Arab Journal of
Pharmaceutical Sciences

المجلد السادس، العدد الثامن
1 تشرين الأول 2021

تقييم بعض المعالم الحيوية للشدّة التأكسديّة الناتجة عن التعرض المزمن لمادة البولي فينيل كلورايد كمؤشرات سُميّة عند العاملين في إنتاج البلاستيك في دمشق

Evaluation of some oxidative stress biomarkers resulting from chronic exposure to Polyvinyl Chloride as indicators of toxicity in workers in plastic production in Damascus

سيم مطر وصوفي بركيل
Matar S. and Barkil S.
كلية الصيدلة، جامعة دمشق، سورية
Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria

الملخص Abstract

يعتبر البولي فينيل كلورايد PVC راتنج صنعي يتم الحصول عليه بعملية بلمرة للفينيل كلورايد VC المعروف بتأثيره المسرطن على الكبد. ويحتل PVC المرتبة الثانية في سلم المواد الأكثر استخداماً في صناعة البلاستيك بعد البولي إيثيلين. وقبل أن يتم تحويله إلى شكله النهائي يضاف إليه مجموعة من المواد بعملية تدعى التركيب Compounding والتي تساهم بالتالي بحدوث سميّة إضافية لدى العاملين في إنتاجه.

تهدف هذه الدراسة إلى تبيان مدى تأثر العاملين بتماس مباشر مع عمليات إنتاج الـ PVC على مستويات المعالم الحيوية للشدة التأكسدية، حيث أجريت الدراسة على عينة مؤلفة من ثلاثين عاملاً معرضاً لأخطار الـ PVC ومقارنتها مع عينة شاهدة مماثلة بالعدد من الأفراد. حيث تمت مقايسة تراكيز كل من المالون دي ألدهيد MDA (Malondialdehyde) ونواتج أكسدة البروتينات المتقدمة AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) في عينات دموية باستخدام عتائد لشركة Cell Biolabs اعتماداً على مبدأ المقايسة اللونية.

أظهرت هذه الدراسة ارتفاع مستويات كل من المركبين السابقين لدى مجموعة العمال المتعرضين وكان هذا الارتفاع متناسباً طردياً مع عدد سنوات العمل ولم يظهر ارتباطه بالتدخين أو العمر، مما دلّ على وجود شدة تأكسدية قد تؤدي بالتالي إلى تطور سرطانات وأمراض مزمنة لدى هؤلاء العمال.

Polyvinyl Chloride (PVC) is a synthetic resin obtained by the polymerization of Vinyl Chloride (VC) which is well known to cause hepatic cancer. PVC occupies the second most used material in plastics industry after polyethylene.

Before it is converted to its final form, a group of substances are added to it in a process called composition, which thus contributes to additional toxicity among workers in its production.

This study aims to investigate the effect of exposure to PVC on the levels of oxidative stress biomarkers among workers exposed to it (n=30), and compare it with a control sample (n=30). Both Malondialdehyde (MDA) and Advanced Oxidation Protein Products (AOPP) were measured in Blood samples using kits from Cell Biolabs Company based on the principle of chromatography.

This study showed high levels of each of them among workers and this rise was in direct proportion to the number of years of work and did not appear to be related to smoking or age, which indicates the presence of oxidative stress which may thus lead to the development of cancers and chronic diseases among those workers.

الكلمات المفتاح Key words:

بولي فينيل كلورايد Polyvinyl Chloride (PVC)، شدة تأكسدية Oxidative stress، مالون دي ألدهيد Malondialdehyde (MDA)، نواتج أكسدة البروتينات المتقدمة Advanced Oxidation Protein Products (AOPP)، عمال البلاستيك Plastic workers.

المقدمة Introduction

يتزايد استهلاك البلاستيك عالمياً بشكل كبير، حيث يدخل في الكثير من الصناعات لتعدد أنواعه وخواصه، فمنه ماهو متماثر للإيثيلين منخفض وعالي الكثافة ومنه ماهو متماثر للفينيل كلورايد أو البروبيلين أو الستيرين.

