

Влияние высушенных ягод голубики и обогащённых ими продуктов питания на показатели метаболизма при интоксикации тетрахлорметаном

© 2022. А. В. Еликов¹, к. м. н., доцент, П. И. Цапок¹, д. м. н., зав. кафедрой,
Е. М. Карпова², к. б. н., руководитель научных исследований и разработок,
Д. Б. Локтев², к. т. н., директор, В. А. Козвонин^{1,3}, к. м. н., доцент, с. н. с.,
Л. Н. Шмакова¹, к. т. н., зав. кафедрой,

¹Кировский государственный медицинский университет,
610998, Россия, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112,

²ООО «Событие»,
195084, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Детский переулок, д. 5,

³Вятский государственный университет,
610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, д. 36,

e-mail: anton_yelikov@mail.ru

В работе представлена оценка эффективности использования функциональных продуктов питания, обогащённых порошком ягод голубики (*Vaccinium uliginosum* L.) для снижения проявлений интоксикации тетрахлорметаном. Исследовано влияние включения высушенных ягод голубики, а также продуктов питания на основе хлеба и творога с включением в их рецептуру высушенных ягод голубики на показатели белкового обмена и оксидантного баланса в плазме крови крыс при интоксикации тетрахлорметаном. Биологический эффект включения порошка из ягод голубики достигался заменой эквивалентной части стандартного рациона вивария на высушенные ягоды голубики и обогащёнными порошком ягод голубики белый хлеб и творог в течение 14 дней. Все животные были распределены на двенадцать групп, шесть из которых оставались интактными и шесть групп животных, для которых моделировали общую интоксикацию организма путём подкожного введения 66%-го раствора тетрахлорметана. Контрольную группу составили животные, содержащиеся на стандартном рационе вивария. Установлено, что добавка в рацион питания ягод голубики, как в свободном виде, так и в составе функциональных продуктов питания оказывает существенное положительное влияние на метаболизм. Включение ягод голубики в рацион питания при введении тетрахлорметана в значительной мере снижает выраженность проявлений интоксикации, что проявлялось в более высоких значениях коэффициента Де Ритиса и низкой концентрации среднемолекулярных пептидов и ТБК-активных продуктов. Для снижения проявлений интоксикации наиболее эффективно применение обогащённого творога, что подтверждается наибольшими показателями по сравнению с группой, находящейся на рационе вивария, коэффициента Де Ритиса на 39,6% ($p < 0,001$), общего белка на 39,8% ($p < 0,001$), аскорбиновой кислоты в 3,12 раза, общей антиоксидантной активности на 29,6% ($p < 0,001$) и наименьшими показателями среднемолекулярных пептидов на 19,1% ($p < 0,001$), ТБК-активных продуктов на 35,2% ($p < 0,001$).

Ключевые слова: питание, пищевые добавки, метаболизм, антиоксиданты, тетрахлорметан, общая интоксикация, свободно-радикальное окисление.

The effect of dried blueberries and food products enriched with them on metabolic parameters of carbon tetrachloride intoxication

© 2022. A. V. Elikov¹ ORCID: 0000-0002-3042-8556, P. I. Tsapok¹ ORCID: 0000-0002-9010-8327,
E. M. Karpova² ORCID: 0000-0002-4160-9440, D. B. Loktev² ORCID: 0000-0002-3786-7113,
V. A. Kozvonin^{1,3} ORCID: 0000-0002-2447-6949, L. N. Shmakova¹ ORCID: 0000-0003-2998-1909

¹Kirov State Medical University,
112, Karla Marksa St., Kirov, Russia, 610998,

²Limited liability company "Event",
5, Detskiy Pereulok, Saint-Petersburg, Russia, 195084,

³Vyatka State University,
36, Moskovskaya St., Kirov, Russia, 610000,
e-mail: anton_yelikov@mail.ru

