

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «МЕКСИДОЛ» И СРЕДСТВ ПО УХОДУ ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА СЕРИИ «MEXIDOL DENT» В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

М.М. Пенджиева, к.м.н. Н.С.Нуриева,

ГОУ ВПО Росздрава Челябинская медицинская академия

В Российской Федерации продолжается рост заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. Число больных с впервые установленным диагнозом за последние пять лет увеличилось на 4,5%. Смертность от злокачественных новообразований за эти годы так же увеличилась (приказ МЗ РФ ОТ12.09.97 г. №270). Злокачественные опухоли головы и шеи в структуре онкологических заболеваний составляют от 16 до 20%. Для возникновения новообразований нет возрастных критериев. Заболевания встречаются как у людей преклонного возраста, так и у детей.

Существуют следующие методы лечения новообразований:

- хирургический;
- лучевой;
- лекарственный (химиотерапия).

Однако наиболее эффективно использование комбинированного метода (комбинация химиолучевого и хирургического лечения). Лучевая терапия при опухолях oro-фарингеальной зоны, используется в 90% случаях, как самостоятельный метод, либо в комбинации с другими специфическими методами противоопухолевой терапии. Лучевая терапия прочно вошла в онкологическую практику, являясь одним из ведущих методов противоопухолевой терапии. В отношении к хирургическому методу она может быть предоперационной, интраоперационной и послеоперационной. Облучение может быть **наружным** (близкофокусным, когда источник расположен на расстоянии 1,5—25 см от поверхности облучения; дальнедистанционным при расстоянии от 30 см до 4 мм контактным, когда источник излучения находится на облучаемой поверхности) и **внутренним** когда источник располагается внутри тканей. Наружное облучение проводится с помощью рентгено-, гаммаустановок, бетатрона, циклотрона, линейного ускорителя. **Внутреннее** облучение бывает внутритканевым и внутриволостным. В первом случае источник находится в опухоли или ране после ее удаления (например нижняя губа), во втором — в полости, например, гайморовой. Если применяется наружное и внутритканевое облучение у

одного больного, то речь идет о **сочетанной лучевой терапии**. Например, у больного раком корня языка проведена дистанционная гамма-терапия. По окончании курса в остаточную опухоль внедрены радиоактивные иглы.

Выбор метода облучения зависит от локализации, стадии процесса, схемы лечения больного (изолированная лучевая терапия или комбинированное лечение).

В основе использования [5] лучевой терапии в лечении злокачественных опухолей лежит повреждающее действие на опухолевые клетки. Сразу после облучения наблюдается торможение митотической активности клеток. Степень этого явления зависит от дозы. Если она достаточно велика, то клетка гибнет сразу ("смерть под лучом"). Если поврежденная клетка выживает, то через несколько поколений она, вследствие мутаций может дать жизнеспособные опухолевые клетки (митотическая или репродуктивная гибель). Некоторые клетки после облучения погибают не сразу, а по вступлении в период между делениями (интерфаза), поэтому такая гибель называется интерфазной. В любом случае причиной гибели клеток злокачественных опухолей при лучевой терапии является повреждение их хромосомного аппарата. Следует учитывать, что клетки в состоянии гипоксии менее радиочувствительны, т.е. для их уничтожения требуется большая доза излучения. Очень важным фактором является степень повреждающей реакции облучения от жизненного цикла клетки. Большинство пролиферирующих клеток радиочувствительны на стадии митоза и сразу после нее. Непролиферирующие клетки очень низко радиочувствительны и легко восстанавливают повреждения, давая начало новым клеткам. Так как в опухолевом узле клетки находятся в разных периодах жизненного цикла, то практически невозможно гарантированно уничтожить все 100% злокачественных клеток. Кроме того, доза излучения ограничена толерантностью окружающих опухоль интактных тканей. При превышении толерантности возникают радионекрозы кожи, хрящей, костей. Этим определяется необходимость фракционирования суммарной очаговой (курсовой) дозы. Обычно за сеанс больной получает 2—2,5 гр ежедневно в течение 4—6 недель. СОД при предоперационном курсе составляет 40—45 гр, при радикальной программе облучения, когда больше не предусматривается никакого лечения, СОД увеличивается до 60—70 гр. Кроме отмеченных осложнений у больных наблюдаются радиомукозиты, трофические язвы, ксеростомия, остеорадионекроз, общая слабость, потеря аппетита, головные боли и головокружения, лейко- и лимфопения, тромбоцитопения.

