

УДК 616.4-099-092.9-085.27

## ВПЛИВ ЗАБРУДНЮВАЧІВ ВОДНОГО СЕРЕДОВИЩА (СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ) НА НЕСПЕЦИФІЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ГЕМОПОЕЗУ ЗА УМОВ ПІДГОСТРОЇ ДІЇ ТА КОРЕКЦІЇ АНТИОКСИДАНТАМИ ( L-ТОКОФЕРОЛ)

Гринцова Н.Б., Романюк А.М., Линдін М.С., Линдіна Ю.М.

Сумський державний університет, медичний інститут

вул. Санаторна, буд. 33, 40000, м. Суми

y.lyndina@med.sumdu.edu.ua

lyndin\_nikolay@ukr.net

pathomorph@gmail.com

natalia.gryntsova@gmail.com

Дослідження складу крові може свідчити про перехід фізіологічного стану організму в патологічний, зокрема й за дії на нього екзогенних факторів (солей важких металів). Сьогодні відомо про механізми регуляції гемопоезу, зокрема і нейроендокринною системою. Змодельовано експеримент на 36 білих щурах-самцях віком 5–6 місяців. І експериментальна група тварин протягом 30 діб вживала звичайну питну воду, насичену комбінацією солей важких металів, що характерна для водних середовищ північних районів Сумської області. Тварини II експериментальної групи протягом 30 діб разом із вживанням комбінації солей важких металів отримували вітамін Е ( $\alpha$ -токоферолу ацетат). Досліджували гематологічні показники та функціональний стан гіпофіза, кори надниркових залоз і сім'яників (АКТГ (пг/мл), кортизол COR (нмоль/л), DHS (умоль/л) та TES (пг/мл)). Солі важких металів негативно впливають на функціональний стан ендокринних механізмів регуляції гемопоезу, викликаючи розвиток в організмі стадії виснаження загального адаптаційного синдрому. L-токоферол зменшує виразність цитотоксичної дії важких металів на клітини крові, сприяє зменшенню токсичного впливу солей важких металів на кору наднирників, послаблює прояви стадії виснаження загального адаптаційного синдрому, відновлює гормональну рівновагу в гіпофізарно-наднирковій та репродуктивній панелях андрогенної ланки ендокринної системи щурів. *Ключові слова:* солі важких металів, гемопоез,  $\alpha$ -токоферол, АКТГ, COR, DHS, TES, стрес-реакція, адаптація.

**Влияние загрязнителей водной среды (солей тяжелых металлов) на неспецифические механизмы регуляции гемопоеза в условиях подострого действия и коррекции антиоксидантами ( $\alpha$ -токоферол).** Гринцова Н.Б., Романюк А.М., Линдін М.С., Линдіна Ю.М. Исследование состава крови может свидетельствовать о переходе из физиологического состояния организма в патологическое, в том числе и за счет действия на него экзогенных факторов (солей тяжелых металлов). На сегодняшний день известно о механизмах регуляции гемопоеза, в том числе и нейроэндокринной системой. Смоделирован эксперимент на 36 белых крысах-самцах в возрасте 5–6 месяцев. I экспериментальная группа животных в течение 30 суток употребляла обычную питьевую воду, насыщенную комбинацией солей тяжелых металлов, что характерно для водоемов северных районов Сумской области. Животные II экспериментальной группы в течение 30 суток вместе с употреблением комбинации солей тяжелых металлов получали витамин Е ( $\alpha$ -токоферолу ацетат). Исследовали гематологические показатели и функциональное состояние гипофиза, коры надпочечников и семенников (АКТГ (пг/мл), кортизол COR (нмоль/л), DHS (умоль/л) и TES (пг/мл)). Соли тяжелых металлов негативно влияют на функциональное состояние эндокринных механизмов регуляции гемопоеза, вызывая развитие в организме стадии истощения общего адаптационного синдрома. L-токоферол уменьшает выраженность цитотоксического действия тяжелых металлов на клетки крови, способствует уменьшению токсического воздействия солей тяжелых металлов на кору надпочечников, ослабляет проявления стадии истощения общего адаптационного синдрома, восстанавливает гормональное равновесие в гипофизарно-надпочечниковой и репродуктивной панели андрогенного звена эндокринной системы крыс. *Ключевые слова:* соли тяжелых металлов, гемопоез,  $\alpha$ -токоферол, АКТГ, COR, DHS, TES, стресс-реакция, адаптация.