The aim of our study is to estimate the efficiency of using functional food supplements enriched with blueberry (*Vaccinium uliginosum* L.) powder to reduce carbon tetrachloride intoxication manifestations. The influence of the inclusion of dried blueberries on the indicators of protein metabolism, as well as food products based on bread and cottage cheese with the dried blueberries in their recipe, was investigated. Those parameters were evaluated by the content of total protein, medium molecular peptides, De Rittis coefficient and oxidative balance (assessed by the content of TBA-active products, ascorbic acid and total antioxidant activity index) in the blood plasma in rats intoxicated with carbon tetrachloride. The biological effect of including blueberry powder was achieved by replacing an equivalent part of the standard vivarium diet with dried blueberries, white bread and cottage cheese enriched with blueberry powder for 14 days. All animals were divided into twelve groups, six of which remained intact and six were simulated total body intoxication by subcutaneous injection of 66% tetrachloromethane solution. The control group consisted of animals kept on a standard vivarium diet. It has been established that the addition of blueberries to the diet both in a free form and as a part of the functional foods has a significant positive effect on the metabolism. It is confirmed by studying the protein exchange state (increasing values of total protein and decreasing of average molecular peptides) and the oxidant balance (decreasing the concentration of TBA-active products, increasing of ascorbic acid and total antioxidant activity). Inclusion of blueberries in the diet during the introduction of carbon tetrachloride significantly reduces the severity of intoxication, which was expressed in higher values of De Rittis coefficient and lower concentration of medium molecular peptides and TBA-active products. Using enriched cottage cheese is the most effective way to reduce the manifestations of intoxication. It is confirmed by changes of indicators' level in comparison with the vivarium ration group: the De Rittis coefficient is increased by 39.6% ($p < 0.001$), total protein – by 39.8% ($p < 0.001$), ascorbic acid – by 3.12 times, total antioxidant activity – by 29.6% ($p < 0.001$). The indicators of average molecular peptides are decreased by 19.1% ($p < 0.001$), TBA-active products – by 35.2% ($p < 0.001$).

Keywords: nutrition, food supplements, metabolism, antioxidants, carbon tetrachloride, general intoxication, free-radical oxidation.

Состояние общей интоксикации может развиваться при воздействии на организм на производстве, а также в быту неблагоприятных экологических факторов и химически активных соединений: природных ядов, пестицидов, радионуклидов, полициклических ароматических углеводородов, нитрозаминов, табачного дыма, смога, высоких доз алкоголя, продуктов метаболизма некоторых лекарственных препаратов [1–4]. В ряде работ доказано канцерогенное влияние галогенсодержащих органических веществ [5, 6]. Механизмы действия различных токсических веществ на организм многообразны, но все они связаны с нарушением дезинтоксикационной функции печени [7]. Продукты свободнорадикальных реакций, образующиеся в процессах липопероксидации, нейтрализуются биоантиоксидантами: биофлавоноидами, полифенолами и токоферолами, действие которых может быть усилено серосодержащими аминокислотами (цистеином и метионином), витаминами антиоксидантного действия А и С, а также β -каротином [8]. В настоящее время в качестве перспективного источника естественных биоантиоксидантов в России можно рассматривать дикорастущие ягоды, превосходящие по содержанию биологически активных соединений ягоды, выработанные промышленным способом, в числе которых голубика. Дикорастущая голубика является источником аскорбиновой кислоты и биофлавоноидов. Источником цистеина и метионина в повседневном питании являются, в том числе, хлеб и молочные продукты. Творог явля-

ется источником витамина А. Таким образом, составные продукты питания на основе хлеба и творога с добавлением ягод голубики имеют повышенную пищевую ценность и лечебно-профилактические свойства.

Целью работы было оценить эффективность использования функциональных продуктов питания, обогащённых порошком ягод голубики (*Vaccinium uliginosum* L.), для снижения проявлений общей интоксикации, вызванной тетрахлорметаном.