يحتل البلاستيك المُنتَج من البولي فينيل كلورايد Polyvinyl Chloride (PVC) المرتبة الثانية في الاستهلاك بعد البولي إيثيلين، فقد وصل استهلاكه العالمي عام 2016 إلى ما يعادل 40 مليون طن ومن المتوقع أن يرتفع سنوياً بنسبة 2.3% حتى عام 2024 (1). وهذا التزايد في الاستهلاك يترافق مع زيادة في الكميات المنتجة وبالتالي زيادة التعرض للمواد السامة التي تدخل في تركيبه ومنها الـ PVC ومايُضاف إليه من المواد التي تستخدم للحصول على الشكل النهائي للمُنتَج.

يعد البولي فينيل كلورايد PVC متماثر لمادة الفينيل كلورايد VC المعروفة بتأثيرها المسرطن على الكبد مسببة Angiosarcoma، بالإضافة إلى السرطانات الرئوية. وقد ظهر هذا التأثير السمّي أيضاً على الأشخاص المتعرضين للـ PVC الذين حدث لديهم تليف بالرئتين نتيجة الاستنشاق المزمن لجزيئات هذه المادة (2).

وقبل الحصول على الـ PVC بشكله النهائي في المنتجات البلاستيكية يضاف إليه العديد من المواد لتحسين خواصه كالمثبتات التي تمنع تدركه الذي يحدث بتأثير الحرارة أو الأشعة فوق البنفسجية، ومن هذه المثبتات أملاح الرصاص والصوابين المعدنية إضافة إلى مثبتات القصدير العضوية. كما تضاف الملدنات لتحسين مرونة ومتانة البلمَر، ومن أهم الملدنات المستخدمة إسترات الفثالات وإسترات حمض الأديبيك. ومن المُضافات الأخرى المستخدمة نذكر الملونات التي يدخل في تركيبها المعادن، والمالئات كالسيليكات، ومثبطات الاشتعال (3).

يؤدي PVC إلى سميّة حادة ومزمنة، وتختلف أعراض هذه السمية بحسب طرق التعرض التي تشمل الاستنشاق والتماس مع الجلد والعين مسبباً تهيجاً فيها، وينتج هذا التعرض مهنياً عن انبعاث الأبخرة والدخان أثناء العمليات التي تتم بدرجات حرارة عالية، حيث تحمل هذه الأبخرة معها أجزاء PVC والـ VC والمواد التي تضاف إلى البلمر ومنها المعادن الثقيلة والفثالات وغيرها.

صنفت الوكالة العالمية للأبحاث السرطانية IARC الـ PVC ضمن المجموعة (3) أي أنه لا توجد أدلة كافية على تأثيره المسرطن، إلا أن الفينيل كلورايد صُنف ضمن المجموعة (1) كمادة مسرطنة، كما أن بعض الأصبغة والملدنات والمثبتات المضافة تعد مواد مسرطنة أو لها احتمالية مسرطنة (4).

يحدث التسمم بالـ PVC نتيجة تفككه إلى VC الذي يعد مركب طيار يتوزع سريعاً بعد استنشاقه ثم يستقلب في الكبد عبر أنزيم CYP2E1 معطياً إيبوكسيد كمركب وسطي، يتم التخلص من سميته عبر ارتباطه مع الغلوتاتيون. إلا أن التعرض المزمن يؤدي إلى استنفاذ الغلوتاتيون من الجسم وتراكم الإيبوكسيد الذي يحرض حدوث اختلال في توازن نظام أكسدة – إرجاع في الجسم من خلال انطلاق الجذور الحرة وأجزاء الأكسجين المتفاعلة، مؤدياً في النهاية إلى حدوث شدة تأكسدية (5).

