

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕМБРАНОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОДЕЛІ ЕРИТРОЦИТІВ КРОВІ IN VITRO

О.Л. Апихтіна, к. мед.н.

Інститут медицини праці НАМН України

РЕЗЮМЕ. Важкі метали чинять виражену мембранотоксичну дію, яку можна оцінити на моделі еритроцитів крові щурів in vitro за показниками стійкості еритроцитів до кислотного гемолізу. Метод дослідження показників стійкості клітин до кислотного гемолізу еритроцитів крові щурів in vitro дає змогу оцінити мембранотоксичну дію хімічних сполук, зокрема важких металів. Зазначений метод простий у виконанні, характеризується високою інформативністю і тому його можна застосовувати у токсикологічному експерименті. Мембранотоксична дія солей металів проявлялась в залежності від дози та хімічних властивостей досліджуваних сполук, що дозволяє оцінити ступінь токсичної дії цих сполук за допомогою запропонованого методу. Найбільш виражена токсична дія на мембрани еритроцитів спостерігалась у присутності катіонів ртуті, що свідчить про високу їх токсичність порівняно із іншими катіонами важких металів.

Ключові слова: мембранотоксична дія, еритроцити, важкі метали, in vitro.

РЕЗЮМЕ. Тяжелые металлы оказывают выраженное мембранотоксическое действие, которое можно оценить на модели эритроцитов крови крыс in vitro по показателям устойчивости эритроцитов к кислотному гемолизу. Метод исследования показателей устойчивости клеток к кислотному гемолизу эритроцитов крови крыс in vitro позволяет оценить мембранотоксическое действие химических соединений, в частности тяжелых металлов. Указанный метод прост в исполнении, характеризуется высокой информативностью и поэтому его можно применять в токсикологическом эксперименте. Мембранотоксическое действие солей металлов проявлялось в зависимости от дозы и химических свойств исследуемых соединений, что позволяет оценить степень их токсического действия с помощью предложенного метода. Наиболее выраженное токсическое действие на мембраны эритроцитов наблюдалось в присутствии катионов ртути, что свидетельствует о высокой их токсичности по сравнению с другими катионами тяжелых металлов.

Ключевые слова: мембранотоксическое действие, эритроциты, тяжелые металлы, in vitro.

SUMMARY. Heavy metals exert pronounced membranotoxicity action that can be evaluated on a model of rat blood erythrocytes in vitro in terms of stability to acid hemolysis of erythrocytes. Method study stability indices of cells to acid hemolysis of red blood of rats in vitro allows evaluating membranotoxicity effect of chemical compounds, including heavy metals. Such method is simple in execution, are characterized by high information and may be used in the toxicity experiment. Membranotoxicity action salts manifestations depending on dose and chemical properties of the compounds that can assess the degree of toxic effect of the compounds using the method. The most pronounced toxic effect on erythrocyte membranes was observed in the presence of mercury cations, indicating their high toxicity compared with other cations of heavy metals.

Key words: membranotoxicity action, erythrocytes, heavy metals, in vitro.

Усі клітинні і внутрішньо-клітинні мембрани побудовані за єдиним принципом: основа мембрани — це подвійний шар ліпідів, зовні та в товщі якого знаходяться білкові молекули. Еритроцити людини на 49% складаються із білків і на 44% — із ліпідів [1]. Біологічні мембрани в клітинах виконують цілий ряд життєво важливих функцій, серед них виділяють бар'єрну, структурну, активний транспорт іонів K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , підтримку осмотичної рівноваги, генерацію потенціалу спокою та дії, зв'язування гормонів та біологічно активних речовин, включення механізмів внутрішньоклітинної сигналізації та ін. Порушення будь-якої із цих функцій може призвести до зміни життєдіяльності клітини в цілому або ж до її загибелі.

Схожість будови біомембрани живих клітин та однотипність реакцій на дію хімічного чинника дозволяє обрати певні клітини у якості моделі для вивчення токсичної дії шкідливих факторів. Найбільш

зручними у цьому плані є еритроцити периферичної крові, які на відміну від культури клітин та інших моделей, достатньо зручні для отримання та не потребують особливих умов для проведення дослідження. Ряд авторів рекомендують у якості неспецифічного інтегрального показника для дії мембранотоксинів оцінювати функціональний стан саме еритроцитів крові [2].