Объекты и методы исследования

Образцы голубики собраны в Белохолуницком районе Кировской области. Аскорбиновую кислоту (АК) в высушенных ягодах голубики определяли методом экстракции с раствором хлороводородной кислоты и титрования экстракта краской Тильманса (ГОСТ 24556-89 «Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения витамина С»). Биофлавоноиды (БФ) в пересчёте на кверцетин в высушенных ягодах голубики определяли фотометрически. Метод основан на экстракции биофлавоноидов из сырья этиловым спиртом с последующим спектрофотометрическим измерением при длине волны 410 нм [9]. Высушивание ягод голубики осуществляли в инфракрасной сушильной камере при температуре 75 °С. Порошок из ягод голубики получали путём размалывания высушенных ягод на роторной мельнице до мелкодисперсного состояния. Полученный порошок добавляли в тесто перед выпечкой

хлеба. Творожный продукт получали путём смешивания порошка из ягод голубики с творогом жирностью 9%. Количество порошка из ягод голубики в хлебе и твороге определяли на основе органолептических исследований данных обогащённых продуктов.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с международными правилами правовых и этических норм использования животных на 60-ти половозрелых беспородных крысах-самцах, массой тела 240–260 г. Результаты сравнивали с контролем. Распределение животных по группам было следующим: шесть групп интактных животных, по пять животных в группе получавших стандартный рацион вивария, белый хлеб, творог, голубику, белый хлеб с добавлением голубики и творог с добавлением голубики, и шесть групп животных по пять животных в группе с аналогичным рационом, для которых моделировали общую интоксикацию организма посредством подкожного введения через день (7 раз за 14 дней) в область бедра с внутренней стороны (чередую справа и слева) 66%-го раствора тетрахлорметана (CCl_4) в рафинированном оливковом масле в дозе 0,5 мл на каждое животное [10]. Экспериментальные животные имели свободный доступ к корму и воде для питья. Все группы контрольных животных содержались на следующих рационах: 1-я (контроль) – животные на стандартном рационе вивария (гранулированный корм), 2-я – стандартный рацион вивария с добавлением белого хлеба (12 г в сутки на одно животное), 3-я – стандартный рацион вивария с добавлением творога (6 г в сутки на одно животное), 4-я – стандартный рацион вивария с добавлением высушенных ягод голубики (0,3 г в сутки на одно животное), 5-я – стандартный рацион вивария с добавлением хлеба с голубикой (12 г в сутки на одно животное с содержанием порошка из ягод голубики в расчёте 2 г/100 г продукта), 6-я – стандартный рацион вивария с добавлением творога с голубикой (6 г в сутки на одно животное с содержанием порошка из ягод голубики в расчёте 7 г/100 г продукта). Распределение экспериментальных групп крыс с 7-й по 12-ю группы было аналогичным образом, но с моделированием интоксикации введением раствора CCl_4 . Животных выводили из эксперимента путём декапитации в состоянии кратковременного эфирного наркоза на 14-й день эксперимента. Забор крови у животных осуществляли в момент декапитации в центрифужные пробирки с антикоагулян-

том, по 7–10 мл крови от каждого животного. В качестве антикоагулянта использовали раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты из расчёта 1 мг антикоагулянта на 1 мл крови. Цельную кровь центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 мин. Биохимические исследования проводили в плазме крови. Содержание общего белка (ОБ) определяли унифицированным биуретовым методом стандартным набором реактивов «ОЛЬВЕКС диагностика» (Россия), содержание среднемолекулярных пептидов (СП) – по методу [11]. Для изучения процессов свободнорадикального окисления (СРО) определяли содержание ТБК-активных (TBK_{an}) продуктов (ТБК – тиобарбитуровая кислота), спектрофотометрически при длине волны 535 нм на спектрофотометре SHIMADZU 1240 (Япония). Для определения первичных продуктов СРО измеряли интенсивность хемилюминесценции (ХЛ), инициированной пероксидом водорода, в присутствии избытка ионов двухвалентного железа, за 30 (S30) и 60 (S60) секунд, а также максимальную вспышку ХЛ (I_m) за исследуемое время на хемилюминометре Emilite 1105 (Россия). Оценку общей антиоксидантной активности (ОАА) осуществляли хемилюминесцентным методом, посредством определения соотношения уровня максимальной вспышки/светосумма за 30 с ($I_m/S30$). Содержание АК определяли колориметрическим методом с динитрофенилгидразиновым реактивом. В работе использован модифицированный метод определения АК и СП в одной пробе [12]. Активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) (К.Ф. 2.6.1.1) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (К.Ф. 2.6.1.2) с расчётом коэффициента Де Ритиса (КР) определяли стандартным набором реактивов «Lachema» (Чехия).