ومنه ظهرت الحاجة إلى المزيد من الأبحاث لنفي أو تأكيد القدرة المسرطنة للـ PVC وتأثيراته السمّية المزمنة، خاصةً في حال التعرض المزمن من قبل العمال لمدة 8 ساعات يومياً، خمسة أيام في الأسبوع دون استخدام أية إجراءات وأدوات للحماية. تمت في هذه الدراسة مقارنة مستويات بعض المعالم الحيوية للشدة التأكسدية وهي المالون دي ألدهيد MDA كناتج عن تدرك الدسم، ونواتج أكسدة البروتين المتقدمة AOPP كناتج عن تدرك البروتينات.

هدف البحث

تقييم المخاطر السميّة التي يتعرض لها العاملون في مجال إنتاج البلاستيك المكون من الـ PVC في دمشق، وذلك في ظل تزايد عدد المعامل التي تقوم بإنتاج هذه المادة دون الالتزام بإجراءات الوقاية والحماية، حيث يظهر الواقع إصابة العاملين في هذا المجال بالسرطانات، مع غياب وجود دراسات بحثية محلية تسلط الضوء على نتائج التعرض لهذه المادة.

ونظراً لعدم وجود دراسات محلية سعى البحث لاستقصاء تأثير التعرض المزمن للـ PVC على مستويات مشعرات الشدة التأكسدية في عينات دم من العاملين في إنتاج هذه المادة.

المواد والطرق

1. نمط الدراسة

دراسة مقطعية Cross sectional Study.

2. مجموعات الدراسة

اشتملت الدراسة على مجموعتين:

المجموعة الأولى: شملت العمال المعرضين مهنياً لمادة الـ PVC، حيث تم جمع العينات من معامل بلاستيك في مدينة دمشق تستخدم الـ PVC فقط في صناعة منتجاتها، وتضمنت 30 عاملاً تراوحت أعمارهم بين 38–57 سنة، 15 منهم مدخنين و15 غير مدخنين.

المجموعة الثانية: وهي مجموعة الشاهد، واشتملت على 30 ذكراً سليماً ظاهرياً، غير معرضين مهنياً لمادة الـ PVC، تراوحت أعمارهم بين 21–65 سنة، 23 منهم مدخنين و7 غير مدخنين.

معايير الاشتمال Inclusion criteria

1- المجموعة الأولى: تعرض أفرادها لمادة الـPVC لمدة لا تقلّ عن السنتين بعدد ساعات عمل 8 ساعات يومياً لمدة خمسة أيام أسبوعياً.

2- مجموعة الثانية (الشاهد): ذكور سليمين لا يعانون من أمراض مزمنة (كبدية، رئوية) قد تؤدي إلى تضليل النتائج. يوضح الجدول 1 خصائص أفراد المجموعات.

الجدول 1: خصائص أفراد المجموعات

نوع العينة	التعرض لـ PVC	
	متعرضين	شاهد
	30	30
متوسط العمر (سنوات)	41	49
مدخنين	15	23
غير مدخنين	15	7
متوسط عدد سنوات التعرض	23	-

الاعتيان Sampling

تم جمع عينات دم وريدي من كل فرد من أفراد مجموعتي الدراسة (العاملين ومجموعة الشاهد) بحجم 10 ml. وتم جمع الدم على نوعين من الأنابيب المعدة لجمع الدم:

أحدها يحوي على مضاد تخثر EDTA لإجراء مقايسة MDA في البلازما. والآخر أنبوب جاف (لا يحوي أي مضاد تخثر): لإجراء مقايسة AOPP في المصل.

تم الحصول على الموافقات المستنيرة، بعد تقديم الشروحات الكافية عن طبيعة الدراسة. وبعد جمع العينات تم حفظها في المجمدة بدرجة حرارة 80-م لمدة أسبوعين لحين إجراء الاختبارات المطلوبة.

الطرق المستخدمة

*** مقايسة المالون دي ألدهيد MDA**

أجريت المقايسة باستخدام عتيدة Oxiselect™ TBARS Assay Kit لشركة Cell Biolabs، هذه العتيدة مصممة للمقايسة الكمية المباشرة لـ MDA في البلازما اعتماداً على مبدأ المقايسة اللونية Colorimetric assay. وتمت القراءة على جهاز مقياس طيف ضوئي قارئ للصفيحة Spectro photometric plate reader بموجة طولها 523 nm.

