

УДК: 577.17:543.395:57.084

## О.А. Наконечная, В.Г. Гопкалов, И.Ю. Багмут\*, И.А. Вишницкая\*\* СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ОБМЕНА У БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГ ГАНУЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ОЛИГОЭФИРЦИКЛОКАРБОНАТОМ И ОЛИГОЭФИРМОНОЭПОКСИДОМ В ПОДОСТРОМ ОПЫТЕ

Харьковский национальный медицинский университет, \*Харьковская медицинская академия последипломного образования, \*\*ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

**Наконечная О.А., Гопкалов В.Г., Багмут И.Ю., Вишницкая И.А.** Состояние гормонального обмена у белых крыс, подвергавшихся воздействию олигоэфирциклокарбонатом и олигоэфирмоноэпоксидом в подостром опыте // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 112-116.

В данной работе представлены результаты изучения состояния гормонального обмена у белых крыс, подвергавшихся пероральному воздействию субтоксических доз (1/100 и 1/1000 ДЛ50) олигоэфирциклокарбоната и олигоэфирмоноэпоксида в условиях подострого эксперимента и обоснование особенностей реакции эндокринной системы.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что олигоэфир в дозе 1/100 ДЛ50 вызывают глубокие нарушения со стороны эндокринной системы на всех уровнях ее структурно-функциональной организации (гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа-поджелудочная железа-надпочечники-яичники-семенники), которые проявляются дисфункцией энергетического, белкового, углеводного, минерального, липидного видов обмена веществ с преобладанием катаболических процессов над анаболическими синтетами.

**Ключевые слова:** ксенобиотики, нейроэндокринные железы, гормональный обмен, простагландины.

**Наконечна О.А., Гопкалов В.Г., Багмут І.Ю., Вишницка І.А.** Стан гормонального обміну білих щурів, під дією олігоефірциклокарбонату та олігоефірмоноепоксида в підгострому досліді // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 112-116.

В даній роботі представлені результати дослідження стану гормонального обміну у білих щурів, під впливом перорального введення субтоксичних доз (1/100 і 1/1000 ДЛ50) олігоефірциклокарбонату та олігоефірмоноепоксида за умов підгострого експерименту та обґрунтування особливостей реакції ендокринної системи.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що олігоефіри в дозі 1/100 ДЛ50 викликають глибокі порушення з боку ендокринної системи на всіх рівнях її структурно-функціональної організації (гіпоталамус-гіпофіз-щитовидна залоза-підшлункова залоза-наднирники-яєчники-сім'яники), які знаходять прояви у дисфункції енергетичного, білкового, вуглеводного, мінерального, ліпідного видів обміну речовин з перевагою катаболических процесів над анаболическими синтетами.

**Ключові слова:** ксенобиотики, нейроендокринні залози, гормональний обмін, простагландини.

**Nakonechnaya O.A., Gopkalov V.G., Bagmut I.J., Vishnitskaya I.A.** A state of the white rats hormonal metabolism under influence of oligoestercyclocarbonate and oligoestermonooxide in subacute experiment // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 112-116.

This article presents the results of studying the state of hormonal metabolism in white rats exposed to subtoxic doses (1/100 and 1/1000 DL50) by oral exposure of oligoesterimonocarbonate and oligoestermonooxide under subacute experiment. Also the endocrine system reaction features are substantiated here.

Analysis of the results shows that the oligoesters at a dose of 1/100 DL50 cause profound disorders of the endocrine system. This influence includes all the levels of its structural-functional organization (hypothalamus-pituitary-thyroid glands-pancreas-adrenal glands-ovary-testicle) and manifests the dysfunction of energy, proteins, carbohydrates, mineral and lipids metabolisms with a predominance of catabolic processes over anabolic synthesis.

**Key words:** xenobiotics, neuroendocrine glands, hormonal metabolism, prostaglandins.

Работа выполнена в Харьковском национальном медицинском университете в рамках научной проблемы: «Изучение механизмов биологического действия простых полиэфиров в связи с проблемой охраны окружающей среды», номер государственной регистрации 0110 U 001812.

