. Anticarcinogenic effect of common carotenoids. //Inernat. J. Vit.Nutr.Res.-1993.-№ 63.-p.93-121.
30. Watson R.R. Effect of beta-carotene on lymphocyte subpopulation in elderly humans: Evidence for a dose -response relationship.//Am.J.Nutr.-1991.-№ 53.-p.90-94.