*** مقايسة AOPP**

أجريت المقايسة باستخدام عتيدة Oxiselect™ AOPP Assay Kit لشركة Cell Biolabs، المصممة للمقايسة الكمية المباشرة لـ AOPP في المصل اعتماداً على مبدأ المقايسة اللونية Colorimetric assay. وتمت القراءة على جهاز مقياس طيف ضوئي قارئ للصفيحة Spectro photometric plate reader بموجة طولها 340 nm.

*** الدراسة الإحصائية**

تم إدخال البيانات ومعالجتها باستخدام برنامج SPSS.V25 حيث استخدمت عدة طرق وأساليب تحليلية هي: استخدم اختبار Independent sample T-test المخصص لدراسة العلاقة بين متغير فئوي من حدين هما فئات العينة وآخر كمي مستمر وهو متغير التراكيز (MDA-AOPP). جرى التعبير عن القيم بالمتوسط الحسابي X والانحراف المعياري Sd.

اعتمدت قيمة P<0.02 كقيمة يعتد بها إحصائياً وجرى التأكد من توزع كل من المتغيرات المدروسة وفقاً للمنحني الطبيعي باستخدام اختبار leven.

استخدم اختبار نموذج الانحدار المتعدد Multiple linear regression الذي يدرس تأثير عدة متغيرات كمية و اسمية (العمر- التدخين- عدد سنوات العمل) على متغير كمي آخر مستمر وهو متغير التراكيز (AOPP-MDA).

النتائج

1- اختلاف تركيز MDA بين المجموعة الشاهدة ومجموعة المتعرضين

بلغ أدنى تركيز لـ MDA لدى المجموعة الشاهدة (30 ذكراً) MIN=1.156 µM/L وأعلى تركيز MAX=16.995 µM/L بمتوسط حسابي X=6.774 µM/L وانحراف معياري SD=3.518.

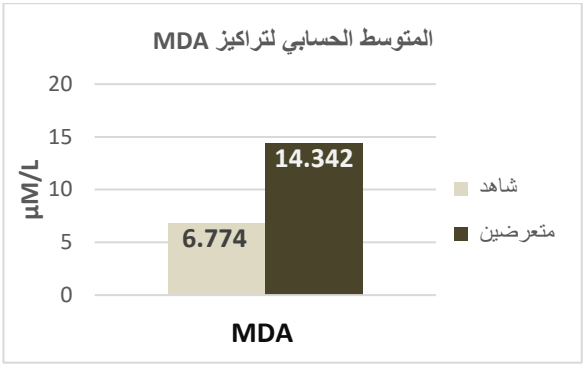
بينما بلغ أدنى تركيز لـ MDA لدى مجموعة المتعرضين (30 ذكراً) MIN=6.947 µM/L وأعلى تركيز MAX=23.151 µM/L بمتوسط حسابي X=14.342 µM/L وانحراف معياري SD=4.511. الجدول 2.

الجدول 2: الإحصاء الوصفي لـ MDA في مجموعتي الدراسة

	مجموعة المتعرضين	مجموعة الشاهد
عدد الأفراد	30	30
المتوسط الحسابي µM/L	14.342	6.774
الانحراف المعياري	4.511	3.518
الحد الأدنى µM/L	6.947	1.156
الحد الأعلى µM/L	23.151	16.995

وبتطبيق اختبار Independent sample T-test لوحظ فارق يعتد به إحصائياً بين متوسطات تراكيز MDA في العينة الشاهدة وعينة المتعرضين، حيث كانت قيمة sig أصغر أو تساوي 0.001

وهي أصغر من قيمة مستوى المعنوية المتفق عليها P=0.02 حيث أن (sig=0.001≤0.02) وبالتالي يمكننا قبول الفرضية البديلة بأن هناك فروق جوهرية بين متوسطات العينات لتراكيز MDA. يوضح الشكل 1 اختلافات المتوسط الحسابي لتراكيز MDA بين مجموعتي الدراسة.



