

Методы гигиенических исследований

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 614.72:669:616-092.12

Ракитский В.Н.¹, Юдина Т.В.¹, Егорова М.В.^{1,2}, Кутакова Н.С.¹

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ВЫБРОСОВ ПРЕДПРИЯТИЙ ЦВЕТНОЙ МЕТАЛЛУРГИИ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

¹ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва

Представлены методические подходы к оценке риска для здоровья человека негативных факторов, связанных с характерным для районов размещения металлургических предприятий загрязнением среды обитания тяжёлыми металлами. Предлагается использование неинвазивного биотестирования, базирующегося на установленных корреляционных связях показателей микроэлементного и оксидантного статуса в организме. В качестве неинвазивной биосреды использован конденсат альвеолярной влаги человека (экспират). Основой оценки риска для здоровья служит информация о балансе двух составляющих окислительного процесса, отвечающих за адаптационные функции организма – свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты. Нарушение равновесия этих процессов способствует развитию окислительного стресса, осложнению течений многих заболеваний. Индикатором воздействия комплекса тяжёлых металлов может служить также изменение количественных параметров ряда элементов, и в первую очередь металлов переменной валентности, которые участвуют в реакциях перекисного окисления липидов, проявляя про- или антиоксидантные свойства. Выявленная взаимосвязь микроэлементного и оксидантного статуса даёт возможность при оценке микроэлементного обмена опосредованно подойти и к оценке протекания процессов перекисного окисления. Для исследования интенсивности радикалообразования и ёмкости антиоксидантной защиты в экспирате предложен ряд методических решений с применением методов хемилюминесценции (ХЛ) и спектрофотометрии, а также биотест, который позволяет выявить отклонения в его окислительном статусе и который базируется на установлении уровня биоломинесценции лиофилизированных бактерий, обусловленного окислительным потенциалом исследуемого экспирата альвеолярной влаги. Предлагаемые комплексы оценки степени развития риска, связанного с загрязнением среды тяжёлыми металлами, могут применяться как для скрининговых наблюдений выбранных контингентов с целью формирования групп риска, так и в индивидуальном порядке для выбора оптимальных путей коррекции выявленных нарушений и оценки эффективности проведения профилактических или корректирующих мероприятий. Приведены примеры использования методических подходов в одном из регионов размещения предприятий цветной металлургии, оценки риска развития патологических состояний и эффективности лечения для конкретного рабочего металлургического комбината, пациента клиники профессиональных заболеваний.

Ключевые слова: антиоксидантный статус; микроэлементы; неинвазивное биотестирование.

Для цитирования: Ракитский В.Н., Юдина Т.В., Егорова М.В., Кутакова Н.С. Неинвазивные методы исследования влияния выбросов предприятий цветной металлургии на здоровье человека. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(12): 1192-1195. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1192-1195>

Для корреспонденции: Егорова Марина Валентиновна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. аналитических методов контроля ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи. E-mail: analyt1@yandex.ru

Rakitskii V.N.¹, Yudina T.V., Egorova M.V.^{1,2}, Kutakova N.S.¹

NONINVASIVE METHODS FOR STUDYING THE INFLUENCE OF NONFERROUS METALLURGY EMISSIONS ON HUMAN HEALTH

¹F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene named after, Mytisch, 141014, Russian Federation;²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation, 125993

There are presented methodological approaches to assess the risk of negative factors associated with characteristic areas of metallurgical enterprises in pollution of the environment with heavy metals to human health. The use of noninvasive biotesting, based on established correlations of indices of trace elements and oxidative status in the body is suggested. As a non-invasive biological material, alveolar moisture condensate from the person (expire) is used. The basis for the health risk assessment is information on the balance of two components of the oxidative process responsible for the adaptive function of the body – free radical oxidation and antioxidant defense system. An imbalance of these processes contributes to the development of oxidative stress, the complication of the course of many diseases. The deviation in quantitative indices of a number of elements, primarily of metals of variable valency, which participate in reactions of lipid peroxidation, showing pro- or antioxidant properties can also serve as the indicator of the effects of complex heavy metals. The identified relationship of trace elements and oxidative status allows providing the approach to the assessment of processes of peroxidation in the assessment of microelement exchange indirectly. To study the intensity of peroxidation and capacity of the antioxidant defense system in expire a number of methodological solutions was proposed - methods of chemiluminescence and spectrophotometry, as well as biotest, allowing detect deviations in the oxidative status and based on the level of bioluminescence of lyophilized bacteria by oxidative potential of investigated expire of alveolar moisture.

