Метод биофотонного сканирования в оценке уровня содержания каротиноидов, антиоксидантного и оксидантного статуса у здоровых и больных лиц с факторами риска атеросклероза

Ким В.Н.¹, Кривулина Г.Б.¹, Шевелёв В.М.¹, Суслова Т.Е.², Груздева О.В.², Карпов Р.С.²

Estimation of carotinoid, antioxidant, and oxidant status by biophotonic scanning in healthy and sick persons with risk factors of atherosclerosis

Kim V.N., Krivulina G.B., Shevel'ev V.M., Suslova T.Ye., Gruzdeva O.V., Karpov R.S.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Ким В.Н., Кривулина Г.Б., Шевелёв В.М. и др.

Доказана информативность биофотонного сканирования в оценке уровня каротиноидов в коже и антиоксидантного статуса у 45 здоровых лиц с факторами риска атеросклероза и у больных сердечной патологией после 8 нед коррекции антиоксидантными добавками «ЛайфПак», «МаринеОмега», «Ти-грин⁹⁷». У здоровых индекс каротиноидов кожи (ИКК) возрос на 42,8% ($p = 0,005$), а общая антиоксидантная способность (ОАС) крови увеличилась на 36,4% ($p = 0,005$). У пациентов ИКК возрос на 47,4% ($p = 0,001$), а ОАС на 30,3% ($p = 0,008$). При этом информативность ИКК в оценке антиоксидантного статуса составила 87,0%.

Ключевые слова: каротиноиды, антиоксидантный статус, биофотонное сканирование.

High accuracy of biophotonic scanning in estimation of skin carotinoid score (SCS) and antioxidant status after 8-week period of correction by LifePak, MarineOmega, and Tegreen⁹⁷ active dietary supplements is proved in 45 healthy persons with cardiovascular risks and in patients with cardiovascular diseases. SCS increased by 42.8% ($p = 0.005$) and total antioxidant capacity of blood (TAC) increased by 36.4% ($p = 0.005$) in health people; while in patients SCS increased by 47.4% ($p = 0.001$) and TAC increased by 30.3% ($p = 0.008$). The SCS accuracy in estimation of antioxidant status was 87%.

Key words: carotinoids, antioxidant status, biophotonic scanning.

УДК 616.13-004.6-073.916

Введение

Корректная диагностика антиоксидантного и оксидантного статуса у здоровых лиц с факторами риска атеросклероза (ФРА) и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в свете новых данных о роли ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем организма, реактивных кислородных метаболитов и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в целом остается актуальной. Об этом свидетельствуют исследования последних лет, в которых все чаще применяются разные диагностические подходы. Уровень антиоксидантной защиты оценивается по состоянию ферментов супероксиддисмутазы, глутатион-

пероксидазы и каталазы в крови и эритроцитах, а также по уровню содержания каротиноидов, витаминов С и Е в сыворотке крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии [4, 10]. В свою очередь, состояние оксидантного стресса оценивается по уровню содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в крови с расчетом баланса продуктов ПОЛ и компонентов антиоксидантной защиты, включая оценку уровня изопростана в моче [2, 10]. В то же время по методике В.П. Гаврилова (1983) определяют диеновые конъюгаты, по методике К. Yagi (1976) уровень малонового диальдегида в липопротеинах низкой плотности [7]. Из сравнительно новых способов применяются разные колориметри-

ческие тест-системы для исследования образцов сыворотки или плазмы крови. Несмотря на то что все приведенные методики точны и высокотехнологичны, их отличают известные недостатки — все они трудоемкие, инвазивные и дорогостоящие. Исходя из этого, обоснованный интерес для профилактической кардиологии представляют новые возможности биофотонных методов исследования, применяемых главным образом в молекулярной биологии.

