

CLINICAL MEDICINE

**Наконечна О.А.¹, Комаревцева І.О.², Жерновая М.Є.², Жуков В.І.¹,
Шевченко О.О.¹**

¹*Харківський національний медичний університет (Харків)*

²*Луганський державний медичний університет (Рубіжне)*

ВПЛИВ ПОЛІОКСИПРОПІЛЕНГЛІКОЛЮ МОЛЕКУЛЯРНОЇ МАСИ 500 (Л-502-2-10) НА СТАН БІОЛОГІЧНИХ МЕМБРАН В УМОВАХ ТРИВАЛОГО СУБТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ

Вступ

Стабільність внутрішнього середовища організму є достатньо надійним критерієм оцінки функціонування різних органів, систем і функцій цілісного організму. Навіть незначні хімічні, фізико-хімічні зсуви в біологічних системах можуть свідчити про структурно-функціональні й метаболічні порушення, які поєднані з розладами інтегративних систем контролю гомеостатичної функції організму [1]. Перед науковцями й клініцистами часто виникають запитання оцінки адаптаційних реакцій на зовнішні й внутрішні збуджуючі або пригнічуючі фактори. При цьому, важливим аспектом цієї проблеми є дослідження обміну речовин та енергії з урахуванням стану моніторингових метаболічних показників білкового, вуглеводного, ліпідного, мінерального й нуклеїнового обміну на тлі оцінки функціонального стану інтегративних систем, що забезпечують контроль за матеріальними енергетичними й інформаційними потоками. В якості останніх, як відомо, виступають біологічні мембрани – цитоплазматична, мітохондріальна, ендоплазматичної мережі, апарату Гольджи та ін. [2]. У відповідності до термодинамічних уявлень, клітини й організм здатні існувати й пристосовуватися до таких умов середовища, при яких у біологічній системі можливе встановлення стаціонарних потоків фізико-хімічних процесів [2]. Основна роль при цьому в забезпеченні гомеостазу належить, у першу чергу, клітинним мембранним надмолекулярним комплексам, які відповідають за транспорт у клітину й з клітини енергетичних і пластичних субстратів, а також продуктів обміну речовин [1, 2]. Виходячи з цих позицій, основною причиною порушення гомеостазу може бути структурно-метаболічна дезорганізація мембран і, як наслідок, формування різних патологічних станів і захворювань. Найбільш частою причиною метаболічно обумовленої патології є порушення окислювально-відновлювальних процесів, в основі яких лежить активація вільнорадикальних реакцій, індукуючих перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) та ушкодження мембран. Серед етіологічних факторів, потенціюючих радикалоутворення, можуть бути іонізуюче, електромагнітне й

ультрафіолетове випромінювання, токсини біологічного походження, хімічні речовини, солі важких металів, продукти обміну речовин, нікотин, алкоголь, недостатність вітамінів, емоційний стрес, шкідливі умови виробництва [3]. Відомо, що провідну роль у системі антирадикального захисту відіграють біологічні антиоксиданти, які стримують розвиток окислювальних радикальних реакцій та пошкодження структурних мембранних комплексів [4]. Дослідження вказують, що процеси радикалоутворення й антиокислювальна активність являють собою єдину поєднану динамічну оксидантно-антиоксидантну систему, яка дозволяє на молекулярному рівні судити про структурно-функціональний стан клітини й цілісного організму [1–3]. Тому, це дає можливість використання принципу системно-антисистемної взаємодії при оцінці оксидативних процесів, антиокислювальної активності й структурно-метаболічного стану мембран в умовах тривалого субтоксичного впливу хімічних сполук на організм для обґрунтування мембранної молекулярної патології, що є актуальною медико-біологічною проблемою в донозологічній діагностиці патологічних станів.