**Вступление.** Способность живых организмов приспосабливаться к изменчивым условиям окружающей среды является одним из основных свойств жизнедеятельности. При изменении внешних условий для сохранения гомеостаза включаются сложные физиологические механизмы кооперативного взаимодействия основных интегративных систем организма – эндокринной, нервной, иммунной. В на-

стоящее время, когда отмечается глобальное загрязнение биосферы химическими, физическими, биологическими вредными факторами, проблема адаптации человека к меняющимся условиям среды обитания приобретает особое значение. Адаптация обеспечивается комплексом защитно-приспособительных реакций организма, в которых значительная роль принадлежит эндокринной системе. Поэтому, адаптация организма к различным вредным воздействиям невозможна без соответствующих изменений метаболизма, ключевая роль в котором принадлежит гормонам. Следовательно, гормональную регуляцию всех сторон обмена веществ можно охарактеризовать как вынужденную перестройку метаболизма, адекватную

изменениям внешней среды [1-3]. Адаптационные реакции, в которых принимают участие интегративные системы контроля гомеостатической функции организма, могут быть специфическими в ответ на качественно определенные стимулы и неспецифическими, возникающими в ответ на любое воздействие, независимо от его природы. Совокупность всех неспецифических изменений, возникающих в организме под их влиянием, включает стереотипный комплекс защитно-приспособительных реакций и характеризуется состоянием стресса. Адаптационные реакции представляют собой необходимые физиологические реакции на повреждающее воздействие, выработавшиеся в процессе эволюции и направленные на сохранение гомеостаза и повышение резистентности организма. Наиболее полная и устойчивая адаптация к вредным антропогенным воздействиям осуществляется благодаря взаимодействию целого ряда структурно-функциональных комплексов в нейроэндокринной системе [4-7]. Необходимость комплексного изучения реакций организма на вредное воздействие факторов окружающей среды приобретает важное значение при обосновании механизмов развития патологических процессов. Первостепенная роль в этих исследованиях отводится гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и надпочечниковой эндокринной системе [6-8]. Это объясняется не только ролью эффекторных гормонов (глюкокортикоидов и трийодтиронина) в регуляции ключевых процессов жизнедеятельности и управлении срочными и долговременными адаптационными реакциями организма, но и сложным взаимодействием упомянутых систем на различных уровнях их организации в условиях, как нормы, так и патологии [3]. В этом аспекте, анализ структурно-метаболического и функционального состояния центральных и периферических нейроэндокринных желез при воздействии на организм субтоксических доз химических соединений, является актуальной медицинской проблемой.

**Целью** работы явилось изучение состояния гормонального обмена у белых крыс, подвергавшихся пероральному воздействию субтоксических доз олигоэфирциклокарбоната и олигоэфирмоноэпоксида в условиях подострого эксперимента и обоснование особенностей реакции эндокринной системы.

**Материалы и методы исследования.** Программу исследования предусматривала проведение подострого опыта на половозрелых белых крысах популяции WAG, массой 180-200г., которые на протяжении 45 суток подвергались пероральному воздействию ксенобиотиками в дозах 1/100; 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>. Вещества в виде водных растворов вводились в желудок с помощью металлического зонда утром до кормления животных. В качестве объектов исследования была выбрана группа

олигоэфиров на основе окисиэтилена – олигоэфирмоноэпоксид – П-512-2-100) и пропилена (олигоэфирциклокарбонат – П- 803), имеющая товарное название «Полиолы». Эти вещества нашли широкое применение в различных отраслях промышленности для получения пластмасс, пенопластов, термопластов, эпоксидных смол, лаков, эмалей, полиуретанов и др. На основании параметров острой токсичности эти вещества относятся к малотоксичным соединениям (4 класс опасности), не обладающим кумулятивными свойствами [3,4]. Среднесмертельные дозы (ДЛ<sub>50</sub>) были установлены на уровнях 26,70 и 18,75 г/кг массы животного, а коэффициенты кумуляции (Кк) на уровнях 9,28 и 7,82 соответственно для П-512-100 и П-803. Выбор данных «Полиолов» был обоснован отсутствием прогностической характеристики потенциальной опасности для теплокровных животных и человека, большими объемами производства и широким контактом населения, а также необходимостью обоснования безвредных уровней содержания в объектах окружающей среды.