The complex of methods for assessment of the degree of the health risk associated with pollution by heavy metals can be used for screening observations in selected contingents with the purpose of formation of risk groups such as individually for the choice the optimal ways of correction of disorders and the assessment of the efficiency of preventive or corrective measures. Examples of methodological approaches in one of the regions of accommodation of the enterprises of nonferrous metallurgy, and in the estimation of risk development of pathological conditions and the efficiency of the treatment for a particular worker of the metallurgical plant, as the patient in the clinic of occupational diseases.

Key words: *antioxidant status; trace elements; noninvasive biotesting; expire.*

For citation: Rakitskii V. N., Yudina T.V., Egorova M. V., Kutakova N.S. Noninvasive methods for studying the influence of nonferrous metallurgy emissions on human health. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(12): 1192-1195. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1192-1195>

For correspondence: Marina V. Egorova, MD, PhD, senior researcher of the department of an analytical control methods of the F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Mytisch, 141014, Russian Federation. E-mail: analyt1@yandex.ru

Information about authors:

Rakitskii V.N., <http://www.orcid.org/0000-0002-9959-6507>; Yudina T.V., <http://orcid.org/0000-0003-0726-6496>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment: The study had no sponsorship.

Received: 21 September 2017

Accepted: 25 December 2017

Предприятия металлургической промышленности часто являются источниками повышенной антропогенной нагрузки на организм как работающих, так и населения, проживающего в районах их размещения. В решении задачи установления степени риска для здоровья указанных контингентов важнейшее место занимает адекватная оценка и мониторинг функционального состояния организма на ранних донозологических стадиях с целью выявления уровня адаптации человека к неблагоприятным факторам среды.

Одним из первоочередных ответов организма на любое негативное воздействие является нарушение баланса двух составляющих окислительного процесса, в значительной степени ответственного за адаптационную функцию организма – свободнорадикального окисления (СРО), проявляющегося в продуцировании активных форм кислорода (АФК) и многокомпонентной системы антиоксидантной защиты (АОЗ), включающей ряд ферментов, низкомолекулярных антиоксидантов, специфических белков и пептидов в роли катализаторов СРО наряду с естественными антиоксидантами. К числу последних относят витамины и их предшественников, а также некоторые химические элементы: селен, цинк и др. Основная функция АОЗ состоит в поддержании безопасного для организма уровня АФК. Нарушение равновесия этих процессов способствует развитию окислительного стресса, осложнению течений многих заболеваний, формированию экпатологии [1].

Вместе с тем, в методическом плане проблема выявления нарушений АОЗ в организме под воздействием неблагоприятных факторов в мониторинговых исследованиях осложняется невысокими концентрациями множественных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), необходимостью разработки простых, воспроизводимых диагностических тестов для получения однозначно интерпретируемых показателей, переходом на исследование доступных неинвазивных биосред.

Примером такой перспективной для исследования биосреды является конденсат альвеолярной влаги (экспират), получаемый при отборе у человека выдыхаемого воздуха, идентичного по биохимическому составу лёгочному сурфактанту – липидно-белково-углеводному комплексу, выстилающему внутреннюю поверхность альвеол и участвующему в процессах регуляции водного баланса между кровью и альвеолярным пространством, и адсорбирования кислорода. Предпосылкой использования экспирата для исследования процессов ПОЛ явилось установление в нём неферментативной супероксидперехватывающей активности (СПА), а также ряда металлов на уровнях, достаточных для детектирования современными инструментальными методами [2].

Важная роль металлов, и в первую очередь металлов переменной валентности, заключается в возможности их участия в реакциях ПОЛ, проявляя про- или антиоксидантные свойства. Установлено, что ионы кобальта, никеля, хрома и некоторых других металлов индуцируют ПОЛ, а цинк, напротив, обладает антиокислительным эффектом, а также способен препятство-

вать всасыванию прооксидантных микроэлементов. Некоторые микроэлементы, например, медь и железо могут играть двойную роль в зависимости от их концентрации в биосреде [3].