Часто первинними ознаками впливу хімічних факторів на організм є зміни функціонального стану мембран клітин та пов'язані з цим порушення біоенергетичних процесів в клітинах [3]. Із урахуванням цього для виявлення ранніх ознак дії хімічних речовин і уочинення особливостей їх впливу на організм важливе значення набуває вивчення змін, які виникають на рівні клітин та субклітинних структур. За результатами клінічних досліджень стану здоров'я працівників, які піддаються у повітрі робочої зони дії сполук свинцю і ртуті у концентраціях, наближених до гранично допустимих,

за відсутності клінічних ознак інтоксикації отримано дані, які свідчать про наявність певних закономірностей зміни стану еритроцитів при фізіологічних рівнях їх кількості та концентрації гемоглобіну в периферичній крові. Характерною для дії сполук важких металів була зміна показників метаболізму еритроцитів та функціонального стану їх мембран, а також зниження тривалості життя цих клітин [4].

Для експериментальних і клінічних досліджень найбільш зручною моделлю є еритроцити. Еритроцити володіють високою чутливістю до дії хімічних речовин, що дозволяє визначати певну специфіку їх дії, а також встановити залежність ступеня вираженості морфо-функціональних змін еритроцитів від інтенсивності токсичного впливу [3,4].

При зміні структури мембран еритроцитів змінюється їх функціональний стан та резистентність до дії різних фізичних та хімічних факторів. При цьому характер вияв-

лених змін в еритроцитах певною мірою залежить від властивостей діючого хімічного чинника, що дозволяє застосовувати дану експериментальну модель для вивчення особливостей механізму впливу хімічних речовин. Ушкодження та руйнування клітинних оболонок еритроцитів призводить до гемолізу, який можна легко зареєструвати спектрофотометричним чи колориметричним методами [5].

Нормальний еритроцит здатний певною мірою протистояти дії осмотичних, механічних, хімічних і температурних впливів. Це характеризує стан резистентності, який залежить від структурно-функціонального стану мембран клітини, а також від віку формених елементів та зменшується по мірі їх старіння [6-8]. При зменшенні резистентності еритроцитів до мінімуму починається процес гемолізу, який характеризується руйнуванням мембран еритроцитів і супроводжується виходом гемоглобіну в плазму крові. Гемоліз може проходити *in vivo* та *in vitro*. Залежно від природи пошкоджуючого фактора розрізняють осмотичний гемоліз (руйнування еритроцитів у гіпотонічних розчинах), механічний (руйнування еритроцитів *in vitro* під механічним впливом) хімічний (руйнування еритроцитів під впливом хімічних сполук: кислот, лугів, солей), температурний (під дією температур, які відрізняються від оптимального діапазону), імунний (за рахунок аутоантитіл) та ін.

Для дослідження мембранотоксичної дії хімічних речовин найбільш інформативною, зручною та легко відтворюваною в лабораторних умовах є оцінка стійкості еритроцитів до показників кислотного гемолізу. Суть методу полягає у визначенні динаміки кількості клітин, що гемолізуються під дією слабкої кислоти, до настання повного гемолізу [9,10]. Оцінюється час настання максимуму гемолізу еритроцитів та час повного їх гемолізу, а також індекс стійкості еритроцитів.

Метою дослідження була оцінка мембранотоксичної дії солей важких металів на моделі еритроцитів крові щурів *in vitro*.

