

УДК 504.75.05

Голощاپов А.П.¹, Соцкова В.А.²¹Уфимский государственный нефтяной технический университет²Городская поликлиника № 1, г. Стерлитамак

ПАРАМЕТРЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ КАК БИОМАРКЕРЫ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

Аннотация. Исследованы показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты детей в условиях длительного воздействия антропогенных факторов. Установлена активация системы антирадикальной защиты и нарушение антирадикального баланса, свидетельствующие о напряжении метаболических адаптационных процессов, что может оказывать неблагоприятное воздействие на состояние биологических мембран, на течение энергетических и анаболических процессов, на рост, развитие и функционирование различных органов и систем организма и в конечном итоге – на заболеваемость детского населения.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита, экотоксиканты, адаптация.

A. Goloschapov¹, V. Sotsckova²¹Ufa State Petroleum Technological University (Ufa, Russia)²City Polyclinic No. 1 (Sterlitamak, Russia)

PARAMETERS OF ANTIOXIDANT PROTECTION AND FREE-RADICAL OXIDATIONS AS BIOMARKERS OF ADAPTABLE REACTIONS OF CHILDREN IN THE CONDITIONS OF AN INDUSTRIAL CITY

Abstract. We study the indexes of free-radical oxidation and antioxidant protection of children under conditions of prolonged action of anthropotechnogenic factors. Activation of the system of antiradical protection and damage of antiradical balance are considered, indicating the metabolic adaptive processes, which can have an unfavorable effect on the status of biological membranes, on the flow of energy and anabolic processes, on the growth, development and functioning of various organs and systems of an organism and, finally, on the sickness rate of children.

Keywords: free-radical oxidation, antioxidant protection, ecotoxicants, adaptation.

В конце 1990-х гг. в Российской Федерации возникла напряженная, а в некоторых регионах даже острая экологическая ситуация: в неблаго-

приятных санитарно-гигиенических условиях проживали 109 млн человек, или 73 % всего населения [2, с. 6-7]. Серьезные экологические проблемы характерны также для Республики Башкортостан. Угрожающая

здоровью горожан экологическая обстановка, обусловленная высокой концентрацией химических и нефтехимических производств с изношенными производственными фондами и недостаточной очисткой промышленных выбросов сложилась на территории крупного промышленного центра – г. Стерлитамака [9, с. 282 -283].

Объемы выбросов загрязняющих веществ в атмосферу за 1995-2004 гг. составили в среднем 109,7 тыс. т/год, плотность выбросов на 1 жителя – 0,414 т, на 1 га площади – 10,87 т. Особенностью загрязнения селитебных районов, расположенных в непосредственной близости от промышленного комплекса, является постоянство присутствия и высокий уровень органических загрязнителей. Концентрации углеводородов в атмосферном воздухе селитебной зоны достигают по бензолу, ксилолу, α -метилстиролу и др. от 1,1 до 3,3 ПДК, нафталину – до 6,7 ПДК, 1,2,4-триметилбензолу, этилбензолу – от 12 до 17 ПДК, стиrolу – до 1 ПДК, олефинам (в том числе, по изопрену, гексену, гептену) – от 2 до 2,9 ПДК. Согласно критериям оценки загрязнения воздуха, воздушный бассейн города в тот же период соответствовал III – IV уровню градации и оценивался как неблагоприятный для здоровья [5, с. 47-48; 15, с. 53-54].

Особое значение при оценке воздействия химических веществ придается изучению предболезненных (донозологических) состояний и разработке чувствительных индикаторов их воздействия на организм, отражающих взаимодействие организма с окружающей средой на стадии первичных реакций адаптации и компенсации скрытого патологического про-

цесса. В данном случае целесообразно рассматривать указанные индикаторы как маркеры биологического эффекта (биомаркеры). Биомаркеры должны отражать ранние биохимические изменения, предшествующие структурным или функциональным нарушениям и, следовательно, иметь значение в определении риска будущей патологии [18, с. 248-254].