Полученные экспериментальные данные обработаны методом описательной статистики с использованием программы Statistica 10.0. с определением среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). После проверки на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка достоверность разницы определяли по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В процессе эксперимента у крыс не отмечено отказа от корма и питья. У отдельных животных с моделированием интоксикации отмечено снижение подвижности (угнетение) в течение эксперимента, в месте введения

Таблица 1 / Table 1

Содержание аскорбиновой кислоты и биофлавоноидов в высушенных ягодах голубики ($M \pm m$)
Content of ascorbic acid and bioflavonoids in dried blueberries ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Высушенные ягоды голубики Dried blueberries
Аскорбиновая кислота, мг/100 г Ascorbic acid, mg/100 g	87,0±1,8
Биофлавоноиды, в пересчёте на кверцетин, мг/100 г Bioflavonoids, in terms of quercetin, mg/100 g	180,0±4,0

Таблица 2 / Table 2

Метаболические маркеры гепатотоксичности в зависимости от рациона питания ($M \pm m; n = 5$)
Metabolic markers of hepatotoxicity depending on the diet ($M \pm m; n = 5$)

№/№ No./ No.	Группа по рациону Groups by diet	Исследуемый показатель / Studied indicator					
		коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ), у. е. De Ritis coefficient (AST/ALT), с. у.		средне- молекулярные пептиды ($E_{254} \times 1000$) medium molecular peptides ($E_{254} \times 1000$)		общий белок, г/л total protein, g/L	
		интакт. intact.	+ CCl ₄	интакт. intact.	+ CCl ₄	интакт. intact.	+ CCl ₄
1/7	Контроль Control	1,42± 0,02	0,48± 0,01*	289,8± 7,0	575,4± 13,1*	71,68± 1,49	47,82± 3,00*
2/8	Хлеб Bread	1,45± 0,02	0,48± 0,02*	284,4± 8,5	576,2± 15,5*	72,29± 1,10	52,17± 1,71*
3/9	Творог Cottage cheese	1,40± 0,01	0,54± 0,03*	269,6± 6,0	517,8± 21,0*#	78,20± 1,16*	59,24± 2,41*#
4/10	Голубика Blueberries	1,41± 0,03	0,56± 0,03*#	256,8± 10,6*	501,4± 14,9*#	78,63± 2,53*	56,79± 3,20*
5/11	Хлеб с голубикой Bread with blueberries	1,40± 0,02	0,59± 0,03*#	271,6± 5,6	528,2± 13,7*#	74,46± 2,63	59,19± 3,50*#
6/12	Творог с голубикой Cottage cheese with blueberries	1,40± 0,03	0,67± 0,02*#	230,2± 4,7*	465,6± 12,5*#	77,62± 1,86*	66,87± 2,78#

Примечания: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой на стандартном рационе вивария ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой на стандартном рационе вивария с моделированием интоксикации CCl₄ ($p < 0,05$).

Notes: * – statistically significant differences compared with the control group on the standard vivarium diet ($p < 0.05$); # – statistically significant differences in comparison with the control group on the standard vivarium diet with modeling of CCl₄ intoxication ($p < 0.05$).

раствора CCl₄ наблюдалось образование воспалительного инфильтрата, некротических изменений не отмечалось.

Результаты определения, с учётом погрешности метода, АК и БФ в высушенных ягодах голубики представлены в таблице 1.

Согласно полученным данным, дикорастущую голубику можно считать богатым источником аскорбиновой кислоты и биофлавоноидов.

Считается, что состояние белкового обмена достоверно отражает функциональное состояние печени и организма в целом [13–15]. Нами исследованы показатели, характеризующие как степень общей интоксикации организ-

ма, так и выраженность гепатотоксического действия введения раствора CCl₄. Результаты представлены в таблице 2.

