

## **МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ В УМОВАХ ДІЇ ЕКЗОГЕННИХ ЧИННИКІВ ХІМІЧНОЇ ПРИРОДИ**

*О.О. Приходько, аспірант*

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*В работе проанализированы 50 литературных источников относительно показателей периферической крови в условиях влияния экзогенных факторов. Определены особенности структурно-функциональных изменений крови при действии химических факторов. Влияние смесей тяжелых металлов остаётся не до конца исследованным и детально не изученным.*

*Ключевые слова: кровь, тяжелые металлы, пестициды, морфофункциональные изменения.*

*У роботі проаналізовано 50 літературних джерел стосовно показників крові в умовах впливу екзогенних чинників. Виявлені особливості структурно-функціональних змін крові за дії хімічних чинників. Вплив сумішей солей важких металів залишається не до кінця дослідженим і детально не вивченим.*

*Ключові слова: кров, важкі метали, пестициди, морфофункціональні зміни*

### **ВСТУП**

Якісний стан навколишнього середовища постійно погіршується, а разом з ним погіршується і стан здоров'я людини. Із забрудненням біосфери пов'язано понад 50 % усіх випадків захворювань, порушень фізичного розвитку та випадків смерті населення [1-3].

Хімічні забруднювачі стають глобальним, стабільним, постійно діючим чинником [4]. Серед хімічних речовин важкі метали та їх сполуки утворюють значну групу токсикантів, міграція яких здійснюється за умовною схемою: з джерел забруднення в ґрунт, донні відкладення потім - у повітря, воду, продукти харчування - в організм людини [5-6].

Дослідниками успішно вивчаються біомаркери експозицій металів у крові, сечі, волоссі, нігтях, жіночому молоці [7-12], з яких детальніше досліджується кров - індикатор недавнього впливу цих ксенобіотиків на організм, що найбільш досконально характеризує внутрішнє металеве забруднення організму [6].

Хронічна дія хімічних факторів (зокрема солей важких металів та пестицидів), призводячи у кінцевому підсумку до інтоксикації, як правило, супроводжується морфофункціональними змінами у крові [13,14].

Кров являє собою рідке середовище, функціонально зв'язане з усіма середовищами і тканинами організму. Завдяки своїй реактивності, постійному руху та виконанню ряду функцій (дихальної, транспортної, терморегуляції та функції захисту), вона відіграє ключову роль у резистентності і розвитку адаптації за дії на організм як різних зовнішніх подразників, так і при порушеннях внутрішнього середовища організму. Кров відповідає кількісною і якісною змінами свого складу на будь-які екзогенні й ендогенні впливи з метою підтримки гомеостазу. Патологічні зміни у тканинах пов'язані зі змінами у крові і, навпаки, зміни у складі або властивостях крові приводять до певних змін в тканинах [15-17].

Комбінована дія на організм важких металів як екопатогенного фактору зовнішнього середовища привертає все більшу увагу дослідників. Під їх впливом змінюються формені елементи крові за рахунок мембранотоксичної дії важких металів, активності мембранозв'язаних і цитозольних ферментів, відбувається ензиматична перебудова

вуглеводного, білкового, ліпідного, кислотно-лужного і водно-сольового обмінів [18-20].

#### МЕТА РОБОТИ

Вивчити літературні джерела про зміни морфофункціональних показників крові за дії екзогенних чинників хімічного походження.

#### АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

За даними Тулакіна А.В. та співавт., встановлено, що мінеральні добрива та пестициди є додатковим джерелом емісії в зовнішнє середовище полутантів, особливо фтору, бору, сірки, кадмію, нікелю, свинцю, миш'яку, цинку [21].

Спираючись на дослідження В.Г. Шуляк, відомо, що зміни у периферичній крові при впливі пестицидів відображають як загальнотоксичну дію на організм, так і безпосередньо вплив на систему кровотворення. Існують дані про розвиток гематологічних захворювань (анемія, агранулоцитоз, мієлобластична лейкемія) у людей внаслідок контакту з деякими пестицидами. Так, хлорокис міді і полікарбацін при їх ізольованому надходженні в організм щурів призводять до значної анемії, різкого ретикулоцитозу, анізоцитозу і слабкої поліхромазії еритроцитів, наявності у периферичній крові поодиноких оксифільних нормоцитів. Виявлені лейкопенія без достовірних змін у лейкограмі і тромбоцитопенія. При дії суміші хлорокису міді і полікарбаціну анемізуючий ефект окремих препаратів у крові щурів не виявляється і компенсується, імовірно, за рахунок стимуляції еритропоезу хлорокисем міді [13,14].