В последнее время технология биофотонной рамановской спектроскопии для измерения уровня содержания каротиноидов в коже человека (поверхность ладони) начала использоваться как неинвазивная методика оценки антиоксидантного статуса с помощью биофотонного сканера S2 «Фарманекс» [10]. В приведенном и предшествующих исследованиях (Smidt C.R., 2003; 2004), в которых принял участие 2 471 практически здоровый доброволец (мужчины, женщины), выявлена выраженная корреляционная связь между уровнем каротиноидов в коже и в сыворотке крови ($r = 0,80$; $p < 0,001$), между уровнем каротиноидов в коже и содержанием сывороточного витамина С ($r = 0,33$; $p < 0,001$), витамина Е ($r = 0,30$; $p < 0,001$) и изопростанами в моче ($r = -0,23$; $p < 0,001$). Данное исследование подтвердило предположение о том, что способ биофотонного сканирования (БС) кожи может быть использован для оценки общего уровня каротиноидов в организме (вариабельность значений индекса каротиноидов кожи (ИКК) была в пределах $\pm 10\%$, а достоверность измерений составила 95%). В работе показано, что метод БС вполне может являться безопасной, неинвазивной альтернативой забору крови для оценки насыщенности организма каротиноидами и, стало быть, по уровню ИКК возможно косвенно судить об антиоксидантной защите организма в целом. Это обстоятельство для превентивной медицины имеет первостепенное значение, поскольку на Европейском конгрессе кардиологов в 2004 г. низкий уровень потребления фруктов и овощей, соответственно, недостаточное поступление с пищей каротиноидных антиоксидантов, флавоноидов, полифенолов и α -липовой кислоты называли одним из девяти научно доказанных факторов риска развития инфаркта миокарда [6]. В этой связи дальнейшее исследование возможностей БС не только в рамках решения медико-биологических задач, но также для научно-практических изысканий в области доказательной медицины крайне актуально.

Материал и методы

Выполнено рандомизированное когортное слепое исследование в трудовом коллективе из 450 человек со сравнительно однородным образовательным уровнем. Отклик на добровольное участие в исследовании составил 32,2% (145 человек). В ходе рандомизации из 145 включено 45 работников. Репрезентативность выборки составила 10% (45 человек) от общего числа сотрудников. Для получения информированного согласия проведены беседы о цели и этапах испытания. Скрининг, биофотонное сканирование кожи ладони

и забор крови из вены осуществлены до и после 8-недельного использования антиоксидантных биологически активных добавок (БАД) к пище. В этот период испытуемые вели обычный для себя образ жизни, не придерживаясь особых диетических ограничений. Для повышения достоверности результатов исследования обработку данных БС выполняла одна группа ученых, данных биохимического тестирования — другая группа ученых, статистический анализ осуществляла третья группа специалистов.

Таким образом, обследовано 45 мужчин и женщин в возрасте от 25 до 62 лет (средний возраст $44,6 \pm 9,1$ года) с ФРА и ССЗ. В основную группу включено 30 человек, из них в подгруппу А вошли 16 практически здоровых лиц с ФРА (9 мужчин, 7 женщин, средний возраст $43,9 \pm 10,7$ года) и низким уровнем потребления фруктов и овощей. В подгруппу Б вошли 14 пациентов (8 мужчин и 6 женщин, средний возраст $47,3 \pm 10,0$ года) с артериальной гипертензией (АГ) II стадии в сочетании с ожирением II степени; ишемической болезнью сердца: стенокардией напряжения II функционального класса, постинфарктным кардиосклерозом на фоне АГ II стадии. Все больные с низким уровнем потребления фруктов и овощей. В группу контроля включено 15 здоровых лиц с ФРА (9 мужчин, 6 женщин, средний возраст $45,8 \pm 8,5$ года) также с низким уровнем потребления фруктов и овощей. Сформированные подгруппы, а также группа контроля были сопоставимы по полу, возрасту и ФРА.

Определение общей антиоксидантной способности (ОАС), а также уровня содержания перекиси (УСП) плазмы крови выполнено с помощью тест-систем «Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG» («Nordhom», Германия) и «Biomedica OxyStat» («Biomedica-Gruppe», Австрия). Этот фрагмент работы проведен в отделении функциональной лабораторной диагностики НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск). Образцы плазмы крови, взятой у испытуемых до и после при-

