

Вплив поєднаної дії іммобілізаційного стресу і кадмію на динаміку біохімічних показників у щурів з активним і пасивним типом поведінки

Ю.В. Федоренко, М.Р. Гжегоцький

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;
e-mail:lnmu.fedorenko.v.i@gmail.com

Досліджували динаміку окремих біохімічних показників у сироватці крові 72 білих щурів з активним і пасивним типом поведінки за умов поєднаної дії іммобілізаційного стресу і кадмію впродовж 30 днів. Тип поведінки визначали за тестом «відкрите поле». Моделювали поєднану дію факторів щоденним уведенням у шлунок водного розчину кадмію сульфату з наступним утримуванням тварин в індивідуальних пластикових пеналах протягом 6 год. Виявлено різноспрямовані зміни концентрації кальцію – до 10-ї доби дослідів підвищення, надалі – зниження в обох групах тварин, наприкінці дослідів – у пасивних на 43,8%, в активних – на 28,1%; підвищення концентрації глюкози в активних тварин від 10,0 до 29,7%, у пасивних – від 13,0 до 38,0%; гіперхолестеринемію з тенденцією до зниження концентрації загального холестерину наприкінці дослідів в активних тварин і підвищення у пасивних порівняно з попередніми термінами спостереження. Активність лужної фосфатази на початку дослідів підвищувалася, на 10-ту добу у пасивних тварин і на 30-ту добу в обох групах знижувалась, особливо у групі пасивних – на 45,5%. Активність амінотрансфераз підвищувалася з 5-ї доби і наприкінці дослідів у пасивних активність аланінамінотрансферази була вищою на 48,7%, в активних – на 31,9% порівняно з контролем. Метаболічні зміни відбуваються внаслідок поєднання неспецифічної дії іммобілізаційного стресу і прямого токсичного впливу кадмію на організм, які залежать від індивідуально-типологічних особливостей ЦНС. Більш виражені зміни спостерігалися у пасивних тварин.

Ключові слова: іммобілізаційний стрес; кадмій; активні і пасивні тварини; кальцій; глюкоза; лужна фосфатаза; холестерин; трансферази.

ВСТУП

В умовах сьогодення людина одночасно зазнає негативного впливу різноманітних екологічних, соціальних, психоемоційних, фізичних, хімічних факторів тощо. Водночас зростає недостатність рухової активності з огляду на розвиток автоматизації та комп'ютеризації виробничих процесів і навчання. Відсутність достатнього фізичного навантаження та психоемоційні стреси є одним із факторів зниження адаптаційних можливостей організму до будь-яких стресчинників і розвитку різноманітних захворювань. Останнім часом активно досліджується вплив іммобілізаційного стресу й обмеження

рухової активності на фізіологічні і біохімічні процеси в організмі людини і тварин. Установлено, що іммобілізаційний стрес супроводжується змінами морфофункціонального, біохімічного характеру, впливає на вуглеводний, білковий, ліпідний обмін, процеси перекисного окиснення ліпідів, органи систем крові, генетичний апарат, порушує біоритми, функції лімбічної системи, пошкоджує клітини гонад тощо [1–3].

Одночасно організм людини зазнає впливу хімічного навантаження, передусім унаслідок убіквітарних забруднювачів довкілля і харчових продуктів – важких металів, зокрема кадмію. В організм людини кадмій надходить інгаляційним шляхом та перорально