Матеріали й методи дослідження

Вибір поліоксипропіленгліколя молекулярної маси 500, що має товарну назву «Лапрол» – Л-502-2-10, обґрунтовано великими об'ємами виробництва, широким застосуванням у різних галузях промисловості, потенційною небезпекою для теплокровних тварин і необхідністю обґрунтування механізмів розвитку структурно-метаболічних порушень. «Лапрол» Л-502-2-10 має регламентовані фізико-хімічні властивості та є в'язкою прозорою рідиною, що добре розчинна у воді й органічних розчинниках. На основі параметрів гострого токсикологічного дослідження Л-502-2-10 є помірно токсичною сполукою, яка відноситься до III класу безпеки. Середньолетальна доза (DL_{50}) установлена на рівнях 1,83 і 2,13 г/кг маси тварин, відповідно для щурів і мишей. Програма наукового експерименту передбачала проведення тривалого підгострого експерименту на статевозрілих щурах популяції Вістар, масою 190–200 г. Тварини протягом 60 діб підлягали пероральному впливу ксенобіотики в 1/10, 1/100 та 1/1000 DL_{50} . «Лапрол» у вигляді водного розчину вводився внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда вранці натщесерце. Контрольна група отримувала відповідні об'єми питної води. У кожній групі як контролю, так і експерименту витрачалося по 10 тварин. Усього було використано 40 щурів при дотриманні біоетики й принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що застосовуються для наукових та іншої мети» (Страсбург, 1986). Враховуючи фізично-хімічні властивості «Лапрола» й, особисто, наявність в його структурі гідрофільних груп і гідрофобних радикалів було вивчено вплив ксенобіотики на білкові й клітинні компоненти мембран: вільнорадикальні процеси, ПОЛ, окислювальну модифікацію білків у відповідності до загальноприйнятих методичних вказівок [4–9]. Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювалось з використанням методів варіаційної статистики по Ст'юденту-Фишеру.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз дослідження вільнорадикальних процесів і ПОЛ виявили підвищення на 30 добу тривалого субтоксичного експерименту інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) сироватки крові, індукованої H_2O_2 хемілюмінесценції (H_2O_2 -ІХЛ), а також люмінол-залежної індукованої H_2O_2 хемілюмінесценції (ЛЗ H_2O_2 -ІХЛ) під впливом Л-502-2-10 в 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ₅₀. Так, інтенсивність СХЛ сироватки крові підвищувалася на 122,1%, 93,82% й 57,1%, відповідно в тварин, токсифікованих 1/10, 1/100 й 1/1000 ДЛ₅₀ (табл. 1). У цей термін інтенсивність H_2O_2 -ІХЛ зростала на 149,3%, 132,5% й 88,8%, відповідно під впливом 1/10, 1/100 й 1/1000 ДЛ₅₀. Інтенсивність ЛЗ H_2O_2 -ІХЛ підвищувалася на 88,4%, 71,4% й 38,99% у групах тварин, які отримували Л-502-2-10 в 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ₅₀. Ці дані переконливо вказують, що «Лапрол» Л-502-2-10 в 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ₅₀ стимулює інтенсивність вільнорадикальних процесів і ПОЛ, яке супроводжується підвищенням перекисів, гідроперекисів і вільних радикалів на 30 добу спостереження. Проте, слід зазначити зовсім іншу динаміку інтенсивності хемілюмінесценції під впливом 1/10 ДЛ₅₀ на 60 добу спостереження (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив Л-502-2-10 на інтенсивність біохемілюмінесценції сироватки крові в підгострому експерименті (І°-імп/с) у динаміці спостереження

Показники, термін спостереження	Група спостереження, М±m (ДЛ ₅₀)			
	Контроль (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
30 доба СХЛ	145,7±10,4	323,6±14,8*	282,4±16,7*	228,9±12,3*
H_2O_2 -ІХЛ	760,3±21,6	1895,8±23,7*	1768,3±25,3*	1435,6±15,7*
ЛЗ H_2O_2 -ІХЛ	1320,5±28,2	2487,6±31,5*	2263,7±30,6*	1835,4±17,2*
60 доба СХЛ	163,4±12,8	120,7±8,3* ↓	314,5±12,3*	266,7±14,5*
H_2O_2 -ІХЛ	775,8±23,5	643,5±9,6*	1840,4±23,5*	1496,3±18,3*
ЛЗ H_2O_2 -ІХЛ	1315,6±27,6	987,4±18,5*	2356,8±34,2*	1887,7±15,8*