При комбінованій дії децису і дурсбану спостерігалися зниження рівня гемоглобіну та ретикулоцитоз. Кількість еритроцитів не змінювалась. Однак були виявлені виражений макроцитоз, анізоцитоз і поліхромазія еритроцитів. У периферичну кров потрапляли базофільні й оксифільні нормоцити. У білій крові виявлені моноцитопенія, відносний нейтрофіліоз зі зрушенням вліво і підвищення кількості атипичних лімфоцитів. Регенерація крові за дії суміші децису і дурсбану здійснюється по шляху повернення до ембріонального типу кровотворення [14].

У праці Жмінько П.Г. і співавторів показано, що і він (регулятор росту рослин) не чинить дестабілізуючої дії на мембрани еритроцитів щурів та людини, але токсично впливає на мембрани мітохондрій гепатоцитів щурів, а саме: - знижує активність мембранозв'язаних ферментів, які відповідають за окисно-відновні процеси в мітохондріях [22].

У своїх працях Д.А. Наджарян і співавтори при вивченні впливу регулятора росту рослин 24-епібрасиноліді показали його вплив на деякі показники гемопоєзу щурів. Післядія епібрасиноліді на еритропоез були досліджені в експериментах тривалістю 60, 90 і 240 діб. При добовій дозі 0,2 мг/кг у терміни 60 і 90 днів у самок відбувалося збільшення вмісту холестеролу в сироватці. Зміна властивостей мембран внаслідок порушення структури, ймовірно, призвела до збільшення осмотичної резистентності еритроцитів. Цей процес супроводжувався збільшенням концентрації гемоглобіну в клітинах [23].

А.С. Іванова, О.А. Пахрова дослідили в експерименті вплив нітритної інтоксикації на функціональний стан еритроциту та морфологічні властивості еритроцитів. Тваринам вводили нітрит натрію в концентрації 0,2г/л. Спостерігали трифазні зміни гемоглобіну та еритроцитів. У перші 3 доби кількість еритроцитів та гемоглобіну знижується. На 7-й день ці значення повертаються до початкових цифр, на 14-й - розвивається еритроцитоз, а на 21-й день дослідження еритроцити і концентрація гемоглобіну повертаються до початкового рівня. Ретикулоцити в

кількісному відношенні зростають на 3-й день. Змінюються також морфофункціональні властивості еритроцитів: на 3-тю добу збільшується середній об'єм еритроцитів і знижується середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, такі зміни збереглися і на 7-й день, у подальшому показники поверталися до висхідного рівня. З 3-го по 14-й день досліду кількість дискоцитів знижується, а на 21-й день показники поверхневої цитоархітекtonіки еритроцитів повертаються до початкового рівня [24].

За даними Омельчук С.Г. та співавт., препарат сильної фунгіцидної дії (трифлуксистробін) при надходженні в організм щурів з кормом впродовж 28 днів у високих концентраціях призводив до підвищення вмісту холестерину, глюкози, сечовини та альбумінів у сироватці крові. При надходженні трифлуксистробіну впродовж 90 днів у організм гризунів з кормом в концентраціях 500, 2000 (щури) і 7000 (миші) ppm та в організм собак в капсулах дозою 150 і 500 мг/кг реєстрували зміни деяких біохімічних показників у сироватці крові: у щурів - незначне підвищення вмісту загального білка, холестерину, глюкози, сечовини, калію; у собак - зменшення вмісту альбумінів, загального білка, кальцію та калію. Крезоксиметил у субхронічних експериментах при пероральному надходженні впродовж 28 днів призводив до підвищення активності гаммаглутамілтрансферази та вмісту альбумінів у сироватці крові щурів, спричиняв зниження кількості лімфоцитів та вмісту тригліцеридів і холестерину у сироватці крові мишей. Крім того, у щурів спостерігали зменшення об'єму еритроцитів та вмісту гемоглобіну без чіткої дозової залежності [25].

