

Таблиця 3.90

Активність СОД і КАТ у гіпокампі щурів після введення їм ХПФ у дозі 50 мг/кг, ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

Період досліджень (хв. після введення ХПФ)	Група тварин	Ензиматична активність	
		СОД, ум.од./ мг протеїну	Каталаза, мкМоль/хв·мг протеїну
15	К	4,95 ± 0,89	3,02 ± 0,70
	Д	7,71 ± 0,70*	6,50 ± 1,03*
30	К	5,14 ± 0,74	3,46 ± 0,76
	Д	4,28 ± 0,28	3,95 ± 0,47
45	К	6,53 ± 0,97	3,59 ± 0,63
	Д	6,61 ± 1,02	3,78 ± 0,82
60	К	6,73 ± 0,71	3,91 ± 0,92
	Д	7,66 ± 0,65	4,62 ± 0,45

Послаблення антиоксидантного захисту веде до неконтрольованого посилення процесів ПОЛ. Виявлено, що вміст ТБК-активних продуктів у тканинах гіпокампу (табл. 3.91) вірогідно зростав на 30-ту, 45-ту та 60-ту ( $P < 0,05$ ) хв після застосування ХПФ відповідно на 72,8 % ( $P < 0,001$ ) та більш ніж у 2 рази ( $P < 0,05$ ) порівняно до контролю.

Таблиця 3.91

Вміст ТБК-активних продуктів та гідропероксидів ліпідів у гіпокампі щурів після введення їм ХПФ у дозі 50 мг/кг, ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

Період досліджень (хв. після введення ХПФ)	Група тварин	Досліджуваний показник	
		ТБК-активні продукти, нМоль/мл	ГПЛ, $\Delta D^{480}$ /мл
15	К	1,23 ± 0,27	0,54 ± 0,04
	Д	1,66 ± 0,09	0,46 ± 0,04

Продовження таблиці 3.91

30	К	1,51 ± 0,12	0,48 ± 0,02
	Д	2,61 ± 0,23**	0,89 ± 0,11**
45	К	1,36 ± 0,07	0,59 ± 0,06
	Д	1,84 ± 0,19 *	1,22 ± 0,23*
60	К	1,46 ± 0,23	0,41 ± 0,05
	Д	2,98 ± 0,51*	1,14 ± 0,07***

Отримані результати свідчать про те, що вміст ГПЛ у тканинах гіпокампу був вищим на 30-ту, 45-ту та 60-ту хв дії ХПФ на організм дослідних щурів, відповідно – на 85,4 % (P<0,01), 106 % (P<0,05) та 178 % (P<0,001), порівняно до контролю.

Загалом, активація процесів ПОЛ може призводити до дезорганізації структури біологічних мембран, пригнічення активності ензимів, оскільки гідропероксиди ліпідів та ТБК-активні продукти, які утворюються в процесі інтенсифікації процесів ПОЛ, як відомо є мутагенами і володіють вираженою цитотоксичністю.

**3.5.2 Дослідження впливу інтоксикації ХПФ у дозі 50 мг/кг на вміст металів у тканинах різних органів щурів.** Аналіз отриманих результатів проведених досліджень з вивчення впливу ХПФ, у дозі 50 мг/кг, на концентрацію металів (Cu, Mn, Zn, Fe, Mg, Co, Ni) у тканинах різних органів щурів показав різнопланові зміни у досліджуваних показниках.

За введення в організм щурів ХПФ у дозі 50 мг/кг маси тіла тварини, у дослідженнях проведених на тканинах нирки (табл. 3.92) спостерігали збільшення концентрації Магнію на 73,6 % (p ≤ 0,01), порівняно із значеннями у контрольній групі, і ці зміни були найвагоміші серед всіх досліджуваних у експерименті елементів.

Таблиця 3.92

Вплив інтоксикації щурів ХПФ (50 мг/кг) на вміст металів у нирках щурів, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Мінеральний елемент	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Cu	4,27 ± 0,32	3,90 ± 0,29	↓8,9
Mn	6,08 ± 0,55	7,94 ± 0,62*	↑34,8
Zn	11,73 ± 0,96	15,66 ± 1,17*	↑33,5
Fe	508,9 ± 42,11	419,3 ± 21,3*	↓17,6
Mg	743,4 ± 66,21	1290,8 ± 101,5**	↑73,6
Co	0,86 ± 0,06	0,35 ± 0,03***	↓59,3
Ni	0,47 ± 0,036	0,48 ± 0,041	↑2,1

Також у тканинах нирки щурів, які зазнавали інтоксикації, спостерігали вірогідне збільшення концентрації таких елементів як Цинк – на 34,8 % ( $p \leq 0,05$ ) та Манган – на 33,5 % ( $p \leq 0,05$ ). Що стосується Кобальту і Феруму, у даному експерименті навпаки – було встановлено зниження концентрації цих елементів, у дослідній групі, відповідно на 59,3% ( $p \leq 0,001$ ) та 73,6 % ( $p \leq 0,05$ ), порівняно з контролем.

У тканинах печінки, як видно з результатів дослідження, що представлені у таблиці 3.93, інтоксикація тварин ХПФ у дозі 50 мг/кг призводила до вірогідного зниження концентрації Купруму – на 31,84 % ( $p \leq 0,01$ ), Нікелю – на 22,2 % ( $p \leq 0,05$ ) та Кобальту – на 20,5 % ( $p \leq 0,05$ ), порівняно із тканинами печінки інтактних тварин.

Водночас у тканинах печінки тварин дослідної групи впродовж даного експерименту не було встановлено змін у концентрації таких елементів як Марганець, Цинк, Ферум та Магній.