Также следует учесть и то, что важнейшей метаболической частью неспецифического компонента синдрома адаптации на действие стрессирующих химических агентов является активация процессов свободнорадикального окисления [1, с. 3-7], способствующих мобилизации защитных резервов организма, включению механизмов стереотипной стресс-реакции, обеспечивающих в своей совокупности повышение устойчивости к неблагоприятным факторам окружающей среды.

Перспективным подходом к анализу процессов свободнорадикального окисления (СРО) в скрининговых экологических исследованиях является изучение явления, возникающего при взаимодействии радикалов в биологических жидкостях и тканях – сверхслабого свечения или хемилюминесценции (ХЛ) [4, с.1042; 13, с. 32]. Интенсивность спонтанного свечения определяется уровнем обменных процессов, характером протекания неферментативных и ферментативных реакций, приводящих к образованию свободных радикалов в биоструктурах. Существует связь ХЛ биологических жидкостей, внутриклеточных структур и клеток с окислением молекул гликолипидов, фосфолипидов и других липидных соединений, по-

сколькo оно прекращается при добавлении в систему антиоксидантов или после удаления липидов [3, с. 554; 4, с. 1043; 14, с. 10-11].

В ходе специальных исследований были установлены сильные корреляционные зависимости между выработкой ХЛ процессов, накоплением липоперекисных продуктов (гидроперекисей, диеновых конъюгатов, шиффовых оснований и малонового диальдегида) и потреблением кислорода [3, с. 559]. Учитывая вышесказанное, нами в 2002-2003 гг. для оценки метаболического и функционального состояния детского организма, выявления метаболических адаптивных реакций на комплексное воздействие антропогенных факторов в условиях города с развитой химической промышленностью проведено исследование параметров антиоксидантной защиты и свободнорадикального окисления в плазме крови.

Методика

Исследование параметров антиоксидантной защиты и свободнорадикального окисления было проведено в организованных детских контингентах (всего 110 школьников). В группы для исследования были включены дети младшего школьного возраста, обучающиеся в 1-3 классах школы-интерната среднего образования № 1, расположенной в селитебной зоне г. Стерлитамака (опытная группа) и также дети, обучающиеся в среднеобразовательной школе № 9, расположенной в пригородном поселке Шахтау в 10 км к западу от городской черты (контрольная группа), где нет промышленных предприятий.

Родители детей дали информированное согласие на участие в исследованиях. Были сформированы две выборки из детей в возрасте от 7 до 11 лет. При формировании детских контингентов руководствовались специальными методическими рекомендациями [10, с. 27]: для исследования отбирали детей, относящихся к 1-2 группам здоровья (т.е. без хронических заболеваний), учитывали отсутствие суточных миграций по городу, вредных привычек, организованный распорядок дня и питания, идентичность условий проживания.

Материалом для исследования служила венозная кровь. О состоянии процессов СРО и антиоксидантной защиты судили: по регистрации параметров иницированной ионами двухвалентного железа ХЛ плазмы крови (хемилуминометр ХЛ-003) [16, с. 45]; по содержанию в плазме продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) по J.A. Buege, S.D. Aust [18, p. 306]; по активности каталазы (КФ 1.11.1.0), определяемой по М.А. Королюк и соавт. [11, с. 17].

Относительно *регистрации параметров иницированной ионами двухвалентного железа ХЛ плазмы крови (хемилуминометр ХЛ-003)*. Пробоподготовка требует предварительного разведения испытуемого образца: к 18,5 мл фосфатного буфера рН 7,45 приливают 0,5 мл плазмы крови и вносят в термостатируемую (37°C) светозащищенную кювету прибора и проводят регистрацию интенсивности спонтанного свечения. Спонтанное свечение (Усп.) характеризует фоновую (без внешнего вмешательства) скорость свободнорадикального окисления. В момент добавления окисли-

тельного инициатора возникает быстрая вспышка (h), амплитуда которой прямо пропорциональна накоплению перекисных продуктов. Антиокислительные резервы пробы характеризуются латентным периодом (R). Светосумма (SFe) отражает активность окислительных процессов, в то время как R зависит от активности системы антиокисления и представляет собой временной промежуток между моментами завершения быстрой вспышки и перехода к медленному свечению [6, с. 158; 7, с. 21; 8, с. 82; 16, с. 45].