У людини при дії свинцю та його неорганічних сполук у розвитку гематологічних зрушень простежується закономірна послідовність. На початкових стадіях інтоксикації – ретикулоцитоз і наростання вмісту базофільнозернистих еритроцитів; нерідко ці зрушення супроводжуються анізоцитозом, мікроцитозом, збільшенням об'єму і товщини еритроцитів, зменшенням сферичного індексу. Розвиток олігохромної, рідше нормохромної анемії, спостерігався пізніше. Базофільна зернистість еритроцитів, пов'язана з утворенням агрегатів рибосом, які формуються внаслідок інгібування піридин-5-нуклеотиднуклеозиди, дуже характерна, але не абсолютно специфічна для інтоксикації Pb, тому що трапляється і при отруєнні бензолом, миш'яковистим воднем, сірковуглецем та ін. З боку білої крові відзначаються деякий моноцитоз (більше 6-8 %), зменшення змісту ДНК і збільшення РНК у гранулоцитах, особливо при анемії, зниження осмотичної резистентності лейкоцитів [ 26,27].

За даними Осипова А.Н., свинець, що накопичується в еритроцитах, не тільки знижує, а навпаки підвищує їх осмотичну резистентність [28].

Підтвердженням досліджень про вплив свинцю та його сполук на кров є праці Т.М. Запорожець. За умов хронічної інтоксикації свинцем відбувалися зміни морфологічної картини крові та кісткового мозку, які полягали в порушенні процесів проліферації та диференціювання клітин. Свинець безпосередньо впливав на стан еритропоезу, порушував морфофункціональні структури еритробластів та зрілих форм, збільшуючи кількість еритроцитів з базофільною зернистістю [29].

За даними Добровольського Л.А. та співавторів, не виявлено значних змін в частоті мікроядер у культурі лімфоцитів периферичної крові людини при дії неорганічного свинцю. Проте індукція мікроядер була отримана у кістковому мозку щурів обох статей при дії на них великих доз нітрату свинцю - 0,625-80 мг/кг ваги [30].

Виходячи з результатів проведених експериментальних досліджень В.А. Стежки, Н.Н. Дитрухи, які вивчали імунотоксичну дію розчинів солей оцетнокислого свинцю і сірчаної кислоти кадмію на організм щурів, визначено початкову фазу їх дії - пригнічення фагоцитарної активності

нейтрофілів периферичної крові, зниження функціонально-метаболических резервів нейтрофілів, підвищена здатність лімфоцитів периферичної крові до спонтанного бластоутворення і пригноблення їх проліферації у відповідь на специфічні Т- і В-клітинні мітогенні стимули. Для фази тривалої (хронічної) дії - активація фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, зниження функціонально-метаболических резервів нейтрофілів, пригноблення активності ключових внутрішньоклітинних ферментів, відповідальних за енергозабезпечення і реалізацію специфічних імунних функцій [31].

Встановлено, що свинець, крім інших ефектів, спричиняє імунодепресивну дію. У працюючих з рівнями свинцю у крові нижче 33 мкг/дл були виявлені зміни хемотаксису у поліморфноядерних лімфоцитів. У працюючих із свинцевими акумуляторами із середнім рівнем свинцю у крові 75 мкг/дл виявлена значна депресія Т-хелперів, Ig G, Ig M, компонентів С3, С4. Більш того, у робітників, що піддаються дії свинцю, виявлено зниження кількості В-лімфоцитів. В експериментах на тваринах було показано, що свинець спричиняє імунотоксичну дію на Т-лімфоцити [30].

Результати проведених досліджень дозволяють констатувати, що інкубація периферичної крові білих щурів розчинами солей свинцю і кадмію призводила до порушення фагоцитарної функції нейтрофілів, проліферативної здатності лімфоцитів та метаболических процесів в цих клітинах зі зміною активності внутрішньоклітинних ферментів. Важкі метали в організмі інтенсивно кумулюються в тканинах і органах з посиленням процесів вільнорадикального окиснення і змінами біохімічних характеристик крові [32,33].

За даними науковців, гостре отруєння щурів ацетатом свинцю характеризується зниженням кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну в крові, вмісту сульфгідрильних груп і білка в сироватці, зменшенням діурезу, протеїнурією, підвищенням активності аспаратамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ), збільшенням виведення  $\delta$  - амінолевулінової кислоти з сечею, зростанням відносної маси печінки й селезінки. За поріг гострої дії ацетату свинцю прийнятний рівень, що відповідає  $0,005 \pm 0,002 LD_{50}$  [18,19].