Таблиця 3.93

Вплив інтоксикації щурів ХПФ (50 мг/кг) на вміст металів у печінці тварин, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Мінеральний елемент	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Cu	3,36 ± 0,26	2,22 ± 0,17**	↓31,8
Mn	6,02 ± 0,49	6,87 ± 0,45	↑14,1
Zn	10,31 ± 0,73	9,68 ± 0,58	↓6,1
Fe	530,7 ± 44,7	569,2 ± 32,8	↑7,2
Mg	597,3 ± 57,9	516,3 ± 49,8	↓13,6
Co	0,78 ± 0,05	0,62 ± 0,04*	↓20,5
Ni	0,36 ± 0,03	0,28 ± 0,02*	↓22,2

Дослідження вмісту цих самих елементів, що були проведені у тканині міокарду (таб. 3.94) показали, зростання концентрації Магнію на 38,2 % ( $p \leq 0,01$ ) та Мангану на 15,9 % ( $p \leq 0,05$ ) у тварин дослідної групи порівняно із інтактною групою тварин.

Таблиця 3.94

Вплив інтоксикації щурів ХПФ (50 мг/кг) на вміст металів у міокарді тварин, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Мінеральний елемент	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Cu	6,13 ± 0,53	6,21 ± 0,56	↑1,3
Mn	5,68 ± 0,51	7,20 ± 0,63*	↑26,8
Zn	21,24 ± 2,03	24,63 ± 1,36	↑15,9
Fe	725,5 ± 42,1	726,4 ± 32,1	↑0,1
Mg	2676,3 ± 123,02	3699,0 ± 202,3**	↑38,2
Co	1,62 ± 0,14	1,76 ± 0,16	↑8,6
Ni	1,33 ± 0,11	1,31 ± 0,10	↓1,5

У тканинах головного мозку (таб. 3.95) дослідних тварин найбільш значущі зміни були виявлені у концентрації Цинку, яка зросла на 38,4 % ( $p \leq 0,05$ ) та Мангану, вміст якого збільшився на 35,5 % ( $p \leq 0,05$ ) у дослідних щурів, порівняно з інтактними.

Серед інших досліджуваних елементів у тканинах мозку в даному експерименті вірогідних міжгрупових відмінностей встановлено не було.

Таблиця 3.95

Вплив інтоксикації щурів ХПФ (50 мг/кг) на вміст металів у тканинах мозку тварин, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Мінеральний елемент	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Cu	2,98 ± 0,21	3,5 ± 0,29	↑17,4
Mn	5,89 ± 0,41	7,98 ± 0,54*	↑35,5
Zn	10,21 ± 0,8	14,12 ± 1,13*	↑38,4
Fe	358,03 ± 28,01	302,4 ± 21,18	↓15,5
Mg	1321,31 ± 96,3	1399,35 ± 66,1	↑5,9
Co	2,42 ± 0,21	1,92 ± 0,14*	↓20,7
Ni	0,057 ± 0,005	0,063 ± 0,05	↑10,5

Аналіз досліджень впливу ХПФ у дозі 50 мг/кг на концентрацію мінеральних елементів у тканині легені (таб. 3.96) показав, вірогідне зниження вмісту у Нікелю на 47 % ( $p \leq 0,01$ ) та Кобальту на 37,1 % ( $p \leq 0,01$ ) у тварин дослідної групи порівняно із інтактною групою. Міжгрупових змін між вмістом інших хімічних елементів, які досліджували у тканинах легені встановлено не було.

Таблиця 3.96

Вплив інтоксикації щурів ХПФ (50 мг/кг) на вміст металів у легені тварин, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Мінеральний елемент	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Cu	1,67 ± 0,13	1,05 ± 0,09**	↓37,1
Mn	2,83 ± 0,24	3,21 ± 0,29	↑13,4
Zn	14,72 ± 1,33	13,14 ± 0,98	↓10,7
Fe	418,11 ± 40,06	425,5 ± 39,7	↑1,8
Mg	1477,77 ± 100,44	1342,6 ± 102,1	↓9,1
Co	1,35 ± 0,11	1,26 ± 0,09	↑6,7
Ni	0,68 ± 0,06	0,36 ± 0,03**	↓47,1

Як видно з таблиці 3.97, суттєві зміни у концентраціях досліджуваних елементів впродовж першої години після гострої інтоксикації щурів ХПФ мали місце у м'язовій тканині. Так введення в організм щурів ХПФ у дозі 50 мг/кг призводило до вірогідного зростання концентрації у тканинах м'яза Феруму у 2,7 раза ( $p \leq 0,001$ ). Також відмічено збільшення на 50 % ( $p \leq 0,001$ ) концентрації Купруму та на 37 % ( $p \leq 0,001$ ) концентрації Марганцю у тварин дослідної групи порівняно із контролем. Водночас, мало місце зниження концентрації Цинку на 69,3 % ( $p \leq 0,001$ ), Мангану на 54 % ( $p \leq 0,001$ ) та Кобальту на 29,6 % ( $p \leq 0,05$ ).

Варто відзначити, що описані вище зміни суттєво виділяють м'язову тканину серед всіх інших, у яких досліджували вміст металів у даному експерименті, як таку де концентрація більшості елементів істотно змінювалася.

