

М.Р. Гжегоцький, Ю.В. Федоренко

## Стан адаптаційних реакцій у процесі корекції негативного впливу стрес-факторів хімічної природи

*Длительное влияние свинца и фтора на организм постепенно снижает адаптационные резервы организма. Последовательное добавление к рациону биопротекторов пектина, кальция и триовита приводит к восстановлению прооксидантно-антиоксидантного равновесия, что подтверждается повышением интегрального коэффициента антиоксидантной защиты от 0,09 до 1. Предложен метод оценки состояний адаптационных реакций организма и силы действия стресс-факторов химической природы в процессе коррекции нарушенной адаптации по значению интегрального коэффициента антиоксидантной защиты, который основан на соотношении показателей активности антиоксидантной системы и интенсивности продуктов липопероксидации.*

### ВСТУП

Адаптаційні можливості організму, що відображають його динамічну рівновагу з навколишнім середовищем, є інтегральним показником здоров'я. За умов дії екологічних стрес-чинників хімічної природи знижується специфічна та неспецифічна резистентність організму, порушуються гомеостатичні функції, адаптаційно-компенсаторні процеси, виникає синдром екологічної дезадаптації та екологічно зумовлена патологія, зростає загальна захворюваність [2, 5, 12, 20, 21]. До пріоритетних забруднювачів навколишнього середовища, а відтак і хімічних стрес-чинників, які являють собою потенційну небезпеку для здоров'я людини, належать свинець і фтор. Екологічна дезадаптація проявляється порушенням інтенсивності вільнорадикальних процесів та антиоксидантного захисту, що є характерним також при дії свинцю та фтору [13–15, 23–26]. Нині критерій антиоксидантного статусу широко застосовується в донозологічній діагностиці, розробляються

схеми та шкали оцінки антиоксидантного статусу організму людини [8, 9, 22].

Дезадаптаційні стани хімічного генезу повинні підлягати обов'язковій корекції (біологічній профілактиці), що скерована на мобілізацію функціональних резервів організму та регулювання адаптаційно-компенсаторних процесів із застосуванням біологічних протекторів (ентеросорбентів, антиоксидантів, адаптогенів тощо) з метою забезпечення адаптації в умовах сучасного зміненого довкілля [5, 20, 21].

Метою нашої роботи було на основі вивчення перебігу метаболічних процесів у системі перекисного окиснення ліпідів – антиоксидантний захист (ПОЛ–АОЗ) оцінити стан адаптивних реакцій у процесі корекції порушень АОЗ за умов впливу хімічних стрес-факторів свинцю та фтору залежно від застосованих біопротекторів у експериментальних умовах.

### МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 114 статевозрілих білих щурах-самцях масою 170–200 г

© М.Р. Гжегоцький, Ю.В. Федоренко

лінії Вістар (розплоду ПП „Біомодельсервіс”, Київ). Лабораторних тварин утримували за стандартних умов віварію. Моделювання дезадаптаційних станів здійснювали за допомогою щоденного – упродовж 30 діб – внутрішньошлункового введення натще водних розчинів нітрату свинцю (далі – свинець) у дозі – 36 мг/кг (1/100 від середньосмертельної дози препарату), фториду натрію (далі – фтор) у дозі 10 мг/кг (1/20 від середньосмертельної дози препарату). Водні розчини речовини вводили із розрахунку 1 мл/100 г маси тіла. Проведено 4 серії дослідів. У I серії вивчали метаболічні процеси у системі ПОЛ–АОЗ при дії свинцю та фтору без додавання біопротекторів, у II серії – на фоні додавання пектину, у III серії – на фоні додавання пектину та кальцію, у IV серії досліджували біопротекторну роль комплексу пектину, кальцію та тріовіту на стан адаптивних реакцій. У кожній серії одна група тварин отримувала свинець, друга – фтор, третя – питну воду (контроль). Як біологічні протектори обрано ентеросорбент пектин, кальцій з урахуванням механізмів дії свинцю та фтору на кальцієвий обмін і тріовіт як антиоксидант, урахуваючи, що і свинець, і фтор здатні викликати окисний стрес. Яблучний пектин додавали до їжі з розрахунку 1 г/кг, кальцій – 225 мг/кг маси тіла (у вигляді офіційного глюконату кальцію), препарат тріовіт (“KRKA”, Словенія) – 1 капсула на 1 кг маси тіла (вітамін С – 100 мг, β-каротин – 10 мг, вітамін Е – 40 мг, селен – 50 мкг). Пектин і кальцій додавали у дві різні порції їжі, тріовіт – разом із кальцієм. З огляду на основну роль печінки в метаболічних та детоксикаційних процесах на 15-ту і 30-ту доби I і II серій дослідів і на 30-ту добу III і IV серій у тканині печінки, а також крові тварин визначили вміст дієнових кон’югатів (ДК) [3], активні продукти ліпопероксидації тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) [16], активність супероксиддисмутази (СОД) [11]

