УДК 613.633:611.71:619.6.027

***Г.Р. Курамшина, Е.Р. Фаршатова, И.А. Меньшикова, Г.В. Иванова***

# АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭЛЕМЕНТОВ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАННОЙ РУДЫ

Охарактеризована динамика изменений в гомогенате костной ткани показателей неферментативного (глутатион восстановленный, свободные тиоловые группы протеинов, α-токоферол, аскорбиновая кислота) и ферментативного (супероксиддимутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза, глутатионредуктаза) звеньев антиоксидантной защиты, общей антиокислительной активности через 1, 2 и 3 месяца при ежедневной интоксикации элементами медно-цинковой колчеданной руды самцов белых крыс. Интоксикацию вызывали внутрижелудочным введением суспензии порошка руды в 2 %-ом крахмале из расчёта 60 мг/100 г массы тела. Установлено снижение большинства компонентов антиокислительной защиты, достигающего к концу эксперимента статистической значимости. Истощение физиологических резервов антиоксидантной системы при действии элементов руды цветных металлов негативно отражается на метаболизме и прочности костной ткани, является одним из патохимических механизмов развития остеопенического синдрома.

*Ключевые слова*: костная ткань, действие элементов медно-цинковой колчеданной руды, антиоксидантная система.

Химические факторы, оказывающие неблагоприятное действие на организм, даже в низких концентрациях в результате длительного поступления нарушают метаболический гомеостаз, вызывают системные изменения физиологического состояния организма на всех уровнях интеграции [1]. Особое внимание с этих позиций привлекают рабочие промышленных предприятий, которые в силу производственных условий подвергаются воздействию токсичных химических факторов в процессе профессиональной деятельности. Системные нарушения метаболизма, нарушения энергетического потенциала клеток, мембранотропное действие, окислительная и неокислительная модификация биополимеров (нуклеиновые кислоты, белки, углеводные полимеры), развитие гипоксии, изменение реакции клеток и субклеточных структур на действие физиологических регуляторных сигналов, образование токсичных продуктов характеризуют некоторые звенья действия химических токсикантов. Как результат, возникает химическая травма, оказывающая негативное действие на различные ткани и органы, включая костную ткань, отличающуюся метаболической активностью и постоянно протекающим ремоделированием.

Распространенной группой токсических соединений являются тяжелые металлы и некоторые другие элементы. Свинец, ртуть, кадмий, мышьяк, талий имеют уникальные токсические характеристики и вызывают поражение уже в следовых количествах [2; 3]. Главными источниками поступления тяжелых металлов и некоторых других токсичных элементов в окружающую среду являются предприятия горнорудной промышленности и по производству металлов и сплавов [2]. Изучение минеральной плотности костной ткани у рабочих этих предприятий показывает, что остеопения и остеопороз выявляются в 1,5-4 раза чаще, чем у работников других производств [1; 4; 5]. Формирование остеопении у горняков, добывающих медно-цинковую руду подземным способом, наблюдается уже в молодом возрасте и снижение костной минеральной плотности коррелирует со стажем работы в этих условиях [4; 5]. В волосах у них установлено многократное повышение содержания меди, цинка, хрома, кадмия, более двух раз – магния, свинца, ртути, мышьяка по сравнению с группой контроля, характеризуя поступление в организм и накопление различных элементов, содержащихся в рудах [6]. Накопление в костях ряда тяжелых металлов (ртути, свинца, кадмия, железа, меди, марганца) установлено при моделировании длительной интоксикации экспериментальных животных элементами медно-цинковой колчеданной руды, содержащей эти и другие элементы [4; 5]. Патохимические механизмы остеопенического действия комплекса этих элементов остаются неясными и требуют дальнейшего изучения с целью разработки целенаправленных патогенетически обоснованных профилактических подходов и мероприятий.