Лучевые реакции - это патологические процессы, возникающие в тканях, органах и организме в целом под воздействием ионизирующего излучения и купирующиеся самостоятельно или под действием специального лечения без морфологических и функциональных следов. Лучевые реакции возникают в диапазоне радиотерапевтического интервала.

Лучевые осложнения - это патологические процессы, возникающие в тканях, органах или организме в целом под воздействием ионизирующего излучения и влекущие за собой морфологические и функциональные последствия. Лучевые осложнения возникают при превышении критических доз.

Поражение слизистой оболочки полости рта - частое осложнение лучевой терапии и нередко наблюдается при облучении опухолей головы и шеи. Несомненно, что лучевая терапия значительно уменьшает регенеративную способность клеток слизистой оболочки полости рта, скорость обновления которых в полости рта обычно находится в пределах 7-14 суток. Прямая стоматотоксичность, как правило, обнаруживается через 5-7 суток после назначения противоопухолевого лечения. Ранние лучевые реакции тканей слизистой оболочки ротовой полости, возникающие при радиотерапии опухолей головы и шеи, называются радиомукозитами. Они развиваются при попадании в зону облучения полых органов: гортани, полости носа, полости рта и др. Они могут наблюдаться одновременно с лучевой реакцией кожи или изолированно и подразделяются на 4 степени:

- катаральные;
- островковые;
- пленчатые (сливные);
- язвенно-пленчатые.

Радиомукозит начинается с покраснения (эритемы), не вызывающей, как правило, никаких неприятных ощущений у пациентов. Затем на этом фоне возникают белые одиночные приподнятые бляшки, слегка болезненные при надавливании. При прогрессировании бляшки сливаются, образуя псевдомембранозные сливные очаги поражения. На этом этапе пациенты жалуются на боли во время приема пищи, разговора, нарушение чувствительности. В дальнейшем сливные очаги поражения могут изъязвляться.

Гистологически при развитии радиомукозита наблюдаются: отек, сочетающийся с сосудистыми изменениями - утолщением внутренних оболочек кровеносных сосудов, уменьшением их просвета, наблюдается деструкция эластичных волокон сосудистой стенки.

Доказано, [2] что различные воспалительные процессы в полости рта способствуют развитию лучевой реакции. Наиболее часто поражение СОПР располагается на губах, мягком небе, слизистой щек, дне полости рта, альвеолярных отростках, и вентральной поверхности языка.

S. Sonis предлагает различать 4 фазы развития поражений слизистой оболочки полости рта:

- воспалительная или сосудистая;
- эпителиальная;
- язвенная или бактериальная;
- стадия восстановления.

Первые две фазы занимают около 5 дней. В 1 фазе происходит выделение из эпителиальной и подлежащей соединительной ткани цитокинов (TNF, интерлейкинов). Во второй фазе уменьшается скорость обновления эпителия, начинаются процессы атрофии. В третьей фазе локальные изменения эрозируются и покрываются фибриновым (псевдомембранозным) налетом. Именно в эту фазу чаще всего присоединяется бактериальная инфекция (оральная инфекция), способствующая выделению эндотоксина, который способствует еще большему выделению цитокинов из окружающих тканей. Эта фаза длится 6-12 суток, но при отсутствии специального лечения и присоединения бактериальной инфекции затягивается на более длительный срок. Именно в этот период пациенты предъявляют максимальное количество жалоб и именно развитием этой фазы обусловлено возникновение перерыва в лечении, что неблагоприятно сказывается на состоянии основного процесса. В результате вынужденных перерывов происходит репопуляция опухолевых клеток и формирование радиорезистентности опухоли, что снижает шансы на успех лучевой терапии. Четвертая фаза (при адекватном лечении) продолжается с 12-го по 16 день, при отсутствии терапии может затягиваться как с наступлением, так и с длительностью. В течение этого периода происходит восстановление скорости пролиферации и дифференциации эпителия, увеличивается число лейкоцитов в периферической крови, начинает восстанавливаться нормальная микрофлора полости рта.

