

IMPLICAȚIILE RADICALILOR LIBERI ÎN PATOGENEZA INFARCTULUI MIOCARDIC

**Sergiu Moraru - student, Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,**

Corneliu Hangan - dr. în medicină, conf. univer.

tel: 068417665, e-mail: morarusergiu_unu@yahoo.com

Rezumat

Infarctul miocardic are drept mecanism patogenetic de bază întreruperea perfuziei miocardului cu multiple consecințe invalidante, care împreună cu întreg spectrul de boli cardiovasculare, deține unul dintre primele locuri în structura morbidității și mortalității globale. Incidența înaltă a bolii este consecință a unui număr mare de factori etiologici, printre care se numără stresul oxidativ provocat de speciile reactive de oxigen. Mecanismele patogenetice inițiate de radicalii liberi în cazul infarctului miocardic sunt în proces de elucidare, câteva fiind cunoscute cu certitudine: leziunile nemijlocite asupra cardiomiocitelor provocate de specii reactive de oxigen și implicarea radicalilor liberi în procesul de aterogeneză a vaselor coronariene. Scopul acestui studiu a fost de a cerceta contribuția radicalilor liberi în patogeneza infarctului miocardic. În acest sens au fost examinați 25 pacienți internați în Institutul de Cardiologie Chișinău și Spitalul Militar Central, care au suferit infarct miocardic. Toți pacienții au fost supuși unei anchete, iar prin metode instrumentale li s-a determinat nivelul

lipoproteinelor plasmatică și glucozei bazele. Concluzia este că unii factori ai mediului intern (colesterolemia peste nivelul optim, hiperglicemia), dar și unele deprinderi nocive sau factori etiologici externi (fumatul, consumul etanolului în exces, un habitat poluat) care măresc producția de radicali liberi, au fost identificați în anamneză sau instrumental la pacienții care au suferit infarct miocardic, stresul oxidativ fiind unul din factorii cauzali al acestei maladii.

Cuvinte-cheie: infarct miocardic, radicali liberi, stres oxidativ, peroxidare lipidică

Summary. The implications of free radicals in the pathogenesis of myocardial infarction

Myocardial infarction has the basic pathogenetic mechanism of myocardial perfusion with multiple interruption of disabling consequences, which together with the entire spectrum of cardiovascular diseases, has one of the first places in the structure of global morbidity and mortality. The high incidence of the disease is the result of a number of causative factors, including oxidative stress caused by reactive oxygen species. Pathogenetic mechanisms initiated by free radicals in myocardial infarction are in the process of elucidation, some are known with certainty: immediate injuries on cardiomyocyte caused by reactive oxygen species and free radicals involved in the atherogenesis of coronary vessels. The aim of this study was to investigate the contribution of free radicals in the pathogenesis of myocardial infarction. In this regard they were examined 25 patients hospitalized in the Institute of Cardiology Chisinau and Central Military Hospital who had suffered heart attacks. All patients were undergoing investigation and instrumental methods were determined by plasma lipoproteins and glucose basal level. The bottom line is that some internal environmental factors (cholesterol above the optimum level, hyperglycemia), but also some harmful habits or external etiologic factors (smoking, drinking excess ethanol, a polluted habitat) that increases the production of free radicals have been identified in history or instrument myocardial infarction patients undergoing oxidative stress is one of the causative factors of the disease.

Key words: myocardial infarction, free radicals, oxidative stress, lipid peroxidation