**Influence of aqueous medium (heavy metal salts) on non-specific mechanisms of regulation of hemopoiesis under conditions of subacute action and antioxidant correction ( $\alpha$ -tocopherol).** Gryntsova N., Romanyuk A., Lindin M., Lindina Yu. An examination of the blood composition may indicate the transition from the physiological state of the organism to the pathological, including through action on it exogenous factors (salts of heavy metals). To date, there are known mechanisms for regulation of hematopoiesis, including the neuroendocrine system. Experiment was simulated in 36 white male rats at the age of 5–6 months. The experimental group of animals used for 30 days the usual drinking water, saturated with a combination of heavy metal salts, which is characteristic of reservoirs in the northern regions of the Sumy region. Animals of the experimental group II for 30 days, together with the use of a combination of heavy metal salts, received vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol acetate). The hematological parameters and functional state of the pituitary gland, adrenal cortex and testes (ACTH (pg/ml), cortisol COR (nmol/l), DHS (umol/l) and TEES (pg/ml)) were studied. The salts of heavy metals negatively affect the functional state of the endocrine mechanisms of regulation of hemopoiesis, causing the development in the body of exhaustion of the stage of exhaustion of the general adaptive syndrome. L-tocopherol reduces the severity of the cytotoxic action of heavy metals on blood cells, helps to reduce the toxic effects of heavy metal salts on the adrenal cortex, weakens manifestations of the stage of exhaustion of the general adaptive syndrome and restores hormonal balance in the pituitary-adrenal and reproductive panel of the androgenic part of the endocrine system of the rats. *Key words:* heavy metal salts, hemopoiesis,  $\alpha$ -tocopherol, ACTH, COR, DHS, TEes, stress reaction, adaptation.

**Постановка проблеми.** Важкі метали є пріоритетними забруднювачами повітря, водоймищ і ґрунтів у глобальних і регіональних масштабах [2; 6]. Нині відомі загальні механізми дії ксенобіотиків на клітину: генотоксичність, ферментотоксичність, імунотоксичність, мембранотоксичність, оксидативний стрес [19]. Важкі метали призводять до розладу антиоксидантного захисту внаслідок будь-якого зовнішнього впливу та викликають посилення вільно радикального окислення (далі – ВРО). Продукти ВРО ушкоджують білки, тіолові сполуки, нуклеотидфосфати, змінюють ступінь гліколізу, ушкоджують ядрну ДНК [22]. З літературних джерел відомо, що розвиток оксидантного стресу неминуче супроводжується зниженням концентрації  $\alpha$ -токоферолу – ліпорозчинного перехоплювача вільних радикалів [1]. Сьогодні актуальним є пошук антиоксидантів, які захищають організм від окислювального стресу. Одним із таких препаратів, здатних підтримувати антиоксидантний статус організму й гомеостаз, є  $\alpha$ -токоферол, якому присвячені наукові публікації останніх десятиліть [10]. Автори не знайшли робіт щодо впливу комбінації солей важких металів на функціональний стан ендокринних механізмів регуляції гемопоезу в умовах підгострої дії на організм статевозрілих щурів-самців солей важких металів і можливості застосування протектора  $\alpha$ -токоферолу для корекції виявлених змін. Робота є фрагментом НДР кафедри морфології «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу» (номер державної реєстрації – 0109U008714) та фрагментом НДР кафедри патологічної анатомії «The study of changes in bone fractures by using a metal nanomaterials for osteosynthesis considering muscular function» (державний реєстраційний номер – 0116U006815).