менения БАД, для повышения точности измерений были заморожены при температуре -20°C . Далее, строго следуя предписанной производителем инструкции, включая измерение в дубликатах, в том числе рекомендациям касательно количественных трактовок всех получаемых данных, образцы плазмы были подвергнуты одномоментному исследованию. Показатель ОАС при значении менее 1,0 ммоль/л считался низким, при 1,0—1,3 ммоль/л считался умеренно низким, при значениях больше 1,3 ммоль/л — достаточным. Нормальными показателями УСП у здоровых лиц были значения менее 400,0 мкмоль/л. Биопотонное сканирование ладонной поверхности кисти до и после применения БАД проводили с помощью биопотонного сканера S2 «Фарманекс» [10]. Прибор предоставлен для испытаний компанией-производителем «NSE Products Inc.» (США), поскольку был зарегистрирован в России как прибор для бытового самоконтроля населением уровня потребления каротиноидов (сертификат Госстандарта, санитарно-эпидемиологическое заключение Роспотребнадзора). В соответствии с результатами клинических исследований и прилагаемой инструкцией производителя ИКК считался низким при значениях менее 15 000 усл. ед., умеренно низким при уровне менее 25 000 усл. ед. и достаточным при значении больше 25 000 усл. ед. [10]. Показатель потребления фруктов и овощей считался низким, если съедалось меньше 5 яблок или 5 порций овощей в день [12].

Вместе с тем в основной группе для дополнительного обогащения пищевого рациона каротиноидами, антиоксидантами, полиненасыщенными жирными кислотами класса омега-3, а также полифенолами использовались биологически активные добавки к пище «Фарманекс»: «ЛайфПак», «МаринеОмега» и «Ти-грин⁹⁷» фирмы «NSE Products Inc.» (США), включенные в Реестр лекарственных средств России [5]. «Ти-грин⁹⁷» (сухой экстракт зеленого чая, очищенный от кофеина), а также «МаринеОмега» (из масла криля, содержит животный антиоксидант астаксантин) применялись для усиления антиокислительных эффектов каротиноидов и α -липоевой кислоты, входящих в «ЛайфПак». Контрольная группа не применяла БАД, так как сформирована для оценки влияния последних на каротиноидный, антиоксидантный и оксидантный статус по динамике уровня ИКК в основной группе.

Статистический анализ показателей и групп наблюдений включал среднее арифметическое значение, среднеквадратическое отклонение, ошибку среднеарифметического значения и коэффициент вариации. Сравнение средних значений в группах осуществляли непараметрическим критерием ван дер Вардена [3], так как признаки не имели нормального распределения. Оценку интенсивности корреляционной связи проводили с помощью рангового коэффициента Спирмена. Критический уровень статистической значимости принимали при $p = 0,1$. Полученные в работе значения параметров показаны как $M \pm m$. Оценка диагностической привлекательности (информативности) признака производилась с помощью канонического, ROC- [8] и логистического регрессионного анализа [1]. Статистический анализ выполнен центром «Биостатистика» (г. Томск) с применением пакетов SAS 9 и SPSS 15.

Результаты и обсуждение

Каротиноидный, антиоксидантный и оксидантный статус у лиц основной (подгруппы А и Б) и контрольной групп до применения БАД приведен в табл. 1. Было обнаружено, что показатели ОАС и ИКК были существенно снижены на фоне нормальных значений УСП, причем у всех испытуемых. После применения антиоксидантных БАД (табл. 2) показатель ИКК у лиц с ФРА повысился на 42,8% ($p = 0,005$), уровень ОАС возрос на 36,4% ($p = 0,005$), а показатель УСП снизился на 35,3% ($p = 0,01$). У больных ССЗ после применения БАД уровень ИКК увеличился на 47,4% ($p = 0,001$), уровень ОАС возрос на 30,3% ($p = 0,008$) на фоне небольшого роста УСП. Оценка диагностической привлекательности (информативности) ИКК для характеристики антиоксидантного статуса с помощью ROC-анализа составила 87,0% (рисунок). Тогда как логистическая регрессионная оценка ИКК для характеристики ОАС у лиц с ССЗ до и после применения БАД (табл. 3) также была высокой и составила 98,0% ($p = 0,002$). Вместе с тем проведенный дисперсионный регрессионный анализ также показал адекватность модели ($F = 6,28$; $p = 0,003$) по силе влияния предиктора на уровень ИКК: наблюдалась тесная взаимосвязь между уровнями ИКК и ОАС (табл. 4). Каноническая оценка вклада уровня ИКК (табл. 5) в характеристику оксидантного стресса составила $F = 2,12$ ($p = 0,01$), что еще раз подтвердило высокую диагностическую значимость показателя ИКК.