і каталази [10], індекс загальної антиоксидантної активності ( $I_{AOA}$ ) [13]. Інтегральну оцінку антиоксидантного захисту організму проводили за запропонованим нами методом визначення інтегрального коефіцієнта К [7], що базується на співвідношенні показників активності антиоксидантної системи й інтенсивності продуктів ліпопероксидації:

$$K = \left( \frac{COД_d}{COД_k} \times \frac{\text{каталаза}_d}{\text{каталаза}_k} \times \frac{I_{AOA(d)}}{I_{AOA(k)}} \right) : \left( \frac{ДК_d}{ДК_k} \times \frac{МДА_d}{МДА_k} \right),$$

де показники з індексом d відповідають дослідній групі, з індексом k – контрольній, малонового діальдегіду (МДА) – ТБК-АП ліпопероксидації. Метод дозволяє одночасно оцінити стан і рівновагу в системі ПОЛ–АОЗ, оскільки саме співвідношення (а не окремо взяті показники) активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і нейтралізації їх пошкоджувального ефекту визначає інтенсивність метаболічних процесів і дозволяє оцінити адаптаційні можливості. Статистичне опрацювання здійснювали методом найменших квадратів з визначенням ступеня вірогідності за критерієм t Стьюдента за допомогою програми Microsoft Excel 9.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка концентрації продуктів ліпопероксидації й активності ферментів АОЗ за умов впливу свинцю та фтору в тканині печінки у процесі біопротекції наведена на рис. 1 і 2, динаміка інтегральних коефіцієнтів К – у таблиці. За проведених умов дослідження виявлено, що свинець і фтор призводять до порушення рівноваги між про- та антиокисними механізмами регуляції метаболічних процесів у крові та тканині печінки. Це виявилось в посиленому утворенні ДК і ТБК-АП у досліджуваних тканинах і різноспрямованій активності ферментів СОД і каталази. На 15-ту добу досліду індивідуальна дія свинцю та фтору призвела до практичного однакового (23–30 %) збільшення вмісту ДК у тканині