Примітка: * – різниця вірогідна $p < 0,05$

Під впливом цієї дози відмічалася зниження інтенсивності СХЛ на 26,14%, H_2O_2 -ІХЛ – на 17,06% й ЛЗ H_2O_2 -ІХЛ – на 24,95%. На думку багатьох авторів, така динаміка пригнічення інтенсивності хемілюмінесценції пов'язана з розвитком структурно-метаболічних порушень у різних органах і тканинах, які супроводжуються надходженням до сироватки крові вільних сульфгідрильних груп і цистеїну [1–3]. Поряд з тим, під впливом 1/100 ДЛ₅₀ інтенсивність СХЛ зростала на 92,4%, H_2O_2 -ІХЛ – на 137,2% й ЛЗ H_2O_2 -ІХЛ – на 79,14%, а в групі, токсифікованій 1/1000 ДЛ₅₀, відповідно на 63,2%, 92,87% й 43,48%. Ці дані свідчать про стимуляцію вільнорадикальних процесів і ПОЛ у щурів на 60 добу під впливом

1/100 й 1/1000 ДЛ₅₀. Таким чином, можна стверджувати, що 1/10 ДЛ₅₀ на 60 добу призводить до зриву захисно-приспосувальних механізмів, тоді як 1/100 й 1/1000 ДЛ₅₀ у даний термін супроводжуються значною їх напругою, а також активацією вільнорадикальних процесів і ПОЛ.

Дослідження інтенсивності фосфоресценції сироватки крові виявило її підвищення при всіх аналізованих довжинах хвиль збудження: 297, 313, 334, 365, 404 й 434 нм на 60 добу спостереження. Найбільш високі рівні інтенсивності фосфоресценції спостерігалися при довжинах хвиль збудження монохроматичним світлом 297 і 313 нм, а найменші – при довжинах хвиль збудження 404 й 434 нм як у контрольної, так і дослідних групах (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив Л-502-2-10 на інтенсивність фосфоресценції сироватки крові в підгострому експерименті на 60 добу спостереження (I°-імп/с)

Спектр збудження (нм)	Група спостереження, M±m (ДЛ ₅₀)			
	Контроль (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
297	4250,7±39,6	6442,5±43,8*	5387,4±46,5*	4856,4±42,3*
313	3227,6±29,4	5989,6±28,2*	4876,3±35,7*	3728,5±38,4*
334	635,4±22,3	1205,4±18,7*	1143,7±21,4*	894,2±16,5*
365	1860,3±31,6	2673,6±21,3*	2526,2±28,3*	2168,3±32,7*
404	417,5±14,2	1334,8±16,9*	1285,7±22,8*	1124,5±19,3*
434	620,8±17,6	1250,6±17,8*	1136,8±24,5*	995,6±18,4*

Примітка: * – різниця вірогідна $p < 0,05$

Проте порівняння результатів інтенсивності фосфоресценції поміж контрольною й дослідними групами свідчить, що найбільший рівень зростання цього показника відмічається в дослідних групах при довжині хвилі збудження 404 й 434 нм. Аналіз показує підвищення фосфоресценції при довжині хвилі збудження монохроматичним світлом 297 нм на 51,56%, 26,74% й 14,24%, при 313 нм – на 85,57%, 51,08% й 15,51%, при 334 нм – на 89,70%, 79,99% й 40,79%, при 365 нм – на 43,71%, 35,79% й 16,55% при 404 нм – на 219,71%, 207,95% й 169,34%, при 432 нм – на 101,44%, 83,11% й 50,70%, відповідно в групах щурів, токсифікованих 1/10, 1/100 й 1/1000 ДЛ₅₀.

Дослідження показників інтенсивності хемілюмінесценції й фосфоресценції свідчать, що Л-502-2-10 в 1/10, 1/100 й 1/1000 ДЛ₅₀ стимулює вільно-радикальні процеси, ПОЛ, накопичення значної кількості реакційноздатних молекул, які мають високі рівні триплетних збуджених станів [1–3].