з харчовими продуктами рослинного і тваринного походження, водою та з тютюновим димом. Він впливає на обмін фізіологічно важливих хімічних елементів – цинку, заліза, міді, кальцію. Кадмій належить до надзвичайно кумулятивних речовин, є тіоловою отрутою, негативно впливає на всі органи і системи організму, здатен викликати віддалені ефекти. За даними Інституту продуктів харчування Австрії він є найнебезпечнішим важким металом. Вивченню дії кадмію на організм людини, тварин, гідробіонтів присвячено численну кількість наукових праць [4–7]. Проте поєднану дію кадмію та іммобілізаційного стресу досі не вивчали ні з токсикологічної, ні з фізіологічної точок зору, до того ж з урахуванням індивідуально-типологічних властивостей ЦНС. Доцільність цього напряму досліджень зумовлена реальною ситуацією широкого розповсюдження надзвичайно кумулятивного і небезпечного кадмію на тлі зростанням гіподинамії і психоемоційних стресів. Відомо, що формування адаптаційних реакцій має індивідуальну специфіку, яка корелює з особливостями нервової системи. Про це свідчили вже роботи Павлова під час вивчення розвитку експериментального неврозу, а пізніше й інших авторів при моделюванні гіпоксії, правцю, сказу, пухлин, гострого емоційного стресу. Індивідуальні властивості ЦНС визначають різноманітність форм чутливості і стійкості організму до навколишнього середовища і стресових чинників, поведінку, характер функціональної діяльності систем організму, рівень рухової активності, стану внутрішніх органів, процесів обміну речовин, імунологічних реакцій тощо [8, 9]. Виявлено, що білковий, вуглеводний, ліпідний обмін тощо в організмі свійських тварин залежить від типу вищої нервової діяльності, зокрема від урівноваженості, сили, рухливості нервових процесів у корі головного мозку [10, 11]. У попередніх дослідженнях нами встановлено, що за умов моделювання іммобілізаційного стресу тривалістю по 6 год щоденно ін-

тенсивність, спрямованість та зміну у часі біохімічних показників залежить від типу поведінки тварин [12].

Метою роботи було дослідити вплив поєднаної дії іммобілізаційного стресу і кадмію на динаміку окремих показників, що характеризують різні види обміну, а саме концентрації кальцію, глюкози, холестерину, активності лужної фосфатази, аспартат- і аланінамінотрансферази у сироватці крові білих щурів з активним і пасивним типом поведінки.

МЕТОДИКА

Експерименти проводили на 72 безпородних білих щурах-самцях масою 180–200 г. На першому етапі дослідження їх розподіляли за типом поведінки «активні» і «пасивні». Для цього застосували тест «відкрите поле», у якому реєстрували показники горизонтальної та вертикальної рухової активності, латентний період, грумінг упродовж 5 хв. «Активними» вважали щурів, якщо вони перетинали більше ніж 50 квадратів, «пасивними» – менше ніж 30 квадратів. Інші показники тесту корелювали з горизонтальною руховою активністю у кожній групі з високим і низьким рівнем спонтанної активності. Поєднану дію стрес-чинників в обох групах тварин моделювали щоденним внутрішньошлунковим уведенням водного розчину $CdSO_4$ (далі кадмій) у дозі 10 мг/кг з наступним утримуванням в індивідуальних пластикових пеналах упродовж 6 год. Контрольній групі активних і пасивних щурів щоденно вводили питну воду в кількості 1 мл/100 г на протязі 30 діб. Лабораторних тварин утримували у звичайних умовах віварію, вони отримували стандартний раціон і мали вільний доступ до води, за винятком 6-годинного перебування у пластикових пеналах.

За умов поєднаної дії кадмію та іммобілізаційного стресу на 3, 5, 10 і на 30-ту добу у сироватці крові щурів визначали колориметричним методом концентрацію загального