Цель исследования – охарактеризовать состояние ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты костной ткани при длительном поступлении компонентов медно-цинковой колчеданной руды в экспериментальных условиях.

**Материал и методы исследования**

Опыты проведены на половозрелых самцах белых крыс массой 200–240 г. При проведении экспериментов были соблюдены этические нормы и рекомендации по гуманному отношению к лабораторным животным, которые введены Европейской конвенцией (Страсбург, 1985) по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [7].

Животным опытной группы с помощью специального металлического зонда внутрижелудочно ежедневно в течение трех месяцев вводили суспензию измельченного порошка медно-цинковой колчеданной руды в 2 %-ом растворе крахмала из расчета 60мг/100г массы тела. Крысы контрольной группы получали внутрижелудочно 2 %-ый раствор крахмала. Для экспериментов использовали руду Учалинского месторождения, добываемую ОАО «Учалинский горно-обогатительный комбинат», г. Учалы.

Животных через 1, 2 и 3 месяца выводили из эксперимента мгновенной декапитацией под легким эфирным наркозом и в гомогенатах эпифизов бедренных костей определяли содержание восстановленного глутатиона (ВГ) [8], свободных тиоловых групп (СТГ) [9], α-токоферола [10], аскорбиновой кислоты [11], активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (наборы реагентов Randox Labor Ltd), каталазы [12], глутатион-s-трансферазы [13], глутатионредуктазы [14], общую антиокислительную активность (ОАА) [15]. Концентрацию белка в гомогенатах определяли по Лоури.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программы Statistica 6.0 for Windows с определением значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1-Q3]. Межгрупповые различия оценивали с использованием критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферони. Различия считали значимыми, при $P \leq 0.05$.

**Результаты и их обсуждение**

Поступление элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде, приводило к постепенному снижению уровня показателей антиокислительной защиты в костной ткани (табл.). Общая антиоксидантная активность костной ткани через 3 месяца поступления элементов руды составила лишь 71,4 % от первоначального уровня. Снижение всех изучаемых показателей, кроме аскорбиновой кислоты, к этому сроку исследования достигало статической значимости. Возможно, сохранение уровня аскорбата на более высоком уровне, чем другие показатели, связано с тем, что организм крысы вырабатывает аскорбиновую кислоту из гулоновой кислоты в глюкоронат-ксилулозном цикле окисления глюкозы. В системе антиокислительной защиты клеток одно из центральных положений занимает восстановительный глутатион, уровень которого снижается на 40 %. Из ферментативного звена антиоксидантной защиты наиболее выражено снижалась к концу эксперимента активность ГПО, в меньшей степени СОД и каталазы, а снижение глутатионредуктазы достигла только статистической вероятности.

Истощение антиокислительных резервов при длительном поступлении элементов, содержащихся в руде цветных металлов, может быть следствием разных механизмов. Ряд металлов с переменной валентностью (Fe, Cu, Pb, Mn, Cd, Hg) стимулируют свободнорадикальные процессы с образованием активных форм кислорода [3], приводя к активному потреблению антиоксидантных ресурсов костной ткани, включая компоненты неферментивного звена-α-токферол, тиоловые группы, аскорбиновую кислоту, являющиеся перехватчиками свободных радикалов [16; 17].

Другим механизмом токсического действия металлов, содержащихся в руде цветных металлов, является связывание сульфгидрильных групп глутатиона, белков и пептидов [3]. Уровень тиоловых групп оказывает влияние не только на окислительно-восстановительный баланс клеток, но и на значительную группу факторов транскрипции, способность их связывания с регуляторными боксами ДНК [18]. Редоксчувствительные транспкрипционные факторы контролируют экспрессию нескольких сотен генов, включая такие ключевые факторы антиокислительной защиты и биотрансформации, как глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-s-трансфераза, тиоредоксин и др. [17]. Окисление SH-групп может сопровождаться угнетением значительной группы ферментов, коферментные функции которых выполняют серосодержащие соединения, а также ряда гормональных рецепторов [16]. Ионы большинства тяжелых металлов образуют комплексы с молекулами, содержащими свободные функциональные группы, разрывают дисульфидные связи, нарушая их структуру и функциональную активность [3].