Установлено положительное влияние ягод голубики и обогащённых порошком ягод продуктов питания на белковый обмен, что проявлялось в снижении у интактных животных содержания СП и увеличении содержания ОБ. При этом наиболее значимое положительное влияние обнаружено в группе животных с включением в рацион питания обогащённого творога. В то же время у интактных животных включение ягод голубики и обогащённых продуктов питания не оказы-

Таблица 3 / Table 3

Метаболические маркеры состояния оксидантного баланса в зависимости от рациона питания ($M \pm m$; $n = 5$) / Metabolic markers of the oxidative balance state depending on the diet ($M \pm m$; $n = 5$)

№/№ No./ No.	Группа по рациону Groups by diet	Исследуемый показатель / Studied indicator					
		ТБК _{ан} , нмоль/мл TBA _{ap} , nmol/mL		аскорбиновая кислота, мг/л ascorbic acid, mg/L		общая антиоксидантная активность, (Im/S30), у. е. total antioxidant activity, (Im/S30), с. u.	
		интакт. intact.	+ CCl ₄	интакт. intact.	+ CCl ₄	интакт. intact.	+ CCl ₄
1/7	Контроль Control	2,58± 0,18	12,06± 0,35*	17,73± 0,52	4,12± 0,38*	0,086± 0,002	0,054± 0,001*
2/8	Хлеб Bread	2,42± 0,17	11,45± 0,63*	18,67± 1,06	4,34± 0,54*	0,086± 0,003	0,055± 0,002*
3/9	Творог Cottage cheese	2,20± 0,14	10,34± 0,61*#	20,39± 0,42*	6,03± 0,69*#	0,090± 0,003	0,059± 0,002*#
4/10	Голубика Blueberries	2,13± 0,20	8,95± 0,48*#	21,17± 0,79*	8,46± 0,95*#	0,093± 0,003	0,063± 0,002*#
5/11	Хлеб с голубикой Bread with blueberries	2,34± 0,11	9,13± 0,58*#	20,23± 0,53*	10,74± 0,82*#	0,088± 0,001	0,062± 0,003*#
6/12	Творог с голубикой Cottage cheese with blueberries	1,93± 0,12*	7,81± 0,24*#	21,64± 0,95*	12,87± 0,82*#	0,097± 0,003*	0,070± 0,002*#

Примечания: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой на стандартном рационе вивария ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой на стандартном рационе вивария с моделированием интоксикации CCl₄ ($p < 0,05$).

Notes: * – statistically significant differences compared with the control group on the standard vivarium diet ($p < 0.05$); # – statistically significant differences in comparison with the control group on the standard vivarium diet with modeling of CCl₄ intoxication ($p < 0.05$).

вает заметного влияния на активность АСТ, АЛТ и величину КР.

Интоксикация CCl₄ оказывала выраженное негативное влияние на функциональное состояние печени и организма в целом, что выражалось в соответствующих изменениях показателей белкового обмена. Так, синдром цитолиза гепатоцитов проявлялся в достоверном снижении величины КР у животных 7-й группы в 2,96 раза, нарушения дезинтоксикационной функции печени – в увеличении содержания СП в 1,99 раза, а нарушения синтетической функции печени – в снижении содержания ОБ на 32,9% ($p < 0,001$). Применение ягод голубики в рационе питания, а также обогащённых продуктов существенно снижало проявления интоксикации, что проявлялось в статистически значимой разнице всех исследуемых показателей белкового обмена между 7-й и с 10-й по 12-ю группами. Следует отметить высокую эффективность включения в рацион творога, особенно в сочетании с порошком ягод голубики, подтверждаемую исследованием всех показателей белкового обмена. Данное явление объясняется поступлением с творогом

большого количества полноценного белка с высоким содержанием метионина, что оказывает существенное влияние на синтетическую и дезинтоксикационную функцию печени и, в конечном счёте, приводит к снижению проявлений синдрома цитолиза, выражающееся в статистически значимой тенденции к более высоким (на 12,5%; $p = 0,058$) значениям КР у животных 9-й группы по сравнению с 7-й. При этом следует отдельно подчеркнуть положительную роль использования в составе творога добавки порошка из ягод голубики, подтверждаемую достоверно более высокими значениями КР на 24,1% ($p = 0,007$) у крыс 12-й группы по сравнению с 9-й.