Таблица 1

Индекс каротиноидов кожи, антиоксидантный и оксидантный статус у лиц основной (подгруппы А и Б) группы до использования БАД и контрольной группы ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа А	Подгруппа Б	Группа контроля	Уровень значимости
------------	-------------	-------------	-----------------	--------------------

	(n = 16)	(n = 14)	(n = 15)	между подгруппами А и Б
Возраст, лет	43,9 ± 10,7	47,3 ± 10,0	45,8 ± 8,5	0,19
Рост, см	171,2 ± 8,6	168,3 ± 10,3	170,7 ± 8,3	0,41
Масса тела, кг	75,4 ± 11,6	83,0 ± 10,8	82,9 ± 15,8	0,18
ОАС, ммоль/л	1,02 ± 0,07	1,09 ± 0,07	1,12 ± 10,0	0,36
УСП, мкмоль/л	364,3 ± 32,8	333,6 ± 38,5	328,5 ± 37,2	0,52
ИКК, усл. ед.	21 002 ± 2 236,9	19 700 ± 3 172,9	22 044 ± 2 553,1	0,61

Примечание. Здесь и в табл. 2—5, на рисунке: ОАС — общая антиоксидантная способность плазмы крови; УСП — уровень содержания перекиси в плазме крови; ИКК — индекс каротиноидов в коже; n — количество обследованных.

Таблица 2

Индекс каротиноидов кожи, антиоксидантный и оксидантный статус у здоровых лиц с ФРА (подгруппа А) и у больных ССЗ (подгруппа Б) до и после использования БАД ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа А			Подгруппа Б			Группа контроля (n = 15)
	до применения (n = 16)	после применения (n = 16)	p (до и после применения)	до применения (n = 14)	после применения (n = 14)	p (до и после применения)	
Возраст, лет	43,9 ± 10,7	43,9 ± 10,7	—	47,3 ± 10,0	47,3 ± 10,0	—	45,8 ± 8,5
Рост, см	171,2 ± 8,6	171,2 ± 8,6	—	168,3 ± 10,3	168,3 ± 10,3	—	170,7 ± 8,3
Масса тела, кг	75,4 ± 11,6	74,5 ± 10,8	0,72	83,0 ± 10,8	81,7 ± 11,5	0,58	82,9 ± 15,8
ОАС, ммоль/л	1,02 ± 0,07	1,39 ± 0,07*	0,005	1,09 ± 0,07	1,42 ± 0,06*	0,008	1,12 ± 10,00
УСП, мкмоль/л	364,3 ± 32,8	235,8 ± 22,3*	0,01	333,6 ± 38,5	370,9 ± 41,9	0,15	328,5 ± 37,2
ИКК, усл. ед.	21 002 ± 2 236,9	29 982 ± 2176,5*	0,005	19 700 ± 3 172,9	29 031 ± 3 015,1*	0,001	22 044 ± 2 553,1

* Уровень значимости $p < 0,05$ между подгруппой А (Б) после применения БАД и группой контроля.

Оценка с помощью ROC-анализа информативности показателей для характеристики антиоксидантного, оксидантного статуса: ОАС (96%), УСП (47%), ИКК (87%)

Таблица 3

Результаты пошаговой процедуры оценки диагностической значимости показателей антиоксидантного статуса и индекса каротиноидов кожи в подгруппе больных ССЗ до и после коррекционных вмешательств

Шаг	Предиктор, включаемый в уравнение	Статистика Вальда χ^2	Уровень верного предсказания, %	Достигнутый уровень значимости
1	ОАС, ммоль/л	8,16	87,0	0,04
2	ИКК, усл. ед.	6,4	98,0	0,01

Таблица 4

Регрессионный анализ оценки силы влияния показателей антиоксидантной способности на уровень индекса каротиноидов кожи

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Достигнутый уровень значимости	Стандартный коэффициент регрессии
ОАС, ммоль/л	-4743,04	1597,57	0,004	-0,3332

Примечание. Результат анализа уравнения регрессии составил $F = 6,28$; $p = 0,003$

Таблица 5

Оценка взаимного вклада показателей массы тела (1-я ось), антиоксидантного статуса и индекса каротиноидов кожи (2-я ось) на характеристику окислительного стресса

Предиктор	1-я каноническая дискриминантная ось	2-я каноническая дискриминантная ось
-----------	--------------------------------------	--------------------------------------

Масса тела, кг	-10,71	—
ИКК, усл. ед.	—	-0,86
ОАС, ммоль/л	—	-0,35

Примечание. Достигнутый уровень значимости $F = 2,12$; $p = 0,01$. При оценке предикторов знак «—» на значение коэффициента не влияет.