Поиски методических подходов к исследованию экспирата привели к разработке целого ряда методик. Возможно раздельное измерение в конденсате интенсивности радикалообразования методом индуцированной люминолзависимой ХЛ и СПА методом спектрофотометрии, основанном на ингибировании нитросинего тетразолиевого в системе генерации супероксидных анион-радикалов [4]. Способ достаточно полно отражает обе стороны процесса ПОЛ, но неэффективен ввиду сложности и длительности выполнения сразу двух видов (биохимического и биофизического) исследования образца.

Установленная эмпирическая зависимость степени и характера изменений СПА от суммарного уровня интенсивности радикалообразования позволила разработать способ экспресс-диагностики с установлением коэффициента общей резистентности, что значительно упрощает исследования [5].

Дополнительные возможности по интерпретации результатов и определению ведущей роли каждого из сторон ПОЛ в нарушении баланса дает методика, основанная на исследовании процесса формирования кривой индуцированной люминолзависимой хемилюминесценции во времени с учётом собственной спонтанной люминесценции образцов, фиксирования времени достижения максимальной величины индуцированной ХЛ и скорости её снижения [6]. Применение способа в скрининговых исследованиях осложняется необходимостью фиксирования и получения графического изображения кривой формирования чрезвычайно быстро протекающего процесса ХЛ, что требует либо наличия специального оборудования, либо дополнительных временных и трудовых затрат на построение кривых по данным наблюдений и установления большого числа необходимых параметров с использованием компьютерных программ.

Для практической реализации разработаны методические рекомендации, которые обобщают результаты многолетних разработок, достаточно полно апробированных в различных регионах страны и защищённых патентами на изобретения.

В плане дальнейшего развития способов выявления и оценки функциональных нарушений, связанных с факторами среды обитания, патентом РФ № 2455645 защищён способ оценки функционального состояния организма, по сути являющий собой биотест, с помощью которого становится возможным выявить отклонения в его окислительном статусе, и базирующийся на установлении уровня биолюминесценции люофилизированных бактерий, обусловленного окислительным потенциалом исследуемого экспирата альвеолярной влаги. Применение чувствительного бактериального сенсора для определения ёмкости окислительной системы организма позволяет в режиме скринингового наблюдения оценить потенциальный риск развития окислительного стресса для целенаправленной коррекции, в том числе для формирования групп риска при обследовании различных контингентов населения [7].

Корреляционные связи (r) между содержанием металлов и показателями СРО в экспирате

Элемент	Коэффициент корреляции с показателями СРО	
	Интенсивность радикалообразования	Супероксидперехватывающая активность
Железо	Корреляции не выявлено	+0,705
Медь	+0,982	Корреляции не выявлено
Цинк	-0,612	+0,563
Хром	+0,564	Корреляции не выявлено
Никель	+0,580	Корреляции не выявлено
Кобальт	-0,560	+0,707

Отличительные особенности способа состоят в том, что выполняются измерения люминесценции не самой биопробы (экспирата), а биосенсора. При этом устраняется необходимость исследования индуцированной ХЛ, что значительно упрощает метод, одновременно повышая его точность, так как быстропротекающий процесс индуцированной ХЛ всегда является искусственным приёмом.

Механизм биолуминесценции достаточно сложен. К настоящему времени считается установленным, что одной из характерных особенностей всех исследованных видов светящихся бактерий является высокое содержание жирнокислотных остатков с ненасыщенными связями, легко подвергаемых действию активированного кислорода. Окислительный стресс, сопровождающийся формированием специфических продуктов ПОЛ, влияет на активность люциферазы, что приводит к изменению люминесцентного свечения, и одновременно запускает антиоксидантную систему. Биологические образцы, содержащие АФК и продукты ПОЛ, при добавлении к бактериям вносят дополнительный вклад и также могут оказывать влияние на интенсивность свечения. Экспериментальные данные позволили выявить корреляцию между биолуминесценцией и содержанием продуктов ПОЛ в исследуемых добавляемых биосубстратах [8], что и даёт возможность использования бактериальных люминесцентных систем для мониторинга окислительного стресса в биологических образцах.

Цель настоящей работы состояла в демонстрации возможностей применения разработанных методов как в скрининговых исследованиях на примере одного из регионов размещения предприятий цветной металлургии, так и при оценке риска развития патологических состояний для конкретных рабочих.