На степень тяжести радиомукозита оказывают влияние различные факторы: тип ионизирующего излучения, величина облучаемого поля, разовая очаговая доза (РОД), суммарная очаговая доза (СОД), тип фракционирования.

Состояние слизистой оболочки при проведении лучевой терапии является хорошим показателем степени реакции на облучение. Эритема (катаральное воспаление) или 1 фаза радиомукозита появляется, когда СОД в режиме обычного фракционирования (РОД 2 Гр. -5р/нед.) составляет всего 15-20 Гр. (это 8-10 дни облучения). Эта фаза быстро переходит в островковый, а затем и в пленчатый радиомукозит уже на дозах 25-30 Гр. (13-15 день облучения).

Здесь необходимо обратить внимание на то, что для терапии злокачественных опухолей головы и шеи СОД составляет:

Стадия Т - 60-65 Гр.

Стадия T_т - 65-70 Гр.

Стадия T_з_4 более 70 Гр.

В результате использования нетрадиционных режимов фракционирования - динамического, мультифракционного частота и тяжесть развития радиоэпителиитов резко возрастает.

При проведении лучевого лечения по поводу новообразований челюстно-лицевой области могут наблюдаться различные лучевые реакции. [4] Так как слизистая оболочка полости рта в два раза чувствительнее кожи, то лучевые поражения здесь наиболее ранние и яркие. Кожные покровы лица сравнительно устойчивы к действию радиации, за исключением заушной области, в которой подчас возникает мокнувший дерматит. В других отделах отмечаются лишь эпипляция и эритема, реже — сухой дерматит.

При облучении больших слюнных желез возникает ксеростомия. Особенно выражена ксеростомия при облучении обеих околоушных слюнных желез при лучевой терапии рака носоглотки. Применение прямого и бокового полей с клиновидными фильтрами обеспечивает равномерное облучение и щажение противоположной стороны. Этот вариант используется при лечении рака десны, дна полости рта, языка, небной миндалины, ретромолярной области, околоушной железы, если опухоль не достигает средней линии. Возникает возможность исключить из объема облучения околоушную и поднижнечелюстную слюнные железы противоположной стороны. Применение сочетанной методики с внутриротовой и внутритканевой лучевой терапией позволяет значительно снизить лучевую нагрузку на слюнные железы и выраженность ксеростомии. Сухость в полости рта отмечается уже после первых доз. Для стимуляции слюноотделения используется вода с лимонным соком, препарат «Искусственная слюна». Количество амилазы значительно увеличивается уже в течение 24 часов. Доза 10 Гр. Вызывает значительное подавление функции слюнных желез, причем околоушные железы более радиочувствительные, чем поднижнечелюстные.

По степени радиочувствительности различные отделы слизистой оболочки неодинаковы. Наиболее радиочувствительна слизистая оболочка щек, неба, преддверия полости рта, задней стенки глотки, затем — мягкого неба. Реакция слизистой оболочки глотки и гортани сопровождается болью, дисфагией, охриплостью голоса.

Стоматит – грозное осложнение лучевой терапии, когда на фоне развившегося радиомукозита присоединяется герпетическая или кандидозная инфекция, на фоне сниженного иммунитета, что так же является последствием лучевой терапии. Стоматит, возникающий в процессе лучевого лечения при прекращении облучения, длится 1 — 2 недели. При присоединении вторичной инфекции или неудовлетворительной гигиене процесс затягивается, поэтому во время

всего курса лучевого лечения рекомендована щадящая, но обязательная гигиена полости рта. Курение и употребление спиртного, ухудшают и утяжеляют течение реакций.

Лучевая терапия у детей вызывает нарушение минерализации, и даже гибель зачатков зубов.