Наявність великої кількості молекул, що обумовлені непосаданими електронами, може свідчити по даним результатів про зміну конформаційних властивостей білків, які присутні в сироватці крові. Ці білки, треба полагати, виникли

як наслідок окислювальної модифікації під впливом перекисів, гідроперекисів, активних форм кисню. Відомо, що агрегація білків і втрата компактної структурно-функціональної організації призводять до суттєвого підвищення жорсткості мікрооточення триптофанових залишків і поєднано зі зростанням фосфоресценції. Підвищення інтенсивності фосфоресценції при інактивації й втраті компактної структури білків, спостерігається в умовах їх розгортання й надбання первинної структури [1–3]. Результати дослідження вказують, що Л-502-2-10 здатний в умовах тривалої токсифікації порушувати структурно-функціональний стан протеїнів та їх біологічну активність. Як було встановлено, при довжині хвилі збуджувального монохроматичного світла (λзб.) 404 нм спостерігалася найбільш значна різниця в рівнях фосфоресценції між контрольною групою й токсифікованими тваринами. Дана довжина хвилі збудження відповідає максимуму спектру поглинання гема білка гемоглобіну й може свідчити про втрату цим білком компактної структури й функціональної активності, що може бути наслідком активації вільно-радикальних процесів і ПОЛ, які призводять до розвитку тканинної гіпоксії й мембранної патології. Поряд з тим слід відмітити, що підвищення інтенсивності фосфоресценції сироватки крові в довгохвильовій області (404 і 434 нм) може вказувати й на зростання позаеритроцитарного гемоглобіну, а також вмісту гемінів (400 нм), як результат розвитку під впливом Л-502-2-10 мембранної патології еритроцитів.

Дослідження виявили на тлі зростання інтенсивності хемілюмінесценції й фосфоресценції підвищення вмісту в сироватці крові малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), 2,4-динітрофеніальдогідразонів (2,4-ДНФАГ) і 2,4-динітрофенілкетогідразонів (2,4-ДНФКГ) під впливом «Лапрола» Л-502-2-100 в 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ (табл. 3). В 1/1000 ДЛ₅₀ «Лапрол» не впливав на динаміку показників ПОЛ і білків.

Таблиця 3

Вплив «Лапрола» Л-502-2-10 на ПОЛ і білків в умовах тривалої токсифікації на 60 добу експерименту

Спектр збудження (нм)	Група спостереження, М±m (ДЛ ₅₀)			
	Контроль (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
МДА, кмоль/л	5,85±0,43	23,74±2,12*	13,62±1,45*	6,10±0,52
ДК, кмоль/л	21,6±1,38	78,66±3,75*	47,60±4,13*	20,63±1,44
2,4-ДНФАГ, од. опт. щільн/г білка, λ=370 нм	22,46±1,84	71,87±3,56*	42,53±3,74*	23,56±2,10
2,4-ДНФКГ, од. опт. щільн/г білка, λ=380 нм	26,53±1,75	77,24±3,22*	48,25±3,68*	27,68±1,86

Примітка: * – різниця вірогідна $p < 0,05$

Особливо високі рівні підвищення МДА, ДК, 2,4-ДНФАГ і 2,4-ДНФКГ спостерігались у тварин, токсифікованих 1/10 ДЛ₅₀. Так, вміст МДА зростав у 4,05 рази, ДК – у 3,64 рази, 2,4-ДНФАГ – у 3,19 рази й 2,4-ДНФКГ – у 2,91 рази. Суттєве зниження цих показників відмічалось у групах щурів, які отримували 1/100 ДЛ₅₀, що свідчить про дозовану залежність структурно-метаболических порушень. Проте, і в 1/100 ДЛ₅₀ «Лапрол» у 2,3 рази підвищував у сироватці крові концентрацію МДА, у 2,16 рази – ДК, в 1,89 рази – 2,4-ДНФАГ і в 1,81 рази – 2,4-ДНФКГ, що свідчило про активацію ПОЛ і білків.

Ці дані добре узгоджуються з результатами хемілюмінесцентного й фосфоресцентного аналізу та в комплексі виявлених порушень дозволяють судити про розвиток під впливом Л-502-2-10 молекулярної мембранної патології, яка завжди тісно поєднана зі зміною фізико-хімічних властивостей мембран. Результати проведених досліджень виявили, що «Лапрол» в 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ знижує плинність плазматичних мембран еритроцитів і лімфоцитів, а також коефіцієнт ексімеризації пірену в порівнянні з групою контрольних тварин (табл. 4). 1/1000 ДЛ₅₀ не впливала на фізико-хімічні властивості мембран клітин крові.