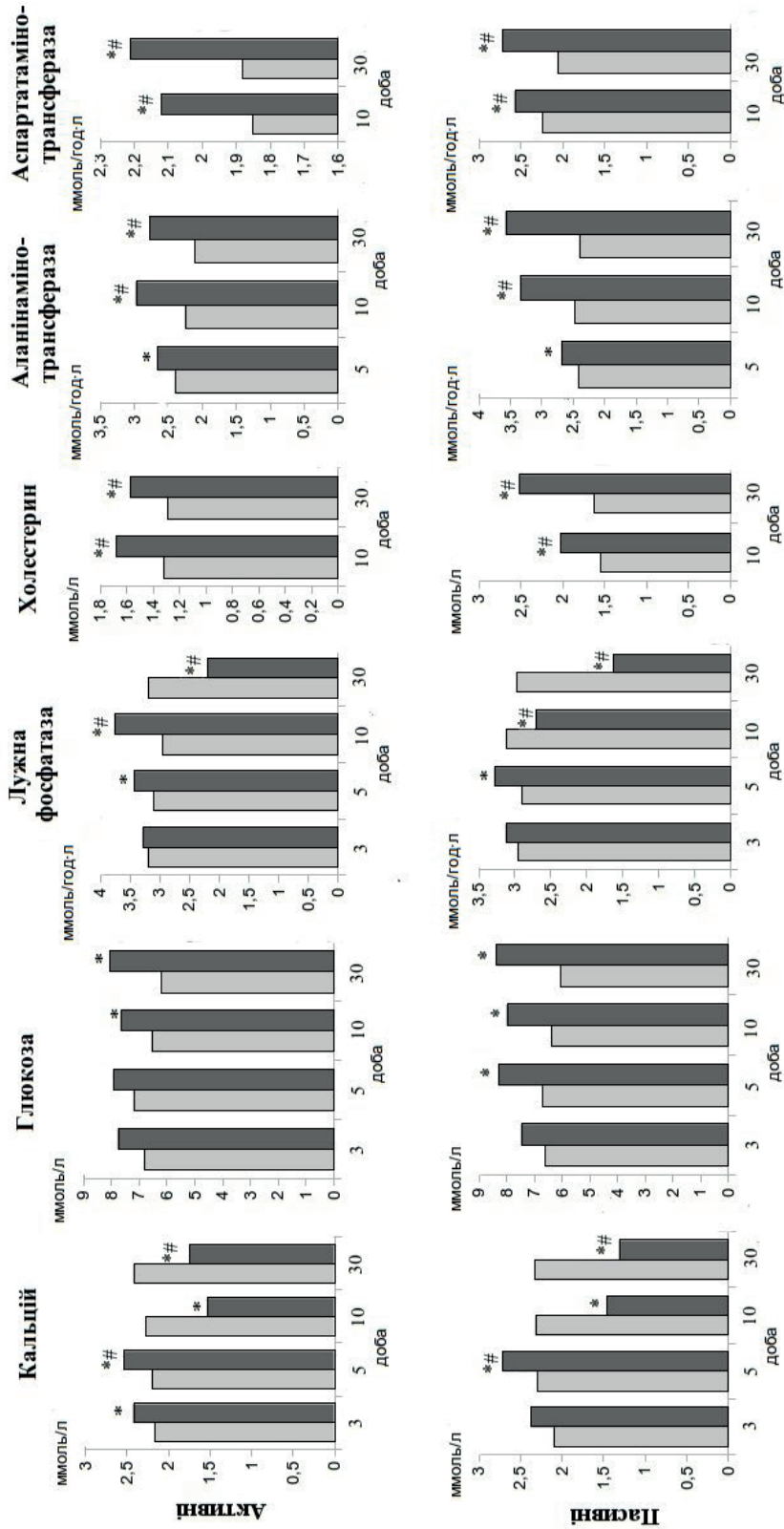
кальцію, глюкози (глюкозооксидантний метод), загального холестерину (ферментативний метод), активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) і аланінамінотрансферази (АлАТ; метод Райтмана-Френкеля) та лужної фосфатази. Для цього використовували сертифіковані набори реактивів «Філісіт-Діагностика» (Україна). Дослідження проводили, дотримуючись вимог біоетики згідно з Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин (Страсбург, 1986), рекомендацій проведення медико-біологічних досліджень відповідно до закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№3447-IV, 2006 зі змінами №3447-IV, 2010). Отримані результати опрацьовували методом найменших квадратів з визначенням ступеня вірогідності за критерієм t Стьюдента з допомогою програми Microsoft Excel 9.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поєднана дія кадмію й іммобілізаційного стресу призводила до змін усіх показників дослідних тварин з різною типологією поведінки (рисунок). Концентрація кальцію збільшилася на 3-тю і 5-ту добу (12,0–18,0%). Упродовж 10 діб цей показник знизився на 32,6 і 37,5% в активних і пасивних тварин відповідно, на 30-ту добу – в активних тварин він підвищився порівняно з 10-ю добою, проте був зниженим щодо контролю. У пасивних тварин концентрація кальцію продовжувала знижуватися порівняно з контрольною групою і з 10-ю добою. Ці зміни зумовлені не лише неспецифічною дією іммобілізаційного стресу на обмін кальцію (тривала гіпокінезія сприяє зниженню мінеральної щільності кісткової тканини та утворенню остеобластів), приєднується специфічна дія кадмію. Підвищення концентрації кальцію у сироватці крові на початковому етапі токсичної дії кадмію ймовірно спричинено виведенням його з кісткової системи до русла крові внаслідок конкуренції кадмію з кальцієм (і не лише з кальцієм, а й