Как показывает опыт многих исследователей, [3] выраженность и длительность лучевых реакций со стороны СОПР может быть существенно снижена также за счет профилактики. Профилактика лучевых реакций слизистой оболочки полости рта является, по сути, их превентивным лечением. Сюда входит разработка устройств для профилактики и схемы лечения радиомукозитов у пациентов с опухолями данной локализации. Профилактика лучевых реакций может первичной, вторичной. Первичная, осуществляется врачом радиологом и базируется на концепции ВДФ, то есть правильной топометрической разметки, уменьшение полей облучения, и применения нестандартных режимов фракционирования. Вторичная проводится врачом стоматологом. Поиск методов и средств для профилактики радиомукозитов слизистой оболочки полости рта занимались многие. Все сходятся во мнении, что для эффективной защиты необходимо:

- 1) санация полости рта;
- 2) использование защитных средств во время лучевого лечения;
- 3) использование препаратов, направленных на скорейшее восстановление тканей полости рта;

Однако единства мнений по поводу лечения нет. Все предлагаемые к использованию средства назначаются симптоматически, т.е. после предъявления пациентом жалоб. В основном лечение начинают со второй стадии радиомукозита (очагового, пленчатого радиомукозита), так как в первую стадию гиперемии и отека пациенты, как правило, не предъявляют жалоб.

Гигиенический уход за полостью рта:

По мнению ряда авторов,[2] в ходе лучевой терапии пациентам не рекомендуется чистить зубы, чтобы избежать механического повреждения слизистой оболочки, а ограничиться полосканием. Однако по результатам собственных исследований такое «щадящее» отношение допустимо только у пациентов с полной вторичной адентией. Всем остальным больным рекомендовалась зубная щетка с мягкой щетиной. Использование межзубных нитей, зубочисток, ограничивалось из-за нежелательного травмирования слизистой оболочки десны.

Для улучшения гигиены полости рта и профилактики присоединения вторичной инфекции пациентам в ранее предложенных схемах назначают полоскания препаратами: ДМСО-5%, 3% раствором борной кислоты, растворами 0,06% Хлоргексидина биглюконата и Фурациллина 1:5000, смесью из 1 столовой ложки соды, соли и минеральной воды, 1% перекисью водорода. Некоторые авторы отдают предпочтение травяным отварам и настоям ромашки, эвкалипта,

шалфея и календулы, при применении которых полностью исключено раздражающее действие на слизистую оболочку полости рта. Мы в нашем исследовании выбрали линейку препаратов Мексидол состоящую из зубной пасты «MEXIDOL dent Fito» и ополаскиватель для полости рта «MEXIDOL dent», которая использовалась пациентами с радиомукозитами для ежедневного ухода за полостью рта.

Ополаскиватель для полости рта «MEXIDOL dent»

Активные компоненты: Мексидол, экстракт солодки голой.

Клиническая эффективность:

- Оказывает выраженный противовоспалительный эффект.
- Уменьшает кровоточивость и воспаление слизистой в полости рта
- Способствует заживлению ран в полости рта
- Мягко и эффективно удаляет зубной налет

Ополаскиватель содержит высокоэффективный комплекс лекарственного средства Мексидол и концентрированного экстракта солодки голой, оказывающих взаимодополняющее действие. Мексидол способствует ликвидации очагов воспаления, улучшает кровоснабжение десен, стимулирует заживление ран и повышает местный иммунитет. Оригинальный экстракт солодки голой (стандартизированный по Глабридину), специально разработанный для применения в полости рта, обладает эффективным антибактериальным действием, препятствует образованию зубного налета, что важно ввиду того, что при невозможности чистить зубы есть возможность, как можно чаще пользоваться ополаскивателем.

Для уменьшения чувства жжения и сухости полости рта предлагается использование различных жиров: масло оливковое, облепиховое, 1% раствор цитраля на персиковом масле, а также линимент алоэ. Пациенты должны смазывать полость рта маслом, затем проглатывать его, воздействуя, таким образом, и на слизистую оболочку пищевода.