Резюме. Воздействия свободных радикалов в патогенезе инфаркта миокарда

В развитие инфаркта миокарда вовлечён механизм нарушения кровообращения миокарда с многочисленными последствиями который вместе с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место в структуре смертности и заболеваемости в мире. Высокий уровень заболеваемости является последствием большого числа этиологических факторов из которых выделяется окислительный стресс провоцируемый реактивными видами кислорода. Вовлечение свободных радикалов в развитие патологических механизмов инфаркта миокарда находится на этапе открытия, некоторые уже известны: повреждения кардиомиоцитов провоцируемые реактивными формами кислорода и вовлечение свободных радикалов в процесс атерогенеза коронарных сосудов. Цели этого документа исследовать роль свободных радикалов в развитии инфаркта миокарда. Было исследовано 25 пациентов госпитализированы в Институте Кардиологии и Центральным Военным Госпиталем которые перенесли инфаркт миокарда. Все пациенты были опрошены по анкете и каждому пациенту был определён уровень липопротеинов плазмы и глюкозы. В заключение можем подчеркнуть что некоторые факторы внутренней среды (гиперхолестеринемия и гипергликемия) и конечно некоторые вредные привычки и факторы наружной среды (курение, употребления этанола в больших количествах, загрязнения среда) факторы которые повышают формирование свободных радикалов, которые были выявлены в анамнезе или инструментально у больных которые перенесли инфаркт миокарда, окислительный стресс является самым важным фактором.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, свободные радикалы, окислительный стресс, перекисное окисление липидов

Introducere

Actualmente bolile cardiovasculare dețin în tăietate în structura morbidității și mortalității globale, așa afirmă rezultatele proiectului internațional MONICA (Multinational mONItoring of trends and determinants of CARDiovascular diseases) desfășurat cu suportul Organizației Mondiale a Sănătății, în 21 de țări din 4 continente, în care timp de 15 ani au fost monitorizați circa 10 milioane de pacienți cu afecțiuni cardiovasculare, în 38 de centre de supraveghere de resort. Dintre bolile cardiace infarctul miocardic este entitatea nozologică cu cel mai mare potențial invalidant și probabilitate de deces. Conform definiției propuse de OMS în 1951, infarctul miocardic este expresia necrozei acute de origine ischemică a unei porțiuni din miocard [1], [2]. Explicația incidenței înalte

a maladii rezidă în numărul mare de factori care pot cauza boala, printre care se numără stresul oxidativ provocat de radicalii liberi (RL) [3].

Tabelul 1

Specii reactive de oxigen (ROS) (N. A. Korovina și coaut., 2004)

Denumire	Structură chimică
<i>Forme nonradicalice</i>	
Peroxid de hidrogen	H_2O_2
Ozon	O_3
Oxygen singlet	O_2
<i>Forme radicalice</i>	
Radicalul hidroxil	$OH\cdot$
Anionul superoxid	O_2^-
Radicalul nitroxid	$NO\cdot$
Radical lipoxid	$LOO\cdot$

Radicalii liberi sunt substanțe extrem de reactive care derivă din compuși oxidați incomplet, tinzând să-și satisfacă deficitul electronic pe contul altor substanțe, generează reacții în lanț (Tab. 1). Deși, informațiile privind radicalii liberi au fost obținute pe baza unor modele experimentale care se desfășurau în dispozitive speciale și condiții rigide, aceste specii reactive nu sunt străine organismului uman, inclusiv sănătos. Sursele de specii reactive pentru celule sunt: exogene (poluarea chimică; condiții hiperbare; radiații ionizante etc.) și endogene (lanțul respirator mitocondrial; fagocitoza nonenzimatică; sinteza de prostaglandine și leucotriene; producerea de acid uric).

Radicalii liberi pot interacționa cu moleculele celulare, modificând structura și funcția acestora, însă în condiții normale sunt în echilibru cu mecanismele endogene antioxidante, care acționează în trepte, inhibând specific unele procese precum (1) generarea RL, prin chelatarea ionilor de Fe și Cu de către proteine specifice și nespecifice (ferritina, transferina, lactoferina); (2) speciile reactive de oxigen (ROS) dela formate sunt neutralizate de către enzimele antioxidante endogene: superoxid dismutază (SOD), catalază, glutathion peroxidază (GPx); (3) iar leziunile cauzate de ROS se repară de către enzime specifice - endonucleaze, peroxidaze, lipaze; (4) întreruperea lanțului de formare a ROS este misiunea antioxidantilor endogeni cu masă moleculară mică: glutathion, vitamina E și C, acid uric etc. [4],[5],[6],[7].