Функции глутатиона восстановленного весьма разнообразны. Он поддерживает в восстановленном состоянии тиоловые группы белков, оказывает действие как прямой антиоксидант, инактивируя активные формы кислорода (гидроксилрадикал, синглетный кислород, супероксиданион), стаби-

лизирует мембраны взаимодействием с ацилпероксидами липидов, поддерживает клеточный гомеостаз аскорбата и токоферолов, участвуя в их восстановлении, входит в структуру некоторых ферментов антиоксидантной защиты [16; 7; 17]. И снижение уровня восстановленного глутатиона и свободных тиоловых групп при длительном поступлении элементов руды связано и с нарушением активности ферментных систем регенерации глутатиона – глутатионредуктазы, а не только интенсивным использованием восстановленного глутатиона глутатионпероксидазой и глутатион-s-трансферазой.

**Содержание компонентов антиоксидантной защиты в костной ткани крыс при длительном поступлении компонентов медно-цинковой колчеданной руды**

| Показатели | Группа животных | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Контрольная n=10 | Опытная | | |
| | | Через 1 месяц, n=8 | Через 2 месяца, n=8 | Через 3 месяца, n=8 |
| ГВ, мкмоль/мг белка | 2,62 [1,99–3,24] | 1,81 [1,51–2,2] P=0,0104 | 2,02 [1,59–2,1] P=0,0573 | 1,57 [1,3–1,82] P=0,0043 |
| СТГ, мкмоль/мг белка | 8,0 [6,85–10,2] | 7,7 [6,72–2,45] P=0,6018 | 7,05 [6,08–9,41] P=0,1804 | 6,09 [5,2–9,62] P=0,0281 |
| Аскорбат, мкг/мг белка | 2,15 [1,81–2,58] | 2,21 [1,96–2,45] P=0,3184 | 2,04 [1,82–2,06] P=0,3004 | 1,58 [1,36–1,89] P=0,0569 |
| α-токоферол, мкг/мг белка | 12,4 [10,8–13,8] | 11,6 [10,2–11,8] P=0,4082 | 11,5 [10,6–12,3] P=0,3529 | 10,2 [9,9–10,8] P=0,0281 |
| СОД, Ед/мг белка | 11,5 [9,1–12,4] | 11,3 [9,2–12,0] P=0,704 | 9,1 [7,4–10,6] P=0,032 | 8,3 [7,2–9,0] P=0,005 |
| Каталаза, мкмоль/мин·мг белка | 11,2 [9,3–12,9] | 7,9 [6,5–9,2] P=0,038 | 4,6 [4,0–8,4] P=0,003 | 8,8 [6,6–11,2] P=0,050 |
| ГПО, нмоль/мин·мг белка | 2,52 [1,89–3,16] | 2,44 [2,16–2,58] P=0,614 | 1,75 [1,52–2,02] P=0,052 | 1,57 [1,42–1,77] P=0,021 |
| Глутатион-s-трансфераза, нмоль/мин·мг белка | 16,2 [12,9–20,3] | 16,7 [12,2–21,1] P=1,0 | 14,7 [13,9–18,3] P=0,044 | 13,3 [11,6–17,0] P=0,022 |
| Глутатионредуктаза нмоль/мин·мг белка | 4,19 [3,78–4,48] | 3,56 [2,97–3,83] P=0,133 | 3,99 [3,51–4,39] P=0,384 | 3,45 [2,75–4,03] P=0,051 |
| ОАА, % | 21,4 [17,5–24,1] | 20,4 [18,3–25,8] P=0,5163 | 18,9 [17,2–20,8] P=0,648 | 15,3 [12,9–17,7] P=0,0047 |