Таблиця 4

Вплив «Лапрола» Л-502-2-10 на плинність мембран клітин крові в умовах тривалої субтоксичної дії на 60 добу експерименту (коефіцієнт ексімеризації λ -іспуск. – 470 нм/ λ -іспуск. – 393 нм)

Група спостереження, доза ДЛ ₅₀	Лімфоцити		Еритроцити	
	Блок-ліпідні контакти	Ліпідний бішар	Блок-ліпідні контакти	Ліпідний бішар
Контроль (n=10)	3,84±0,18	3,76±0,23	2,89±0,14	2,83±0,16
1/10 (n=10)	1,46±0,12*	1,65±0,14*	1,37±0,13*	1,52±0,12*
1/100 (n=10)	1,66±0,15*	1,72±0,16*	1,48±0,09*	1,50±0,11*
1/1000 (n=10)	3,86±0,21	3,68±0,24	2,91±0,16	2,80±0,17

Примітка: * – різниця вірогідна $p < 0,05$

Оцінка субтоксичного впливу Л-502-2-10 установила, що більш значимому фізико-хімічному порушенню підпадають еритроцитарні мембрани, в яких суттєві зміни були виявлені в ліпідному бішарі й в зоні білок-ліпідних контактів. У лімфоцитах зниження плинності мембран зачіпала також ліпідний бішар і білок-ліпідні контакти, проте вони були в меншій мірі виражені. Окрім цього, зміни стосувались і підвищення занурювання білків у ліпідний бішар мембран еритроцитів і лімфоцитів. Аналіз показує, що ці структурно-функціональні порушення фізико-хімічні властивостей мембран можна екстраполювати на активність мембрано-структурованих ферментів, виконуючих енергетичну, медіаторну, транспортну й трансдукторну функції, що є прогностично значимим показником можливої зміни внутрішньо-клітинного метаболізму під впливом «Лапрола» в 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀.

Зниження плинності мембран лімфоцитів та особливо еритроцитів, вказує на суттєве підвищення їх в'язкості, порушення поверхневої щільності, товщини ліпідного бішару, розташування атомних і молекулярних груп відносно нормалі до мембрани, латеральної дифузії, гідрофобного об'єму, радіальної функції розподілу в площині бішару, параметрів порядку для ліпідних ланцюгів та ін. [7, 9].

Вивчення інтенсивності флуоресценції зонда 1-аніліно-8-нафталін-сульфату (1,8-АНС) у лімфоцитах і еритроцитах, яка віддзеркалює зміну поверхневого заряду плазматичних мембран, виявило значне її зниження в групах дослідних тварин. Падіння рівнів флуоресценції вказує про зміну поверхневого заряду плазматичних мембран, фізико-хімічних властивостей та можливий розвиток їх гіперполяризації. Аналіз літератури [5, 7, 9] показує, що зниження рівнів флуоресценції може бути пов'язано також і з підвищенням полярності мембран за рахунок дегідратації білкових молекул і накопичення води в мембранних структурах. Гідратована мембрана здатна легко поглинати невеликі негідратовані молекули, у тому числі холестерин, поліаміни та ін., що робить її більш в'язкою й щільною [5, 7]. Підвищення в'язкості й щільності мембран поєднано зі зниженням дифузії молекулярного кисню в ліпідний бішар мембрани клітини, що тягне за собою розвиток тканинної гіпоксії. Дослідження показують, що в гідратованих мембранах може підвищуватися швидкість абсорбції холестерину й знижуватися енергія його абсорбції. Попередні данні свідчать, що Л-502-2-10 у субтоксичних дозах формує глибокі структурно-метаболичні порушення в мембранах, внутрішньоклітинному метаболізмі, які поєднані з розвитком вільнорадикальної патології.

Дослідження іонної проникності еритроцитарних мембран виявило підвищення довільного й індукованого валіноміцином виходу іонів K^+ з клітин червоної крові (табл. 5).