Таблиця 3.97

Вплив інтоксикації щурів ХПФ (50 мг/кг) на вміст металів у м'язах тварин, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Мінеральний елемент	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Cu	1,80 ± 0,16	2,71 ± 0,15**	↑50,5
Mn	2,54 ± 0,21	1,16 ± 0,09***	↓54,3
Zn	13,25 ± 1,21	4,06 ± 0,37***	↓69,3
Fe	161,15 ± 11,13	444,8 ± 42,1***	↑176,0
Mg	3173,19 ± 218,5	1989,4 ± 165,6**	↓37,30
Co	1,24 ± 0,1	0,88 ± 0,06*	↓29,0
Ni	0,55 ± 0,04	0,68 ± 0,03*	↑23,6

### Висновки

Наведені у цьому розділі результати свідчать про те, що гостре отруєння щурів ХПФ, яке було викликане одноразовим введенням цієї сполуки у дозі 50 мг/кг маси тіла, впродовж першої години після інтоксикації призводить до тканинно-залежних і часозалежних змін ряду біохімічних показників, зокрема тих, які характеризують процеси ПОЛ, стан АОС, оксидативний стрес, мікроелементний статус. Завдяки дослідженню характеру вказаних біохімічних змін у крові та тканинах різних органів щурів через 15, 30, 45 та 60 хв. після введення в організм ХПФ було встановлено:

1. зниження активності БХЕ у сироватці крові дослідних тварин порівняно з контролем 15-ту ( $p < 0,01$ ), 30-ту ( $p < 0,001$ ), 45-ту ( $p < 0,001$ ) і 60-ту ( $p < 0,01$ ) хвилини та зростання активності ЛФ у плазмі крові дослідної групи тварин на 15-ту ( $P < 0,001$ ), 30-ту ( $P < 0,001$ ) і 45-ту ( $P < 0,001$ ) хвилини порівняно до контролю;
2. зниження вмісту ГВ у тканинах печінки та міокарду тварин дослідної групи відповідно на 15-ту ( $P < 0,05$ ), ( $P < 0,01$ ) та 30-ту ( $P < 0,001$ ), ( $P < 0,001$ ) хв порівняно

до контролю; зростання вмісту цього трипептиду у мозочку та гіпокампі через 15 хв після введення ХПФ відповідно на 100 % ( $P < 0,001$ ) та 60 % ( $P < 0,001$ ), на 45-хв лише у гіпокампі на 83,3% ( $P < 0,001$ ) і вірогідне його зниження на 60-ту хв після інтоксикації у мозочку ( $P < 0,001$ ), гіпокампі ( $P < 0,001$ ), міокарді ( $P < 0,001$ ), нирках ( $P < 0,01$ ) та скелетних м'язів ( $P < 0,01$ ) стосовно тварин контрольної групи;

3. зростання активності ГПО у тканинах міокарду та мозочку протягом усього періоду досліджень, а саме, на 15-, 30-, 45- та 60-ту хвилини експерименту порівняно до тварин контрольної групи. Зростання активності цього ензиму спостерігали на 15-ту хв у тканинах печінки ( $P < 0,001$ ), нирок ( $P < 0,001$ ), гіпокампі ( $P < 0,05$ ); на 30-ту хв у тканинах печінки ( $P < 0,05$ ) та нирок ( $P < 0,001$ ); на 45-ту хв у тканинах печінки ( $P < 0,05$ ), нирок ( $P < 0,001$ ), гіпокампі ( $P < 0,001$ ). Слід зазначити зниження активності ГПО у тканинах селезінки ( $P < 0,001$ ) та легень ( $P < 0,001$ ) на 15-хв; легень на 45-ту хв ( $P < 0,001$ ); півкуль головного мозку на 60-ту хв ( $P < 0,001$ ) після інтоксикації ;

4. зростання активності ГР у тканинах селезінки, нирок у всі досліджувані періоди порівняно до тварин контрольної групи, які не отримували ХПФ; зростання глутатіонредуктазної активності на 15- та 30-ту хв у тканинах міокарду ( $P < 0,001$ ) та ( $P < 0,001$ ), у тканинах гіпокампу ( $P < 0,001$ ) та ( $P < 0,01$ ) відповідно; зниження активності цього ензиму виявили на 30-ту ( $P < 0,05$ ) та 45-ту ( $P < 0,001$ ) у тканинах скелетних м'язів, на 15-ту хв у печінці ( $P < 0,05$ ) та на 60-ту хв у тканинах міокарду ( $P < 0,001$ ), гіпокампу ( $P < 0,05$ ), скелетних м'язів ( $P < 0,001$ ) та півкулях головного мозку ( $P < 0,01$ );

5. зниження активності ГТ у печінці на 15-ту хв ( $P < 0,05$ ), але зростання на 30-, 45- та 60-ту хв; зростання активності ГТ на 15-ту хв у тканинах селезінки ( $P < 0,001$ ), мозочка ( $P < 0,001$ ), півкуль головного мозку ( $P < 0,05$ ), міокарду ( $P < 0,001$ ), гіпокампу ( $P < 0,001$ ); на 30-ту хвилину у тканинах півкуль головного мозку ( $P < 0,001$ ), міокарду ( $P < 0,001$ ), гіпокампу ( $P < 0,01$ ); та зниження активності цього ензиму у скелетних м'язів на на 15-ту ( $P < 0,05$ ) та 45-ту ( $P < 0,01$ ); зниження



активності ГТ у тканинах мозочка ( $P < 0,05$ ), скелетних м'язів ( $P < 0,01$ ), гіпокампу ( $P < 0,01$ );

6. зниження активності СОД у корі півкуль ( $P < 0,001$ ) на 15-ту хв; у тканинах селезінки ( $P < 0,01$ ), корі півкуль головного мозку ( $P < 0,05$ ) на 30-ту хв; у тканинах у тканинах селезінки ( $P < 0,001$ ), мозочку ( $P < 0,01$ ), печінки ( $P < 0,001$ ) на 45-ту хв; тканинах селезінки ( $P < 0,001$ ), корі півкуль головного мозку ( $P < 0,05$ ), печінки ( $P < 0,05$ ), легень ( $P < 0,001$ ) на 60-ту хв порівняно до контролю. Після застосування ХПФ активність СОД зростала у тканинах нирок на всіх етапах досліджень, у тканинах легень ( $P < 0,001$ ), міокарду ( $P < 0,001$ ), скелетних м'язів ( $P < 0,001$ );

7. зростання активності КАТ у тканинах печінки у всі періоди досліджень, порівняно до контролю; зростання КАТ активності у гіпокампі ( $P < 0,05$ ) на 15-ту хв експерименту; зниження активності КАТ у тканинах нирок ( $P < 0,01$ ) на 15-ту хв, корі півкуль головного мозку на 15-ту ( $P < 0,05$ ) та 60-ту ( $P < 0,01$ ) хв, мозочку на 15-ту ( $P < 0,05$ ), 30-ту ( $P < 0,01$ ) та 60-ту ( $P < 0,01$ ) хв порівняно до тварин контрольної групи.