Teoria speciilor reactive de oxigen (ROS) a fost fundamentată în anii '50 ai sec. XX, totuși date bine documentate despre rolul lor apar în ultimele 2 decenii, astfel s-a dovedit că RL au și o anumită utilitate, fiind implicați în procesul de fagocitoză nonenzimatică, sinteza tiroxinei, iau parte și în procese de semnalizare celulară redox [7],[8].

Dezechilibru dintre producția excedentară a RL și capacitatea limitată a sistemelor endogene de a-i dezamorsa, soldat cu deteriorări la nivelul întregului organism, definește *stresul oxidativ*. RL în exces produc leziuni celulare deseori ireversibile, secundate de apoptoză sau mutagenză cu degenerare canceroasă, ei fiind determinanți în patogenia a numeroase boli: diabetul zaharat insulinodependent, boala Alzheimer, sindromul Parkinson, cataracta, sindromul de cromozom X-fragil, sindromul de oboseală cronică și, nu în ultimul rând a unor boli cardiovasculare precum ateroscleroza, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, inima fiind cel mai sensibil organ la îmbolnăvirea prematură și stresul oxidativ din cauza activității sale intense și continue [9], [10].

Mecanismele patogenetice declanșare de radicalii liberi în cazul infarctului miocardic sunt în proces de elucidare, câteva fiind cunoscute cu certitudine: lezi-

unile nemijlocite asupra cardiomiocitelor provocate de ROS și implicarea radicalilor liberi în procesul de aterogeneză, inclusiv a vaselor coronariene. S-au pus în evidență următoarele lanțuri patogenetice:

a) Speciile reactive de oxigen alterează într-o manieră nespecifică celulele endoteliale (peroxidarea lipidelor membranare, proteinelor și a ADN-ului, leziuni mitocondriale cu energodeficit), favorizând astfel instalarea aterosclerozei. Vasele coronariene fiind susceptibile la stresul oxidativ din cauza activității intense și continue a cordului (la pacienții cu ateroscleroză, sunt afectate în peste 68% din cazuri).

b) Radicalii liberi atacă componenta lipidică a LDL (cu formarea de hidroxiperoxizi de fosfolipide, esterii de colesterol, isoprostani) precum și componenta proteică-ApoB100, producând carbonilarea, fragmentarea sau oxidarea aminoacizilor, rezultă produși de adiție între lizina N-terminală și malondialdehidă. Legăturile nespecifice esterice între hidroxiperoxizii LDL și aminoacizii Asp și Glu din structura matricei extracelulare sau legăturile pseudopeptidice dintre Lys și grupări carboxilice ale matricei extracelulare ancorează puternic LDL-oxidat în spațiul subendotelial. LDL se oxidează preferențial, deoarece conține AG polinesaturați și, astfel devine citotoxic față de celulele endoteliale, nemaifiind recunoscut de receptorii pentru apoB100, ci din potrivă de receptorii scavenger ai macrofagelor. Oxidarea HDL pare să aibă și ea o anumită contribuție, diminuând capacitatea acestei fracții de lipoproteine de a elimina colesterolul prin transport invers. Iar oxidarea a apoA va participa la formarea plăcii de aterom. Leziunile miocardice încep să apară când lumenul arterial este obstrucționat cu cel puțin 50-70% [10].

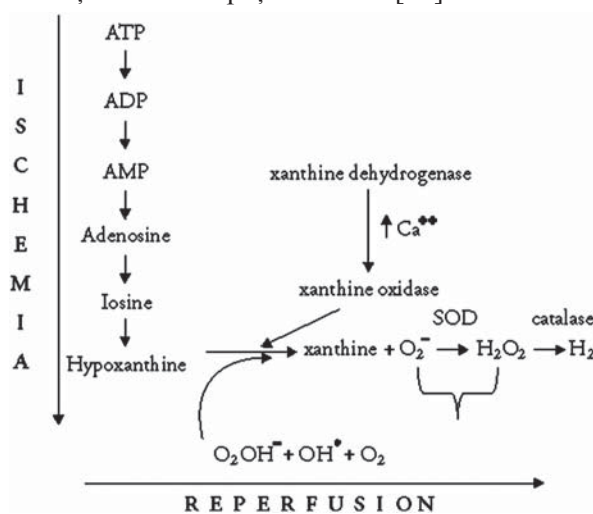


Fig. 1.