Методи дослідження

Дослідження мембранотоксичної дії солей важких металів (ацетату свинцю, сульфату кадмію, хлориду ртуті, сульфату марганцю) в умовах

in vitro проводили на моделі еритроцитів периферичної крові щурів за зміною показників стійкості до кислотного гемолізу [11]. Тварин знеживлювали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Кров забирали одразу після декапітації. До гепаринізованої крові щура додавали фізіологічний розчин (0,9 % NaCl) у співвідношенні 1:1 і центрифугували 15 хв при 1500 об/хв. Надосад зливали, а еритроцити тричі відмивали 0,9 % NaCl центрифугуванням по 15 хв. при 1500 об/хв. Інкубацію еритроцитів проводили з розчинами солей металів на 0,9 % NaCl у кінцевих концентраціях: 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} Моль/л впродовж 2 годин в термостаті при температурі 37°C. Після інкубації досліджували функціональний стан мембран еритроцитів методом кислотного гемолізу. Для цього в кювету спектрофотометра додавали інкубаційну суміш, що містила еритроцити, та 0,004 н HCl у співвідношенні 1:1 і проводили реєстрацію зміни показника екстинції через 30 сек. при довжині хвилі 750 нм (вимірювання здійснювали у безперервному режимі) до настання повного гемолізу. Оцінювали час настання повного гемолізу (ЧПГ), час настання максимуму гемолізу

(ЧМГ) та індекс стійкості еритроцитів (ICE) за методикою [10]. Рівень значущості відмінностей визначали по таблиці стандартних значень критерію Стьюдента.

Результати дослідження

При дослідженні показників стійкості до кислотного гемолізу інтактних еритроцитів час гемолізу в середньому становив $6,6 \pm 0,19$ хв, час настання максимуму гемолізу — $4,1 \pm 0,1$ хв, а ІС — $407,9 \pm 20,9$ у.о. Графік запису гемолізу інтактних еритроцитів (еритрограма) відповідав фізіологічним значенням, на ньому виділяється один основний пік гемолізу (рис.1).

При вивченні стійкості еритроцитів до кислотного гемолізу після їх інкубації у фізіологічному розчині, який містив солі важких металів у концентрації 10^{-3} - 10^{-7} Моль/л, спостерігались наступні зміни.

Сульфат марганцю найменшою мірою впливав на показники стійкості еритроцитів до кислотного гемолізу. Так, індекс стійкості еритроцитів, час настання максимуму гемолізу та тривалість гемолізу еритроцитів після інкубації у присутності іонів марганцю у концентраціях 10^{-3} - 10^{-6} Моль/л статистично не відрізнялися від контрольних показників (рис. 2). Проте на графіку

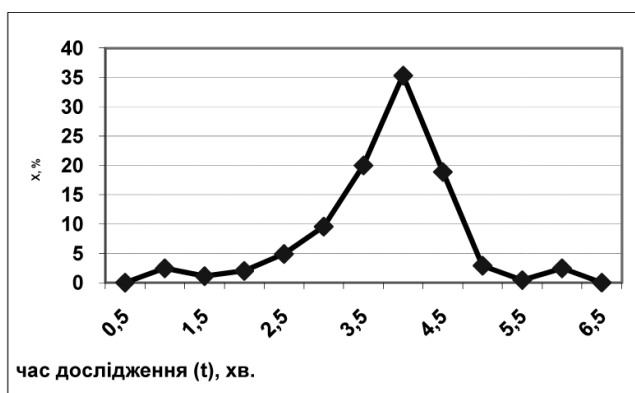


Рис. 1. Динаміка кислотного гемолізу інтактних еритроцитів щура

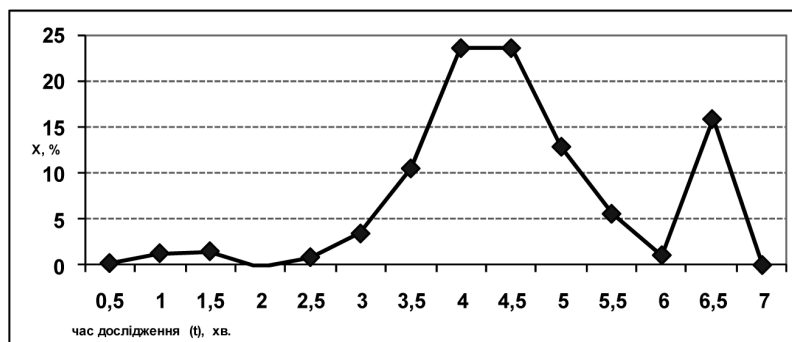


Рис. 2. Динаміка кислотного гемолізу еритроцитів щура за дії сульфату марганцю (10^{-3} Моль)

запису динаміки гемолізу виявлялось розширення та зміщення головного піку праворуч та поява додаткового піку, останнє може свідчити про зміну властивостей мембрани у певної популяції еритроцитів за дії іонів марганцю.