Методы нанесения лекарственных препаратов на слизистую оболочку полости рта также различны. Препараты чаще наносятся или наиболее привлекательным аппликационным методом, если позволяет консистенция наносимого вещества, или путем полоскания полости рта раствором препаратом. Мексидол обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует ПОЛ, повышает активность СОД, соотношение липид/белок, уменьшает вязкость мембран, увеличивает их текучесть. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их связывание с лигандами, способствует сохранению структурно-

функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол повышает содержание в головном мозге дофамина, усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает угнетение окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, стабилизирует клеточные мембраны. Определенное значение во влиянии мексидола на биоэнергетику имеет янтарная кислота, входящая в состав мексидола.

Все пациенты должны обучаться правильной гигиене полости рта. Всем индивидуально подбираются средства гигиены. Во время лучевого лечения рекомендуется пользоваться мягкими зубными щетками. Зубные пасты преимущественно с растительными компонентами исключаются абразивные и отбеливающие пасты. Мы пациентам рекомендовали «MEXIDOL dent Fito» с растительными экстрактами

Уровень абразивности – средний.

Активные компоненты: Мексидол, ксилит, экстракты пихты и подорожника.

Клиническая эффективность:

Оказывает антибактериальное действие

Уменьшает кровоточивость и воспаление в полости рта

Способствует заживлению ран в полости рта

Мягко и эффективно удаляет зубной налет

«Мексидол», содержащийся в пасте, усиливает действие природных компонентов, а экстракты лекарственных растений эффективно дополняют комплексное воздействие «Мексидола». Фитонциды хвои пихты оказывают эффективное антибактериальное воздействие, а экстракт подорожника способствует заживлению ран в полости рта, уменьшает их кровоточивость. Экстракты, содержащиеся в «MEXIDOL dent Fito», изготовлены по уникальной технологии во много раз увеличивающей их активность (надкритическая экстракция). Дополнительные средства гигиены подбираются также индивидуально каждому пациенту, либо совсем исключаются для предотвращения механических травм слизистой оболочки полости рта.

При необходимости, после консультации с врачом-радиологом, пациенту должны быть изготовлены защитные или дезокклюзионные каппы для защиты мягких тканей и слизистой ротовой полости, а также выведения тканей из зоны облучения. Все защитные приспособления нужно изготовить до этапа разметки полей облучения.

Во время лучевой терапии пациенты после каждого приема пищи должны проводить антисептическую обработку полости рта, в качестве антисептика используются растительные настои (ромашка, эвкалипт, шалфей) или ополаскиватель для полости рта «MEXIDOL dent» После антисептической обработки полость рта обрабатывается масляными препаратами: масло

шиповника, облепихи, льняное. При наличии болевого синдрома используются местноанестезирующие препараты (анестезин, новокаин).

Материалы и методы:

На базе Челябинского окружного онкологического диспансера и кафедры ортопедической стоматологии ЧелГМА, было обследовано 76 пациентов с злокачественными новообразованиями полости рта различной локализации. Локализация опухолевого процесса представлена в табл.1. Все пациенты разделены на 2 группы: основную - куда вошли 22 человека и сравнения - 54. Возрастно-половой состав в обеих группах статистически сопоставим табл.2. Нами было предложено пациентам с радиомукозитами во время лучевой терапии для индивидуальной гигиены полости рта пользоваться средствами серии «Mexidol»: зубная паста «MEXIDOL dent Fito» и ополаскиватель для полости рта «MEXIDOL dent», а так же не посредственно после сеанса лучевой терапии проводить ротовые ванночки ополаскивателем «MEXIDOL dent Fito» в течение 10-15 минут.

Таблица 1

Распределение пациентов по локализации опухолевого процесса

Локализация опухоли	Общее количество больных	Мужчины		Женщины	
		Число больных	%	Число больных	%
Рак слизистой дна полости рта	8	5	35,7%	3	37,5%
Рак языка	7	4	28,5%	3	37,5%
Рак ротоглотки	5	4	28,5%	1	12,5%
Рак верхней челюсти	2	1	7,1%	1	12,5%
	22	14	63,6%	8	36,4%

Пациентам группы сравнения был дан самостоятельный выбор средств индивидуальной гигиены полости рта.