У дослідженні Гнідого І.М. та співавт. виявлено достовірне зменшення відносної кількості активних Т-лімфоцитів у групах дітей зі вмістом свинцю у крові у межах 100–149 і 150–199 мкг/л порівняно з аналогічним показником у контрольній групі дітей з рівнем свинцю 0–69 мкг/л (контроль). Встановлено також достовірне зниження фагоцитарного індексу нейтрофільних гранулоцитів, якщо рівень свинцю у крові становить 150–199 мкг/л. У цій же групі дітей була достовірно збільшена відносна кількість «нульових» клітин порівняно з такою в осіб контрольної групи. [34].

Значне навантаження організму робітників свинцем (в умовах промислового виробництва, при перевищенні вмісту свинцю в повітрі робочої зони в 1,6 – 13 разів стосовно ГДК) також призводить до змін ферментного спектра лімфоцитів (суттєвого підвищення активності ферментів альфа-гліцерофосфатдегідрогенази мітохондріальної, лактатдегідрогенази (ЛДГ) та гідроксибутиратдегідрогенази) [35].

Встановлено, що тривале введення щурам per os гліцинату марганцю не впливає на їх гематологічні показники й активність ферментів плазми крові та не порушує функціонального стану організму тварин [36].

Дія йонів марганцю (II) у концентрації 0,12 мг/л спричиняє значне зростання активності каталази крові, вмісту церулоплазміну. Дози 2,4 і 6,0 мг/л металу викликають зміни протилежного характеру даних досліджуваних параметрів крові [37]. Для дії цинку (II) на коропа характерне збільшення активності каталази крові та вмісту GSH

(відновленої форми глутатіону) і зменшення вмісту метгемоглобіну при дії 0,1 мг/л, зменшення активності супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах і вмісту глікозильованого гемоглобіну при дії 2,0 і 5,0 мг/л. У плазмі крові спостерігається зменшення активності СОД, а при дії високих доз - і зменшення активності каталази та індексу антиоксидантної активності і збільшення вмісту церулоплазміну (ЦП) та малунового альдегіду (МА) [38].

При вторинному гемохроматозі залізо спочатку відкладається в ретикулоендотеліальній системі, потім накопичується в паренхіматозних органах, зумовлюючи їх ушкодження [39].

Існують дані, що отруєння щурів настає при введенні їм заліза 225 мг/кг (за елементарним залізом). З боку крові при отруєнні порушується система згортання крові [40].

Дія йонів свинцю у концентрації 0,01 мг/л на коропа викликала збільшення активності каталази крові і вмісту GSH. Вміст MetHb при дії всіх доз свинцю, а вміст МА при дії 0,01 і 0,2 мг/л зменшується порівняно з контролем. При дії 0,5 мг/л свинцю значно зростає вміст МА та зменшується індекс антиоксидантної активності крові [41].

Обґрунтувала виникнення вторинного гемохроматозу у електрозварювальників сталі та чавуну І.П. Луб'янова. Аерозоль для зварювання складається з 50% оксидів заліза. У обстежуваних в крові визначаються підвищений вміст заліза, підвищений вміст креатиніну в сироватці крові, зменшення кальцію в еритроцитах [42].

Синкіна Є.Б. та співавтори довели вплив цинку в дослідях *in vivo* та *in vitro* на стан системи згортання крові й агрегацію тромбоцитів. Встановлено, що при підшкірному введенні цинку в дозах 2 і 100 мг/кг проходить фазна зміна загального часу згортання крові, яке обумовлено зміною ступеня агрегації тромбоцитів. Електронно-мікроскопічний контроль показав, що цинк порушує утворення тромбоцитами псевдоподій [43].

На досліді з лабораторними тваринами на сьогодні встановили, що при отруєнні цинком порушуються показники лейкограми. Вони характеризувалися зростанням кількості моноцитів, еозинофілів, як сегментоядерних, так і паличкоядерних нейтрофілів, зниженням відсотка лімфоцитів. Токсична зернистість нейтрофілів є ознакою інтоксикації організму. За умов інтоксикації відмічали також збільшення кількості еозинофілів, причому після припинення введення солей цинку відсоток еозинофілів ще більше зростав [44].

У дослідженнях [45] на коропах показано, що на фоні дії цинку відмічається загальне зростання концентрації білків сироватки крові, збільшувалися фракції альбумінів, церулоплазмінів і посттрансферинів при зниженні трансферинів,  $\alpha_2$ -макроглобулінів і  $\gamma$ -глобулінів.