Материал и методы

Материалом исследований служили образцы экспирата, полученные у стандартизированных по возрастным, социально-экономическим, производственным признакам контингентов практически здоровых лиц, проживающих в районах, различных по степени медико-экологической ситуации, оцениваемой в баллах по качественным и количественным показателям среды обитания [9]: суммарному показателю загрязнения атмосферного воздуха (от 1,05 до 5,52), уровню загрязнения почв (0–18 баллов) и продуктов питания (0–27 баллов). Ведущими компонентами загрязнения наблюдаемых территорий являлись тяжёлые металлы. Уровни загрязнения воздуха составили по меди и цинку 1,5–1,8 ПДК, по никелю – до 12 ПДК. В почве, во многом определяющей качество продуктов питания и водных объектов, выявлены значительные содержания меди (13 ПДК), цинка (до 6,5 ПДК), никеля (до 7,3 ПДК) и кобальта (до 6 ПДК). Содержание хрома в питьевой воде достигало уровня ПДК.

Отбор проб экспирата осуществляли в модернизированный поглотитель Полежаева, помещённый в ёмкость со смесью льда и хлористого натрия для более полной конденсации. Влагу отбирали в течение 20–25 мин при нефорсированном дыхании до достижения объёма 1,0–1,5 мл. Конденсат переводили в полиэтиленовые пробирки для микропроб и плотно закрывали. Пробы помещали в морозильное отделение бытового холодильника для хранения. Образцы экспирата могут сохраняться в замороженном виде в защищённом от света месте длительное время. Ана-

лиз проб проводили в течение 24 ч после отбора проб или после размораживания.

Содержание в экспирате меди, железа, цинка, хрома, кобальта, никеля – элементов, наиболее тесно связанных с окислительными реакциями в организме, – контролировали методом атомно-абсорбционного анализа с электротермальной атомизацией на спектрофотометре VARIAN 280Z с зеемановской коррекцией фона. Образцы экспирата вводили в графитовую кювету спектрофотометра без предварительной пробоподготовки.

Уровень интенсивности радикалообразования (ИР) устанавливали по значению индуцированной люминолзависимой ХЛ в экспирате, величину СПА определяли фотометрическим способом, основанным на генерации супероксидного анион-радикала смесью феназин-метасульфата и никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), восстановлении нитросинего тетразолиевого с образованием синего формазана, с определением оптической плотности при 560 нм.

Биотестирование проводили с использованием люминометра «Биотокс-10М» и биосенсора «Эколюм», представляющего собой лиофилизированные люминесцентные бактерии или бесклеточные препараты, содержащие бактериальную люциферазу.

При всех способах оценка функционального состояния организма базировалась на нахождении соотношения полученных показателей интенсивности СРО к показателю, характеризующему антиоксидантную защиту. Состояние АОС рассматривалось как преморбидное при возрастании полученного коэффициента в сравнении с нормой, условно принятой за единицу.

В качестве примера применения выбранного способа с целью оценки риска развития окислительного стресса для конкретных обследуемых пациентов приведены данные исследования проб экспирата 62-летнего пациента клиники профессиональных заболеваний с диагнозом «хронический бронхит», грузчика электролизной ванны, проживающего и работающего в регионе в течение 22 лет.

Общее число обследованных по региону составило 373 человека, из которых мужчин – 184, женщин репродуктивного возраста – 33, детей 5–6 лет – 109, школьников 8–10 лет – 47 человек. Численность групп составляла 12–25 человек. Для проведения скрининговой оценки функционального состояния организма методом биотестирования была дополнительно сформирована равновесная группа мужчин из 12 человек, рабочих металлургического комбината в возрасте 45–60 лет со стажем работы более 5 лет.

Статистический и корреляционный анализы проведены с использованием стандартной программы Excel.

Результаты

Данные по абсолютному содержанию металлов в экспирате показали, что в районе с высоким суммарным индексом загрязнения 5,52 отмечается увеличение содержания цинка и меди в среднем в 1,6–1,8 раза у женщин и в 2–4 раза у детей. Одновременно с этим отмечено изменение соотношений отдельных пар металлов, имеющее важное диагностическое значение для оценки микроэлементного статуса. Так, в районе с высоким уровнем загрязнения уровень соотношения «цинк – медь» в экспирате снижен у 70% женщин репродуктивного возраста и у 90% детей 5–7 лет по сравнению с незагрязнённым.

Исследования по состоянию антиоксидантного статуса (АОС) указывают на возрастание интенсивности радикалообразования в 3,3 раза у женщин и в 4,3 раза у детей, в то время как уровень СПА снижается на 35% у женщин и до 40% – у детей.