з міддю, цинком). Разом з цим доведено, що тривала дія кадмію викликає гіпокальціємію, затримку росту кісток, пригнічення утворення та осифікацію хрящових клітин, явища остеопорозу, зменшує всмоктування кальцію у дванадцятипалій кишці. Кадмій є токсичним для остеобластів і стимулює розвиток остеокластів, знижує вміст сироваткового остеокальцину у щурів [6, 7]. Всі ці фактори викликають гіперкальціурію, збільшення кісткової резорбції та зменшення мінеральної щільності кісткової тканини. Тому за концентрацією кальцію у сироватці крові за умов поєднаної дії досліджуваних стрес-чинників імовірно можна очікувати підсилення цього ефекту, передусім у тварин з низькою спонтанною активністю. Поєднана дія кадмію й іммобілізації у групі пасивних тварин швидше може призводити до розвитку остеопорозу, в активних тварин його явища можуть виявитися пізніше.

На 3-тю добу досліду активність лужної фосфатази у крові знаходилася у межах контрольних значень, на 5-ту добу вона підвищилася до 10,3 та 13,0% в активних і пасивних тварин відповідно. У тварин з пасивним типом поведінки цей показник на 10-ту добу досліду знизився на 13,0% порівняно з контрольною групою тварин і до 30-ї доби це зниження посилювалося. У щурів з активним типом на 10-ту добу активність ферменту була підвищеною на 27,0%, проте наприкінці досліду також спостерігалося зниження. Підвищення активності лужної фосфатази ймовірно може бути пов'язано з одного боку, з дією кадмію на функцію печінки, а з іншого – з підвищенням активності стимуляції остеобластів як адаптаційної складової у разі його впливу на кісткову систему. Активність лужної фосфатази знижується внаслідок дії кадмію на слизову оболонку кишківника, що порушує всмоктування кальцію і його транспорт через стінку дванадцятипалої кишки. Кадмій стимулює один з факторів росту фібробластів, який викликає фосфатурію, і тим самим



■ Контроль ■ Дослід

Біохімічні показники у сироватці крові білих щурів з активним і пасивним типом поведінки за умов поєднаної дії іммобілізаційного стресу і кадмію. * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно між активними і пасивними

зменшується поглинання фосфату кістковою системою, що теж є причиною остеомалачії і зниження активності ензиму. Це свідчить про переважання процесів резорбції кісткової тканини і можливого виникнення процесів остеопорозу [6, 13, 14]. Різнострамовані зміни активності лужної фосфатази на 10-ту добу в активних і пасивних тварин і різна інтенсивність зниження концентрації кальцію у крові до кінця дослідження в обох групах є фактом, що активні тварини можуть бути витриваліші до умов поєднаної дії досліджуваних факторів унаслідок активнішого перебігу метаболічних процесів.

Загальноприйнятим чутливим критерієм і простим та доступним для дослідження вуглеводного обміну є концентрація глюкози у крові. Поєднана дія кадмію й іммобілізаційного стресу призводить до гіперглікемії. Слід відзначити збільшення концентрації глюкози на 3-тю і 5-ту добу в дослідних тварин, на 5-ту добу у тварин з активною поведінкою вона неістотно знизилася порівняно з 3-ю добою, у пасивних – підвищилася (10,0–20,0%) порівняно з 3-ю добою дослідження і контролем. Тривала поєднана дія фізичного і хімічного чинника на 10-ту і 30-ту добу дослідження підвищувала концентрацію глюкози в активних тварин у межах 16,8–29,7% , у тварини з пасивним типом поведінки – 25,0–38,0% відповідно. Це може бути зумовлено неспецифічною дією іммобілізаційного стресу внаслідок реакції нейроендокринних механізмів розвитку адаптаційних процесів, коли підвищена концентрація адреналіну призводить до зниження вмісту глікогену у печінці й підвищення концентрації глюкози у крові [15], а також токсичною дією кадмію на клітини печінки і підшлункової залози. Зокрема кадмій підвищує концентрацію глюкози та метаболітів гліколізу і циклу трикарбонних кислот – лактату, пірувату, малату, оксалоацетату, α -кетоглутарату [16, 17]. На думку Мельнікової і співавт. [16], зростання концентрації глюкози за умов