Гомеостаз внутрішнього середовища організму залежить від взаємозв'язку окремих ланок обміну речовин і лабільності компонентів, які беруть участь у загальній системі. Згідно з сучасними уявленнями про механізми регуляції гемопоезу відомо про взаємозв'язок між станом гемопоезу і нейроендокринною системою та їхню роль у фізіологічному функціонуванні організму [3; 8]. Ці неспецифічні механізми регуляції впливають на метаболізм багатьох клітин організму, включно із кровотворними [14; 15]. Це сприяє адаптації людини до впливу різних несприятливих факторів, зокрема довкілля [3]. Так, згідно з [14; 15] істотний вплив на кров і кровотворення має гіпофіз. В експериментах на тваринах встановлено, що гіпофізектомія викликає розвиток мікроцитарної анемії, ретикулоцитопенії, сприяє зменшенню клітинної складової кісткового мозку. АКТГ збільшує в периферичній крові вміст еритроцитів і гемоглобіну, пригнічує міграцію стовбурових кровотворних клітин і зменшує ендогенне колонієутворення, одночасно пригнічуючи лімфоїдну тканину. Глюкокортикоїди стимулюють гемопоез у червоному

кістковому мозку, прискорюючи дозрівання і вихід у кров гранулоцитів, з одночасним зменшенням числа еозинофілів і лімфоцитів. Чоловічі і жіночі статеві гормони по-різному впливають на кровотворення. Так, андрогени стимулюють еритропоез. Тестостерон при введенні тваринам стимулює всі ланки утворення гранулоцитів, впливає на процеси згортання крові [7]. Загалом, гормони володіють прямою дією на проліферацію і диференціювання кровотворних клітин, змінюють їхню чутливість до специфічних регуляторів, формують гематологічні зрушення, характерні для стрес-реакції. [14; 15; 16; 17]. Отже, висвітлення питання функціонального взаємозв'язку системи адаптації «гіпофіз – кора наднирників – сім'яники» та системи гемопоезу в статевозрілих щурів, які зазнали впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища (комбінації солей важких металів), на наш погляд, є актуальним, тому стало головною метою дослідження.

**Методика.** Експеримент проведений на 36 білих статевозрілих щурах-самцях масою 200–250 г, віком 5–6 місяців, що були розподілені на 3 групи (по 12 щурів у групі). Щури перебували на стандартному раціоні харчування у приміщенні віварію при температурі повітря 20–25° С, вологості не більше ніж 50 %, світловому режимі день/ніч. Лабораторні тварини першої групи (контрольної) утримувались у звичайних умовах віварію, на звичайному питному та харчовому раціоні. Другу групу (ВМ) склали щури, які протягом 30 діб вживали звичайну питну воду, насичену комбінацією солей важких металів: цинку ( $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ) – 5 мг/л, міді ( $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ) – 1 мг/л, заліза ( $FeSO_4$ ) – 10 мг/л, марганцю ( $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ ) – 0,1 мг/л, свинцю ( $Pb(NO_3)_2$ ) – 0,1 мг/л та хрому ( $K_2Cr_2O_7$ ) – 0,1 мг/л. [16; 17]. Третю групу (ВМ+Е) склали тварини, які протягом 30 діб разом із вживанням комбінації солей важких металів отримували вітамін Е ( $\alpha$ -токоферолу ацетат) у формі 10 % масляного орального розчину. Підбір і розрахунок дози препарату здійснювали, зважаючи на середню терапевтичну добову дозу для дорослих, що становить 100 мг на добу (30 крапель 10 % розчину) [20]. Тварини виводилися з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом через 30 діб від початку експерименту. Утримання тварин та маніпуляції над ними проводилися відповідно до положень Європейської конвенції із захисту хребетних тварин. Функціональний стан гіпофіза, кори надниркових залоз і сім'яників оцінювали шляхом визначення в сироватці периферійної крові тварин рівня АКТГ (пг/мл), кортизолу COR (нмоль/л), DHS (умоль/л) та TES (пг/мл). Використовували реагенти фірми Siemens (серії 0252 – для АКТГ, 0376 та 0388 – для COR, 0225 – для DHS, серії 0427- для TES) на автоматичному імунохемолюмінесцентному аналізаторі Immulite 1000 Siemens Healthcare Global (Siemens, США). Кількісне визначення концентрації вільного TES (пг/мл) проводилося з використанням реагентів