У разі інкубації еритроцитів у присутності 10^{-7} Моль/л сульфату марганцю спостерігалось зростання часу настання максимуму гемолізу, тривалості гемолізу еритроцитів та ІСЕ порівняно із відповідними показниками контрольних проб еритроцитів та показниками гемолізу після інкубації з іншими солями важких металів. Подібні зміни можна пояснити тим, що марганець за низьких концентрацій блокує кальцеві канали, зокрема Ca^{2+} -залежну- H^{+} -помпу, що призводить до збільшення жорсткості мембрани еритроцитів та підвищує стійкість їх до гемолізу [12].

Після інкубації еритроцитів шурів у присутності різних концентрацій хлориду ртуті, ацетату свинцю та сульфату кадмію спостерігалось суттєве відхилення показників кислотного гемолізу еритроцитів від контрольних значень, а ступінь виявлених ефектів залежав від діючої концентрації, причому більш інтенсивним був у разі дії іонів свинцю та ртуті (рис. 3-5). Зниження резистентності еритроцитів до кислотного гемолізу характеризувалось зменшенням часу тривалості гемолізу, часу настання максимуму гемолізу та ІСЕ.

Проте динаміка перебігу гемолізу дуже відрізнялась залежно від дії певного іону на еритроцити. Так, еритрограми шурів після інкубації їх у присутності іонів Hg^{2+} змінювались зі зміщенням вліво (рис.6), при цьому виділявся один головний пік, який теж зміщувався вліво. Це може свідчити про однаковий прояв у популяціях еритроцитів мембранотоксичної дії іонів ртуті.

Еритрограми еритроцитів шурів після інкубації у присутності іонів свинцю (рис. 7) зміщувались вліво із виникненням додаткового піку гемолізу на 1 хвилині, що може бути обумовлено різною чутливістю молодих, зрілих та старіючих форм еритроцитів до кислотного гемолізу.

Еритрограми еритроцитів шурів після інкубації у присутності іонів кадмію суттєво не відрізнялись від контролю.

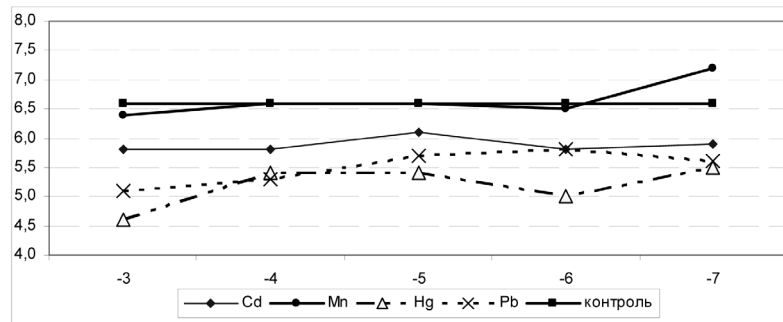


Рис. 3. Тривалість гемолізу еритроцитів (хв.) за дії різних концентрацій (10^{-3} - 10^{-7} Моль/л) солей свинцю, ртуті, кадмію та марганцю

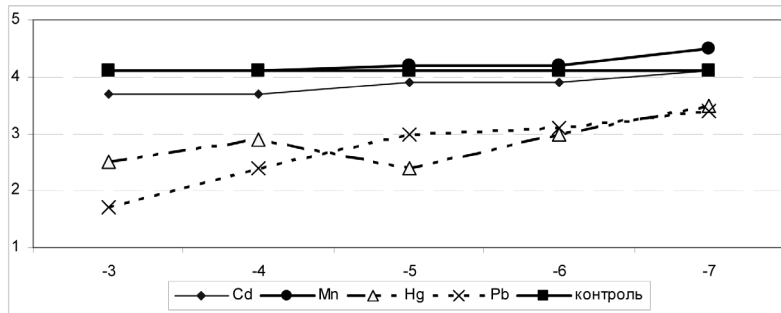


Рис. 4. Час настання максимуму гемолізу еритроцитів (хв.) за дії різних концентрацій (10^{-3} - 10^{-7} Моль/л) солей свинцю, ртуті, кадмію та марганцю