Проведение подострого опыта сопровождалось наблюдением биоэтики и принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для научных и других целей» (Страсбург, 1985г). Всего в эксперименте было использовано 90 белых крыс. По окончании подострого опыта изучалось состояние гормонального статуса опытных и контрольных животных [3,6,7]. В каждой группе (опыт, контроль) содержалось по 20 белых крыс (10 самок и 10 самцов). Изучение гормонального обмена проводилось радиоиммунологическими методами с помощью соответствующих тест-систем. Содержание в сыворотке крови прогестерона (ПГ), тироксина (Т<sub>4</sub>), трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), инсулина, глюкогона определяли используя реактивы института биорганической химии АН Беларуси; пролактина (ПЛ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), лютеинизирующего (ЛТ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (ЭД), тестостерона (ТС) – реактивы фирмы Oris industrie SA (Франция); тиреотропного (ТТГ), соматотропного (СТГ) – реактивы фирмы Mallinckard Diagnostica (Германия); кальцитонина (КТ) и паратирина (ПТ) – реактивы фирмы Amersham (Великобритания). При определении простагландинов и лейкотриенов использовался радиоиммунологический метод. Простагландины группы E – ПГЕ<sub>1</sub>, ПГЕ<sub>2</sub>, ПГЕ; группы F - ПГF<sub>2α</sub>, 6-кето ПГF<sub>1α</sub> – простагландины определяли используя диагностические наборы реактивов АНВНР ПГ – <sup>3</sup>H для радиоиммунологического анализа фирмы Advanced magnetics inc. (США), а содержание лейкотриенов В<sub>4</sub> и С<sub>4</sub> осуществлялось с помощью наборов реактивов фирмы Amersham international ple. (Великобритания).

Статистическая обработка результатов ис-

следования осуществлялась с использованием критерия Стьюдента-Фишера. Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изучение гормонального обмена у экспериментальных животных, подвергавшихся воздействию олигоэфирами в дозах 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>, выявило значительные нарушения эндокринной функции как у самок, так и у самцов. Так, олигоэфиры марок П – 512 – 100 и П – 803 под влиянием 1/100 ДЛ<sub>50</sub> снижали в сыворотке крови белых крыс (самцы) содержание тиреотропина, инсулина, кальцитонина, соматотропина, тестостерона и повышали трийодтиронина, тироксина, адренокортicotропина, глюкагона, паратиринина (табл 1). Эти изменения отмечались на фоне увеличения концентрации глюкозы в крови. Анализ гормонального обмена свидетельствует, что исследуемые ксенобиотики в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> при субтоксическом воздействии на организм экспериментальных животных способны оказывать влияние на энергетический, углеводный, белковый, липидный и минеральный обмены с преобладанием катаболических процессов над анаболическими. Снижение уровней ТТГ и повышение Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> свидетельствует о напря-

жении энергетического обмена, возможном усилении теплопродукции, повышении потребления кислорода и разобщении процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Повышение в сыворотке крови паратиринина и снижение кальцитонина может указывать на глубокие изменения фосфорно-кальциевого обмена, который сопровождается структурно-метаболической дезорганизацией костной ткани. Значительное увеличение АКТГ и глюкагона дают основание судить об усилении катаболических процессов на фоне повышения секреции надпочечниками глюкокортикоидов, что может быть сопряжено с нарушением углеводного и многих других видов обмена веществ. Эти данные подтверждались увеличением уровней глюкозы в крови, как возможный результат активации глюконеогенеза, на фоне снижения инсулина под влиянием 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. В этой дозе олигоэфиры значительно ингибировали синтез соматотропина и тестостерона, что указывает на подавление анаболических процессов и генеративной функции у крыс.

В дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> изученные вещества не влияли на показатели гормонального обмена опытных животных.