Индукцию хемилюминесценции вызывают добавлением в реакционную систему 1 мл. 50 мМ раствора $FeSO_4 \cdot 7H_2O$. Завершали измерение при выходе свечения на стационарный уровень (прекращается накопление перекисных соединений и окисление основной части двухвалентного железа). Стабильность работы прибора обеспечивали, измеряя интенсивность свечения вторичного эталона СФХМ-1 (ГОСТ-9411-81), который стабилен и соответствует испусканию $5,1 \times 10^5$ квантов в секунду. Цена деления шкалы прибора в 1,0 мм соответствует интенсивности излучения в $5,1 \times 10^5$ квантов в сек. Эта величина принимается нами за условную единицу. В условных единицах выражали h , Усп. и U_{max} . SFe определяли графически как площадь в cm^2 (1 cm^2 соответствует $3,06 \times 10^5$ квантов в мин), очерченную кривой линией относительно нулевой шкалы и выражали в условных единицах в минуту. Продолжительность латентного периода (R) измеряли в сек.

Относительно *активности каталазы (КФ 1.11.1.0)*. Метод основан на способности преобразуемого субстрата ферментной реакции (перекиси во-

дорода) образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. В пробирку вносят 2 мл подогретого до $37^\circ C$ 0,03 %-го раствора H_2O_2 . Затем добавляют предварительно разведенную плазму крови: 0,1 мл плазмы в 1 мл 0,05 М трис-НСI-буфера, рН 7,8. Смесь инкубируют 10 мин при $37^\circ C$. В холостую пробу вместо плазмы вносят 0,1 мл дистиллированной воды. Реакция останавливается внесением в реакционную смесь 1 мл 4 % $(NH_4)_2MoO_4$. Оптическую плотность определяли при длине волны 410 нм против контрольной пробы, в которой вместо H_2O_2 внесено 2 мл воды. Активность каталазы выражали в мкат/л, которой соответствует то количество фермента, которое участвует в превращении 1 ммоль H_2O_2 за 1 секунду в 1 л плазмы крови при заданных условиях.

Результаты и обсуждение

Изучение интенсивности ХЛ плазмы крови показало, что у детей, проживающих в зоне техногенного загрязнения, интенсивность СРО существенно повышена, при параллельном снижении антиоксидантной защиты (табл.1). Так, у детей опытной группы статистически значимо ($P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой возрастает Усп. (на 185,5 %), которая отражает скорость процессов СРО в плазме крови. Одновременно наблюдается значительный (на 133,8 %) прирост h , возникающей после добавления в инкубационную среду ионов Fe^{2+} как инициатора окисления. Эта реакция характеризует суммарное содержание перекисных соединений в биоматериале.

Таблица 1

Показатели Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции плазмы крови у детей из районов с различной антропогенной нагрузкой

Группы детей	n	Спонтанная светимость, U сп. (условных единиц)	Латентный период, R, (сек.)	Амплитуда быстрой вспышки, h (условных единиц)	Максимальная амплитуда, U макс. (условных единиц)	Светосумма, SFe, условных единиц/мин
Контрольная	18	0,9 ± 0,1	17,2 ± 0,5	5,3 ± 0,4	1,8 ± 0,1	3,8 ± 0,1
Основная	22	1,7 ± 0,1***	16,0 ± 0,3*	7,4 ± 0,4***	2,1 ± 0,1	6,0 ± 0,3***

Примечание:* – $P < 0,05$; *** – $P < 0,001$

После иницирования СРО ионами Fe^{2+} светосумма ХЛ в плазме крови у детей опытной группы повышена более чем в 1,5 раза. В данной группе также на 7,0 % снизился, относительно контрольной (п. Шахтау), показатель быстрой вспышки, характеризующий параметры антиокислительной защиты после инициации окислительных реакций – R. Для характеристики адаптационных процессов в системе «СРО – антиоксиданты», с учетом имеющихся литературных данных, были рассмотрены соотношения следующих интегральных показателей ХЛ: светосуммы свечения (SFe) и латентного периода (R).