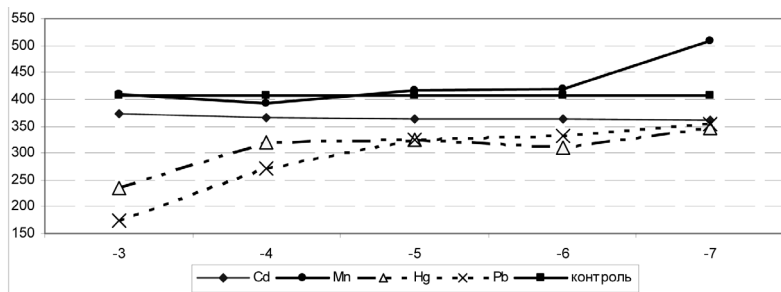


Рис. 5. Індекс стійкості гемолізу еритроцитів (хв.) за дії різних концентрацій (10^{-3} - 10^{-7} Моль/л) солей свинцю, ртуті, кадмію та марганцю

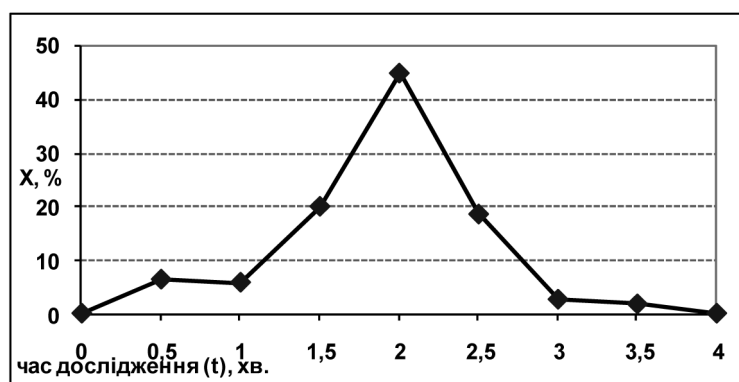


Рис. 6. Динаміка кислотного гемолізу еритроцитів шура за дії хлориду ртуті (10^{-3} Моль/л)

Обговорення результатів та висновки

У результаті проведеного дослідження визначення стійкості еритроцитів до кислотного гемолізу отримано дані, які свідчать, що іони

важких металів — свинцю, ртуті, та марганцю — не однаково впливали на функціональний стан мембран еритроцитів. Досліджувані солі металів ртуті, свинцю та кадмію прискорювали швидкість перебігу ге-

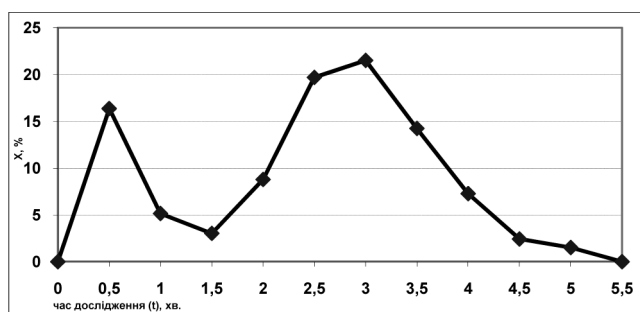


Рис. 7. Динаміка кислотного гемолізу еритроцитів щура за дії ацетату свинцю (10^{-3} моль)

молізу: тривалість гемолізу, час настання максимуму гемолізу. Виявлено більш виражену тропність іонів ртуті до мембрани еритроцитів в умовах *in vitro*, порівняно із іншими досліджуваними металами.