**Результати визначення гормонів і показників оптичної щільності гормонів у сироватці крові експериментальних і контрольних тварин ( $M \pm m$ ),  $n=6$**

Група тварин	Вміст гормонів у сироватці крові					
	АКТГ (пг/мл)	COR (нмоль/л)	Вільний TES (пг/мл)	Загальний TES (нмоль/л)	DHS (умоль/л)	Опт. Щільність DHS (умоль/л)
Контр. тварини (I)	420,0 ± 0,3	72,0 ± 3,9	0,519 ± 0,4	1,37 ± 0,1	< 0,407	27,01 ± 0,4
Експеримент. тварини ВМ (II)	223,45 ± 1,4***	< 27,6 ± 4,8***	0,78 ± 0,6	2,9 ± 0,2***	< 0,407	28,6 ± 0,4*
Експеримент. тварини ВМ+E (III)	131,6 ± 1,3***	75,05 ± 2,7***	0,36 ± 0,093	0,7 ± 0,15**	2,52 ± 0,4***	51,07 ± 0,7***

Примітка: різниця між показниками контролю та експерименту \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$

фірми «DRG», Німеччина, серія 3983, дата граничного використання – 31 жовтня 2016 р. Гематологічні показники загального клінічного аналізу крові визначали у крові, отриманій з аорти щурів при виведенні з експерименту. Визначали кількість еритроцитів (RBC)  $\times 10^{12}/л$ , лейкоцитів (WBC)  $\times 10^9/л$ , тромбоцитів (PLT)  $\times 10^9/л$ , гемоглобіну (Hb) г/л, швидкість осідання еритроцитів ШОЕ (SER) мм/год. Розраховувався середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) нг за формулою: (Hb) г/л / (RBC)  $\times 10^{12}/л$  [5; 11]. Статистична обробка даних здійснювалася в пакеті програм «Statistica 8.0» з використанням критерію Стьюдента-Фішера. Значущими вважали відмінності при  $p \leq 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Виявлено, що комбінація солей важких металів протягом 30-денного терміну надходження до організму піддослідних тварин чинить негативну токсичну дію на функціональний стан гіпофіза, кору надниркових залоз, сім'яники та ряд гематологічних показників загального клінічного аналізу крові експериментальних тварин. До того ж значно та достовірно зменшується рівень як АКТГ, так і COR. Рівень АКТГ зменшується в 1,9 разів ( $p < 0,001$ ,  $t = 133,58$ ), а рівень COR – у 2,6 разів ( $p < 0,001$ ,  $t = 7,18$ ) щодо показників контрольних тварин (таблиця №1). Рівень статевому гормону DHS залишався практично незмінним і мав показники  $< 0,407$  умоль/л у сироватці крові як піддослідних, так і інтактних щурів. Але показник оптичної щільності цього гормону достовірно підвищувався на 5,8 % ( $t = 2,76$ ,  $p < 0,05$ ), порівняно з показниками контрольних тварин. Рівень загального TES в експериментальних тварин підвищувався у 2,1 рази, порівняно з показниками інтактних тварин ( $t = 9,49$ ,  $p < 0,001$ ). Вміст вільного TES у сироватці крові піддослідних тварин був на 14,4 % більший ( $t = 0,36$ ,  $p \geq 0,05$ ), ніж у контрольних тварин, але цей показник не є статистично достовірним. Вивчаючи вплив неспецифічних механізмів, зокрема ендокринної системи, на регуляцію гемопоезу, нами проаналізо-

вано ряд гематологічних показників загального клінічного аналізу крові тварин різних експериментальних груп. Так, на тлі змін гормонального гомеостазу в організмі експериментальних тварин після 30 діб надходження комплексу солей важких металів кількість Hb зменшилась на 11 % ( $p < 0,01$ ), еритроцитів – на 23,3 % ( $p < 0,01$ ). Показник середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) зазнав підвищення до 36,92 нг, що на 15,1 % ( $t = 23,58$ ,  $p < 0,001$ ) перевищує показники контрольних тварин. Показник ШОЕ підвищився до  $2,83 \pm 0,3$  мм/год, що на 70 % ( $t = 2,58$ ,  $p < 0,05$ ) перевищує показники контрольних тварин. Зміна кількості лейкоцитів (зростання на 4,6 % ( $p = 0,11$ )) та тромбоцитів (зростання на 2,5 % ( $p = 0,08$ )) була недостовірною. (таблиця № 1).