При этом некоторые авторы выделяют три основных стадии метаболических адаптационных процессов: 1) компенсации (характеризуется активацией как окислительных, так и антиокислительных процессов и сохранением физиологического уровня соотношения этих процессов; 2) напряжения (определяется разнонаправленностью изменений процес-

сов окисления и антиокисления); 3) перенапряжения (характеризуется срывом или ослаблением окисления и антиокисления вплоть до прекращения) [8, с. 82].

Анализ индивидуальных соотношений показателей ХЛ (SFe и R) дал возможность вычлнить ряд стадий метаболической адаптации в соответствии с вышеприведенными рекомендациями. В контрольной группе у 11,1 % школьников от общего числа обследованных процессы адаптации характеризовались как состояние напряжения (характеризуется разнонаправленностью изменений СРО и антиокисления); у остальных детей из контрольной группы данные процессы оценивались как стадия компенсации без превышения относительно нормативных значений как величин SFe, так и R. В то же время среди школьников из опытной группы 31,8 % детей находились в состоянии напряжения адаптивных реакций, что в 2,9 раза превышает долю аналогичных показателей в контрольной группе. У

остальных (68,2 %) детей из опытной группы показатели ХЛ характеризовались стадиями компенсации: у 40,9 %: SFe и R варьировали в границах

физиологической нормы, а у 27,3 % наблюдалось повышение уровней как SFe, так и R (рис. 1).

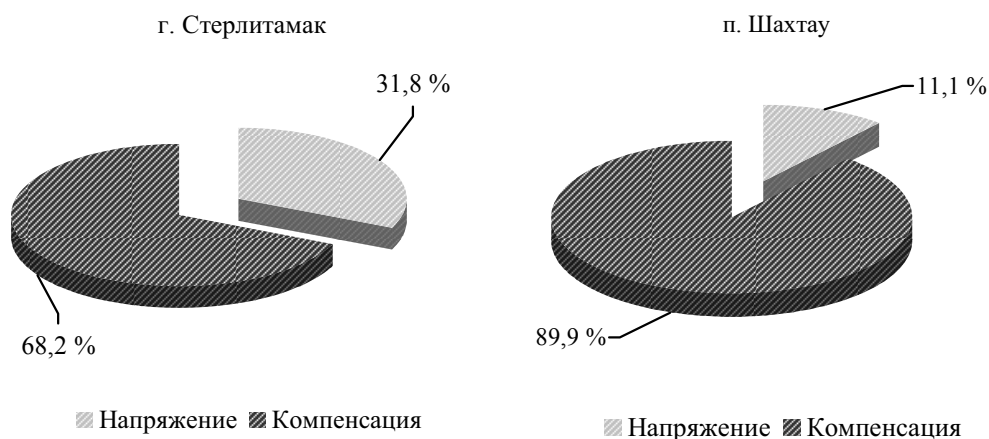


Рис. 1. Характер адапционных процессов у детей опытной и контрольной групп по состоянию интегральных показателей хемилюминесценции

На основе оценки интенсивности процессов СРО по параметрам ХЛ В.Н. Ракитским и Т.В. Юдиной [13, с. 29] была предложена методика оценки протекания адаптивных реакций у детей при воздействии антропогенных факторов окружающей среды. Обобщив результаты многолетних исследований, авторы предложили следующие показатели: 1) индекс радикалообразования (А): $A = U_{\text{макс}}/U_{\text{сп}}$; 2) уровень радикальной защиты (В), представляющий собой соотношение временных показателей: $B = T_1/T_2$, где T_1 – это время достижения максимальной амплитуды ($U_{\text{макс}}$) и T_2 – временной интервал за который происходит снижение максимальной амплитуды в два раза, соответственно; 3) коэффициент (К), используемый в качестве критерия

антиокислительного баланса: $K = B/A$.