8. зростання вмісту ТБК-активних продуктів та ГПЛ на 15-ту хв у тканинах печінки відповідно ( $P < 0,01$ ) та ( $P < 0,001$ ), нирок ( $P < 0,001$ ) та ( $P < 0,001$ ), мозочку ( $P < 0,01$ ) та ( $P < 0,001$ ); на 45-ту хв у тканинах печінки відповідно ( $P < 0,001$ ) та ( $P < 0,001$ ), міокарду ( $P < 0,001$ ) та ( $P < 0,01$ ), скелетних м'язів ( $P < 0,05$ ) та ( $P < 0,001$ ), гіпокампі ( $P < 0,05$ ) та ( $P < 0,05$ ) порівняно до контролю; зростання вмісту ТБК-активних продуктів та ГПЛ у тканинах печінки на 15-ту хв відповідно ( $P < 0,01$ ) та ( $P < 0,001$ ) і на 45-ту хв ( $P < 0,001$ ) та ( $P < 0,001$ ); підвищення вмісту ГПЛ у мозочку ( $P < 0,001$ ) і легенях ( $P < 0,001$ ) на 30-ту хв, та у тканинах селезінки ( $P < 0,001$ ) на 45-ту хв після введення пестициду; зростання ТБК-активних продуктів у тканинах селезінки та скелетних м'язів на 60-ту хв експерименту відповідно ( $P < 0,001$ ) та ( $P < 0,05$ ); зростання вмісту ТБК-активних продуктів та ГПЛ у гіпокампі відповідно ( $P < 0,001$ ) та ( $P < 0,01$ ) на 30-ту хв, ( $P < 0,05$ ) та ( $P < 0,001$ ) на 60-ту хв експерименту; зростання вмісту ТБК-активних продуктів і ГПЛ на 60-ту хв експерименту у корі півкуль дослідної групи тварин порівняно до контролю;

9. інтоксикація тварин ХПФ у дозі 50 мк/кг призводила до зростання у тварин дослідної групи концентрації Магнію у тканинах нирок ( $p \leq 0,01$ ), міокарду ( $p \leq 0,01$ ), м'язовій тканині ( $p \leq 0,001$ ); зростання концентрації Мангану у тканинах легень ( $p \leq 0,05$ ), міокарду ( $p \leq 0,05$ ), мозку ( $p \leq 0,05$ ) та зниження концентрації цього мікроелементу у м'язовій тканині ( $p \leq 0,001$ ); зростання концентрації Цинку у тканинах нирок ( $p \leq 0,05$ ), мозку ( $p \leq 0,05$ ) та зниження його концентрації у м'язовій тканині ( $p \leq 0,001$ ); зниження концентрації Купруму у тканинах печінки ( $p \leq 0,01$ ) та зростання Купруму у м'язовій тканині ( $p \leq 0,001$ ); зниження концентрації Кобальту у тканинах нирок ( $p \leq 0,001$ ), печінки ( $p \leq 0,05$ ), легень ( $p \leq 0,01$ ), м'язовій тканині ( $p \leq 0,05$ ).

Результати даного підрозділу опубліковані у роботах [159, 164, 168, 172, 645, 648, 651].

### **3.6 Дослідження токсичності ХПФ на нейрони гіпокампу за умов *in vitro***

**3.6.1 Розробка методології дослідження нейротоксичного впливу ХПФ на первинні культури клітин гіпокампу.** Виходячи із аналізу сучасної наукової літератури можна впевнено константувати значну потребу у розширенні і поглибленні досліджень різних аспектів нейротоксичності хлорпірифосу на клітинному рівні, в тому числі і в умовах *in vitro*. У цьому напрямку відома низка робіт, проведених на астроцитах, олігодендроцитах, на нейронах кори [282, 388, 389], водночас клітини гіпокампу у цьому аспекті вивчені недостатньо.

Було розроблено і апробовано експериментальну схему (Рис. 3.7), згідно якої спочатку отримували первинну культуру гіпокампіальних клітин, джерелом якої були нейрони виділені з гіпокампів ембріонів щурів 18-добового віку. Згодом, для наступної візуалізації нейронів, культивовану культуру клітин гіпокампу, вік яких становив 7 діб *in vitro* (DIV), трансфекували із використанням зеленого флуоресцентного білка (GFP).