**Таблица 1.** Влияние олигоэфиров на состояние гормонального обмена опытных животных в подостром эксперименте (самцы)

Показатели	Группа животных, М±m, ДЛ <sub>50</sub>				
	Контроль	П – 512-2-100		П - 803	
		1/100	1/1000	1/100	1/1000
ТТГ <sup>a</sup>	11,4±0,76	5,80±0,68*	12,2±0,84	6,15±0,54*	10,65±0,57
Т <sub>3</sub> <sup>a</sup>	0,81±0,07	1,65±0,12*	0,92±0,08	1,83±0,14*	0,79±0,08
Т <sub>4</sub> <sup>a</sup>	60,70±5,10	86,23±4,75*	57,35±4,90	92,36±5,23*	59,62±5,34
Инсулина	49,50±3,30	19,86±1,63*	47,63±4,10	21,67±1,28*	51,74±4,27
АКТГ <sup>b</sup>	34,57±4,15	124,3±8,76*	36,25±3,87	135,43±7,26*	37,68±4,18
Кальцитонина	49,60±3,40	30,54±2,68*	46,72±3,56	29,44±1,97*	51,33±3,75
Глюкагон <sup>c</sup>	169,7±6,30	298,6±8,42*	173,4±7,25	365,7±19,24*	163,8±7,26
СТГ <sup>d</sup>	21,40±1,35	12,43±0,96*	20,35±1,66	14,18±1,27*	22,38±1,79
Тестостерона	0,88±0,06	0,40±0,03*	0,76±0,08	0,48±0,05*	0,83±0,07
Паратиринина	14,2±1,17	42,35±3,17*	13,34±1,25	39,84±2,86*	15,65±1,43
Глюкоза, мМ/л	3,40±0,35	6,74±0,52*	2,95±0,38	6,83±0,47*	3,24±0,46

**Примечание:** <sup>a</sup> - мкЕД/мл, <sup>b</sup> - пкг/мл, <sup>c</sup> - нмоль/мл, <sup>d</sup> - нг/мл, \* - различия достоверные,  $p < 0,05$

Действие олигоэфиров на динамику обмена половых гормонов у самок, обнаружило в сыворотке крови снижение содержания фолликулостимулирующего гормона, пролактина, лютеинизирующего гормона, эстрадиола (табл. 2). Вещества в подостром опыте не влияли на обмен прогестерона и существенно увеличивали в крови концентрацию глюкозы. Изучение обмена половых гормонов позволяет судить, что олигоэфиры в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> подавляют генеративную функцию как у самцов, так и у самок. Оценка и динамическое сравнение показателей гормонального обмена обнаружили в наибольшей мере изменение в сыворотке крови содержания трийодтиронина, АКТГ, паратиринина и глюкагона. Так, было установле-

но, что олигоэфиры в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> повышали Т<sub>3</sub> на 103,7% и 125,9%, АКТГ - на 259,7% и 291,7%, глюкагона - на 76% и 115,5% и паратиринина - на 198,2% и 180,5%, соответственно под влиянием П – 512 – 100 и П – 803. Такая динамика гормонов, на фоне их накопления в крови, указывает на неспецифическую стресс-реакцию, которая возникает под воздействием токсификации организма экспериментальных животных [3-5]. Вместе с тем, снижение уровней инсулина, соматотропина, кальцитонина свидетельствует об угнетении анаболических процессов и восстановительных синтезов. Во всех случаях доза 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> не влияла на гормональный обмен опытных крыс.

**Таблица 2.** Влияние олигоэфиров на состояние гормонального обмена опытных животных в подостром эксперименте (самки)

Показатели	Группа животных, М±m, ДЛ50				
	Контроль	П – 512-2-100		П – 803	
		1/100	1/1000	1/100	1/1000
ФСГ (miv/ml)	27,32±1,38	12,43±0,95*	29,43±2,17	14,74±1,18*	26,53±1,86
ПЛ (miv/ml)	3146,5±58,2	2352,6±47,4*	3097,6±63,4	2436,7±52,7*	3132,4±60,7
ЛТ (мкЕд/мл)	5,43±0,47	2,65±0,37*	6,10±0,58	3,15±0,29*	5,23±0,46
ЭД (мкЕд/мл)	7,70±0,63	3,84±0,42*	7,20±0,63	3,36±0,32*	7,18±0,52
ПГ (нмоль/м)	24,65±1,74	22,87±1,63*	23,45±1,86	24,17±1,78*	22,7±1,65
Глюкоза	3,30±0,28	6,45±0,56*	3,45±0,37	6,73±0,65*	3,27±0,42