отруєння важкими металами пов'язано зі зниженням інтенсивності реакцій гліколізу. Отримані показники гіперглікемії в умовах проведених нами досліджень підтверджують припущення, що активні тварини витриваліші до поєднаної дії стрес-факторів.

Дія обох показників після 5-ї доби дослідження сприяла підвищенню у сироватці крові концентрації холестерину, здебільшого у тварин з пасивним типом поведінки. На 10-ту добу цей показник збільшився до 30,0% в обох групах тварин. Надалі у тварин з активним типом поведінки концентрація загального холестерину порівняно з 10-ю добою дослідження мала тенденцію до зниження. У щурів з пасивним типом цей показник збільшувався наприкінці дослідження на 55,5% відносно контролю і на 24,8% порівняно з 10-ю добою. Такі зміни можна інтерпретувати на користь інтенсивніших метаболічних процесів в активних тварин, ніж у пасивних. Адаптаційний процес імовірно у пасивних тварин буде тривалішим.

Маркером оцінки функціонального і метаболічного стану організму вважаються ферменти з групи трансаміназ – АлАТ і АсАТ, котрі беруть участь у реакціях переамінування амінокислот, процесах білково-вуглеводного обміну. Хоча вони недостатньо специфічні, проте досить чутливі до дії на організм факторів різного генезу. Обидва ензими локалізуються в цитоплазмі клітин різних тканин організму, особливо у печінці, яка відіграє активну роль в метаболічних і детоксикаційних процесах в організмі. Слід відмітити, що значення активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові на 3-тю добу й АсАТ на 5-ту добу не змінилися порівняно з контролем. Вірогідні зміни підвищення активності АлАТ зареєстровані на 5, 10 і 30-ту добу в обох групах дослідних тварин, активності АсАТ лише на 10 і 30-ту добу. Зауважимо, здебільшого зміни відбулися у тварин з пасивним типом поведінки – у них наприкінці дослідження активність АлАТ була вищою на 48,7% щодо контролю, у

групі активних – на 31,9%. Активність АсАТ теж підвищувалася, але меншою мірою. Характер змін активності ензимів свідчить про помірковану гіперферментацію внаслідок ураження клітин печінки і виділення ферменту в кровеносне русло, мітохондрії клітин не руйнувалися. Значення коефіцієнта Де Ритиса у дослідних групах мало тенденцію до зниження порівняно з контролем. Підвищення активності АлАТ і АсАТ за умов поєднаної дії факторів може бути пов'язано передусім з ураженням печінки внаслідок токсичної дії кадмію [14, 17]. Водночас іммобілізаційний стрес змінює активність амінотрансфераз, які мають фазовий і опосередкований характер [12]. Такі зрушення можуть залежати від стану нейрогуморальних співвідношень, білково-вуглеводного обміну, що виникають під час стресу різного генезу.

ВИСНОВКИ

1. Поєднана дія щоденного 6-годинного іммобілізаційного стресу на фоні введення у шлунок водного розчину $CdSO_4$ у дозі 10 мг/кг упродовж 30 діб викликає різноспрямовані зміни концентрації кальцію та активності лужної фосфатази, підвищення концентрації глюкози, холестерину, активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові щурів з активним і пасивним типом поведінки.

2. Зміни показників відбуваються внаслідок поєднання неспецифічної дії іммобілізаційного стресу (розвитку нейроендокринних механізмів загального адаптаційного синдрому) і прямої токсичної дії кадмію на організм, їхня інтенсивність і розвиток у динаміці залежать від індивідуально-типологічних особливостей ЦНС.

3. Тварини з активним типом поведінки витриваліші до умов поєднаної дії досліджуваних факторів, ніж з пасивним типом, імовірно через інтенсивніші метаболічні процеси, скеровані на активацію адаптаційних механізмів організму.