Важно, что активность и стабильность ключевых ферментов антиоксидантной защиты взаимосвязаны. СОД, глутатиопероксида, каталаза могут инактивироваться одним из продуктов своей ферментной реакции (каталаза и ГПО защищают СОД от инактивации, метаболизируя $H_2O_2$, а СОД в свою очередь предохраняет каталазу и ГПО от инактивирующего действия супероксидантионрадикала, $H_2O_2$, HOCl, HO; некоторые продукты липидпероксидации являются также потенциальными ингибиторами ГПО), и согласованное действие этих ферментов является необходимым условием эффективной защиты [16].

Костная ткань в целом обладает незначительными физиологическими резервами антиокислительной защиты, и их истощении при действии элементов медно-цинковой колчеданной руды может быть одним из ведущих патохимических механизмов снижения костной прочности и развития остеопении и остеопороза в результате активации свободнорадикальных процессов [19].

## Заключение

Длительное поступление в организм элементов медно-цинковых колчеданных руд даже в низких концентрациях приводит к нарушению в костной ткани антиоксидантной системы: снижается уровень основных компонентов неферментативного (глутатиона восстановленного, свободных тиоловых групп протеинов, α-токоферола) и ферментативного (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-s-трансферазы) звеньев антиоксидантной системы.

Истощение физиологических резервов антиокислительной системы негативно отражается на метаболизме и прочности костной ткани и является одним из патологических механизмов развития остеопенического синдрома при длительном контакте с элементами, содержащимися в рудах цветных металлов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рахманин Ю.А., Литвинов Н.Н. Научные основы диагностики донозологических нарушений гомеостаза при хронических химических нагрузках // Гигиена и санитария. 2004. № 6. С. 48-51.
2. Гильденскиольд С.Р., Новиков Ю.В., Хамидуллин Р.С. Тяжёлые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (обзор) // Гигиена и санитария. 1992. № 5-6. С. 6-9.
3. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учеб. пособие / Е.Ю. Афанасьева [и др.]; под ред. Н.И.Калетиной. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. 1015 с.
4. Остеопороз: влияние химических факторов производственной среды на метаболизм костной ткани / Ф.Х.Камилов, Е.Р.Фаршатова, И.А. Меньшикова и др. Уфа: Мир печати, 2015. С. 311-315.
5. Фаршатова Е.Р., Меньшикова И.А., Камилов Ф.Х. Влияние металлов, содержащихся в медно-цинковых колчеданных рудах, на метаболизм костной ткани // Мед. Вестн. Башкортостана. 2014. Т. 9, № 4. С. 56-58.
6. Влияние полиметаллической пыли медно-цинковых колчеданных руд на состояние минерального обмена и костной ткани / Э.Ф. Аглетдинов, Н.В. Нургалеев, Е.Р. Фаршатова и др. // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. 2011. № 15 (134). С. 15-18.
7. Касаткина Т.Б., Капланский А.С. Этика экспериментальных исследований животных в космической биологии и медицине // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2000. № 2. С. 17-21.
8. Карпищенко А.И., Глушаков С.И. Влияние острой интоксикации дихлорэтаном на показатели системы глутатиона // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. № 6. С. 52-56.
9. Bellomo G., Thor H., Orrenius S. Modulation of cellular glutation and protein statas during qunine metabolism // Method. Enzymol. 1990. Vol. 186. P. 627-635.
10. Desai I.D. Vitamin E analysis methods for animal tissues // Method.Enzimol.1984. Vol. 105. P. 138-147.
11. Omaye S.T., Turnball J.W., Sauberlich Selectod methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues and fluids // Method.Enzimol. 1971. Vol. 62. P. 1-11.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазы // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16-19.
13. Habig W.H., Palst m.j.Jabori W.B. Glutation-S-transferase. The first enzimatic step in mercapturic formation // J. Biol. Chem. 1973. Vol. 249. P. 7130-7139.
14. Beutler E. Red cell metabolism. N.Y.; London, 1975. 160 p.
15. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеионов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин и др. // Вопр. мед. химии. 1988. Т. 34, вып. 6. С. 59-62.
16. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Медицинская пресса, 2006. 400 с.
17. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Мельшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. М.: Фирма «Слово», 2006. 556 с.
18. Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия. 2002. Т. 61. С. 339-359.
19. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение: 2-е изд. Киев: Морион, 2006. С. 159-161.
20. Толпыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 2(84). С. 178-180.