c) Un alt mecanism patogenetic care se declanșează în infarctul miocardic, cu medierea radicalilor liberi, constituie leziunile nemijlocite ale cardiomiocitelor cauzate de ischemie-reperfuzie (Fig.1). Relua-

rea circulației coronariene în timp util (max. 6h), care se poate produce spontan sau farmacologic (streptokinaza, atepლა), reprezintă fenomenul de revenire a oxigenului în teritoriul supus anterior ischemiei. Acest fenomen are două consecințe contradictorii, pe de o parte, reperfuzia miocardică, mai ales realizată precoce, poate preveni și limita necroza miocardică, influențând astfel favorabil pronosticul funcțional și vital. Pe de altă parte, acest fenomen poate conduce la perpetuarea leziunilor miocardice induse de către ischemia care a precedat reperfuzia. Astfel, celulele aflate în condiții de ischemie dar încă viabile (leziune de ischemie) suferă leziuni ireversibile – necroză, odată cu reintroducerea oxigenului molecular (leziune de reperfuzie). Acest paradox contribuie la eșecul terapiei de reperfuzie miocardică. Fundamentul fiziopatologic al leziunii de reperfuzie miocardică este explicat prin excesul de radicali liberi de oxigen [11], [12].

Mecanismul principal prin care sunt generate în număr mare specii reactive de oxigen, constă în următoarele: hipoxia tisulară determină eliberarea în cantități sporite a substanțelor vasodilatatoare, în principal a adenozei, care este transformată într-un produs comun al metabolizării purinelor - hipoxantina. În condițiile normale hipoxantina este oxidată de xantin dehidrogenază (XDH) până la xantină, totuși, în timpul ischemiei, XDH este convertită în xantin oxidază (XO). XO catalizează aceeași reacție dar folosind oxigen, produsul este convertit ulterior la acid uric, în ambele etape se produc secundar specii reactive de oxigen (H_2O_2 - peroxid de hidrogen). Condițiile create în ischemie (prezența XO dar lipsa oxigenului) nu permit transformarea hipoxantinei, ceea ce rezultă în acumularea ei tisulară. Când oxigenul este reintrodus în timpul reperfuziei, hipoxantina se transformă sub acțiunea XO în specii reactive de oxigen și în prezența oxidului nitric în specii reactive de azot.

Un alt mecanism implicat în leziunile miocardice de reperfuzie este dependent de calciu, în celulele nonischemiate, concentrația citosolică a ionului este menținută la cote scăzute (1:10000) datorită pompei de calciu energo-dependente. Ischemie determină depleția rapidă a ATP-ului, ceea ce provoacă eliberarea calciului din mitocondrii și reticulul endoplasmatic. Concentrația intracelulară de calciu depășește de 200 de ori valorile normale. Această situație se numește supraîncărcare cu calciu și, are drept consecință activarea fosfolipazei A2, din fosfolipidele membranare sunt detașate molecule de acid arahidonic, care supuse acțiunii ciclooxigenazei vor genera o varietate de intermediari cu potențial radicalic, cum ar fi tromboxanii și prostaglandinele [13].

În susținerea celor afirmate Ide și colaboratorii au

realizat un model experimental de infarct miocardic și remodelare ventriculară creat prin ligaturarea timp de 4 săptămâni a arterei coronare anterioare descendente. Cercetătorii au identificat în acest model experimental prezența radicalilor hidroxil care provin de la anionul superoxid, cât și formarea de peroxizi lipidici în mitocondrie, în număr crescut în ventriculul stâng post ischemie [11].

Obiectivele studiului:

1. Corelarea indicelui glicemiei cu riscul de infarct miocardic.
2. Stabilirea din anamneză a factorilor de risc care au potențialul de a induce stresul oxidativ.
3. Elucidarea mecanismelor patogenetice prin care factorii etiologici descriși provoacă infarctul miocardic.