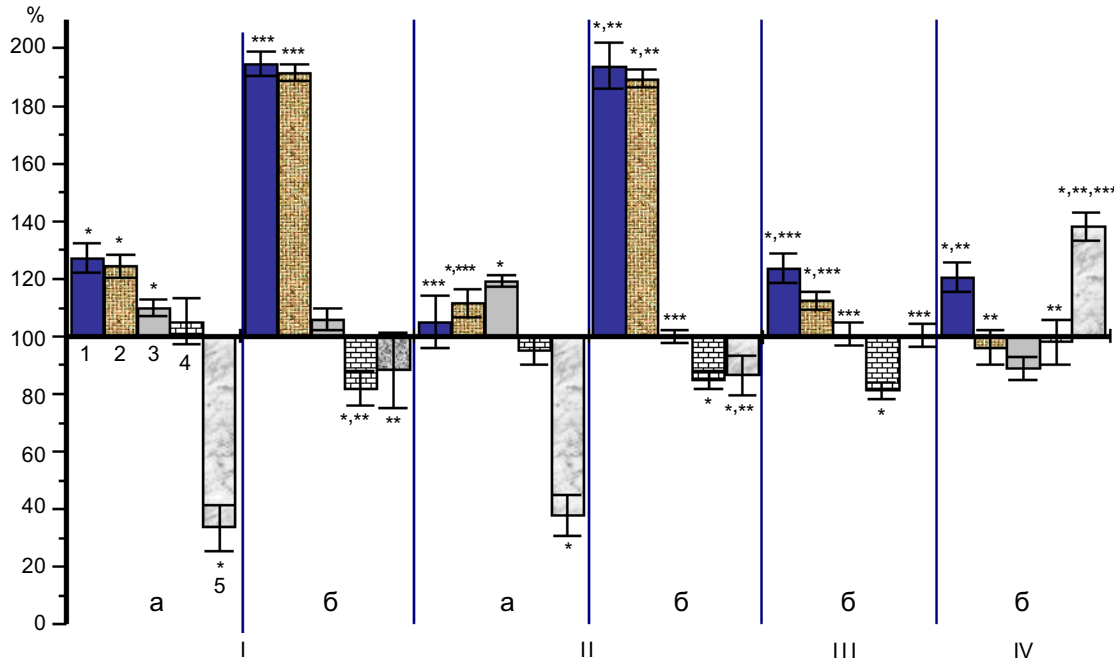


Рис. 1. Концентрація продуктів ліпопероксидації та активність ферментів антиоксидантного захисту (% щодо контролю) у тканині печінки за умов впливу – Pb (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> упродовж 15 (а), 30 (б) діб без (I) і з додаванням пектину (II), пектину та кальцію (III), пектину, кальцію і тріовіту (IV); 1 – дієнові кон'югати, 2 – тіобарбітурова кислота, 3 – індекс загальної антиоксидантної активності, 4 – супероксиддисмутаза, 5 – каталаза.  
 P < 0,05: \* стосовно контролю; \*\* стосовно 15-ї доби впливу Pb (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; \*\*\* стосовно свинцю

печінки та ТБК-АП у тканині печінки та крові. Вміст ДК був вищим у крові, ніж у тканині печінки і становив 214,8 і 268 % відповідно при дії свинцю та фтору порівняно з контролем. Одночасно виявилася суттєво підвищеною активність СОД у крові при дії свинцю та фтору й у тканині печінки при дії фтору на фоні значного зниження активності каталази в усіх випадках. Довготривалий вплив свинцю та фтору призвів до збільшення вмісту продуктів ліпопероксидації на 30-ту добу досліджу

порівняно з 15-ю добою. Паралельно знижувалась активність ферментів СОД і каталази, особливо в крові при дії свинцю: СОД – на 54 %, каталази – на 40 % порівняно з контролем. Слід зауважити, що активність СОД за умов дії фтору на 30-ту добу досліджу підвищилися в обох досліджуваних тканинах на фоні практично однакового зниження активності каталази.

Нині доведено, що ПОЛ належить до нормальних метаболічних процесів, з'ясовано фізіологічну роль і стаціонарний вміст

**Динаміка інтегральних коефіцієнтів, що характеризують стан системи перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантний захист за умов впливу свинцю та фтору на фоні послідовного додавання до раціону пектину, пектину і кальцію та комплексу пектину, кальцію і тріовіту (30-та доба)**

| Біопротектори             | Свинець         |      | Фтор            |      |
|---------------------------|-----------------|------|-----------------|------|
|                           | Тканина печінки | Кров | Тканина печінки | Кров |
| Без біопротекторів        | 0,21            | 0,09 | 0,31            | 0,22 |
| Пектин                    | 0,20            | 0,23 | 0,35            | 0,26 |
| Пектин і кальцій          | 0,60            | 0,35 | 0,52            | 0,47 |
| Пектин, кальцій і тріовіт | 0,98            | 1,15 | 0,80            | 0,78 |