Известно, что интоксикации различного генеза сопровождаются значительной активацией СРО на фоне снижения ресурсов антиоксидантной защиты, поэтому показатели, характеризующие состояние оксидантного баланса, являются надёжными критериями выраженности поражения организма различными токсическими веществами [16–18]. В нашей работе состояние оксидантного баланса оценивалась по содержанию ТБК_{ан}, АК

и величине ОАА. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Установлено положительное влияние на состояние оксидантного баланса интактных животных добавки в рацион ягод голубики и их порошка, наиболее выраженное у крыс 6-й группы, что подтверждается более низким, по сравнению с контролем, показателем ТБК_{ан} и более высокими показателями АК и ОАА. Следует отметить, что в отличие от человека, в организме крыс возможен синтез АК. Это необходимо учитывать для правильной интерпретации полученных результатов. В частности, более высокое содержание АК в плазме крови животных с 4-й по 6-ю групп можно объяснить двумя главными факторами: поступлением дополнительного количества АК с ягодами голубики; экономией расходования АК в реакциях СРО в организме экспериментальных животных за счёт антиоксидантных свойств антоцианов и биофлавоноидов, содержащихся в ягодах голубики в значительных количествах.

Кроме того, для животных 6-й группы возможно повышение содержания АК за счёт увеличения синтеза ферментов, отвечающих за процесс её биосинтеза, вследствие поступления дополнительных количеств полноценного белка с творогом.

Полученная закономерность влияния на состояние оксидантного баланса ягод голубики и обогащённых продуктов питания в целом сохраняется в экспериментах по моделированию интоксикации ССl₄ и согласуется с результатами исследования белкового обмена. В частности, на фоне существенных нарушений оксидантного баланса (накопление ТБК_{ан}, снижение показателей АК и ОАА), вызванного введением ССl₄, показатель ТБК_{ан} в плазме крови животных 12-й группы по сравнению с 7-й ниже на 35,2% ($p < 0,001$), содержание АК выше в 3,12 раза, а величина ОАА выше на 29,6% ($p < 0,001$). Кроме того, следует отметить более высокую эффективность в плане коррекции оксидантного баланса обогащённого творога по сравнению с хлебом, что также можно связать с поступлением дополнительных количеств полноценного белка и увеличением синтетической функции печени. Таким образом, результаты исследования обосновывают применение продуктов антиоксидантно-белковой направленности, например, обогащённого творога в качестве возможного лечебного питания в ситуациях, связанных с различными интоксикациями вследствие воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.

Заключение

Добавка в рацион питания ягод голубики (*Vaccinium uliginosum* L.) как в свободном виде, так и составе функциональных продуктов питания оказывает существенное положительное влияние на метаболизм, что подтверждается результатами исследования состояния белкового обмена и оксидантного баланса. Включение ягод голубики в рацион питания при моделировании общей интоксикации тетрахлорметаном в значительной мере снижает выраженность негативных лабораторных показателей, отражающих функциональное состояние печени. Для снижения проявлений интоксикации наиболее эффективно применение творога, обогащённого порошком ягод голубики, что подтверждается наибольшими показателями по сравнению с группой, находящейся на рационе вивария, коэффициента Де Ритиса на 39,6% ($p < 0,001$), общего белка на 39,8% ($p < 0,001$), аскорбиновой кислоты в 3,12 раза, общей антиоксидантной активности на 29,6% ($p < 0,001$) и наименьшими показателями среднемолекулярных пептидов на 19,1% ($p < 0,001$), ТБК-активных продуктов на 35,2% ($p < 0,001$). Настоящее исследование позволяет дать обоснованные рекомендации по включению ягод голубики в состав лечебно-профилактического питания при интоксикациях различного генеза.