Поступила в редакцию 07.07.17

***G.R. Kuramshina, E.R. Farshatova, I.A. Menshikova, G.V. Ivanova***

**ANTIOXIDANT SYSTEM OF BONE TISSUE WITH ACTION OF ELEMENTS OF COPPER-ZINK PYRIT ORE**

In this paper we describe changes in the homogenate indicators of non-enzymatic (restored glutathione, free thiol groups of proteins, α-tocopherol, ascorbic acid) and enzymatic (superoxiddismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, glutathionereductase) components of the antioxidant defence and total antioxidant activity systems in the bone tissues of male albino rats, subjected to daily intoxication with elements of copper-zinc pyrite ores, after the lapse of 1, 2 and 3 months. The intoxication was caused by intragastric administration of a suspension of ore powder in a 2% starch (60mg/100g of body weight). A decline was observed in most components of the antioxidant defence system, reaching statistical significance at the end of the experiment. The depletion of physiological reserves of the antioxidant system under the action of elements of ores of nonferrous metals has a negative impact on metabolism and bone strength and is one of the pathochemical mechanisms of development of the osteopenic syndrome.

*Keywords*: bone tissue, action of the elements of copper-zinc pyritic ore, antioxidant system.

REFERENCE

1. Rahmanin Ju.A. and Litvinov N.N. [Scientific basis of prenosological diagnostics of disorders of homeostasis in chronic chemical loads] // *Gigiena i sanitarija*, 2004, no 6, pp. 48-51 (in Russ.).
2. Gil'denskiol'd S.R., Novikov Ju. V. and Hamidullin R.S. [Heavy metals in the environment and their effects on the body] // *Gigiena i sanitarija*, 1992, no 5-6, pp. 6-9 (in Russ.).
3. *Toksikologicheskaja himija: metabolizm i analiz toksikantov: uchebnoe posob*. [Toxicological chemistry: metabolism and analysis of toxicants: a tutorial] / E.Ju. Afanas'eva [i dr.]; N.I. Kaletinoj (ed.), M.: GEOTAR-Media, 2008, 1015 p. (in Russ.).
4. *Osteoporoz: vlijanie himicheskih faktorov proizvodstvennoj sredy na metabolizm kostnoj tkani* [Osteoporosis: the influence of chemical factors of industrial environment on bone metabolism] / F.H. Kamilov, E.R. Farshatova, I.A. Men'shikova i dr., Ufa: Izd-vo “Mir pechati”, 2015, 311 p. (in Russ.).
5. Farshatova E.R., Men'shikova I.A. and Kamilov F.H. [The influence of the metals contained in copper-zinc sulfide ores, on bone metabolism.], in *Med. Vestn. Bashkortostana*, 2014, vol. 9, no 4, pp. 56-58 (in Russ.).
6. [The influence of the polymetallic dust copper-zinc sulfide ores in mineral metabolism and bone] / E.F. Agletdinov, N.V. Nurgaleev, E.R. Farshatova i dr., in *Vestn. Orenburgskogo gos. un-ta*, 2011, no 15(134), pp. 15-18 (in Russ.).
7. Kasatkina T.B. and Kaplanskij A.S. [Ethics of experimental animal research in space biology and medicine], in *Aviakosmicheskaja i ekologicheskaja medicina*, 2000, no 2, pp. 17-21 (in Russ.).
8. Karpischenko A.I. and Glushakov S.I. [The effect of acute dichloroethane intoxication on the performance of the glutathione system], in *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*, 1997, no 6, pp. 52-56 (in Russ.).