Завдяки даним Т.М. Запорожець та співавторів, досліджено, що у працівників в умовах хронічної дії мідьвмісного пилу відмічається підвищена захворюваність гемолітичною анемією, функціональними розладами та органічними ураженнями печінки, нирок і центральної нервової системи [29].

При поєднаній дії ацетату свинцю й сульфату міді констатовані гіпопротеїнемія, зменшення вмісту сульфгідрильних груп у крові, збільшення відносної маси печінки, активності АСТ і АЛТ у сироватці крові, виведення  $\delta$ -амінолевулінової кислоти через нирки [49].

За умов одночасного надходження в організм щурів із питною водою свинцю й міді в концентраціях 500 мкг/мл і 12 мкг/мл відповідно остання знижувала вміст свинцю у крові, підвищувала концентрацію церулоплазміну та нормалізувала показники гемоглобіну, гематокрити і метаболізму заліза порівняно з групою тварин, що отримували тільки свинець [50], це свідчить про зниження міддю токсичності свинцю.

Виражений антагонізм між компонентами сумішей свинець-мідь і свинець-цинк встановлений при гострій не смертельній інтоксикації тварин [50,51]. Автори припускають, що одними із механізмів антагонізму між компонентами зазначених сумішей є зміна кінетичних параметрів металів, яка проходить в організмі при їх сумісному надходженні і, зокрема, прискорення виведення свинцю під впливом міді чи цинку через шлунково-кишковий тракт.

Корольов А.А., Модернова О.А. досліджували в підгострому експерименті токсичність водних розчинів хлористих солей марганцю і заліза при роздільному і спільному надходженні в організм білих щурів дозою 7,35 та 19,97 мг/кг впродовж 30 днів. У результаті проведених досліджень виявлено зниження вмісту SH – груп у крові, підвищення рівня загальних ліпідів та лужної фосфатази як при окремій, так і при спільній дії металів. Марганець та залізо при сумісній та окремій дії спричиняють однакові зміни практично одних і тих самих показників крові. Характер та інтенсивність змін однакові [48].

Встановлено, що навіть мінімальні дози хрому та його сполук, внаслідок високої їх токсичності, при постійному впливі є небезпечні для робітників. Показано, що при палінні цигарок, особливо при згорянні цигаркового паперу, виділяється хром, потрапляє в організм та акумулюється в ньому. Відомо, що хром вимивається із сталевих зубних протезів при пережовуванні їжі [49].

Спираючись на дослідження Мельничук Д.О. та співавторів, доведено, що отруєння тварин сульфатом кадмію негативно впливає на досліджені біохімічні показники крові: рівень аланінамінотрансферази - фермента, що каталізує зворотне перенесення аміногруп з аланіну на  $\alpha$ -кетоглутарову кислоту з утворенням пірувату, зростає у щурів на 62,6%; а рівень аспартатамінотрансферази - ферменту, що каталізує зворотне перенесення аміногрупи з аспартату на  $\alpha$ -кетоглутарову кислоту з утворенням оксал-ацетату, зростає на 29,4 %. А також у тварин, отруєних кадмієм, концентрація загального білка на 12,3% нижча, ніж у тварин інтактної групи, а підвищений рівень глюкози відмічається у групі тварин з кадмієвою інтоксикацією на 13,2% [33,50].

## ВИСНОВКИ

Проведений аналіз літературних даних показав, що підвищена кількість пестицидів, важких металів та їх сполук негативно впливає на живий організм, порушує функціонування системи крові.

Дія сумішей солей важких металів залишається не до кінця дослідженою, часто суперечливою та потребує детального вивчення на рівні сучасної морфології.

Розуміння механізмів та закономірностей морфофункціональних змін крові в умовах постійної наявності важких металів та пестицидів у довкіллі є основою для подальших досліджень в екології, що дозволить прогнозувати негативні наслідки для здоров'я.