О преобладании процессов радикалообразования и нарушении антиокислительного баланса (приводящих к возникновению функциональных нарушений) свидетельствуют значения коэффициента К меньше 1,0.

Параметры ХЛ плазмы крови обследованных групп детей были обработаны данным методом. Анализ данных (табл. 2.) свидетельствует о том, что индексы (А) радикалообразования в опытной и контрольной группах детей практически не отличаются. Но при этом уровень антирадикальной защиты (В) у детей контрольного района в 1,9 раза выше ($P < 0,001$) аналогичного показателя у детей контрольной группы – $5,3 \pm 0,4$ сек. против $2,8 \pm 0,2$ сек., соответственно.

Таблица 2

**Показатели антирадикального баланса у детей, подвергающихся
постоянному воздействию антропогенных факторов индустриального
города**

Группы детей	n	Индекс А	Время Т1, сек	Время Т2, сек.	Уровень В	Индекс К
Основная	22	4,58 ± 0,22	9,90 ± 0,14	3,50 ± 0,18***	2,82 ± 0,16***	0,61 ± 0,04*
Контрольная	18	5,05 ± 0,26	10,60 ± 0,14	2,00 ± 0,16	5,30 ± 0,39	1,05 ± 0,07

Примечание: * – $P < 0,05$; *** – $P < 0,001$

Аналогично происходит изменение антирадикального баланса. Показатель антиокислительного баланса (коэффициент К) у школьников контрольной группы составил $1,05 \pm 0,07$, в то время как в опытной группе всего $0,61 \pm 0,04$ ($P < 0,001$). Таким образом, анализ количественных показателей антирадикального баланса показал его снижение у детей опытной группы (г. Стерлитамак) по сравнению со школьниками из контрольной группы. Более трети (36,4 %) обследованных детей г. Стерлитамака характеризовались низкими значениями показателя антирадикального баланса ($K \leq 0,5$), что свидетельствует об интенсификации процессов СРО на

фоне крайней разобщенности антиокислительной системы в организме. Результаты проведенного исследования, хорошо согласуются с результатами работы по оценке окислительно-антиокислительных процессов биосред организма при гигиенической диагностике химических факторов, выполненной Н.Н. Егоровой [7, с. 42].

В ходе биохимических исследований также проводилось определение содержания СРО: оценка интенсивности ПОЛ осуществлялась по содержанию в плазме крови МДА; антиокислительной защиты – по активности каталазы как одного из наиболее мощных энзимов антиоксидантной системы (табл. 3).

Таблица 3

**Содержание малонового диальдегида и активность каталазы в плазме
крови у детей основной и контрольной группы**

Группы детей	n	Малоновый диальдегид, нг/мл	Каталаза, мкат/л
Основная	80	2,6 ± 0,1***	20,8 ± 0,4***
Контрольная	30	1,5 ± 0,1	17,3 ± 0,5

Примечание: *** – $P < 0,001$

Сравниваемые группы детей достоверно ($P < 0,001$) отличаются по обоим изученным показателям. Так, у детей из промышленной зоны в крови образуется больше промежуточных продуктов ПОЛ при одновременном возрастании активности ка-

талазы. Но по степени параллелизма повышения уровня ПОЛ и активации фермента антиокислительной защиты имеются отличия: уровень МДА повышен относительно контроля на 177 %, тогда как активность каталазы – на 120 %.

Индивидуальный анализ изучаемых показателей при сопоставлении с референтными границами не выявил детей в контрольной группе с увеличенным содержанием МДА (более 2,2 нг/мл) и одновременным повышением активности каталазы (более 22,0 мкат/л). Доля детей с более высоким уровнем МДА и нормальной активностью каталазы составила 6,7 %; школьников с пониженным содержанием МДА (менее 0,8 нг/мл) и пониженной активностью каталазы (менее 12,2 мкат/л) в контрольной группе не было. Таким образом, лишь у 6,7 % детей контрольной группы стадию метаболических адаптационных процессов по изучаемым показателям можно оценивать как состояние напряжения. Соответственно, подавляющее большинство детей контрольной группы находилось в состоянии компенсации (рис. 2).