Material și metode. Lucrarea reprezintă un studiu retrospectiv, efectuat în perioada martie-aprilie pe un eșantion de 25 de pacienți, internați în Institutul de Cardiologie din Chișinău și Spitalul Militar Central, care au suferit infarct miocardic. Pacienților incluși în studiu li s-a cules anamneza vieții, iar prin metode instrumentale li s-a determinat glicemia. Prelucrarea statistică a datelor obținute s-a efectuat la calculator în conformitate cu metodica tradițională pentru cercetări medico-biologice.

Rezultate și discuții

Vârsta și sexul pacienților. Vârsta medie a pacienților este de 64, 18 ani, majoritatea absolută 80%, fiind cu vârste cuprinse între 40-70 de ani. Acest parametru este invers proporțional cu capacitatea de apărare a sistemelor antioxidante celulare față de speciile reactive de oxigen (se explică prin diminuarea capacității de asimilare a compușilor antioxidanți din alimente și consecutiv scăderea concentrației lor plasmatice și celulare; o altă posibilă explicație constă în scăderea ratei sintezei enzimelor implicate în detoxifiere, concomitent cu diminuarea funcției protectoare a ficatului). Genul pacienților este important, datorită predispoziției sporite a bărbaților de a face infarct miocardic, de cauză aterosclerotică. Studiul a arătat că 68% din pacienți sunt bărbați și dar 32% femei.

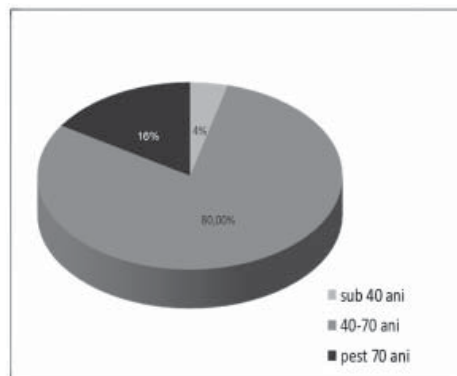


Figura 2.

Locul de trai și muncă condiționează cantitatea de radicali liberi exogeni (nivelul radiației, gaze de eșapament, chimicale menajere), ce pot pătrunde în organism, astfel 60% din pacienții incluși în studiu locuiesc în mediul urban iar 40% în mediul rural.

Tutunul poate furniza radicali liberi, nemijlocit prin fumul de țigară (conține cca. 1019 specii reactive de oxigen), dar și ca urmare a proceselor de metabolizare a toxinelor inhalate. Rezultatele studiului relevă faptul că 28% din pacienți sunt fumători.

În cadrul proceselor de *oxidare a acizilor grași*, metabolizare a *aminoacizilor*, dar în mod special a *purinelor*, monomeri ai nucleoproteinelor (conținute în cantități sporite în carne și derivate de carne), sunt generați radicali liberi. Conform datelor studiului 62% din pacienții incluși în lotul studiului consumă carne de câteva ori pe săptămână, iar 28% chiar zilnic, doar 10% consumă produse de origine animalieră aproximativ o dată pe săptămână.

Alcoolul în procesul metabolizării generează radicali liberi, care au efect distrugător asupra hepatocitelor (ele metabolizează 70% din alcoolul ingerat), dar și asupra celorlalte celule (care metabolizează 20%). Hepatocitele posedă trei sisteme capabile de a metaboliza etanolul: alcool dehidrogenaza (ADH) localizată în citosol, sistemul microsomal de oxidare a etanolului (SMOE) situat în reticulul endoplasmatic și catalaza, localizată în peroxisomi. Ultimele două mecanisme presupun participarea izoformelor citocromului P450 (CYP450 2E1), care transportând electroni va genera numeroși radicali liberi [12]. Toxicitatea etanolului poate să rezulte de asemenea din efectul său inhibitor față de SOD și glutation peroxidaza. Intoxicațiile acute și cronice notează o scădere a activității SOD și a concentrației cerebrale a glutati- onului redus. Din studiul efectuat rezultă că 40% din pacienți consumă alcool în cantități variabile, iar 60% nu consumă aproape deloc [15].