## SUMMARY

### MORPHOLOGICAL FUNCTIONAL CHANGES OF THE PERIPHERAL BLOOD UNDER THE INFLUENCE OF THE EXOGENOUS FACTORS OF THE EXOGENOUS FACTORS OF CHEMICAL NATURE

*O.O. Prikhodko*

*Sumy State University*

*56 original sources concerning blood indices under the influence of the exogenous factors of chemical nature were analysed in this work. There were found out features of the morphofunctional changes of blood under the influence of the chemical factors. Influence of the heavy metal mixtures is still not enough studied and analysed.*

*Keywords: blood, heavy metals, pesticides, morphofunctional changes.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шибанов С.Э. Влияние экологической ситуации на состояние здоровья населения Крыма / С.Э. Шибанов // Таврический медико-биологический вестник. - 1998. - №1-2. - С. 7-11.
2. Експериментальні підходи до вивчення канцерогенної активності пестицидів: матеріали науково-практичної конференції ["Актуальні проблеми екології і токсикології."], (28-29 травня 1998 р.). Ч.1 / Н.М. Недопитанська. - Київ, 1998. - С. 186-195.
3. Шибанов С.Э. Антропогенные химические загрязнители в различных регионах Крыма и здоровье населения / С.Э. Шибанов, В.В. Михайлов // Современные проблемы токсикологии. - 2000. - №4. - С.45-53.
4. Бомониторинг в оценке риска, развития профессиональных интоксикаций / В.П. Чащин, Г.И. Сидорин, Л.В. Фролова [та ін.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2004. - № 12. - С.10-12.
5. Эльбекьян К.С. Влияние мелатонина на биохимические показатели токсичности солей тяжелых металлов при внутрибрюшинном введении крысам / К.С. Эльбекьян // Токсикологический вестник. - 2006. - №1. - С.24-26.
6. Возрастные и половые различия в гематологических эффектах при длительном поступлении свинца и марганца из окружающей среды в организм человека / С.Д. Иванов, У.Ю. Нечипоренко, Е.Г. Кованько [и др.] // Токсикологический вестник. - 2005. - №3. - С.16-19.
7. Білецька Е.М. Гігієнічні аспекти важких металів у навколишньому середовищі / Е.М. Білецька // Буковинський медичний вісн. - 1999. - Т.ПІ, №2. - С.207-211.
8. Кацнельсон Б.А. Принципы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ / Б.А. Кацнельсон, Т.Д. Дегтярёва, Л.И. Привалова. - Екатеринбург: Полиграфист, 1999. - 106 с.
9. Влияние соединений тяжелых металлов из окружающей среды на состояние иммунной системы у механизаторов сельского хозяйства / В.А. Стежка, Н.Н. Дмитруха, Т.Н. Покровская [и др.] // Довкілля та здоров'я. - 2002. - №1(20). - С. 6-11.
10. Содержание некоторых приоритетных загрязнителей окружающей среды в биологических средах практически здоровых беременных / В.Ф. Демченко, Е.Р. Заец, Е.Г. Лампека и др. // Матеріали наук. - практ. конф. «Актуальні проблеми екології і токсикології». Ч.2. - Київ, 1998. - 83-86 с.
11. Трахтенберг И.М. Влияние свинца на развитие окислительного стресса / И.М. Трахтенберг, Н.А. Утко, Т.К. Короленко, Х.К. Мурадян // Токсикологический вестник. - 2002. - №3. - С.22-25.
12. Белов А.А. Изменения биохимических показателей крови у работающих с высокотоксичными компонентами ракетного топлива / А.А. Белов // Современные проблемы токсикологии. - 2000. - № 2. - С.45-48.
13. Шуляк В.Г. Вплив хлорокису міді та полікарбацину на систему крові при ізольованій та комбінованій дії на організм // Environmental and Occupational Health and Safety in Agriculture on the Boundary of TWO Millennia International Conference under the Aegis of WHO, ILO and IAAMRH. Kyiv, Ukraine, September 8-11, 1998. - Institute of Occupational Health of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. - Kyiv, 1998. - P.79-80.
14. В.Г. Шуляк Достижения в области изучения влияния пестицидов на систему крововеторения / В.Г. Шуляк // Современные проблемы токсикологии. - 2002. - №1. - С. 45-53.
15. Кровь и инфекция / Г.И. Козинец, В.В.Высоцкий, В.М.Погорелов и др. - М.: Триада-фарм, 2001. - 413 с.
16. Показатели периферической крови крыс после воздействия иммунофаном и циклофосфаном / С.А. Кащенко, И.В. Бобрышева, С.Ю. Штепа [и др.] // Показатели периферической крови крыс после воздействия иммунофаном и циклофосфаном. - Украинський морфологічний альманах. -2007. - Т. 5, №4. - С. 85-86.
17. Клетки крови и костного мозга: атлас / Г.И. Козинец, З.Г. Шишканова, Т.Г. Сарычева и др.; под ред. Г.И. Козинца. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004. -15 с.
18. Герасименко Т.И. Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк (экспериментальное исследование) / Т.И.Герасименко, С.Г. Домнин, О.Ф. Рослый // Медицина труда и промышленная экология. - 2000.- №8.- С.36- 39.
19. Давыдова В.И. Оценка комбинированных эффектов при воздействии свинца и цинка / В.И. Давыдова, Т.И. Герасименко // Вопр. гигиены и проф. патологии в металлургии. - М. - 1989. - С.121- 127.
20. Дереча Л.М. Макро- і мікроелементи: сучасні уявлення про їх функціональне значення в теплокровному організмі / Л.М. Дереча, В.В. М'ясоєдов // Теоретична та експериментальна медицина. - 2007. - № 4. - С.21-25.
21. Тулакин А.В. Гигиенические проблемы производства и применения минеральных удобрений / А.В. Тулакин, Л.Е. Механтьева // Гигиена и санитария. - 2008. - №1. - С. 42 -45 .
22. Вплив віну на білковий обмін щурів при субхронічному надходженні до організму. [Електронний ресурс] / О.П. Жмінько, О.П. Надточій, М.Г. Проданчук // Сучасні проблеми токсикології. - 2003. - №2. - Режим доступу до журн.: [http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/st\\_2003/03\\_2\\_16.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2003/03_2_16.htm)