Также установлено, что в опытной группе у 57,5 % обследованных школьников границы референтных значений (свыше 2,2 нг/мл) в плазме крови для МДА превышены. У 20 % детей этой когорты наблюдалось параллельное повышение ферментной активности каталазы (свыше 20 мкат/л). У остальной части детей (37,5 %) из данной выборки активность данного фермента была в пределах референтных границ и ниже (Рис. 2). Полученные данные согласуются с результатами эколого-эпидемиологического исследования: было показано, что у подростков, проживающих в г. Стерлитамаке, определяется более высокий риск (свыше 0,95) развития заболеваний нервной системы, желудочно-кишечного тракта, поражений почек, чем у сверстников города сравнения (г. Белебей).

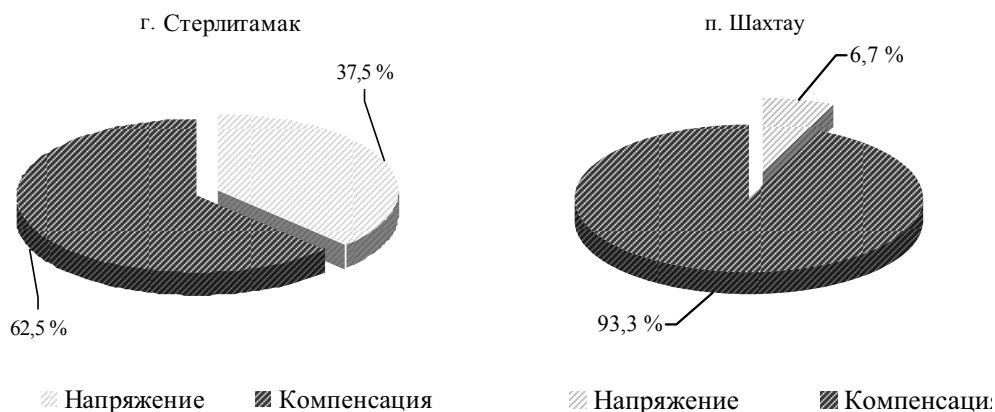


Рис. 2. Характер адаптационных процессов у детей опытной и контрольной групп по состоянию ПОЛ и антиокислительной системы

Комбинированное ингаляционное действие α -метилстирола, хлорированных углеводов может обуславливать высокий риск заболеваний печени с долей вклада 56,6%. Авторами

исследования сделан вывод о том, что высокий риск заболеваний у подростков (болезни нервной системы, желудочно-кишечного тракта, в том числе печени и желчных путей, расстройства

иммунного статуса) обусловлен комбинированным и сочетанным воздействием специфических загрязнителей атмосферного воздуха с долей вклада указанных факторов от 22,2 до 80,3%. [15, с. 53-54].

Выводы

Исследования интенсивности процессов СРО и состояния антиоксидательной защиты у детей промышленного региона различными методами свидетельствуют об интенсификации данных процессов в результате длительного воздействия антропогенных факторов (прежде всего химических загрязнителей атмосферы), что приводит к активации данной защитной метаболической системы. Показано, что в группе контроля 6,7 % детей характеризовались напряжением метаболических адаптационных процессов, в то время как в опытной – 37,5 %. У остальной части детей из группы контроля адаптационные механизмы были в состоянии компенсации, однако среди 20 % школьников опытной группы эта компенсация достигалась за счет активации антиоксидантной системы.