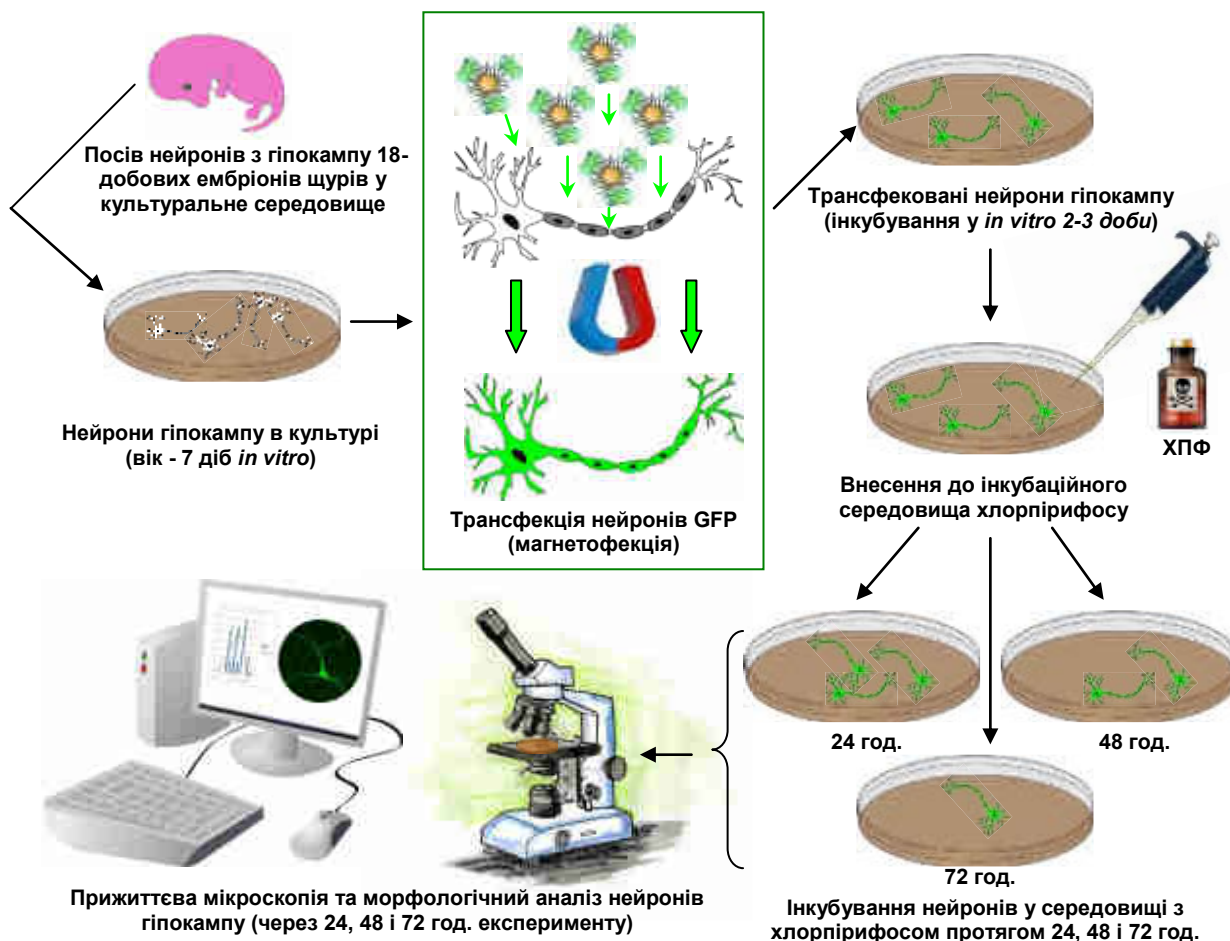


Рис. 3.7. Загальна схема експериментів з дослідження нейротоксичного впливу хлорпірифосу на нейрони гіпокампу щурів за умов *in vitro*.

Для введення у нервові клітини гіпокампу GFP ми застосували магнетофекцію – високоефективний метод трансфекції, що дозволяє з використанням магнітного поля здійснювати перенесення наночастинок з асоційованими на них нуклеїновими кислотами в клітини-мішені [276]. Серед низки інших можливостей цей метод було обрано тому, що він володіє рядом переваг над аналогічними біохімічними і фізичними способами трансфекції, а головне – на відміну від вище перерахованих є нетоксичним, що вкрай важливо для нашої роботи. Через 2-3 доби після трансфекції клітин в інкубаційне середовище дослідних культур додавали ХПФ у різних концентраціях, або інші досліджувані чинники, наприклад, тролокс. Тоді дослідні і контрольні культури інкубували ще впродовж 1-3 діб, і протягом

цього періоду здійснювали контроль їх виживання, росту і розвитку методом прижиттєвої люмінесцентної мікроскопії.

Враховуючи той факт, що ХПФ практично не розчиняється у воді, але добре розчинний в органічних сполуках, у якості розчинника для хлорпірифосу у дослідах *in vitro* ми вирішили застосувати ДМСО або етиловий спирт. Отже, одним з пешочергових завдань цього етапу роботи було встановити можливий вплив диметилсульфоксиду на досліджувані культури клітин. Такі дослідження було проведено і вони показали відсутність дії ДМСО у використовуваних концентраціях на життєздатність клітин і таким чином – можливість його застосування у подальших експериментах для розчинення хлорпірифосу (було також проведено аналогічне дослідження на предмет можливого використання у якості розчинника для ХПФ в умовах культури клітин етилового спириту, про що буде описано трохи нижче).

Надалі клітини продовжували інкубувати у стандартних умовах і через 3 доби після трансфекції з метою виявлення цитотоксичного ефекту і його дозозалежності у культуральне середовище з нейронами вносили ХПФ у концентраціях 5, 15 і 30 мкМ і продовжували інкубувати клітини ще протягом трьох наступних діб. Впродовж цього періоду, а саме – через 24, 48 і 72 години здійснювали підрахунок живих клітин при кожних експериментальних умовах, а також проводили флуоресцентне мікроскопування вибраних нейронів у вказані проміжки часу. Наголосимо, що проводили візуалізацію та аналіз одних і тих самих нервових клітин щоразу, що дозволяє прослідковувати зміни їх морфологічних параметрів у віковій динаміці. Культури з низьким рівнем трансфекції (<10 нейронів на покривне скельце) в експериментах не застосовували, отримували і аналізували зображення одних і тих же 20-30 трансфєкованих нейронів за кожних окремих умов експерименту, знаходячи їх щоразу за системою координат.

На рис. 3.8. показано один з таких прикладів.