الشكل 1: المتوسط الحسابي لتراكيز MDA في مجموعتي الدراسة.

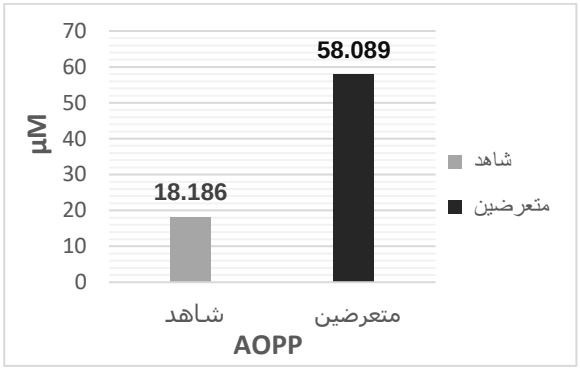
2- اختلاف تركيز AOPP بين المجموعة الشاهدة ومجموعة المتعرضين

بلغ أدنى تركيز لـ AOPP لدى المجموعة الشاهدة (30 ذكراً) MIN=0.0001 µM/L وأعلى تركيز MAX=86.545 µM/L بمتوسط حسابي X=18.186 µM/L وانحراف معياري SD=21.454. بينما بلغ أدنى تركيز لـ AOPP لدى مجموعة المتعرضين (30 ذكراً) MIN=0.0001 µM/L وأعلى تركيز MAX=89.554 µM/L بمتوسط حسابي X=58.089 µM/L وانحراف معياري SD=19.631. الجدول 3.

الجدول 3: الإحصاء الوصفي لـAOPP في مجموعتي الدراسة

	مجموعة المتعرضين	مجموعة الشاهد
عدد الأفراد	30	30
المتوسط الحسابي µM/L	58.089	18.186
الانحراف المعياري	19.631	21.454
الحد الأدنى µM/L	0.0001	0.0001
الحد الأعلى µM/L	89.554	86.545

وبتطبيق اختبار Independent sample T-test لوحظ فارق يعتد به إحصائياً بين متوسطات تراكيز AOPP في العينة الشاهدة وعينة المتعرضين، حيث كانت قيمة sig أصغر أو تساوي 0.0001 وهي أصغر من قيمة مستوى المعنوية المتفق عليه P=0.02 حيث أن (sig=0.001≤0.02) وبالتالي يمكننا قبول الفرضية البديلة بأن هناك فروق جوهرية بين متوسط العينات لتراكيز AOPP. الشكل 2 يوضح اختلافات المتوسط الحسابي لتراكيز AOPP بين مجموعتي الدراسة.



الشكل 2: المتوسط الحسابي لتراكيز AOPP في مجموعتي الدراسة.

3- العوامل المؤثرة على التراكيز: اختبار Multiple linear regression.

بدراسة العوامل المؤثرة على تراكيز كل من MDA وAOPP باستخدام اختبار Multiple linear regression عند مستوى معنوية P≤0.05. لم يكن لعاملي التدخين والعمر تأثيراً معنوياً من الناحية الإحصائية على التركيز، في حين ظهر لعدد سنوات العمل تأثيراً معنوياً في نموذج الانحدار المتعدد، حيث أدت زيادة عدد سنوات العمل إلى زيادة مرافقة في تراكيز هذين المتغيرين. يوضح الجدول 4، الفروق بين متوسطات تراكيز كل من AOPP، MDA، بين المدخنين وغير المدخنين ضمن مجموعتي الدراسة، المجموعة الشاهدة (n=23 مدخنين، n=7 غير مدخنين) ومجموعة المتعرضين (n=15 مدخنين، n=15 غير مدخنين).

الجدول 4: متوسط تراكيز MDA وAOPP لدى المدخنين وغير المدخنين.