Вивчено стреспротекторну дію біоантиоксиданту  $\alpha$ -токоферолу на гіпофізарно-надниркову систему, репродуктивну вісь ендокринної системи та гемопоез статевозрілих щурів під час підгострого впливу солей важких металів (III експериментальна група тварин). Прослідковується зниження рівня секреції АКТГ гіпофізом: у 3,2 рази ( $p < 0,001$ ,  $t = 216,23$ ) щодо показників контрольних тварин і в 1,7 разів ( $p < 0,001$ ,  $t = 46,99$ ) щодо тварин, котрим моделювався мікроелементоз. Водночас рівень COR значно підвищувався та практично досягав показників контрольних тварин, перевищуючи показники тварин з експериментальним мікроелементозом у 2,7 разів ( $p < 0,001$ ,  $t = 8,58$ ). Рівень DHS перевищує показники інтактних щурів у 6,2 рази ( $p < 0,001$ ,  $t = 5,35$ ). Показник оптичної щільності цього гормону також зазнав достовірного підвищення в 1,9 рази ( $t = 30,01075$ ,  $p < 0,001$ ), порівняно з показниками контрольних тварин (таблиця № 1). Рівень загального TES в експериментальних тварин знизився на 49 % ( $t = 4,5$ ,  $p < 0,01$ ), порівняно з показниками інтактних тварин, і на 76,1 % ( $t = 10,25$ ,  $p < 0,001$ ), порівняно з цими ж показниками у тварин 30-денного терміну дослідження. Вміст вільного TES у сироватці крові піддослідних тварин менший на 30,2 % ( $t = 0,39$ ,  $p \geq 0,05$ ),

Таблиця № 2

**Результати визначення гематологічних показників загально клінічного аналізу крові в експериментальних і контрольних тварин 30-денного терміну досліду (M±m), n=6**

Група тварин	Гематологічні показники крові					
	Гемоглобін (Hb) г/л	Еритроцити (RBC) x 10 <sup>12</sup> /л	Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), нг	Тромбоцити (PLT), (x 10 <sup>9</sup> /л)	Лейкоцити (WBC) x 10 <sup>9</sup> /л	ШОЕ мм/год
Контр. тварини (I)	142,33 ± 3,0	4,44 ± 0,3	32,08 ± 0,2	256,5 ± 7,08	8,15 ± 0,27	1,67 ± 0,3
Експерим. тварини групи ВМ (II)	126,5 ± 2,2**	3,43 ± 0,2**	36,92 ± 0,1***	262,92 ± 4,6	8,53 ± 0,4	2,83 ± 0,3*
Експерим. тварини групи ВМ +Е (III)	134,33 ± 3,0	3,905 ± 0,1	34,4 ± 0,03***	259,82 ± 3,4	8,22 ± 0,23	1,833 ± 0,30

Примітка: різниця між показниками контролю та експерименту \* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001