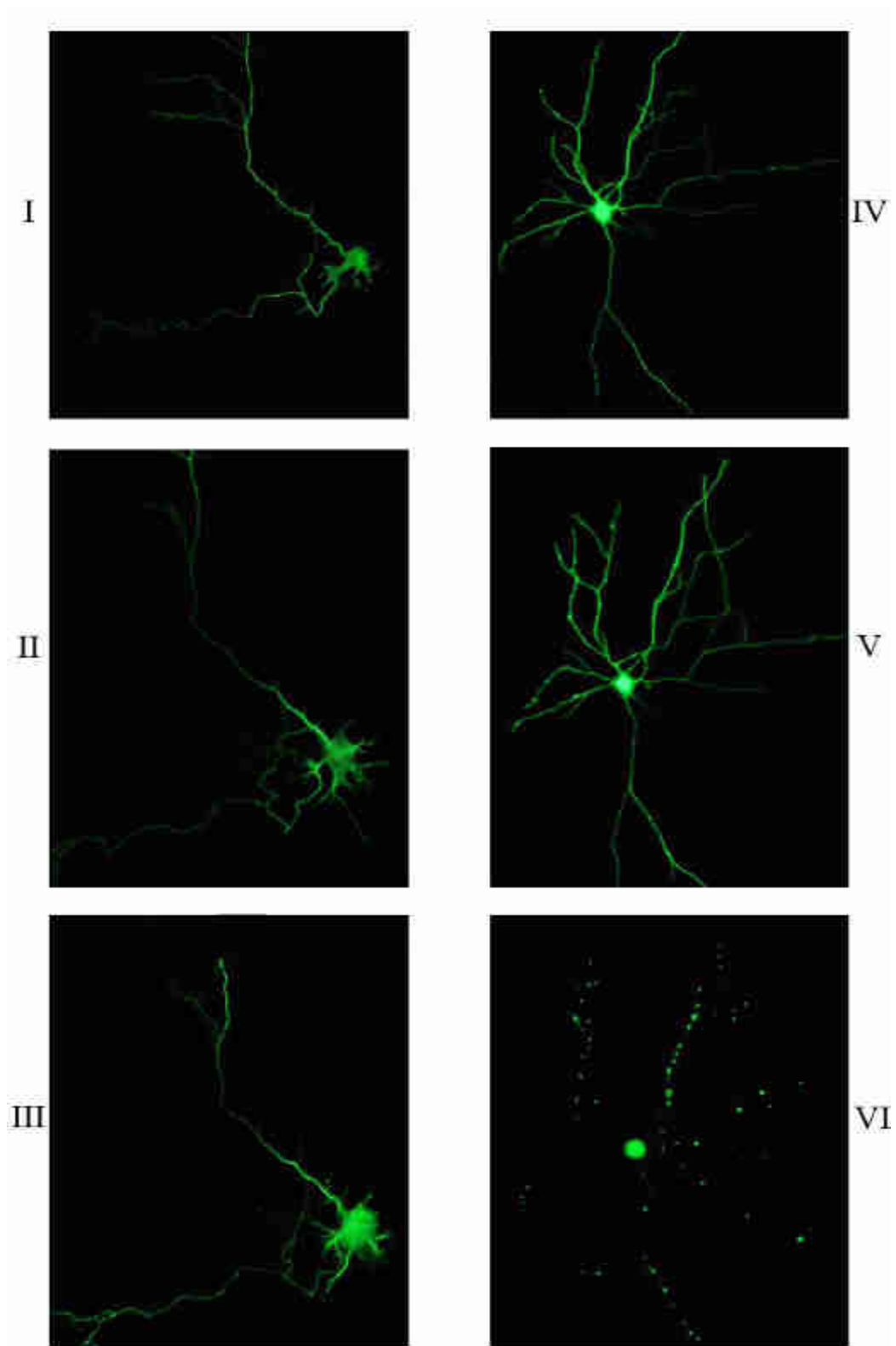


Рис. 3.8. Вживання нейронів трансфєкованих зеленим флуоресцентним протеїном у культурах без додавання ХПФ (I, II, III) і аналогічних умовах, але з додаванням у культуральне середовище 15 мкМ ХПФ (IV, V, VI).

Примітка. I, II, III і IV, V, VI — зображення одних і тих же нейронів, через 24 (I, IV), 48 (II, V) і 72 (III, VI) години після початку експерименту.

Добре видно, що в контролі, тобто, за відсутності у середовищі для культивування хлорпірифосу (мікрофото I, II і III) нервова клітина нормально живе і розвивається протягом усього дослідного періоду, зелений флуоресцентний білок розміщений у сомі, аксоні, дендритах нейрону рівномірно. На відміну від неї, нейрон який інкубувався у середовищі з додаванням 15 мкМ хлорпірифосу (мікрофото IV, V і VI) має зовсім інший вигляд, розміщення GFP у тілі нейроцита і його відростках кластеризоване. За таких умов під дією токсиканта відбуваються інтенсивні нейродегенеративні процеси.

Через 48 годин інкубації з ХПФ (мікрофото V) спостерігається чітко виражена інтенсивна вакуолізація його аксона та дендритів, що свідчить про наступний лізис клітини і як наслідок її загибель, яка була в даному випадку констатована нами на 72 год. після внесення досліджуваного нейротоксину до культурального середовища (мікрофото VI).

Результати підрахунку кількості живих гіпокампіальних нейронів за умов впливу на них різними дозами ХПФ протягом однієї, двох чи трьох діб представлені на рис. 3.9. Із зображених на ньому діаграм видно, що всі використані нами у дослідженні дози ХПФ чинили токсичну дію на культивовані клітини, яка виражалася у зменшенні кількості живих нейронів у середовищі з додаванням ХПФ порівняно до аналогічних умов, але без застосування цього токсиканту. Через 24 години інкубування статистично достовірні зміни у кількості клітин спостерігали лише за найбільшої експериментальної концентрації ХПФ – 30 мкМ. Такий вміст цієї токсичної речовини призводив до зниження кількості живих нейронів майже на 20% у порівнянні до контролю. Концентрації у 5 і 15 мкМ ХПФ в середовищі викликали тенденцію до зменшення виживання клітин також уже через 24 години інкубування, але ці зміни були недостовірними.