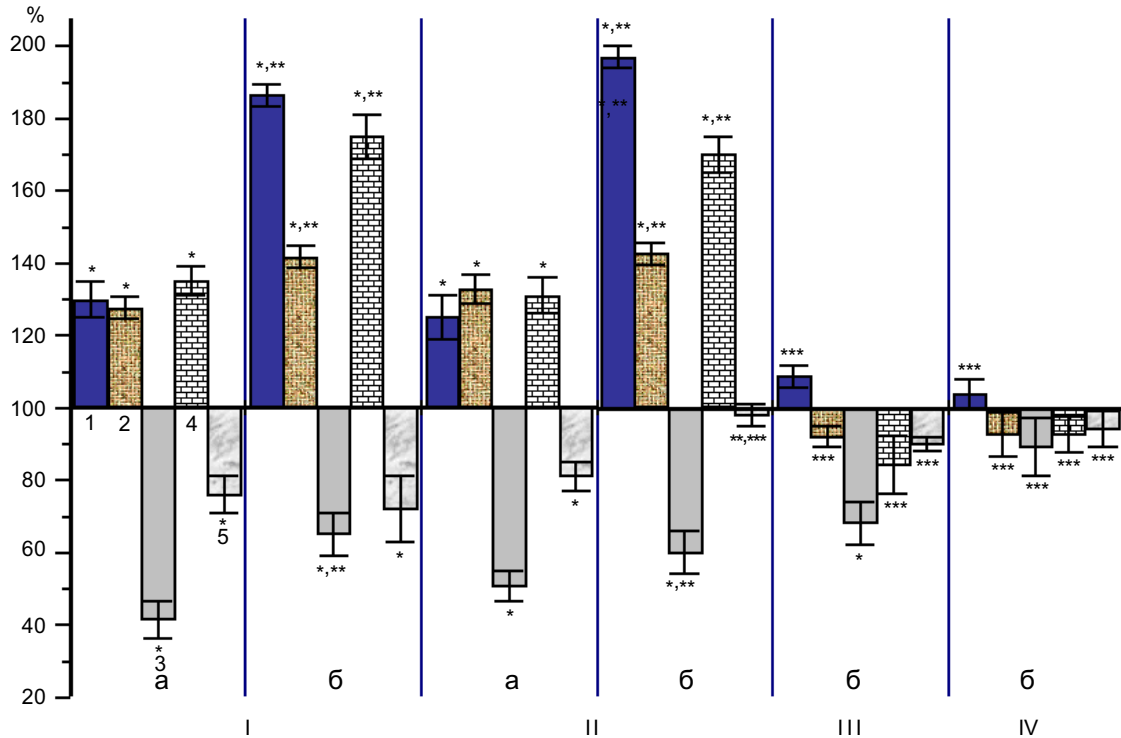


Рис. 2. Концентрація продуктів ліпопероксидації та активність ферментів антиоксидантного захисту (% щодо контролю) у тканині печінки за умов впливу NaF упродовж 15 (а) та 30(б) діб без (I) і з додаванням пектину (II), пектину та кальцію (III), пектину, кальцію і тріовіту (IV); 1 – дієнові кон'югати, 2 – тіобарбітурова кислота, 3 – індекс загальної антиоксидантної активності, 4 – супероксиддисмутаза, 5 – каталаза.  $P < 0,05$ : \* стосовно контролю; \*\* стосовно 15-ї доби впливу NaF; \*\*\* стосовно дії NaF