ніж у контрольних тварин, і на 53,8 % (t = 0,66, p ≥ 0,05) – ніж у тварин після 30-денного терміну досліду (таблиці №1, 2). Показник вільного тестостерону склав 51,6 % від загальної кількості тестостерону в організмі тварин, що більше на 13,8 %, ніж показники контрольних тварин, та на 24,9 % – ніж показники експериментальних тварин із модельованим мікроелементозом. Показники Hb зменшилися на 5,6 % (t = 1,8, p ≥ 0,05) стосовно даних інтактних тварин і збільшилися на 6,2 % (t = 2,14, p ≥ 0,05) стосовно тварин, що 30 днів вживали важкі метали. Кількість еритроцитів була меншою на 23,3 % (t = 1,93, p ≥ 0,05) щодо показників інтактних тварин, але більша на 14 % (t = 1,81, p ≥ 0,05) стосовно тварин, що 30 днів вживали важкі метали. Спостерігається збільшення MCH на 7,2 % (t = 12,59, p < 0,001) щодо показників інтактних тварин і зменшення на 6,8 % (t = 25,37056, p < 0,001) стосовно тварин, що 30 днів вживали важкі метали. Показники ШОЕ корелюють із показниками MCH і також збільшуються на 10 % (t = 0,37, p ≥ 0,05) щодо показників інтактних тварин і зменшуються на 35,2 % (t = 2,3, p < 0,05) щодо показників тварин, які 30 днів вживали важкі метали. Кількість лейкоцитів зросла на 0,85 % (t = 0,2, p ≥ 0,05), а кількість тромбоцитів – відповідно на 1,2 % (t = 0,42, p ≥ 0,05) стосовно показників інтактних тварин. Але, порівнюючи ці показники з відповідними показниками тварин, що 30 днів вживали важкі метали, відзначене зменшення кількості тромбоцитів на 1,4 % (t = 0,54, p ≥ 0,05) та лейкоцитів – на 3,6 % (t = 0,62, p ≥ 0,05) (таблиця № 2).

**Головні висновки** Солі важких металів негативно впливають на функціональний стан ендокринних механізмів регуляції гемопоезу в умовах їхньої підстрої дії на організм статевозрілих щурів-самців. Надходження цих хімічних сполук упродовж 30-денного терміну експерименту викликає в організмі піддослідних тварин розвиток стрес-реакції. Виявляються зміни, що характерні для стадії виснаження загально-

ного адаптаційного синдрому, результатом якого є глибокий дисбаланс у роботі гіпофізарно-наднирничкової та репродуктивної панелей ендокринної системи щурів [7; 13; 14; 15; 20; 23]. Неспецифічні механізми ендокринної регуляції гемопоезу під час підгострого терміну експерименту працюють завдяки активації андрогенної ланки репродуктивної панелі організму щурів. Але ці регуляторні механізми не є ефективними в боротьбі зі стресорними агентами, можливо, завдяки перебуванню більшої частини тестостерону в неактивному, з'єднаному з білками стані [9; 14; 18; 21]. Виснаження неспецифічних регуляторних механізмів, а особливо пригнічення гормональної панелі «гіпофіз-кіркова речовина надниркових залоз», призводить до розвитку в організмі щурів еритропенії, гіперхромії, ознак токсичного гемолізу еритроцитів і пригнічення еритропоезу в кістковому мозку за типом гіпоплазії еритроїдного диферону [5; 8; 11; 12; 22]. Особливу роль в етіології анемії відіграє, на нашу думку, свинець. Його співвідношення з іншими важкими металами в суміші можна віднести до синергізму [9; 21]. Антиоксидант L-токоферол на фоні надходження до організму комбінації солей важких металів виявив достовірну стреспротекторну дію на ендокриноцити пучкової та сітчастої зони кори наднирників. Як відомо, максимальна концентрація ендогенного токоферолу розміщена в наднирниках і сім'яниках [1; 4], тому й рівень природних антиоксидантів вищий у цих тканинах. L-токоферол зменшує виразність цитотоксичної дії важких металів на клітини крові, сприяє зменшенню токсичного впливу солей важких металів на кору наднирників, послаблює прояви стадії виснаження загального адаптаційного синдрому, відновлює гормональну рівновагу в гіпофізарно-наднирничковій і репродуктивній панелях андрогенної ланки ендокринної системи щурів. Ці перебудови позитивно впливають і на стан гематологічних показників загально клінічного аналізу крові, частково нормалізуючи їхню кількість, порів-

няно з показниками експериментальних тварин (для Hb, еритроцитів, МСН та ШОЕ), або ж наближуючи частину показників експериментальних тварин до показників контрольних тварин (для тромбоцитів і лейкоцитів).

Перспективи використання результатів дослідження базуються на розробленні рекомендацій щодо використання вітаміну Е як профілактичного засобу на територіях, забруднених солями важких металів.