Нарушение антирадикального баланса в растущем организме может оказывать неблагоприятное воздействие на состояние биологических мембран, на течение энергетических и анаболических процессов, на рост, развитие и функционирование различных органов и систем организма и, в конечном итоге, на заболеваемость детского населения [14, с. 16; 16, с. 14; 17, с. 252]. Примененные биомаркеры метаболических адаптационных реакций могут быть использованы как ин-

формативный элемент экологического мониторинга, а также в целях донологической диагностики состояния здоровья детей при экотоксических антропогенных воздействиях.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Барабой В.А. Перекисное окисление и стресс / В.А. Барабой, Н.И. Брехман, В.Г. Голотин и др. – СПб.: Наука, 1992. – 144 с.
2. Беляев Е.Н. Социально-гигиенический мониторинг: проблемы в связи с развитием медицины окружающей среды / Е.Н. Беляев, М.В. Фокин, В.М. Беляев и др. // Гигиена и санитария. – 2006. – № 1. – С. 6-7.
3. Бурлакова Е.Б., Кондратов А.А., Мальцева Е.Л. Сверхслабые воздействия химических соединений и физических факторов на биологические системы // Биофизика. – 2004. – Т. 49, Вып. 3. – С. 551-564.
4. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиоксидательной и антирадикальной активностей веществ и биологических объектов с помощью железо инициированной хемилюминесценции // Биофизика. – 1992. – Т. 37, № 6. – С. 1041-1047.
5. Государственный доклад «О состоянии природных ресурсов и окружающей среды Республики Башкортостан в 2009 г.». – Уфа: 2010. – 189 с.
6. Егорова Н.Н., Фархутдинов Р.Р., Шарфутдинова Н.Х. О прогнозировании состояний на грани нормы и патологии // Уральский регион Башкортостана: человек, природа, общество: матер. конф. – Уфа – Сибай: 1995. – С. 158.
7. Егорова Н.Н. Состояние свободно-радикального окисления как критерий гигиенической оценки опасности атмосферных загрязнений: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 49 с.
8. Егорова Н.Н. Критериальные оценки окислительно-антиоксидательных

- процессов биосред организма в гигиенической диагностике химических факторов // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 81-83.
9. Зейферт Д.В. Экологическая специфика механизма воздействия антропогенной деятельности на окружающую среду // Технология, автоматизация, оборудование и экология промышленных предприятий: материалы конференции. – Уфа: УГНТУ, 2008. – С. 280-284.
 10. Корнеев Ю.Е., Даутов Ф.Ф. Методические вопросы количественной оценки влияния загрязненной атмосферы на состояния здоровья детского населения // Гигиена и санитария. – 1982. – № 6. – С. 26-28.
 11. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лабораторное дело. – 1998. – № 1. – С. 16-18.
 12. Меркурьева Р.В. К обоснованию нормативных уровней некоторых биохимических показателей на примере детей 7-8 лет / Р.В. Меркурьева, Н.Т. Лебедева, Н.Н. Шпилевский и др. // Гигиена и санитария. – 1985. – № 11. – С. 19-20.
 13. Ракитский В.Н., Юдина Т.В. Методические подходы к оценке показателей окислительного стресса при воздействии антропогенных факторов среды // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 28-30.
 14. Покшубина Е.В. Состояние эндокринной и антиоксидантной систем детей дошкольного возраста, проживающих в условиях техногенного загрязнения: автореф. дисс. ... канд. мед наук. – Уфа, 1999. – 19 с.
 15. Сабирова З.Ф. Предболезненные изменения у детей в регионах нефтехимии / З.Ф. Сабирова, Н.Ф. Фаттахова, Н.Ф. Чанышева и др. // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6 – С. 53-54.
 16. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемиллюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. – Уфа: БГМИ, 1995. – 90 с.
 17. Шакиров Д.Ф., Камилов Ф.Х. Применение неинвазивных методов для изучения состояния здоровья у работников химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности // Биологические аспекты экологии человека. – Архангельск: 2004. – Т. 2. – С. 251-254.
 18. Buege J.A., Aust. S.D. Microsomal lipid peroxidation // Methods Enzymol. – 1984. – Vol. 105. – P. 302-310.
 19. Silbergeld, E.K. Neurochemical approaches to developing biochemical markers of neurotoxicity: review of current status and evaluations of future prospects // Environmental research. – 1993. – Vol. 63, № 2. – P. 247-286.