References

1. Azyamov M.A., Shirokikh A.A., Ashikhmina T.Ya. The toxicity comparison of antitumor substances: the mushroom *Hericum erinaceus* BP 16 polysaccharides, dialderon and metothrexate // Theoretical and Applied Ecology. 2019. No. 4. P. 142–149 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2019-4-142-149
2. Lim D.S., Roh T.H., Kim M.K., Kwon Y.C., Choi S.M., Kwack S.J., Kim K.B., Yoon S., Kim H.S., Lee B.M. Risk assessment of N-nitrosodiethylamine (NDEA) and N-nitrosodiethanolamine (NDELA) in cosmetics // J Toxicol Environ Health Part A. 2018. V. 81. No. 12. P. 465–480. doi: 10.1080/15287394.2018.1460782
3. Corrao G., Bagnardi V., Zamboni A., La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases // Preventive Medicine. 2004. V. 38. No. 5. P. 613–619. PubMed: 15066364
4. Oborin V.A., Ashikhmina T.Ya. Experimental substantiation of the possibility of using red blood cells as a model for studying the membrane damaging effect of nanoparticles // Theoretical and Applied Ecology. 2020. No. 3. P. 176–181 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2020-3-176-181

5. Włodarczyk-Makula M., Wiśniowska E. Halogenated Organic Compounds in Water and in Wastewater // Civil and Environmental Engineering Reports. 2019. V. 29. No. 4. P. 236–247. doi: 10.2478/ceer-2019-0057
6. Kodavanti P., Loganathan B. Organohalogen Pollutants and Human Health. Chapter 12. Encyclopedia of Public Health. Amsterdam: Elsevier, 2017. P. 359–366.
7. Sources and targets of free radicals in human blood / Ed. Yu.A. Vladimirov. Moskva: MAX-Press Publ, 2017. 304 p. (in Russian).
8. Medical Toxicology. National Guide / Ed. E.A. Luzhnikov. Association of Clinical Toxicology. Moskva: GEOTAR-Media Publ, 2012. 923 p. (in Russian).
9. Mar'in A.A., Kalinkina G.I. Development of methods for standardization of cardiovascular collection "Cardizid" // Khimiya rastitelnogo syrya. 2005. No. 1. P. 37–40 (in Russian).
10. Solopayev B.P. Regeneration of normal and pathologically changed liver. Gorkii: Volgo-Vyatskoe knizhnoe izdatelstvo, 1980. 239 p. (in Russian).
11. Gabrielyan I.I., Lipatova V.I. Experience of using the indicator of average molecules in blood for diagnosis of nephrological diseases in children // Laboratornoe delo. 1984. No. 3. P. 138–140 (in Russian).
12. Tsapok P.I., Elikov A.V., Borodulin O.V., Rysik I.O. Method for determination of medium molecules and ascorbic acid in one sample // Inf. Sheet of Kirov CNTI No. 89–97. Kirov, 1997. 3 p. (in Russian).
13. Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Logunova T.D. Pre-clinical evaluation of metabolic and morphological changes in the body induced by 4-chloro-benzhydryl piperazine intoxication // Hygiene and Sanitation. 2020. V. 99. No. 7. P. 745–749 (in Russian). doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-7-745-749
14. Al Amin A.S.M., Menezes R.G. Carbon tetrachloride toxicity // Review from StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). PubMed: 32965851 [Internet resource] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562180/> (Accesses: 02.12.2021).
15. Shameenii A., Thanabal P.P., Vun-Sang S., Iqbal M. Hepatoprotective effects of *Pandanus amaryllifolius* against carbon tetrachloride (CCl₄) induced toxicity: A biochemical and histopathological study // Arabian Journal of Chemistry. 2021. V. 14. No. 10. Article No. 103390. doi: 10.1016/j.arabjc.2021.103390
16. Fedoriv O.Ye., Kopach A.Ye., Melnik N.A. Impact of lead acetate and sodium and potassium stearates on lipid peroxidation processes in the body of experimental animals // Hygiene and Sanitation. 2021. V. 100. No. 4. P. 406–410 (in Russian). doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-4-406-410
17. Knockaert L., Berson A., Ribault C., Prost P.E., Fautrel A., Pajaud J., Lepage S., Lucas-Clerc C., Bégué J.-M., Fromenty B., Robin M.-A. Carbon tetrachloride-mediated lipid peroxidation induces early mitochondrial alterations in mouse liver // Laboratory Investigation. 2012. V. 92. No. 3. P. 396–410. doi: 10.1038/labinvest.2011.193
18. Basu S. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients // Toxicology. 2003. V. 189. No. 1–2. P. 113–127. doi: 10.1016/s0300-483x(03)00157-4