9. Bellomo G., Thor H., Orrenius S. Modulation of cellular glutation and protein statas during qunine metabolism, in *Method. Enzymol*., 1990, vol.186, pp. 627-635.
10. Desai I.D. Vitamin E analysis methods for animal tissues, in *Method.Enzimol*., 1984, vol. 105, pp.138-147.
11. Omaye S.T. and Turnball J.W. Sauberlich Selectod methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues and fluids, in *Method.Enzimol*., 1971, vol. 62, pp. 1-11.
12. Koroljuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G. and Tokarev V.E. [Method for determination of catalase], in *Laboratornoe delo*, 1988, no 1, pp. 16-19 (in Russ.).
13. Habig W.H. and Palst m.j.Jabori W.B. Glutation-S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic formation, in *J. Biol. Chem*., 1973, vol. 249, pp. 7130-7139.
14. Beutler E. Red cell metabolism, N.Y.; London, 1975, 160p.
15. [Evaluation of antioxidant activity of blood plasma with the use of yolk lipoproteins] / G.I. Klebanov, I.V. Babenkova, Ju.O. Teselkin i dr., in *Vopr. med. himii*, 1988, vol. 34, iss. 6, pp. 59-62 (in Russ.).
16. Dubinina E.E. *Produkty metabolizma kisloroda v funkcional'noj aktivnosti kletok (zhiznj i smertj, sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biohimicheskie aspekty* [Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological, clinical and biochemical aspects], SPb.: Izd-vo Medicinskaja pressa, 2006, 400 p.
17. *Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty* [Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants] / E.B. Mel'shikova, V.Z. Lankin, N.K. Zenkov i dr., M.: Firma “Slovo”, 2006, 556 p. (in Russ.).
17. Turpaev K.T. [Reactive oxygen species and regulation of gene expression], in *Biohimija*, 2002, vol. 61, pp. 339-359 (in Russ.).
18. Kazimirko V.K., Kovalenko V.N. and Mal'cev V.I. *Osteoporoz: patogenez, klinika, profilaktika i lechenie* [Osteoporosis: pathogenesis, clinical features, prevention and treatment], Kiev: Morion, 2006, 159 p. (in Russ.).
20. Tolpygina O.A. [The role of glutathione in antioxidant defense system (review)], in *Bjul. VSNC SO RAMN*, 2012, no 2(84), pp. 178-180 (in Russ.).

Курамшина Гульназ Ришатовна, аспирант
E-mail: tabletkadg@yandex.ru

Фаршатова Екатерина Рафаэлевна,
доктор медицинских наук, доцент кафедры
патологической физиологии
E-mail: farshatova-ekaterina@mail.ru

Меньшикова Ирина Асхатовна,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
биологической химии
E-mail:bh-bgmu@yandex.ru

ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный
медицинский университет»
450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Иванова Галина Васильевна, директор

ООО «Проммедэко»
450009, Россия, г. Уфа, ул. Комсомольская, 37
E-mail: bro-raops@yandex.ru

Kuramshina G.R., postgraduate student
E-mail: tabletkadg@yandex.ru

Farshatova E.R.,
Doctor of Medicine, Professor at Department
of Pathological Physiology
E-mail: farshatova-ekaterina@mail.ru

Menshikova I.A.,
Candidate of Medicine, Associate Professor
at Department of biological chemistry
E-mail: bh-bgmu@yandex.ru

Bashkir State Medical University
Lenina st., 3, Ufa, Russia, 450008

Ivanova G.V., Director

OJSC “Prommedeko”
Komsomolskaya st., 37, Ufa, Russia, 450009
E-mail: bro-raops@yandex.ru