23. Показатели гемопоэза и стероидного обмена у животных при воздействии эпибрассинолида / Д.А. Наджарян, А.М. Войтович, В.Ю. Афонин [и др.] // Сучасні проблеми токсикології.- 2006. - № 2. - С.43-48.
24. Иванова А.С., Пахрова О.А. Состояние эритроцитарной системы белых крыс при длительной интоксикации // Гигиена и санитария. - 2004. - № 1. - С.58-62.
25. Омельчук С.Т. Загальна токсикологічна оцінка нових фунгіцидів з класу стробілуринів, що застосовуються в яблуневих садах / С.Т. Омельчук, О.М. Коршун, В.Г. Бардов [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології.- 2006.-№3. - С.51-58.
26. Коломієць М.Ю. Обговорення проекту клінічної класифікації професійної інтоксикації свинцем та його сполуками / М.Ю. Коломієць, О.С. Хухліна // Одеський медичний журнал.— 2006. —№ 1(93)—С.81-84.
27. Корбакова А.И. Свинец и его действие на организм (обзор литературы) / А.И. Корбакова, Н.С. Сорокина, Н.Н. Молодкина // Мед. труда. - 2001. - №5. - С. 29-34.
28. Осипов А.Н. Изменения структурно-функциональных показателей клеток системы крови мышей при длительном воздействии свинца и кадмия / А.Н. Осипов, И.А. Рязанов, В.Д. Смыин // Токсикологический вестник. - 2001. - №5. - С.2-5.
29. Запорожець Т.М. Вплив пептидних фрагментів гемоглобіну на показники периферичної крові і кісткового мозку за умов свинцевої інтоксикації / Т.М. Запорожець, О.В. Рябенко //Современные проблемы токсикологии. - 2001. - № 2. - С.30-32.
30. Добровольский Л.А. Современные представления о влиянии низких уровней тяжелых металлов на иммунную и другие системы (обзор иностранной литературы) / Л.А. Добровольский, И.Г. Белашова, Е.Л. Радванская // Довкілля та здоров'я. - 2005. - №2. - С. 73-77.
31. К вопросу об иммунотоксическом действии соединений тяжелых металлов / В.А. Стежка, Н.Н. Дитруха, Н.Н. Покровская [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. - 2004. - № 4. - С.32-38.
32. Дмитруха Н.М. Токсична дія свинцю та кадмію на імунокомпетентні клітини крові щурів в умовах IN VITRO / Н.М.Дмитруха, Т.М.Покровська // Сучасні проблеми токсикології. -2007. - № 2. - С.9-13.
33. Мельничук Д.О. Вплив різних умов антиоксидантного захисту на кумуляцію кадмію та біохімічну характеристику крові щурів / Д.О. Мельничук, Н.М. Мельникова, Є.А. Деркач // Сучасні проблеми токсикології. - 2004. - № 4. - С.9-11.
34. Гнідой І.М. Імунний статус у дітей у разі дії свинцю в низьких дозах / І.М. Гнідой, І.І. Діхтярук // Український медичний часопис. - 2002.- № 6.- С.125-127.
35. Луговський С.П. Зміни активності ферментного спектра лімфоцитів периферичної крові при свинцевій інтоксикації (цитохімічне дослідження) / С.П. Луговський // Лабораторна діагностика. - 2002. - №2. - С.29-32.
36. Гематологічні показники та ферментативна активність плазми крові щурів за дії гліцинату марганцю [Електронний ресурс] / О.П. Крижанівська, М.О. Захаренко, Л.В. Шевченко // Наукові доповіді Національного аграрного університету. - 2006. - №2. - Режим доступу до журн.: <http://www.nbu.gov.ua/e-journals/Nd/2006-2/titul.html>