Зниження гемолітичної стійкості еритроцитів при дії іонів важких металів (свинцю, ртуті та кадмію) може бути обумовлено дією кількох чинників: активацією прооксидантних факторів у клітині та розвитком перекисного окислення ліпідів мембран, порушенням проникності мембрани до іонів H^+ , катіонів Na^+ , K^+ ; зростанням рівня кальцію в клітині та ін.

Дуже важливим компонентом токсичної дії важких металів на клітину є зміна структурно-функціональних характеристик мембрани клітин, у тому числі і клітинної проникності. В основі механізму цієї дії разом зі зміною властивостей і функціональної активності мембранозв'язаних білкових молекул лежать порушення у роботі іонних каналів, а також електродинамічних характеристик збудливих біомембран [3]. Потрібно також враховувати і розвиток у клітинах під впливом ксенобіотиків оксидативного стресу, який розвивається через виникнення дисбалансу між швидкістю продукції вільних радикалів кисню і активністю антиоксидантної системи, що призводить до перекисного окислення.

Як було зазначено вище, структурно мембрана клітин, у тому числі еритроцитів, складається із біомолекулярного шару фосfolіпідів із асиметрично вбудованими мембранними білками. У разі зростання рівня перекисного окислення ліпідів та накопичення перекисних радикалів змінюється проникність плазматичних мембран, транспорт одновалентних катіонів, функціональні влас-

тливості мембранозв'язаних ферментів. Перекисне окислення ліпідів супроводжується окисленням тіолових (сульфгідрильних) груп мембранних білків. Це може призводити до неферментативної реакції SH-груп з вільними радикалами ліпідів; при цьому утворюються сульфгідрильні радикали, які потім взаємодіють з утворенням дисульфідів або окислюються киснем з утворенням похідних сульфонові кислоти, що істотно порушує функціональний стан мембран клітин та її проникність. Окислення тіолових груп мембранних білків може сприяти появі дефектів в ліпідному шарі мембран клітин і мітохондрій. Під дією різниці електричних потенціалів на мембранах через такі пори в клітині входять іони натрію, а в мітохондрії — іони кальцію. У результаті відбувається збільшення осмотичного тиску усередині клітин і мітохондрій та їх набухання. Це призводить до ще більшого пошкодження мембран. Зменшення стабільності ліпідного шару, що може привести до електричного пробоя мембрани власним мембранним потенціалом, тобто під дією різниці електричних потенціалів, існуючої на мембранах живої клітини. Електричний пробій призводить до повної втрати мембраною її бар'єрних функцій. Окрім того, продукти пероксидації володіють здатністю безпосередньо збільшувати іонну проникність ліпідного б'шару. Це призводить до того, що в мітохондріях процеси окислення і фосфорилування роз'єднуються, а клітина виявляється в умовах енергетичного голоду (тобто нестачі АТФ).

Важливу роль у патології клітини відіграє також інактивація іонотранспортних ферментів, в активний центр яких входять тіолові гру-

пи, в першу чергу Ca^{2+} -АТФази. Інактивація цього ферменту призводить до уповільнення "відкачування" іонів кальцію з клітини і, навпаки, до входу кальцію в клітину, збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію і пошкодження клітини.

У дослідженнях Е.Г. Давлетова на підставі виявленої кореляції між інтенсивністю гемолітичної дії важких металів, їх тіолопривною активністю і здатністю дестабілізувати ліпопротеїнові комплекси було встановлено, що найбільш імовірним механізмом гемолітичної дії важких металів є деформація ліпопротеїнового каркасу еритроцитарної мембрани, яка обумовлена блокуванням SH-груп і порушенням нативної конформації апопротеїнового компонента білково-ліпідних комплексів [9].

Дослідженнями Apostoli et al. [13] показано, що висока чутливість мембрани еритроцитів до свинцю пов'язана із агрегацією низькомолекулярних білків із утворенням великих фрагментів високомолекулярних білків в результаті можливого збільшення активності протеолітичних ферментів. Морфологічні дослідження свідчать про ультраструктурні зміни плазмолемі еритроцитів щурів за дії свинцю, які проявляються у вигляді відшарування, потовщення, фрагментації і сферуляції мембран [14]. Здатність свинцю стимулювати гемоліз еритроцитів у дослідах *in vitro* показана в роботі [15].