4. Отримані результати свідчать про доцільність урахування диференційованого підходу при проведенні корекції порушень адаптаційних процесів, що можуть бути зумовлені одночасним впливом кадмію (важкими металами) та іммобілізаційним стресом (гіподинамією), в осіб з різною типологією ЦНС.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Ю.В. Федоренко, М.Р. Гжегоцький

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА И КАДМИЯ НА ДИНАМИКУ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫС С АКТИВНЫМ И ПАССИВНЫМ ТИПОМ ПОВЕДЕНИЯ

Исследовали динамику отдельных биохимических показателей в сыворотке крови 72 белых крыс с активным и пассивным типом поведения при сочетанном действии иммобилизационного стресса и кадмия в течение 30 дней. Тип поведения определяли в тесте «открытое поле». Моделировали сочетанное действие факторов ежедневно, вводя внутривенно водный раствор кадмия сульфата с последующим содержанием животных в индивидуальных пластиковых пеналах в течение 6 ч. Установлено разнонаправленные изменения концентрации кальция – до 10-х суток опытов повышение, в дальнейшем – снижение в обеих группах животных, в конце опытов – у пассивных на 43,8%, в активных – на 28,1%; повышение концентрации глюкозы в активных животных от 10,0 до 29,7%, у пассивных – от 13,0 до 38,0%; гиперхолестеринемия с тенденцией к снижению концентрации общего холестерина в конце опытов в активных и повышению у пассивных животных в сравнении с предыдущими сроками наблюдения. Активность щелочной фосфатазы вначале опытов повышалась; на 10-е сутки у пассивных животных и на 30-е сутки в обеих группах она снижалась, в большей мере в группе пассивных – на 45,5%. Активность аминотрансфераз повышалась с 5-х суток и в конце опытов у пассивных животных активность АлАТ была выше на 48,7%, у активных – на 31,9% по сравнению с контролем. Метаболические изменения происходят

вследствие сочетания неспецифического действия иммобилизационного стресса и прямого токсического действия кадмия на организм, которые зависят от индивидуально-типологических особенностей ЦНС. Более выраженные изменения наблюдались в пассивных животных.

Ключевые слова: иммобилизационный стресс; кадмий; сочетанное действие; активные и пассивные животные; кальций; глюкоза; щелочная фосфатаза; холестерин; трансферазы.

Yu.V. Fedorenko, M.R. Gzhegotsky

THE INFLUENCE OF THE COMBINED EFFECT OF IMMOBILIZATION STRESS AND CADMIUM ON THE DYNAMICS OF BIOCHEMICAL PARAMETERS IN RATS WITH ACTIVE AND PASSIVE TYPE OF BEHAVIOR

The dynamics of individual biochemical parameters in blood serum of 72 white rats with active and passive type of behavior under the combined effects of immobilizing stress and cadmium during 30 days was investigated. The type of behavior was determined using the open field test. The combined effect of factors was simulated by the daily injection into the stomach of an aqueous solution of cadmium sulfate followed by keeping animals in separate plastic boxes for 6 h. Multidirectional changes in the concentration of calcium were revealed – an increase up to 10 days of experiments, subsequently – a decrease of the concentration of calcium in both groups of the animals, at the end of experiments – in the passive ones by 43.8%, in the active ones – by 28.1%; an increase of glucose concentration in active animals in the range of 10.0-29.7%, in the passive ones – in the range of 13.0-38.0%, hypercholesterolemia with a tendency to decrease the concentration of total cholesterol at the end of the experiments in the active animals and an increase in the passive ones compared with the previous terms of observation. Alkaline phosphatase activity was increased at the beginning of the experiment, there was a decrease of enzyme activity on the 10th day in passive animals and on the 30th days in both groups, especially in the passive group – by 45.5%. The activity of aminotransferases increased from the 5th day and at the end of the experiment, the activity of *alanineaminotransferase* in passive animals was higher by 48.7%, in the active ones – by 31.9% compared to the control. Metabolic changes occur as a result of a combination of non-specific effects of immobilization stress and direct toxic effects of cadmium on an organism. Intensity and orientation of the studied indicators depend on the individual and typological features of the CNS. More pronounced changes were observed in passive animals.