його продуктів для нормальної регуляції життєдіяльності клітин. Прискорення або гальмування процесів ПОЛ призводить до зміни структури та складу клітинної мембрани, порушення функціональної активності і мембрани і, відповідно, клітин [17]. Протидію інтенсивності вільних радикалів визначає антиокисний стан клітин, а саме ферменти СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза та неферментні елементи – ретинол, аскорбінова кислота, селен тощо. Підвищення активності СОД оцінюється як захисна реакція, що скерована на стабілізацію клітинних структур, сповільнення ПОЛ і, відповідно, активації адаптаційного процесу. Синергістом СОД є каталаза. Прота антиокиснювальна рівновага – важливий механізм і один з показників гомеостазу. Підвищення вмісту показників ПОЛ може бути пов'язано із посиленням метаболічних

процесів у клітинах, проте виявлена у наших дослідях неспроможність антиоксидантної системи за умов впливу досліджуваних речовин утримувати метаболізм стрес-реакції призводить до дисбалансу про- та антиоксидантної систем. Слід зазначити, що підвищення активності СОД без активації каталази вважається цитотоксичним процесом внаслідок підвищення генерації активних форм кисню та неспроможністю активності каталази відновлювати пероксид водню до води і молекулярного кисню [18]. Про зниження АОЗ і неферментної компоненти антиоксидантної системи свідчить зниження  $I_{AOA}$ , більш виражене при дії фтору. Інтегральні коефіцієнти К АОЗ при дії свинцю для тканини печінки становлять на 15-ту і 30-ту добу дослідів 0,26 і 0,21 відповідно, для крові – 0,28 і 0,09, при дії фтору – для крові по 0,22, для тканини печінки – по 0,31.

Отримані результати свідчать про наростання окисного стресу та порушення окисного гомеостазу як неспецифічного прояву дезадаптації, що збільшується в динаміці до кінця 30-ї доби дослідження внаслідок порушення механізмів адаптації стреслімітуючої системи АОЗ тканини печінки і крові, а також про зниження неспецифічної резистентності й адаптаційних резервів організму за умов впливу стрес-чинників хімічного генезу.

Додавання пектину до раціону неоднаково впливало на досліджувані ефекти при дії свинцю та фтору. Раніше нами було показано, що пектинопрофілактика при тривалому надходженні свинцю виявилася малоєфективною [6]. Інтегральні коефіцієнти К мали низькі значення на 15-ту добу (для тканини печінки і крові – 0,35 і 0,31 відповідно) та тенденцію до зниження наприкінці дослідження. Звичайно, це може бути зумовлено, з одного боку, кумулятивними властивостями свинцю, з іншого – неспецифічним характером досліджуваних показників, які в певному діапазоні доз хімічних речовин можуть реагувати однаково. Ймовірна і додаткова дія на процеси ПОЛ і АОЗ аніона  $\text{NO}_3^-$  азотнокислого свинцю, оскільки утворення метгемоглобіну призводить до гіпоксії, що у свою чергу сприяє регенерації  $\text{O}_2^-$ .

Додавання пектину до раціону групи тварин, котрі отримували фтор, практично не вплинуло на досліджувані показники у тканині печінки на 15-ту і 30-ту добу порівняно з I серією дослідження. Інтегральні коефіцієнти К було на рівні 0,32 і 0,35, що практично збігається зі значеннями, отриманими без додавання пектину. Слід зазначити, що порівняно з попередньою серією дослідів на 15-ту добу у крові знижується вміст продуктів ПОЛ, передусім ДК (утримувалася до кінця дослідження). Поряд з цим рівень ТБК-АП на 30-ту добу знову підвищився до значень I серії дослідів. Пригнічення активності каталази у крові вияви-

лося дещо меншою мірою, ніж без додавання пектину.