За даними [16] кадмії викликає ультраструктурні зміни клітинних мембран, зменшує утворення енергії в клітині та стимулює ПОЛ. Результати цілого ряду експериментальних та клінічних досліджень [192-196] свідчать, що іони важких металів (свинцю, кадмію та ртуті) спричиняють розвиток оксидативного стресу в еритроцитах та стимулюють процеси перекисного окислення ліпідів, причому спостерігається виснаження антиоксидантних систем клітини [17-21].

Наведені дані літератури свідчать, що активація вільнорадикального перекисного окислення в клітині, виснаження антиоксидантних механізмів захисту, а також зміна структури білкових молекул за рахунок взаємодії з їх сульфгідрильними групами є основними механізмами мембранотоксичної дії свинцю, ртуті

та кадмію. Це може призвести до порушення функціональної активності еритроцитів, зменшенню тривалості їх життя, порушення рецепторної відповіді клітин, зміни проникності біомембран.

Більш токсичну дію ртуті в умовах *in vitro* можна пояснити тим, що ртуть є типовою тіоловою отрутою — вона активно взаємодіє із сульфгідрильними групами білків, у тому числі мембранними, що призводить до їх конформаційних перебудов та зміни функціональної активності, і, як наслідок, до активації гемолізу. До активації гемолізу призводить також активація ПОЛ. В еритроцитах існують механізми відновлення пулу тіолових груп та антиоксидантного захисту, зокрема система глутатіону, проте при тривалій інкубації з солями металів можливе їх виснаження.

Отже, отримані дані свідчать про більш виражену тропність іонів ртуті до мембрани еритроцитів в умовах *in vitro*, порівняно із іншими

досліджуваними металами. У разі ослаблення адаптаційно-компенсаторних реакцій організму та його детоксикаційних можливостей (хвороба, вік, значне антропогенне навантаження на організм, комбінована та комплексна дія шкідливих факторів) можлива реалізація токсичної дії сполук ртуті на еритроцити, що не спостерігається у дослідженнях на тваринах.

Дослідження впливу хімічних речовин на клітини крові із обов'язковим залученням експериментів *in vitro* дозволяє адекватно оцінити їх пряму токсичну дію на клітину та може бути рекомендоване у комплексній токсиколого-гігієнічній оцінці потенційно небезпечних хімічних речовин.

Таким чином, за результатами проведених досліджень можна зробити **наступні висновки:**

1. Важкі метали чинять виражену мембранотоксичну дію, яку можна оцінити на моделі еритроцитів крові щурів *in vitro* за по-

казниками стійкості еритроцитів до кислотного гемолізу.