37. Прооксидантна та антиоксидантна дія марганцю (II) на організм коропа (*Cyprinus carpio* L.) / О.Б. Столяр, А.Є. Мудра, Н.Г. Зінковська, В.В. Грубінко // Біологія тварин. - 2002. - Т.4, № 1 - 2. - С. 193-199.
38. Зінковська Н.Г. Вивчення антиоксидантно-прооксидантного статусу крові коропа при дії йонів цинку в сублетальних концентраціях // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія Біологія. - 2001. - № 2 (13). - С. 50-53.
39. Нейко Є.М. Спадкові порушення обміну міді і заліза. / Є.М. Нейко, А.О. Клименко, Т.П. Максимчук // Журн. АМН України. - 2002. - Т.8, №1. - С.41-44.
40. Малинин О.А. Ветеринарная токсикология / О.А. Малинин, Г.А. Мельницкий, А.Г. Куцан // Учебное пособие Корсунь-Шевченковский: ЧП Майданченко, 2002. - С.170.
41. Зінковська Н.Г. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи в крові коропа при дії різних концентрацій свинцю (II) / Н.Г. Зінковська // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія Біологія. - 2001. - №3 (14). - С. 195-196.
42. Лубянова И.П. Хроническая интоксикация железом или вторичный гемохроматоз при ингаляционном поступлении железа в условиях производства / И.П. Лубянова // 2-й Съезд токсикологов России, Москва, 10-13 нояб., 2003: тезисы докладов. - М., 2003. - С. 164-166.
43. Синкина Е.Б. Коагулянтные свойства крови и ее микроэлементный состав при действии цинка / Е.Б. Синкина, Н.Н. Глущенко, Ю.И. Федоров // Изв. АН СССР. Серия Биология. -1987.- № 4.- С.565-571.
44. Кривцова М.В. Показники лейкоцитарної формули лабораторних тварин за умов експериментальної цинкової інтоксикації та їх корекція Моноспорином-ПК / М.В. Кривцова // Медична хімія. - 2004.- Т. 6, № 4.- С. 55-58.
45. Синюк Ю. В. Обмін амінокислот і фракційний склад білків у організмі коропа за дії йонів марганцю, цинку, міді та свинцю: автореферат дис... на здобуття наук.ступеня канд. біол. наук: 03.00.04 "Біохімія" / Ю. В. Синюк. - Л., 2003. - 16,[10]с.
46. Герасименко Т.И. Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк (экспериментальное исследование) / Т.И. Герасименко, С.Г. Домнин, О.Ф. Рослый [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2000. - №8. - С. 36-39.



47. Рослый О.Ф. Экспериментально-гигиеническая оценка двух бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк / О.Ф. Рослый, Т.И. Герасименко, А.А. Федорук // Гигиена и санитария. - 2001. - № 2. - С. 65-67.
48. Королев А.А. Оценка токсичности марганца и железа при отдельном и совместном поступлении в организм / А.А. Королев, О.А. Модернова // Гигиена и санитария. - 1991. - №11. - С. 36-39.
49. Поспівіль Ю.О., Стефанюк В.Д., Тихоненко І.В., Стефанюк Г.М., Дячкова В.В., Федечко Т.П., Штинда Н.Д. Вплив сполук хрому на секреторну функцію шлунка залежно від професійного стажу, наявності сталевих зубних коронок та паління // Вісник наукових досліджень. - 2002. - № 2. - С. 17-20.
50. Мельничук Д.О. Вікові особливості кумуляції кадмію в органах токсикованих щурів і зміни показників кислотно-лужного стану крові за різних умов антиоксидантного захисту організму / Д.О. Мельничук, Н.М. Мельникова, Є.А. Деркач // Український біохімічний журнал. - 2004. - Т.76, № 6. - С.95-98.

*Надійшла до редакції 30 січня 2009 р.*