Але вже на 30-ту добу дослідження активність каталази у крові порівняно з 15-ю добою знизилася у 1,75 разів і на 44,1 % порівняно із контролем та практично збігалася з активністю у крові тварин, котрі не отримували пектину. Відповідно значення К на 30-ту добу дослідження становило 0,26. Про зниження АОЗ у крові свідчить також  $I_{\text{АОЗ}}$ , котрий становив 76 % до контролю. Отже, додавання пектину до раціону тварин також мало сприяє нормалізації окремих ефектів і метаболічних процесів у системі ПОЛ–АОЗ і, відповідно, покращенню адаптаційно-компенсаторних процесів.

Корекції адаптаційних можливостей організму ефективно сприяють кальцій і пектин за домінуючої ролі кальцію у відновленні окисного гомеостазу. Кальцій і пектин запобігають всмоктуванню свинцю в кишках, його депонуванню в організмі та сприяють виведенню із організму. Іони кальцію є синергістами СОД, виступають як інгібітори системи генерації  $\text{O}_2^-$ , зв'язуючись з аніон-радикалами кисню. При дії фтору додавання кальцію спричинює утворення фториду кальцію, який належить до малотоксичних речовин, його токсичність у 6 разів нижча, ніж фториду натрію. Фторид кальцію, зв'язуючись з пектином, може виводитись із організму. Зазначені біопротектори призвели до істотної зміни метаболічних процесів у системі ПОЛ–АОЗ і підвищення резистентності організму в цілому. Знизилася концентрація продуктів ліпопероксидації в тканині печінки при введенні свинцю, кальцій нормалізував їх при дії фтору, на рівні контролю знаходилася активність каталази в обох досліджуваних тканинах. Проте вміст ДК залишався ще підвищеним у крові при дії свинцю і фтору поряд з підвищеними на 27,8 % ТБК-АП при дії фтору. Для відновлення окисного порушеного гомеостазу ще недостатньо активним виявився АОЗ. Контрольні рівні

активності ферментів СОД і каталази не можуть зрівноважити баланс післядії, про що свідчать інтегральні коефіцієнти  $K$ , котрі вже підвищилися практично в 2–3 рази, але ще не досягли 1 (див. таблицю). Отже, кальцій і пектин зумовлюють підвищення функціональних можливостей організму. Не досягнута рівновага про- та антиоксидантних співвідношень потребує додаткової допомоги антиоксидантів. Зниження  $I_{\text{АОА}}$  у крові при дії фтору, у печінці – при дії свинцю свідчить і про недостатність АОЗ неферментної ланки.

Активація механізмів адапційного захисту стреслітуючої антиоксидантної системи відбувається завдяки застосуванню тріовіту, котрий включає гармонійне поєднання антиоксидантних речовин. Установлено, що цей препарат у сукупності з пектином і кальцієм практично нормалізує рівновагу між ПОЛ–АОЗ. За умов впливу свинцю ще спостерігається незначне підвищення вмісту ДК у печінці та крові, при дії фтору – лише у крові, але вже на фоні підвищеної активності СОД і контрольному рівні активності каталази, що можна розглядати як захисну фізіологічну реакцію. Такі зміни вже можуть належати до стадії перебудови адаптації організму на дію слабого чинника, яким умовно можна вважати свинець і фтор на фоні комплексу біопротекторів. Гомеостаз може підтримуватися при мінімальному напруженні регуляторних систем. Це підтверджується значеннями інтегральних коефіцієнтів, котрі наближаються до контрольних значень, що свідчить про налагоджуваність динамічної рівноваги між про- та антиоксидантними системами. На основі отриманих відповідних коефіцієнтів можна оцінити силу дії досліджуваних екстремальних стрес-чинників і стан напруження регуляторних систем за Баєвським [1], стан адапційних реакцій за Гаркаві та співавт. [4] у процесі адаптивної біопрофілактики. Значення  $K < 0,5$  може характеризувати дію сильного чин-

ника, стан перенапруження (преморбідні стани та зриву адапційних механізмів) [1], або стрес чи реакцію напруження [4],  $K$  – від 0,5 до 0,75 – дію чинника середньої сили, стан напруження [1] або реакцію активації (зокрема підвищеної активації) [4], від 0,75 до 1 – чинника зі слабкою дією, стан задовільної адаптації [1], або реакція тренування, реакція перебудови [4].