2. Мембранотоксична дія солей металів проявлялась в залежності від дози та хімічних властивостей досліджуваних сполук, що дозволяє оцінити ступінь токсичної дії досліджуваних сполук за допомогою запропонованого методу.
3. Найбільш виражена токсична дія на мембрани еритроцитів спостерігалась у присутності катіонів ртуті, що свідчить про високу їх токсичність порівняно із іншими катіонами важких металів.
4. Метод дослідження показників стійкості клітин до кислотного гемолізу еритроцитів крові щурів *in vitro* дає змогу оцінити мембранотоксичну дію хімічних сполук, зокрема важких металів. Зазначений метод простий у виконанні, характеризується високою інформативністю і тому його можна застосовувати у токсикологічному експерименті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чернецкий Г.А. Структура и функции эритроцитарных мембран / Г.А. Чернецкий, А.В. Воробей // Минск, 1981. — С. 15 — 30.
2. Воронин В.А. Сравнительная чувствительность эритроцитов человека и животных при действии химических факторов (*in vitro*) / В.А. Воронин, В.В. Лентяков // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1989. — №9. — С. 53 — 54.
3. Общая токсикология / Под ред. Курляндского Б.А., Филова В.А. — М.: "Медицина", 2002. — 608 с.
4. Габулгалимова Р.А. Использование эритроцита для оценки воздействия химических соединений на организм работающих / Р.А. Габулгалимова, В.В. Соколов // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1988. — №7. — С. 28 — 30.
5. Брагинская Ф.И. Влияние некоторых хлорсодержащих пестицидов на гемолитическую устойчивость и ацетилхолинэстеразную активность эритроцитов / Ф.И. Брагинская, Г.Г. Султанова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1983. — №7. — С. 36 — 38.
6. Тогайбаев А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузкин, И.В. Рақун, Р.М. Карибжанова // Лабораторное дело. — 1988. — №9. — С. 22 — 24.
7. Основы токсикологии: Научно-методическое издание / Под ред. С.А. Куценко. — Пб: ООО "Издательство Фолиант", 2004. — 720 с.
8. Бондарев Л.С. Влияние некоторых воздействий на осмотическую стойкость эритроцитов / Л.С. Бондарев, И.А. Зайцев, В.Н. Жидких // Лаб. дело. 1990. № 7. С. 29 — 31.
9. Давлетов Э.Г. Материалы к анализу некоторых сторон биохимического механизма токсического действия тяжелых металлов: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук по спец. 03.00.04 — биологическая химия — Л.:1974. — 27 с.
10. Гительзон И.И. Закономерности распределения эритроцитов по стойкости к различным гемолизаторам / И.И. Гительзон, И.А. Тересков // Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. — Красноярск, 1961. — С. 30 — 59.
11. Апихтіна О.Л. Спосіб оцінки мембранотоксичної дії сполук важких металів на моделі еритроцитів *in vitro* // Інформаційний листок № 06-08. — Київ. — 2008.
12. Effect of maternal manganese blood levels on erythrocyte calcium-pump activity in newborns / С. Yazbeck, T. Moreau, J. Sahuquillo [et al.] // Sci.Total.Environ. — 2006. — Vol. 354 (1). — P. 28 — 34.
13. Effects of lead on red blood cell membrane proteins / P. Apostoli, L. Romeo, M.C. De Motteis [et al.] // Int. Arch. Occup. Environm. Helth. — 1988. — Vol. 61, 1-2. — P. 234 — 245.
14. Очерки возрастной токсикологии /Под редакцией И.М. Трахтенберга.- К.: "Авиценна", 2006. — 316 с.
15. Рибаров А.В. Гемолитическое действие свинца в опытах *in vitro* / А.В. Рибаров // Фармакол. и токсикол. — 1980. — Т. 43, № Б. — С. 20 — 22.
16. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты / И.М. Трахтенберг, В.С. Колесников, В.П. Луковенко. — Минск: Наука і тэхніка, 1994. — С. 135-153.
17. Activity of glutathione peroxidase, glutathione reductase, and lipid peroxidation in erythrocytes in workers exposed to lead / S. Kasperczyk, A. Kasperczyk, A. Ostalowska [et al.] // Biol Trace Elem Res. — 2004. — Vol. 102 (1-3). — P. 61 — 72.
18. Activity of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in workers occupationally exposed to mercury / P. Bulat, I. Duji?, B. Potkonjak [et al.] // Int. Arch. Occup. Environ. Health. — 1998. — Vol. 71. — P. 37 — 39.
19. Activity of superoxide dismutase and catalase in people protractedly exposed to lead compounds / S. Kasperczyk, E. Birkner, A. Kasperczyk [et al.] // Ann. Agric. Environ. Med. — 2004. — Vol. 11(2). — P. 291 — 296.
20. Cadmium-induced changes of antioxidant and metabolic status in red blood cells of rats: *in vivo* effects / M.M. Kostic, B. Ognjanovic, S. Dimitrijevic [et al.] // Eur. J. Haematol. — 1993. — Vol.51 (2). — P. 86 — 92.
21. Sarkar S. Cadmium-induced lipid peroxidation and the antioxidant system in rat erythrocytes: the role of antioxidants / S. Sarkar, P. Yadav, D. Bhatnagar // J. Trace Elem. Med. Biol. — 1997. — Vol. 11(1). — P. 8 — 13.

Надійшла до редакції 1.02.2011