MDA	غير مدخنين	مدخنين
مجموعة العمال	6.736	**6.774**
المجموعة الشاهدة	14.537	**13.990**
AOPP		
مجموعة العمال	18.685	**18.187**
المجموعة الشاهدة	58.353	**57.399**

المناقشة Discussion

هدفت الدراسة إلى معرفة تأثير تعرض العمال لـ PVC ومكوناته على الشدة التأكسدية لديهم. والتي تعرّف على أنها اختلال التوازن بين الأنواع الجزيئية المؤكسِدة المُنتَجة ومضادات الأكسدة الخلوية المتوافرة وذلك لصالح الجزيئات المؤكسِدة، مما يؤدي إلى أذيات محتملة (6).

تتشكل الجذور الحرة بشكل طبيعي في الجسم أثناء عملية استهلاك الأكسجين إلّا أن الجسم يملك أنظمة دفاع وآليات للتخلص منها، حيث لا تشكل خطراً على الجسم في الظروف الفيزيولوجية العادية، إلا أن إنتاج هذه الجذور بشكل كبير أو في مواقع غير اعتيادية في الجسم يؤدي إلى اختلال توازن أكسدة – إرجاع وبالتالي حدوث الشدة التأكسدية (7).

لذلك تم التحري عن آثار الشدة التأكسدية والأذيات التي من الممكن أن تحدثها، من خلال مقايسة مشعرات الشدة التأكسدية، حيث أظهرت هذه الدراسة ارتفاعاً جوهرياً في مستويات تراكيز MDA ، AOPP ($P<0.02$) لدى العمال المتعرضين للـ PVC مقارنة بالعينة الشاهدة للأفراد الغير متعرضين.

دلّت النتائج على وجود شدة تأكسدية لدى هؤلاء العمال، حيث عبرت مستويات MDA المرتفعة عن تعرض الشحوم الحاوية على روابط كربون–كربون متعددة عدم الإشباع إلى هجوم الجذور الحرة مؤدية إلى أكسدتها، حيث تكون الشحوم السكرية والشحوم الفوسفورية والكولسترول عرضة للأذية التأكسدية (8). وهذه النتيجة تتوافق مع نتائج دراسات أخرى أظهرت ارتفاع في مستويات MDA لدى فئران التجارب المتعرضين للـ PVC بالطريق الهضمي (9)، وكذلك دراسة Nicolas Kanbia وزملائه عام 2011 التي تحرت عن تأثير ملدن الفثالات المتواجد في PVC على الأطفال الذين يخضعون للتغذية الوريدية المزمنة (10)، ودراسة Rina Ray التي أظهرت ارتفاع مستويات MDA لدى المتعرضين للرصاص (11)، إلا أن المُضافات الحاوية على الرصاص والفثالات لا تستخدم في جميع المنتجات والتحضيرات التي يدخل PVC في تركيبها لذلك كان من المرجح أن يكون ارتفاع تراكيز MDA عائداً لسمية PVC وقد يؤدي وجود هذه المواد المضافة إلى سمية إضافية

إلى جانب سمية PVC.

* كما عبرت مستويات AOPP المرتفعة عن تعرض بروتينات الجسم إلى أذية تأكسدية، تؤدي إلى خلل في الأنزيمات والمستقبلات والبروتينات الناقلة، إضافة إلى الأذيات الثانوية الناتجة عن فشل أنظمة الإصلاح الأنزيمية للـ DNA مؤدية في النهاية إلى تطور حدوث السرطانات (12). وهذه النتيجة توافقت مع دراسة John Guardiola وزملائه عام 2016 التي ظهر فيها ارتفاع في نواتج أكسدة الشحوم لدى العمال المتعرضين للـ VC (13).

* وبدراسة العوامل الأخرى المؤثرة على تراكيز MDA، AOPP لم يكن لكل من العمر والتدخين تأثيراً معنوياً من الناحية الإحصائية ($P\leq0.05$)، وقد توافقت هذه النتائج مع دراسة باحثين آخرين أبدت عدم وجود تأثير للعمر والتدخين على مستويات AOPP البلازمية (14). بينما كان تأثير عدد سنوات التعرض للـ PVC تأثيراً جوهرياً ($P\leq0.05$) حيث أدت زيادة سنوات العمل إلى زيادة طردية في تراكيز MDA، AOPP مما يدل على زيادة الخطورة بزيادة سنوات العمل والتعرض لهذه المادة.