Отже, за значенням  $K$  можна простежити динаміку перебігу адаптивно-компенсаторних реакцій у процесі адаптивної біопрофілактики. Відповідно за отриманими нами результатами свинець і фтор у досліджуваних дозах – це чинники сильної дії. У разі довготривалого надходження свинцю та фтору без біопротекторів стан організму за ступенем напруження регуляторних систем можна розцінювати як перенапружений. Подальше надходження свинцю та фтору може призвести до нозологічних форм екопатології. Додавання пектину виявилось недостатнім фактором підвищення адапційного потенціалу, хоча ефективність пектинопрофілактики можна простежити за окремими ефектами в першу половину досліду.

Пектин недостатньо забезпечує регулювання порушення гомеостазу, адапційні реакції організму не підвищуються, про що й свідчить низьке значення  $K (< 0,5)$ . Тому навіть на фоні пектину свинець та фтор можуть розглядатися ще як сильні чинники. Пектин і кальцій є ефективнішим засобом корекції дезадаптації, що скерований на механізм дії обох речовин; дію свинцю та фтору на фоні їх застосування можна розглядати як фактор середньої сили, котрий викликає нову якісно змінену адаптивну реакцію, підтверджену значенням  $K = 0,5–0,75$ . На фоні комплексу пектину, кальцію та тріовіту свинець і фтор стають чинниками слабкої дії, а сам комплекс може підтримувати гомеостатичні реакції вже з мінімальним напруженням регуляторних систем і забезпечити задовільну адаптацію до тривалої дії свинцю та фтору. Така оцін-

ка функціональних станів у процесі корекції дезадаптації підтверджується іншими дослідженнями нами ефектами та концентрацією самих хімічних стрес-факторів у крові [19].

Таким чином, метод інтегральної оцінки АОЗ за значенням інтегрального коефіцієнта К можна застосовувати як критерій метаболічних зрушень у системі ПОЛ-АОЗ, функціональних станів регуляторної стреслімітуючої антиоксидантної системи на клітинному і гуморальному рівнях і, відповідно, стану адаптації організму (реакцій адаптації) при дії стрес-чинників хімічної природи, а також їх силу дії у процесі корекції адаптаційно-компенсаторних реакцій. Інтегральний показник можна використовувати як діагностичний критерій контролю корекцій порушень АОЗ за умов впливу хімічних чинників на організм в умовах сучасного зміненого довкілля.

**M.R. Gzhegockiy, Yu.V. Fedorenko**

**METHOD FOR ESTIMATION OF THE ADAPTATION REACTION STATE IN THE CORRECTION PROCESS OF THE CHEMICAL NATURE STRESS-FACTORS NEGATIVE INFLUENCE**

The prolonged influence of lead and fluorine lowers gradually adaptative reserves of organism. Gradual diet supplementation with such bioprotectors as pectin, calcium and triovitum results in renewal of prooxidant-antioxidant balance, that is confirmed by the elevation of antioxidant defence' integral coefficient from 0,09 to 1. The method of estimation of the states of the organism adaptive reactions and the power of action of chemical nature stress-factors in the process of correction of the adaptive violations, using the value of antioxidant defence' integral coefficient is offered. This method is based on correlation of indexes of antioxidant system activity and intensity of lipoperoxidation products.