Проведённый корреляционный анализ позволил выявить уровни и направленность корреляционных связей (r) между содержанием металлов и показателями СРО в экспирате (табл.).

По результатам проведённой оценки окислительного статуса с использованием биотеста у 5 из 12 обследованных было констатируемо возможное развитие окислительного стресса и дана рекомендация по включению их в «группу риска» с целью проведения углублённого обследования и назначения корректирующих мероприятий.

Результаты, полученные для того же контингента по способу исследования кинетики индуцированной ХЛ, показали, что из общего числа обследованных у трёх рабочих отмечен высокий уро-

вень радикалообразования при достаточной ёмкости антиоксидантной защиты; у двух рабочих отмечен окислительный стресс, выражающийся в изменениях как со стороны высокого уровня радикалообразования, так и со стороны недостаточности антирадикальной защиты, то есть имеются показания для обязательной коррекции. Выявлены 3 случая снижения показателей, характеризующих степень антиоксидантной защиты, при отсутствии отклонений в интенсивности радикалообразования. Эти изменения также являются показанием для включения в «группу риска».

Оценка функционального состояния пациента клиники, проведённая по исследованию экспирата методом биотестирования, при поступлении показала высокий риск развития окислительного стресса. Сравнение оценок на эффективность лечения при поступлении и после окончания назначенного лечения позволило констатировать активизацию системы антирадикальной защиты и повышение устойчивости организма к повреждающему действию радикалов.

Детальный анализ состояния АОС того же пациента при изучении кинетики формирования кривой ХЛ предоставил возможность сделать вывод о том, что в результате лечения у пациента снизился уровень радикалообразования (индекс активации снизился с 1,29 до 0,88), ёмкость антиоксидантной защиты практически не изменилась, но в целом окислительный баланс оптимизировался.

Обсуждение

Изменение количественных параметров ряда элементов в экспирате может служить индикатором воздействия комплекса тяжёлых металлов среды обитания. В то же время большое значение имеет уровень соотношений отдельных пар элементов: «цинк – медь», «никель – кобальт», «железо – хром» в экспирате, исходя из положения о большей стабильности не абсолютных количественных значений, а именно соотношений элементов, близких по химическим свойствам. Так, снижение соотношения «цинк – медь» в экспирате снижено у 70% женщин и у 90% детей 5 – 7 лет в районе с высоким уровнем загрязнения в диагностическом плане указывает и на снижение уровня антирадикальной защиты и адаптационных возможностей организма, что увеличивает риск развития патологических состояний.

Выявленная взаимосвязь уровней микроэлементов и показателей СРО подтверждает проявление антиоксидантных свойств железа, цинка и кобальта в экспирате и прооксидантных хрома, меди и никеля. Это также даёт возможность при оценке микроэлементного обмена опосредованно подойти и к оценке АОС. Исходя из установленной антиоксидантной роли цинка и железа, с одной стороны, и прооксидантной меди и хрома, – с другой, возрастание коэффициента «цинк – медь» или «железо – цинк» свидетельствует о стабильности АОС: чем выше их показатели, тем устойчивее система антиоксидантной защиты. Увеличение отношения «никель – кобальт», напротив, будет указывать на преимущественное протекание прооксидантных реакций.

Проведённые скрининговые исследования позволили констатировать меньшие адаптационные возможности взрослого и, в особенности, женского и детского населения в условиях многокомпонентного загрязнения среды обитания, выделить группы риска с целью проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

Сравнение результатов, полученных с применением биотеста и методом исследования кинетики индуцированной ХЛ, показало, что формирование «группы риска» может быть выполнено любым способом с получением аналогичных результатов. Однако дополнительное исследование параметров индуцированной ХЛ с проведением детального анализа изменений в состоянии окислительного статуса, несмотря на высокую информативность с точки зрения выбора оптимального способа коррекции нарушений окислительного баланса, ограничивает его применение в скрининговых исследованиях.

Перспективным направлением также может явиться дополнительное включение в оценку функциональных резервов человека и других показателей, в частности, расчётного биологического и календарного возрастов, что повысит информативность и позволит уточнить ёмкость функциональных резервов организма [10].