Пациенты обеих групп наблюдались в течение всего курса лучевой терапии при злокачественных новообразованиях полости рта различной локализации.

Таблица 2

Распределение пациентов основной группы и группы сравнения в зависимости от возраста

Группа	Общее число больных	Возраст в годах				
		До 40	41-50	51-60	61-70	71 и старше
Основная	22	1(4,5%)	11(50%)	5(22,7%)	3(13,6%)	2(9%)
Сравнения	54	4(7,4%)	19(35,1%)	22(40,7%)	5(9,2%)	4(7,4%)
Всего	76	5(6,5%)	30(39,4%)	27(20,5%)	8(10,5%)	6(7,8%)

Методика:

Пациентам основной группы было рекомендовано использовать для гигиены полости рта пользоваться средствами индивидуальной гигиены зубной пастой «MEXIDOL dent Fito» и опо-

ласкивателем для полости рта «MEXIDOL dent», а так же не посредственно после сеанса лучевой терапии проводить ротовые ванночки ополаскивателем «MEXIDOL dent» в течение 10-15 минут.

Результаты и обсуждение:

В результате наших наблюдений у пациентов использовавших средства гигиены серии «Mexidol» в течение проводимой лучевой терапии наблюдалось уменьшение степени лучевых реакций, так в основной группе радиомукозит 1й степени составил 13,6%, 2й степени 63,6%, 3-4 степени 22,7%. В то время как в группе сравнения соответственно 1й степени 22,2%, 2й степени 40,7%, 3-4 степени 20,3% таб.3 Вышеописанное позволяет сделать вывод, что средства «Мексидол», используемые пациентами во время лучевой терапии можно рассматривать, как средства вторичной профилактики лучевых реакций.

Таблица 3

Распределение по группам пациентов с различными степенями радиомукозита.

Основная группа (n=22)	Лучевое лечение(n=76)		
	рм.1	рм.2	рм.3-4
	13,6% (3)	63,6% (14)	22,7% (5)
Сравнения группа (n=54)	22,2% (12)	40,7% (22)	20,3% (11)

Список литературы:

1. Важенин А. В. Лучевое лечение распространенного рака слизистой дна ротовой полости у больных пожилого и старческого возраста / А.В.Важенин, А.А.Клипфель // Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии, медицинского обслуживания ветеранов войн: материалы межобл. Науч.-практ. Конф., посвящ. 50-летнему юбилею Свердлов. обл. психоневрол. госпиталя для ветеранов войн. -Екатеринбург, 1996.-С.130.
2. Нуриева Н.С. Профилактика и лечение радиомукозитов слизистой оболочки полости рта: Учебное пособие: УГМАДО - 24 с.
3. Ирмияев А.А., Афанасьев В.В., Яснецов В.В. Применение препарата мексидол при лечении больных с ксеростомией. Сборник трудов Всеросс. научно-практич. конф. «Образование, наука и практика в стоматологии». Тезисы.. 10-13 февраля 2004г. Москва, М. 2004.- С.135-137.
4. Лукьянова Л.Д., Романова В.Е. и др. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен. //Фармацевт. журн. – 1986. –№6– С.9-11.
5. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи / А.И.Пачес. - М.: Медицина, 2000.-480с.
6. Радиация. Дозы, эффекты, риск. (Обзор НКДАР при ООН): Пер. с англ. –М.: Мир, 1990. –79с., ил.
7. Федяев И.М. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области / И.М Федяев, И.М. Байриков, Л.П. Белова. - М.: Мед. книга, 2000. - 157с.
8. Bloniarz J., Rahama M., Zazeba S. Influence of carcinogenesis in the oral cavity on the level of some bioelements in the saliva. // Roczn. Panstw. Zakl. Hig. –2003. –Vol. 54. – P. 295-300.
9. Grisham M.B., Miles A.M. Modulation of superoxide-dependent oxidation and hydroxylation reactions by nitric oxide. /Intern. Congress on Free Radicals in Health and Disease. Abstract. Istanbul. – 1995. –L8.