### Література

1. Влияние водной депривации на уровень апоптоза клеток коры надпочечников молодых и старых мышей. Стресспротекторные эффекты а-токоферолацетата / Ю.В.Азизова, Д.Л.Теплый, Е.Д.Бажанова, О.Н.Позднякова. Естественные науки. Журнал фундаментальных и прикладных исследований. 2009. № 4 (29). С. 82–86.
2. Волошин Н.А., Зябрева А.А., Стародуб А.С. Морфологическая характеристика гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях воздействия экстремальных факторов. Український морфологічний альманах. 2012. Т. 10. № 4. С. 136–137.
3. Голиков П.П., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б. Механизмы активации перекисного окисления липидов и мобилизации эндогенного антиоксиданта альфа-токоферола при стрессе. Вопросы медицинской химии. 1987. Т. 33. № 1. С. 47–50.
4. Дмитруха Н.М. До проблеми імуноксичності свинцю і кадмію. Современные проблемы токсикологии. 2009. № 1. С. 4–8.
5. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Сумській області у 2009 році. Суми: ПКП «Еллада S», 2010. 84 с.
6. Євко О.І. Функціональні зміни щитоподібної залози та наднирників у дітей з гематологічною патологією, що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, у віддалений після аварійний період: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 03.00.01 – «Радіобіологія», Київ, 2008. С. 1–27.
7. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2011. 639 с.
8. Кравців Р.Й., Буцяк Г.А. Сумісний вплив важких металів на організм тварин. Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького. 2008. Т. 10. № 2 (37). С. 3–8.
9. Поллов К. Введение в репродуктивную эндокринологию. Мейнц – Москва: ЗАО «Рош Москва». С. 3–71.
10. Лазаренко І.А., Мельникова Н.М. Порівняння біохімічних показників крові щурів за отруєння їх свинцем в макродисперсній та наноформі. Український біохімічний журнал. 2012. Т. 84. № 1. С. 85–89.
11. Левина Э.Н. Общая токсикология металлов. Ленинградское отделение: Медицина, 1972. 183 с.
12. Мамонтова Е.В. «Реакция гипоталамо-адренортикальной системы молодых и старых мишей на стресс и возрастные особенности коррекции стрессорных нарушений а-токоферолом»: автореф. дис. ... канд. биол. наук: спец. 03.03.01 – «Физиология», Астрахань, 2010. С. 1–10.
13. Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика / Под ред. В.А. Яковлева. СПб.: «Гиппократ», 2006. 360 с.
14. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва: ОАО «Издательство «Медицина»». 543 с.
15. Патофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Бица. Київ, «Медицина», 2008. 704 с.
16. Патофізіологія курс лекцій / Под. ред. Г.В. Порядина. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014. С. 4–591.
17. Патофізіологія /под. ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. Москва: Издательский центр «Академия», 2006. Т. 2. С. 3–256.
18. Погорелов М.В., Бумейстер В.І., Ткач Г.Ф. та ін. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія. Суми: Вид-во СумДУ, 2010. 147 с.
19. Романюк А.М., Москаленко Ю.В. Морфологічні особливості становлення ендокринного компонента сім'яників щурів у ранньому постнатальному онтогенезі в умовах впливу сполук важких металів. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2014. № 2 (2). С. 224–236.
20. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. Журнал АМН СССР. 1979. Т. 247. № 6. С. 1513–1516.
21. К вопросу об иммунотоксическом действии соединений тяжелых металлов / В.А.Стежка, Н.Н. Дмитруха, Т.Н. Покровская Т.А. Билько, Е.Г. Лампека. Современные проблемы токсикологии. 2003. № 1. С. 32–33.
22. Толоконцев Н.А., Филова В.А. Основы общей промышленной токсикологии. Ленинград: Медицина, 1976. 303 с.
23. Цудзевич Б.О., Калінін І.В., Петрук Н.А. Антиоксидантна система в тканинах щурів за умов інтоксикації важкими металами. Сучасні проблеми токсикології. 2012. № 2. С. 36–39.