Таблиця 5

Вплив Л-502-2-10 на довільний та індукований валіноміцином вихід K^+ з еритроцитів (млн/хв) у підгострому експерименті

Група спостереження, ДЛ ₅₀	Швидкість довільного вивільнення іонів K^+ з еритроцитів	Швидкість індуктивного вивільнення іонів K^+ з еритроцитів	Сумарна кількість іонів K^+ на 1млн еритроцитів
Контроль (n=10)	0,58±0,04	7,2±0,65	19,41±1,52
1/10 (n=10)	9,76±0,85*	21,75±1,68*	92,63±6,57*
1/100 (n=10)	6,43±0,48*	13,7±1,24*	73,6±5,26*
1/1000 (n=10)	0,60±0,05	6,3±0,84	18,7±1,64

Примітка: *— різниця вірогідна $p < 0,05$

Так, було отримано підвищення швидкості довільного вивільнення іонів K^+ з еритроцитів у 16,8 та 11,08 рази під впливом відповідно 1/10 й 1/100 ДЛ₅₀. Швидкість індукованого вивільнення іонів K^+ з еритроцитів зростала в 3,02 та 1,9 рази, відповідно під впливом 1/10 й 1/100 ДЛ₅₀. При цьому, спостерігалось підвищення також сумарної кількості іонів K^+ на 1 млн еритроцитів у групах тварин, токсифікованих 1/10 й 1/100 ДЛ₅₀ відповідно в 4,76 і 3,78 рази. У 1/1000 ДЛ₅₀ Л-

502-2-10 не впливав на динаміку довільного й індукованого вивільнення іонів K^+ з еритроцитів, а також сумарну кількість іонів K^+ .

Висновки. Таким чином, результати досліджень свідчать, що «Лапрол» Л-502-2-10 в 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ здатний стимулювати вільнорадикальні процеси, ПОЛ, окислювальну модифікацію білків, які лежать в основі накопичення перекисів, гідроперекисів, вільних радикалів і розвитку молекулярної мембранної патології. Аналіз отриманих даних вказує, що «Лапрол» в 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ змінює конформаційні властивості білків і фізико-хімічні властивості клітинних мембран: їх плинності, в'язкість, поверхневу щільність, гідрофобний об'єм, заряд, товщину ліпідного бішару, які здатні призвести до порушення параметрів рецепторного зв'язування й внутрішньоклітинного метаболізму. Ксенобіотик в 1/1000 ДЛ₅₀ не впливає на структурно-метаболічний стан і фізико-хімічні властивості мембран. Найбільш чутливими показниками при дослідженні вільнорадикальної патології, ПОЛ та окислювальної модифікації білків виявилися хемілюмінесценція й фосфоресценція, які реєстрували активацію ПОЛ і вільнорадикальних процесів в 1/1000 ДЛ₅₀, що дозволяє застосовувати дані методи в донозологічній діагностиці патологічних станів.

Література:

1. Фториды: биологическая роль и механизм действия / [В.И. Жуков, О.В. Зайцева., В.И. Пивень и др.] – Белгород: «Белвитамины», 2006. – 220 с.
2. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, В.А. Капустник–Харьков: «Раритеты Украины», 2012. – 120 с.
3. Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов / [В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, Ю.И. Козин Ю.И.] – Белгород: «Белвитамины», 2000. – 374 с.
4. Губский Ю.И. Перекисное окисление мембранных липидов и его регуляция при химическом поражении печени / Ю.И. Губский // Коррекция химического поражения печени. – 1989. – С. 93 – 113.
5. Владимиров Ю.А. Чем болеют и от чего умирают клетки / Ю.А. Владимиров // Наука в СССР. – 1982. – №2. – С. 76–81.
6. Токсиколого-гигиеническая характеристика органических смесей на основе гликолей в связи с проблемой санитарной охраны водоемов / [Цыганенко А.Я., Шапавал Л.Г., Жуков В.И. и др.] – Белгород, 2001. – 147 с.
7. Владимиров Ю.А. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран / Ю.А. Владимиров, Г.Е. Добрецов. – Москва: Наука, 1980. – 320 с.
8. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белка. Методы ее определения / Дубинина Е.Е., Бурмистрова Р.О. [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1996. – Т. 41, Вып. 1. – С. 24–26.
9. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – Москва: Наука, 1972. – 320 с.