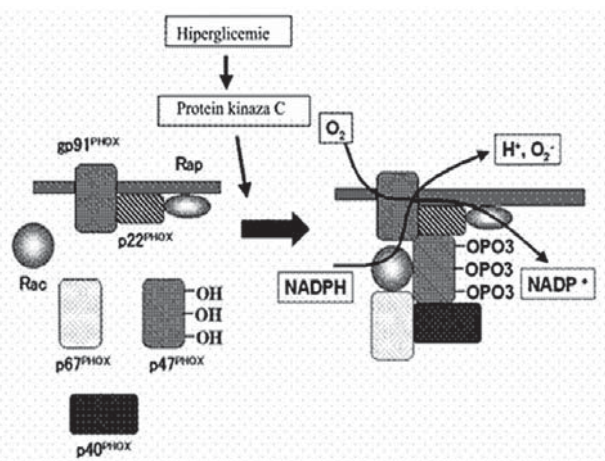
Tabelul 2

Antioxidant	Conc. plasmatică normală
GPx	30–55 UI/g Hb
SOD	785 – 1570 UI/g Hb
Vitamina A	1200 – 3700 UI/L
Vitamina C	6,21– 15,18 μg/mL
Vitamina E	8 – 15 μg/mL
Coenzima Q10	0,40 – 1,2 μg/mL
Zinc	0,70 – 1,20 mg/L

Consumul de crudități previne depleția substanțelor cu profil antioxidant (Tab. 2), pe de altă parte fibrele nedigerabile previn absorbția intestinală a substanțelor cu potențial radicalic. Dintre pacienții luați în studiu, doar 24% consumă zilnic fructe și legume

proaspete, 76% consumă crudități de câteva ori pe săptămână [16],[17].

Glicemia devine un parametru important în stresul oxidativ când este constant peste nivelul optim. Există multiple surse de stres oxidativ în hiperglicemie, incluzând căile nonenzimatic (glucoza se poate auto-oxida generând radicali hidroxil; în hiperglicemie metabolismul glucozei este crescut prin calea poliol, care generează producție crescută de superoxid), semnificative sunt și căile enzimatic (cu participarea nitroxid sintazei, NADPH oxidaza și xantin oxidaza) și lanțul respirator mitocondrial este o altă sursă cu transferul parțial al electronilor pe acceptorul final-oxigenul, obținându-se radicali superoxid, peroxid de hidrogen). Efectele celor trei mecanisme majore implicate în modificările patologice ale celulelor endoteliale, musculare netede dar și cardiomiocite. Ancheta efectuată pe eșantionul de 25 pacienți care au avut infarct miocardic în anamneză relevă faptul că 20% din pacienți au un nivel al glicemiei peste normă, la 80% acest parametru fiind în normă (3,9–5,5 mmol/l) [15].



Figură 3. Enzima NADPH oxidaza cuprinde cinci componente: p40phox (phox de la OXidaze PHagocite), p47phox, p67 phox, p22phox și gp91phox: în celulele neactivate, trei din componentele enzimei și anume, p40phox, p47 phox și p67phox, sunt în citoplasmă, formând un complex. Celelalte două componente, p22phox și gp91phox, sunt localizate în membrană. Când enzima este stimulată de hiperglicemie, prin calea PKC, de specii reactive (în hiperglicemie se produce decuplarea lanțului respirator componentele citosolice devin fosforilate și întregul complex citosolic migrează către membrană (după Nakagami et al., 2005).