الخلاصة Conclusion

بينت الدراسة الحالية أن التعرض المهني لمادة البولي فينيل كلورايد PVC له تأثير سُمّي بآلية زيادة الشدة التأكسدية حيث أدى التعرض لها إلى ارتفاع مستويات مشعرات الشدة التأكسدية MDA و AOPP وكان هذا الارتفاع متناسباً بشكل طردي مع عدد سنوات العمل، مما يشير إلى ضرورة اتخاذ إجراءات وقائية أكبر على مستوى بيئة العمل كتحسين شروط العمل من حيث التهوية والملابس الواقية، وعلى مستوى العمال كتعزيز نظامهم الغذائي بمضادات الأكسدة ودراسة خفض عدد سنوات العمل أو عدد ساعات التعرض اليومية لهذه المادة، وذلك يتطلب إجراء أبحاث على عدد أكبر منهم.

المراجع References

1-Augustyn A. *et al.*
Polyvinyl chloride.
Encyclopædia Britannica, inc, 2019 Nov 28.

2-Wagoner JK, Infante PF and Apfeldorf RB.
Toxicity of vinyl chloride and polyvinyl chloride as seen through epidemiologic observations.
J Toxicol Environ Health, 1980; 6(5-6): 1101-1107.

3-Hahladakis JN, Velis CA, Weber R, Iacovidou E and Purnell P.
An overview of chemical additives present in plastics: migration, release, fate and environmental impact during their uses, disposal and recycling.
J Hazard Mater, 2018; 344: 179-199.

4-Material Safety Data Sheet: PVC compounds pellet and powder.
Georgia Gulf Chemicals and Vinyls, LLC. 2005.

5-Fralish, Matthew S, and John W. Downs.
Vinyl Chloride Toxicity.
StatPearls, 2019.

6-Boelsterli UA.
Mechanistic toxicology: the molecular basis of how chemicals disrupt biological targets.
CRC press, 2003; 1st edition: 339.

7-Yoshikawa T and Naito Y. What is oxidative stress?
JMAJ, 2002; 45(7): 271-276.

8-Ayala A, Muñoz MF and Argüelles S.
Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondi-aldehyde and 4-hydroxy-2-nonenal.
Oxid Med Cell Longev, 2014; 2014.

9-Sadeghi A, Ghahari L. and Yousefpour M.
Vitamin E Supplementation Reduces Oxidative Stress in the Male Wistar Rats' Brain Against Polyvinyl Chloride Products.

Annals of Military and Health Sciences Research, 2019; 17(2).

10-Kambia N, Dine T, Gressier B, Frimat B, Cazin JL, Luyckx M, Brunet C, Michaud L, and Gottrand F.
Correlation between exposure to phthalates and concentrations of malondialdehyde in infants and children undergoing cyclic parenteral nutrition.
JPEN, 2011; 35(3): 395-401.

11-Ray R.
Haemotoxic Effect of Lead: A Review.
Proc Zool Soc, 2016; 69: 161-172.

12-Baraibar MA, Liu L, Ahmed EK and Friguet B.
Protein oxidative damage at the crossroads of cellular senescence, aging, and age-related diseases.
Oxid Med Cell Longev, 2012; 2012.

13-Guardiola JJ, Beier JI, Falkner KC, Wheeler B, McClain CJ and Cave M.
Occupational exposures at a polyvinyl chloride production facility are associated with significant changes to the plasma metabolome.
Toxicol Appl Pharmacol, 2016; 313: 47-56.

14-Taylor EL, Armstrong KR, Perrett D, Hattersley AT and Winyard PG.
Optimisation of an advanced oxidation protein products assay: its application to studies of oxidative stress in diabetes mellitus.
Oxid Med Cell Longev, 2015; 2015.