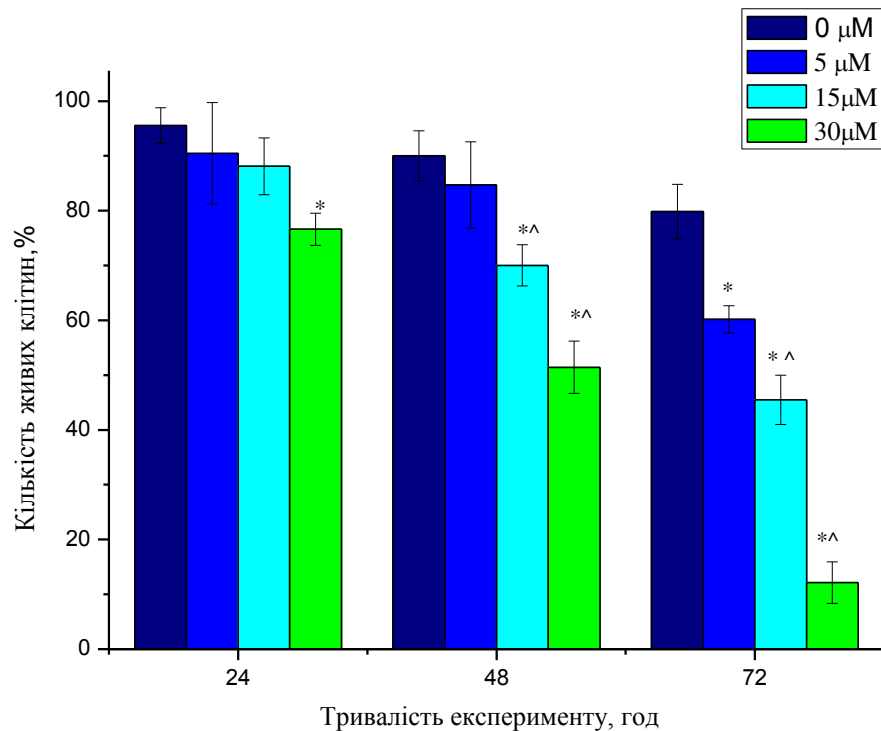


Рис. 3.9. Виживання нейронів протягом 72 годин експерименту в умовах культури клітин при внесенні у інкубаційне середовище ХПФ у різних концентраціях (від 0 мкМ до 30 мкМ).

Примітка. \* - порівняно до 0 мкМ дози хлорпірифосу, ^ - порівняно до першої доби експерименту,  $p < 0,05$ .

Значно відчутнішою була дія ХПФ у вказаних трьох концентраціях через 48 і, особливо, через 72 години після його внесення до культурального середовища. Так, через 48 годин 30 мкМ доза ХПФ викликала загибель близько 45% ( $p < 0,05$ ) нейронів, а через 72 години – 85% ( $p < 0,05$ ) нервових клітин порівняно до контрольних умов інкубування, тобто без внесення токсиканта у середовище. Внесення ХПФ у концентрації 5 мкМ спричиняло тенденцію до зменшення кількості живих клітин через 24 і 48 годин, а через 72 години зниження числа клітин, що вижили було статистично вірогідним ( $p < 0,05$ ). Виявлено, що всі застосовані експериментальні концентрації досліджуваної ФОС (5, 15 і 30 мкМ) через 72 години призводили до статистично вірогідного ( $p < 0,05$ ) зменшення кількості нейронів гіпокампу *in vitro* на 25, 45 і 85% відповідно. За умов, коли хлорпірифос у культуральне середовище не додавали більшість (до 85%) нейронів нормально розвивалися протягом 3 діб після початку експерименту.

Отже, підсумовуючи результати, отримані в цій частині роботи ми можемо з упевненістю стверджувати, що хлорпірифос викликає дозозалежне ушкодження та, як наслідок – загибель нейронів гіпокампа в умовах *in vitro*.

Водночас мають місце значні відмінності у показниках життєздатності нейронів залежно від тривалості дії на них досліджуваної ФОС.

Як вже було сказано, ми провели аналогічний описаному вище експеримент, але з використанням у якості розчинника ХПФ етанолу. Ми підібрали такі пропорції розведення, щоб кінцева концентрація ХПФ у спирті становила 0,05%. Для дослідження нейротоксичного впливу ХПФ на клітини нейронів гіпокампа в умовах культури було застосовано 20 мкМ концентрацію цієї сполуки у культуральному середовищі. Додатково ми пересвідчилися, що внесений у середовище етанол у відповідній кількості не викликав жодних цитотоксичних чи інших впливів на культивування досліджуваних культур нейронів. Концентрацію ХПФ у 20 мкМ було підібрано на основі попередніх досліджень.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що внесення до культурального середовища у якому інкубували первинні культури нейронів гіпокампу щура ХПФ у концентрації 20 мкМ спричиняло протягом 24, 48 і 72 годин значну токсичну дію на нервові клітини (Рис. 3.10.).