Concluzii

a) Radicalii liberi sunt implicați în patogeneza infarctului miocardic prin dublu mecanism: (1) leziunile provocate la nivelul endotelului, cumulate cu peroxidarea lipoproteinelor plasmatiche, favorizează instalarea aterosclerozei coronariene, și (2) leziu-

nile nemijlocite asupra cardiomiocitelor contractile produse în timpul reprizelor de ischemie-reperfuzie. Înțelegerea acestor mecanisme a permis conceperea unor remedii medicamentoase care interferează cu sisteme redox celulare (probucol, statine, inhibitorii enzimelor de conversie).

b) Diminuând aportul de radicali liberi exogeni și limitând producția lor endogenă, reducem riscul de infarct miocardic, dezideratul se poate împlini prin evitarea consumului alimentelor cu potențial radicalic și alegerea unui mod și loc de viață sănătos. În acest sens un studiu efectuat pe un eșantion de 25 pacienți cu infarct miocardic, confirmă ca 28% dintre aceștia fumează iar 40% consumă alcool, 28% consumă zilnic carne, în timp ce doar 24% consumă crudități cu aceeași frecvență. Dacă este să ne referim la locul de trai, care poate influența cantitatea de radicali liberi exogeni, ce pot pătrunde în organism, 60% din aceștia locuiesc în mediul urban și 40% în mediul rural.

Bibliografie

1. Organizația Mondială a Sănătății, Fact Sheet 317: Cardiovascular Diseases Februarie 2007. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>. Accesat Martie 2015.
2. Organizația Mondială a Sănătății, Bolile Cardiovasculare http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ Accesat Martie 2015.
3. <http://www.thl.fi/monica/>. Accesat în aprilie 2015.
4. Radu O. *Radicalii liberi în fiziopatologia umană*, Editura Tehnică, 1994. ISBN 973-31-0636-4. p.18-52.
5. Lutan V., *Fiziopatologie medicală. Vol. 1, Nozologia generală*, Editura Medicina, 2002. 507p. ISBN 9975-945-97.
6. Halliwell B., *Biochemical mechanisms accounting for the toxic action of oxygen on living organism. The key role of superoxide dismutase*, Cell Bio Int Rep, 1978;2:113-28.
7. Ferreira A., Matsubara L.S., *Radicals livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo*, Rev Assoc Med Bras, 1997;43:61-8.
8. Finkel T., *Oxygen radicals and signaling*, Curr Opin Cell Biol, 10: 248-253, 1998.
9. Zinchuk V.V., *Kislород i svobodnyye radikaly*. ISBN 978-985-496-987-9.
10. Harold C., Dawidzik J.B., *Free radical-induced double lesions in DNA*, Free radical Biology and Medicine, 2001, 31:856-868.
11. Bobescu E., *Evaluarea stresului oxidativ și sistemelor antioxidante în bolile cardiovasculare*. Revista Română de Medicină de Laborator Vol. 8, Septembrie 2007.
12. BAUDIN B., *Rôles du stress oxydant dans la physiopathologie de l'athérosclérose et de l'ischémie myocardique*, MT cardio 2006, 2 (1) : 43-52.
13. McCord J., *Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue*, N Engl J Med 1985;12:159-63.
14. Nishikawa H., Manek S., Barnett S.S., Charlett A., Green C.J., *Pathology of warm ischaemia and reperfusion injury in adipomusculocutaneous flaps*, Int J Exp Pathol, 1993;74:35-44.
15. Prystrom A.M., Benhamed M., *Oksidativnyy stress i serdechno sosudistyye zabolevaniye*, Licebnoe delo N. 1 (23) – 2012.
16. Vişnevschi A., *Alcoolul, metabolismul și imunitatea*, Arta Medica 4 (37), 2009.
17. Zaccaria A., Weinzwieg N., Yoshitake M., Matsuda T., Cohen M., *Vitamin C reduces ischemia-reperfusion injury in a rat epigastric island skin flap model*, Ann Plast Surg, 1994;33:620-3.
18. Chen H., Pellett L., Abdersen H., *Protection by vitamin E, selenium, and -carotene against oxidative damage in rat liver slices and homogenate*, Free Radic Biol Med, 1993;14:473-82.
19. Onaca A. G., *Stresul oxidativ și complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat*, Teză de doctorat accesată pe <http://arhiva-www.uoradea.ro>.