Таким образом, предлагаемые комплексы оценки степени развития для здоровья риска, связанного с загрязнением среды тяжёлыми металлами, характерными для предприятий металлургического профиля, достаточно просты, эффективны и могут применяться как для скрининговых наблюдений выбранных контингентов, так и в индивидуальном порядке.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Величковский Б.Т. Социальный стресс, трудовая мотивация и здоровье. *Бюллетень сибирской медицины*. 2005; (3): 5-19.
2. Юдина Т.В., Егорова М.В., Федорова Н.Е. Показатели свободно-радикального окисления в конденсате альвеолярной влаги человека: Клинико-диагностическое значение. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1996; (3): 15-8.
3. Скальный А.В., Кудрин А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет (микроэлементы и антиоксиданты в восстановлении здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС). М.: Лир-Маркет; 2000.
4. Гуляева Н.В. Ингибирование свободнорадикального окисления липидов в механизмах срочной и долговременной адаптации к стрессу. *Биологические науки*. 1989; (14): 5-14.
5. Методические рекомендации. Неинвазивная диагностика функционального состояния организма горнорабочих Крайнего Севера при воздействии комплекса производственных факторов, профилактические мероприятия. М.; 1992.
6. Методические рекомендации №1.2.2028-05. Использование неинвазивных методов контроля антиоксидантного баланса организма в мониторинговых гигиенических исследованиях. М.; 2006.
7. Юдина Т.В., Ракитский В.Н., Егорова М.В. Способ скрининговой оценки функционального состояния организма человека. Патент РФ №2455645; 2012.
8. Реммель Н.Н., Кратасюк В.А. Мазняк О.М., Инжеваткин Е.В., Нefeldов В.П. Биолуминесцентный контроль интенсивности патологических окислительных процессов в клетках перфузируемой печени крысы после гипертермического воздействия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003; (1): 52-4.
9. Методические рекомендации № 2510/5716-97-32. Комплексная гигиеническая оценка степени напряжённости медико-экологической ситуации различных территорий, обусловленных токсикантами среды обитания населения. М.; 1997.
10. Ракитский В.Н., Юдина Т.В., Кутакова Н.С., Коновалов И.М. Способ оценки функциональных резервов организма человека. Патент РФ № 2518338; 2013.

References

1. Velichkovskiy B.T. Social stress, work motivation and health. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2005; (3): 5-19. (in Russian)
2. Yudina T.V., Egorova M.V., Fedorova N.E. Parameters of free radical oxidation in the condensate of human alveolar moisture: clinical diagnostic value. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1996; (3): 15-8. (in Russian)
3. Skal'nyy A.V., Kudrin A.V. *Radiation, Trace Elements, Antioxidants and Immunity (Trace Elements and Antioxidants in Restoring the Health of Liquidators of the Chernobyl Accident) [Radiatsiya, mikroelementy, antioksidanty i immunitet (mikroelementy i antioksidanty v vosstanovlenii zdorov'ya likvidatorov avarii na ChAES)]*. Moscow: Lir-Market; 2000. (in Russian)
4. Gulyaeva N.V. The inhibition of lipid peroxidation in mechanisms of urgent and long-term adaptation to stress. *Biologicheskie nauki*. 1989; (14): 5-14. (in Russian)
5. Guidelines. Non-invasive diagnosis of the functional state of the organism of miners of the Far North under the influence of a complex of production factors, preventive measures. Moscow; 1992. (in Russian)
6. Guidelines №1.2.2028-05. Use of non-invasive methods to control the antioxidant balance of the body in monitoring hygienic studies. Moscow; 2006. (in Russian)
7. Yudina T.V., Rakitskiy V.N., Egorova M.V. A method for screening the functional state of the human body. Patent RF №2455645; 2012. (in Russian)
8. Remmel' N.N., Kratasyuk V.A. Maznyak O.M., Inzhevatkin E.V., Nefeldov V.P. Bioluminescent analysis of intensity of pathological oxidative processes in cells of perfused rat liver after hyperthermia. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2003; (1): 52-4. (in Russian)
9. Guidelines № 2510/5716-97-32. Comprehensive hygienic assessment of the degree of tension in the medical and environmental situation of different territories caused by toxicants of the habitat of the population. Moscow; 1997. (in Russian)
10. Rakitskiy V.N., Yudina T.V., Kutakova N.S., Kononov I.M. A way to assess the functional reserves of the human body. Patent RF № 2518338; 2013. (in Russian)