Анализируя полученные данные, в первую очередь, необходимо подчеркнуть высокую эффективность использованных в испытании антиоксидантных БАД. Сегодня при великом изобилии различных «пищевых добавок», к сожалению, подавляющее большинство из них низкого качества, а подчас просто фальсифицированные. Выбор антиоксидантных БАД «NSE Products Inc.» был аргументированным, поскольку эффективность этих препаратов была доказана в ходе рандомизированных слепых плацебо-контролируемых испытаний [12]. И, конечно, определяющим было то, что препараты «NSE Products Inc.» включены в Регистр лекарственных средств России.

С другой стороны, необходимо особо подчеркнуть высокую диагностическую информативность биофотонного сканирования. Было показано, что индекс каротиноидов кожи является чувствительным и специфичным диагностическим критерием для оценки состояния антиоксидантной защиты организма, об этом прямо свидетельствовали результаты ROC-анализа и пошаговой регрессии. Уровень верного предсказания БС в оценке общей антиоксидантной способности крови был высоким не только у практически здоровых лиц, как было установлено в других работах [10], но также у практически здоровых лиц с ФРА и, что особенно важно, у больных ССЗ. Причем у пациентов точность оценки составила 98,0%. Исходя из этого, результаты испытания ясно продемонстрировали эффективность БС. Биофотонное сканирование является видом лазерной спектроскопии, которая позволяет определить уровень энергии колебания (вращения) молекул. Неэластическое рассеивание света (рамановское рассеивание) возникает в тот момент, когда происходит обмен энергией между фотонами луча лазера и молекулами вещества, отражающего световой пучок. Это приводит к сдвигу отраженного света в другую часть спектра, в результате чего возникает образование спектральных «отпечатков», структура которых зависит от уровня энергии вращения молекул исследуемого вещества. Поскольку рамановское рассеивание является линейным процессом, то интенсивность отраженного света при проведении сканирования прямо пропорциональна количеству интересующих молекул изучаемых веществ [10]. Молекулы каротиноидов всегда представлены характерными длинными цепочками с двойной связью, генерирующие стойкий рамановский сигнал. Причем все употребляемые в пищу каротиноиды — α -каротин, β -каротин, ликопин, лютеин и зеаксантин способны продуцировать константный рамановский спектроскопический отраженный сигнал с длиной волны 511 нм при попадании на них луча лазера с длиной волны 473 нм. Вместе с

тем другими исследованиями было установлено, что биофотонная активность каротиноидов настолько высокоспецифична, что на нее практически не влияет наличие в коже других биологических молекул (меланин, витамин Е, липиды), при этом уровень каротиноидов в коже имеет выраженную корреляцию с уровнем каротиноидов в пище и в крови [9]. Таким образом, уместно еще раз отметить, что результаты исследования полностью подтвердили высокую антиоксидантную активность каротиноидов [11]. В частности, поскольку у лиц с ФРА и у пациентов с сердечной патологией до применения БАД наблюдались довольно низкие уровни ОАС крови, то можно допустить, что у них обнаруживался дефицит и ферментативных, и неферментативных антиоксидантных систем. Поэтому можно с уверенностью сказать о том, что положительная динамика со стороны уровней ОАС, УСП и ИКК была обеспечена в основном за счет каротиноидных антиоксидантов, содержащихся в добавках «ЛайфПак», «МаринеОмега» и «Ти-грин⁹⁷». Дополнительным подтверждением сказанному могут быть корреляции между уровнем ИКК и ОАС у лиц с ФРА ($r = 0,79$; $p = 0,003$) и у пациентов с ССЗ ($r = 0,64$; $p = 0,04$). Причем у женщин эти связи после использования БАД были сильнее: у женщин с ФРА $r = 0,81$ ($p = 0,01$); у женщин с ССЗ $r = 0,78$ ($p = 0,02$). Выявленные различия, скорее всего, могут объясняться тем, что мужчины страдали более выраженной кардиальной патологией, и у них после использования БАД обнаружено не уменьшение, а некоторое повышение общего содержания перекисей в крови, что расценено, безусловно, как положительный фактор, поскольку эффективное возрастание антиоксидантной способности крови и нейтрализация избытка свободных радикалов вполне могли привести к росту содержания перекисей. Вероятно, что для пациентов с ССЗ необходимо больше времени, чем 8 нед, чтобы невысокий переизбыток перекисей нейтрализовался до воды и кислорода. Другие причины различий по взаимосвязям между уровнями ОАС и ИКК могут объясняться тем, что женщины чаще соблюдают диеты, чаще придерживаются правил здорового образа жизни и больше ответственны в вопросах сохранения и укрепления здоровья.