*Lviv National Medical University named after Danylo Galatyskiy, Lviv, Ukraine*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Баевский Р.М. Концепция физиологической нормы и критерии здоровья // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2003. – 9, №4. – С.473–487.
2. Вельтищев Ю.Е. Экологически детерминированная

- патология детского возраста // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1996. – №2. – С. 5–12.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гиперперекисей липидов в плазме // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
  4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1990. – 223 с.
  5. Гжегоцький М.Р. Концептуальна модель профілактичної медицини з позицій фізіології людини (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. АМН України. – 2003. – 9, №2. – С. 312–324.
  6. Гжегоцький М.Р., Федоренко Ю.В., Терлецька О.І. Корекція порушень стану антиоксидантного захисту при дії свинцю в експериментальних умовах // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2003. – №3. – С. 21–25.
  7. Гжегоцький М.Р., Федоренко Ю.В., Терлецька О.І., Ковальчук С.М. Інформаційний лист: Метод інтегральної оцінки антиоксидантного захисту при дії ксенобіотиків. – К., 2004. – № 28. – 4 с.
  8. Гончарук С.Г., Коршун М.М. Вільнорадикальне окислення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. АМН України. – 2004. – 10, №1. – С. 131–150.
  9. Кобилянська Л.І., Терлецька О.І., Ковальчук С.М., Гжегоцький М.Р. Зміни співвідношення рівня антиоксидантного захисту та інтенсивності процесу ліпопероксидації за умов інтервального гіпоксичного тренування. – У кн.: Матеріали міжнарод. конф., присв. пам'яті проф. Шостаковської І.В. (11–12 жовт. 2002, Львів). – Львів. – 2002. – С. 24.
  10. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
  11. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. – №2. – С. 88–91.
  12. Литвинов Н.Н. Влияние химических нагрузок малой интенсивности на гомеостаз и вопросы профилактики // Вопр. питания. – 2004. – №2. – С. 37–39.
  13. Мартынюк В.Б., Ковальчук С.М., Тимочко М.Ф., Панасюк Е.Н. Индекс антиокислительной активности биологического материала // Лаб. дело. – 1999. – №3. – С. 19–22.
  14. Нейко Є.М., Рудько Г.І., Смоляр Н.І. Медико-геоекологічний аналіз стану довкілля як інструмент оцінки та контролю здоров'я населення. – Івано-Франківськ – Львів, 2001. – 350 с.
  15. Окунев В.Н., Жирнов В.В. Биохимические механизмы действия фтора // Укр. биохим. журн. – 1985. – 57, №2. – С. 103–113.
  16. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисле-

- ния липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.
17. Тимочко М.Ф., Єлісеєва О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. – Львів, 1998. – 142 с.
18. Трахтенберг И.М., Утко М.А., Короленко Т.К., Мурадян Х.К. Влияние свинца на развитие окислительного стресса // Токсикол. вестн. – 2002. – № 3. – С. 22–25.
19. Федоренко Ю. В. Оцінка та корекція адапційних можливостей організму за умов одночасного впливу стрес-чинників хімічної природи (на прикладі свинцю і фтору): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львів, 2005. – 20 с.
20. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. – Львів: Наутилус, 1999. – 308 с.
21. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р. Профилактическая токсикология и прикладная физиология: общность проблем и пути решения. – Львов: Наутилус, 2003. – 342 с.
22. Юдина Т.Ю., Ракитский В.Н., Егорова М.В., Федорова Н.Е. Показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 61–62.
23. Environmental Health Criteria. 165. Inorganic Lead. – Geneva: WHO, 1995. – 251 p.
24. Jarup L. Hazards of heavy metal contamination // Brit. Med. Bulletin. – 2003. – **68**. – P. 167–182.
25. Nowak B., Chmelnicka J. Relationship of lead and cadmium to essential elements in hair, teeth, and nails of environmentally exposed people // Ecotoxicol. and Environmental safety. – 2000. – **46**, №3. – P. 265–274.
26. Pounds J.G., Long G.J., Rosen J.F. Cellular and molecular toxicity of lead in bone // Environ. Health Perspect. – 1991. – **91**. – P. 17–32.

*Львів. нац. мед. ун- ім. Данила Галицького*

*Матеріал надійшов до редакції 21.03.2006*