**Примечание:** \* - различия достоверные, p<0,05

Важным звеном в двухступенчатой передаче гормональных влияний на функцию клеток выступают простагландины, своеобразные гистогормоны, которые образуются отдельными скоплениями железистых клеток в различных органах и тканях. Они выполняют важную функцию в регуляции обмена циклического – 3', 5' – аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического – 3', 5' – гуанозинмонофосфата (цГМФ). Циклические нуклеотиды, выполняя функцию вторичных месенджеров, активируют цАМФ и цГМФ – зависимые протеин-киназы, участвуют в синтезе и фосфорилировании белков, оказывая тем самым влияние на внутриклеточный обмен веществ и энергии, реализуют нейрогормональные эффекты на клетки [10,11]. Известно, что предшественниками синтеза простагландинов является арахидоновая и линоленовая ненасыщенные жирные кислоты, которые также служат источником образования другой важной группы гистогормонов – лейкотриенов. Эта группа биологически активных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты обладает большим числом эффектов как на клеточном, так и на органном уровнях, участвуя в обеспечении защитно-приспособительных реакций и гомеостатической функции организма. Было установлено влияние многих ксенобиотиков на синтез простагландинов и лейкотриенов в ус-

ловиях длительной токсификации организма [3,4,5,9,11]. Результаты исследований обнаружили значительные нарушения обмена гистогормонов у групп животных, которые подвергались пероральной токсификации олигоэфиром в 1/100 ДЛ50. Доза 1/1000 ДЛ50 не влияла на динамику обмена тканевых гормонов. Ксенобиотики в 1/100 ДЛ50 повышали содержание ПГЕ, ПГЕ1, ПГЕ2, простаглицина (6-кето-ПГF1α) и лейкотриена В4 в сыворотке крови на фоне снижения уровня простагландина ПГF2α и лейкотриена С4 (табл. 3). Установленные изменения динамики содержания простагландинов и лейкотриенов свидетельствуют о возможной активации фосфолипазы А и монооксигеназы. Такого рода метаболические эффекты подтверждают мембранотропное действие изучаемых олигоэфиров и свидетельствует о многообразии периферических проявлений, которые сопряжены с токсическим влиянием ксенобиотиков [4,5,9,11]. Известно, что основными биологическими эффектами простагландинов группы Е являются расширение гладких мышц сосудов, бронхов, сокращение мышц матки, ингибирование желудочной секреции, гипотензивное действие, активация натрийуреза, воспалительные явления в тканях, подавление агрегации тромбоцитов, которые могут усиливаться и развиваться под влиянием олигоэфиров.

**Таблица 3.** Влияние олигоэфиров в подостром опыте на обмен простагландинов и лейкотриенов

Показатели	Группа наблюдения, М±m, ДЛ50				
	Контроль	П – 512-2-100		П – 803	
		1/100	1/1000	1/100	1/1000
ПГЕ <sup>a</sup>	253,6±8,73	725,4±20,9*	239,6±11,4	742,3±18,6*	242,4±10,7
ПГЕ1 <sup>b</sup>	3186,2±48,5	4738,6±43,5*	3206,7±52,3	4828,7±49,4*	3195,4±49,6
ПГЕ2 <sup>b</sup>	1693,4±37,2	2984,7±35,3*	1682,6±42,4	2876,2±48,5*	1705,3±46,8
ПГF2α <sup>b</sup>	20,75±1,24	12,62±1,15*	19,46±2,05	13,68±1,27*	22,34±1,97
6-кето ПГF1α <sup>b</sup>	5,23±0,47	14,83±1,35*	5,06±0,38	16,87±1,46*	5,42±0,56
ЛТ В4 <sup>b</sup>	21,42±1,56	37,24±2,68*	20,93±1,42	39,42±2,16*	22,74±1,65
ЛТ С4 <sup>b</sup>	587,2±23,4	323,4±11,7*	605,4±37,8	315,8±10,6*	596,8±27,3