Key words: immobilization stress; cadmium; combined effect; active and passive animals; calcium; glucose; alkaline phosphatase; cholesterol; transferases.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University;
e-mail:lnmu.fedorenkov.i@gmail.com

REFERENCES

1. Grigoryan AG. Changing the content of total lipids in the blood and body weight of the animals at a hypokinesia. *Biol Zh Armenii*. 2012;3(64):66-9. [Russian].
2. Stepanchuk VV. Immobilization stress and chronorhythms of humoral immunity in albino rats. *Health and Education in the 21st century*. 2013;1-4(15):227-9. [Russian].
3. Havreliuk SV, Chykina IV. Effect of chronic immobilization stress on the development of endothelial dysfunction in rats. *Fiziol Zh*. 2017;63(2):56-64. [Ukrainian].
4. Timchenko OI, Omelchenko EM, Belitskaya EN, Glavatskaya VI, Golovkova TA, Vigovskaya TA, Shumilo AM, Tsyguleva OM. Heavy metals (lead, cadmium, mercury) as environmental pollutants in Ukraine. *Kyiv*; 2008:77. [Russian].
5. Fedorenko VI. The substantiation of the maximum daily permissible doses of the lead and cadmium in everyday diet. *Med Perspect*. 2019;24(1):73-80. [Ukrainian].
6. International program on chemical safety environmental health criteria. 134. Cadmium: World Health Organization Geneva, 1992. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc134.htm>
7. Robin A Bernhoft. Cadmium toxicity and treatment. *Sci World J*. 2013;2013(ID 394652):[7 pages]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/394652>
8. Ismaylova KhYu, Agaev TM, Semenova TP. Individual peculiarities of the behavior: (monoaminergic mechanisms). *Baku: Nurlan*; 2007:228. [Russian].
9. Bahshalieva AJa. Features of development of depressive state in rats with different individual-typological status. *Neurophysiology*. 2010;42(2):153-61. [Russian].
10. Karpovskiy VV, Trokoz VO, Karpovskiy VI, Danchuk OV, Postoi RV. Cortical regulation of exchange of lipids in pigs. *Kyiv: DDP «Ekspo-Druk»*; 2017. [Ukrainian].
11. Karpovskiy VI, Zhurenko OV, Trokoz VO, Postoy RV, Sysyuk YuO, Kravchenko-Dovha YuV, Landarenko LS. Cortico-vegetative relations in the regulation of physiological functions in cows. *Scientific Messenger of LNUVMBT named after S.Z. Gzhytskyj*. 2016;18(1Pt 2):64-9. [Ukrainian].
12. Fedorenko YuV. Biochemical parameters and adaptation of white rats with active and passive type of behavior under immobilization stress. *Med Perspect*. 2016;21(2):13-9. [Ukrainian].
13. Khopta NS, Ersteniuk AM. Metabolic changes in the bone tissue of animals under experimental cadmiosis. *Scientific J. "Science Rise: Biological Science"*. 2018;5(14):31-5. [Ukrainian]. Available from: DOI: 10.15587/2519-8025.2018.147090
14. Wu Si, Kot Yu, Kot K, Morse R, Doran O, Hamdallah Amjad, Persky E. Total metabolism and oxidative stress parameters in rats at long-term exposure to low concentrations of Cd²⁺. *J V.N. Karazin Kharkiv Nat Univ. Ser: Biology*. 2017;(29):182-3. [Russian].
15. Panin LE. Biochemical mechanisms of stress. *Novosibirsk: Nauka*; 1983:233. [Russian].

16. Melnikova NM, Shepelova IA, Derkach EA, Motornyuk AV. Biochemical characteristic of blood of rabbits, poisoned with cadmium sulfate. Scientific Messenger of LNUVMBT named after S.Z. Gzhytskyj. 2009;1(Pt 2):227-30. [Ukrainian].
17. Kalinin IV. Efficiency of aluminosilicates for reducing heavy metals in rat tissues. Fiziol Zh. 2017;63(5):41-8. [Ukrainian].

*Матеріал надійшов
до редакції 31.05.2019*