Таким образом, настоящее клиническое исследование позволило с позиций доказательной медицины продемонстрировать высокую эффективность метода биофотонного сканирования в оценке каротиноидного, антиоксидантного и оксидантного статуса не только у здоровых лиц с ФРА, но также у пациентов с выраженной сердечно-сосудистой патологией. Результаты испытания позволяют

заклучить, что биофотонный сканер S2 «Фарманекс» — точный научный прибор, который может применяться не только для бытового самоконтроля уровня потребления каротиноидов, но и использоваться для научно-практических целей превентивной кардиологии. Компании-производителю можно рекомендовать регистрацию биофотонного сканера S2 «Фарманекс» и методики БС в качестве медицинских прибора и методики Российской Федерации.

Выводы

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. Индекс каротиноидов кожи обладает высокой диагностической значимостью в оценке каротиноидного и антиоксидантного, оксидантного статуса у лиц с ФРА и у больных ССЗ.
2. Тройной набор пищевых биодобавок «Фарманекс», включающий «ЛайфПак», «Ти-грин⁹⁷» и «МаринеОмега» имеет доказанную антиоксидантную эффективность.
3. Биофотонный сканер S2 «Фарманекс» может широко применяться в решении научно-практических задач превентивной кардиологии и профилактической медицины.

Литература

1. Бикел П., Доксам К. Математическая статистика: Пер. с англ. М.: Финансы и статистика. Вып. 1—2. 1983.
2. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваск. терапевт. профи-

- лактика. 2004. № 6. Ч. II. С. 66—74.
3. Компьютерная биометрика. М.: Изд-во МГУ, 1990.
4. Кратнов А.Е., Попов С.А., Кратнов А.А., Демьянкова Ю.О. Антиоксидантная защита больных с острым коронарным синдромом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и изменение ее состояния под влиянием лизиноприла // Кардиология. 2005. № 8. С. 23—27.
5. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. М.: Изд-во РЛС, 2007.
6. Риск инфаркта миокарда определяется девятью хорошо известными факторами, причем одинаково во всем мире (курение, ненормальное отношение Апо В/Апо А-1, диабет, повышенное артериальное давление, стресс, ожирение, малоподвижный образ жизни, малое потребление фруктов и овощей, а также злоупотребление алкоголем): Материалы конгресса Европейского кардиологического общества в 2004 г. // Кардиология. 2004. № 10. С. 79—81.
7. Суслова Т.Е., Груздева О.В., Кошельская О.А., Федорова Т.С. Реактивные кислородные метаболиты и окислительная резистентность липопротеинов у больных с сочетанием артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза // Сиб. мед. журн. 2005. Т. 20. № 2. С. 74—78.
8. Ярцев С.С. Значение ROC-анализа для определения диагностической эффективности вентиляционных показателей у больных бронхиальной астмой. М.: Медицина, 2003.
9. Hata et al. // Invest. Dermatology. 2000. V. 115. P. 441.
10. Joseph J.C., Stavens S., Holubkav R. et al. Associations of antioxidant status, oxidative stress with skin carotenoids assessed by Raman spectroscopy // FASEB J. 2006. April. A. 824.3.
11. Kritchevsky S.B. β -carotene, carotenoids, and the prevention of coronary heart disease // J. Nutr. 1999. V. 129. P. 5—8.
12. Smidt C.R., Seidehamel R.J., Devaraj S., Jialal I. The effects of a nutritionally complete dietary supplement (LifePak) on antioxidant status and LDL-oxidation in healthy nonsmokers // FASEB J. 1999. V. 13 (4). A. 546.

Поступила в редакцию 19.09.2006 г.