**Примечание:** <sup>a</sup> - нмоль/мл, <sup>b</sup> - пкг/мл, \* - различия достоверные, p<0,05

Для простагландинов группы F характерными являются такие их свойства как сужение сосудов, бронхов, сокращение матки, модуля-

ция аденилатциклазной системы, антилиполиз [4,5,9,11]. Повышение уровней ПГЕ1 и ПГЕ2, весьма часто подтверждает развитие онколо-

гического процесса, а снижение содержания лейкотриенов В<sub>4</sub> свидетельствует о нарушении механизмов формирования и развития реакций гиперчувствительности немедленного типа и кооперативного взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета [4,9,11].

**Выводы:** Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что олигоэфиры в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> вызывают глубокие нарушения со стороны эндокринной системы на всех уровнях ее структурно-функциональной организации (гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа-поджелудочная железа-надпочечники-яичники-семенники), которые проявляются дисфункцией энергетического, белкового, углеводного, минерального, липидного видов обмена веществ с преобладанием катаболических процессов над анаболическими синтеза-

ми. Установленные нарушения эндокринной системы и динамика гистогормонов указывают, что олигоэфиры проявляют политропное действие на организм, которое может быть сопряжено с развитием мембранной патологии.

На наш взгляд, влияние олигоэфиров на состояние интегративных систем организма (нервную, эндокринную, иммунную) и биохимические механизмы развития патологических процессов изучено недостаточно, что побуждает к проведению исследований в этом направлении. Это диктуется, прежде всего, важностью интегративных систем для поддержания постоянства внутренней среды организма, а также риском возникновения патологических состояний при нарушении их функционирования.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. **Циганенко А.Я.** Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / А.Я. Циганенко, В.И. Жуков, Н.Г. Щербань [и др.]. - Белгород, 2001. - 422 с.
2. **Жуков В.И.** Эколого-гигиеническая характеристика азотсодержащих поверхностно-активных веществ как загрязнителей водоемов / В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, С.А. Стеценко [и др.]. - Харьков: «Торнадо», 2000. - 180 с.
3. **Жуков В.И.** Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В.И. Жуков, Л.Д. Попова, О.В. Зайцева. - Харьков, 2000. - 438 с.
4. **Циганенко А.Я.** Эколого-гигиеническая характеристика детергентов на основе алкилфенолов, изозонилфенолов и вторичных спиртовых фракций С<sub>10-20</sub> как загрязнителей водоемов / А.Я. Циганенко, Л.Г. Шаповал, В.Н. Зовский [и др.]. - Белгород: «Белвитамины», 2000. - 170 с.
5. **Щербань Н.Г.** Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов [и др.]. - Харьков: «Раритеты Украины». - 2012. - 118 с.
6. **Робу А.И.** Стресс и гипоталамические гормоны / А.И. Робу. - Кишинева: «Штиинца», 1989. - 220 с.
7. **Розен В.Б.** Рецепторы и стероидные гормоны / В.Б. Розен, А.Н. Смирнов. - Москва: МГУ, 1981. - 310 с.
8. **Саркисова Д.С.** Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д.С. Саркисова. - Москва: Медицина, 1987. - 343 с.
9. **Жуков В.И.** Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов / В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, Ю.И. Козин. [и др.]. - Белгород, 2000. - 374 с.
10. **Кучеренко Н.Е.** Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ / Н.Е. Кучеренко, Я.Л. Германюк, А.Н. Васильев. - Киев: Вища школа, 1986. - 248 с.
11. **Жуков В.И.** Фториды: биологическая роль и механизм действия / В.И. Жуков, О.В. Зайцева, В.И. Пивень. - Белгород, 2006. - 220 с.

*Надійшла 14.03.2014 р.*

*Рецензент: проф. Л.В. Савченкова*