На рис. 3.10. видно, що в контрольних умовах, тобто, за відсутності у середовищі для культивування ХПФ (мікрофото I, II і III) нервова клітина жива і повноцінно розвивається протягом усього дослідного періоду, GFP рівномірно заповнює сому, аксон і дендрити нейрону. На противагу цьому, на зображеннях нейрона, який інкубувався у середовищі з додаванням 20 мкМ ХПФ (мікрофото IV, V і VI) видно кластеризоване розміщення GFP у тілі нервової клітини і її відростках. Це свідчить, що під дією ХПФ у нейроні відбуваються дегенеративні процеси. Через 48 годин інкубації з хлорпірифосом (мікрофото V) можна говорити про лізис клітини і її загибель, через 72 год клітини за допомогою мікроскопування практично не спостерігалось (мікрофото VI).



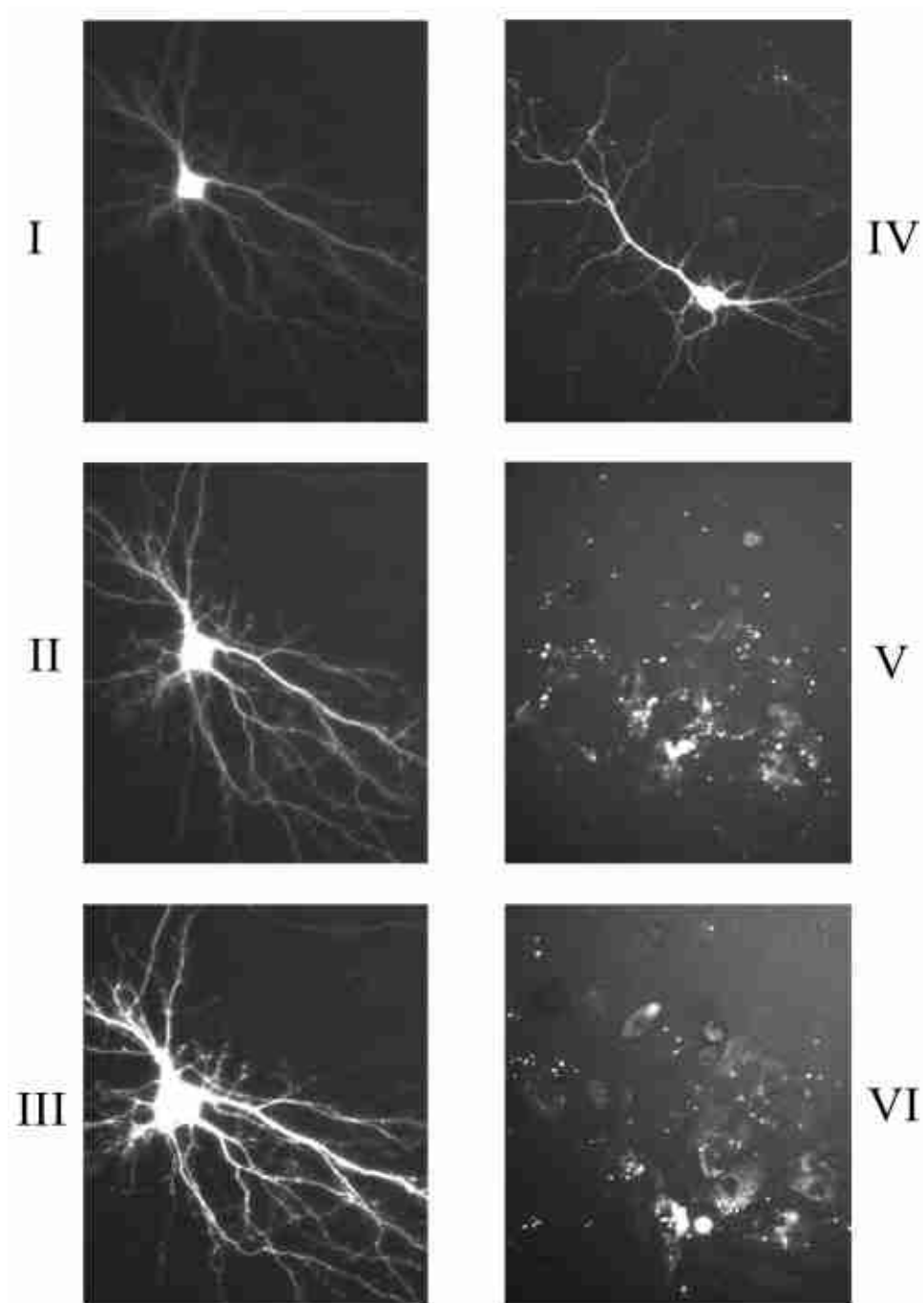


Рис. 3.10. Вживання нейронів трансфєкованих GFP у культурах без додавання ХПФ (I, II, III) і аналогічних умовах, але з додаванням у культуральне середовище ХПФ у концентрації 20 мкМ (IV, V, VI).

I, II, III і IV, V, VI — зображення одних і тих же нейронів, сфотографовані через 24 (I, IV), 48 (II, V) і 72 (III, VI) години після початку експерименту.

Для кількісного і статистичного аналізу впливу внесення у культуральне середовище ХПФ у дозі 20 мкМ ми брали до уваги по 50

полів зору мікроскопа за однакових оптичних параметрів (окуляр – X, об’єктив – 40X), обраних рандомно з експериментальної і контрольної культур. У кожному такому полі було від однієї до трьох нервових клітин.

Такий аналіз показав, що у контрольних умовах більшість нейронів зазвичай нормально росли і розвивалися розпротягом 6 і більше діб після трансфекції. На відміну від цього, близько 11% нейронів, які інкубували у середовищі з додаванням 20 мкМ ХПФ, деградувало на другий день експерименту і близько 40% досліджених нейронів гинули на третю добу після внесення у їх живильне середовище ХПФ (Рис. 3.11). Виявлені нами у цьому експерименті статистично вірогідні відмінності в частці виживання культивованих за різних умов нейронів ще раз засвідчили, що ХПФ у заданій концентрації призводив до ушкодження клітин і, як наслідок – їхньої загибелі.

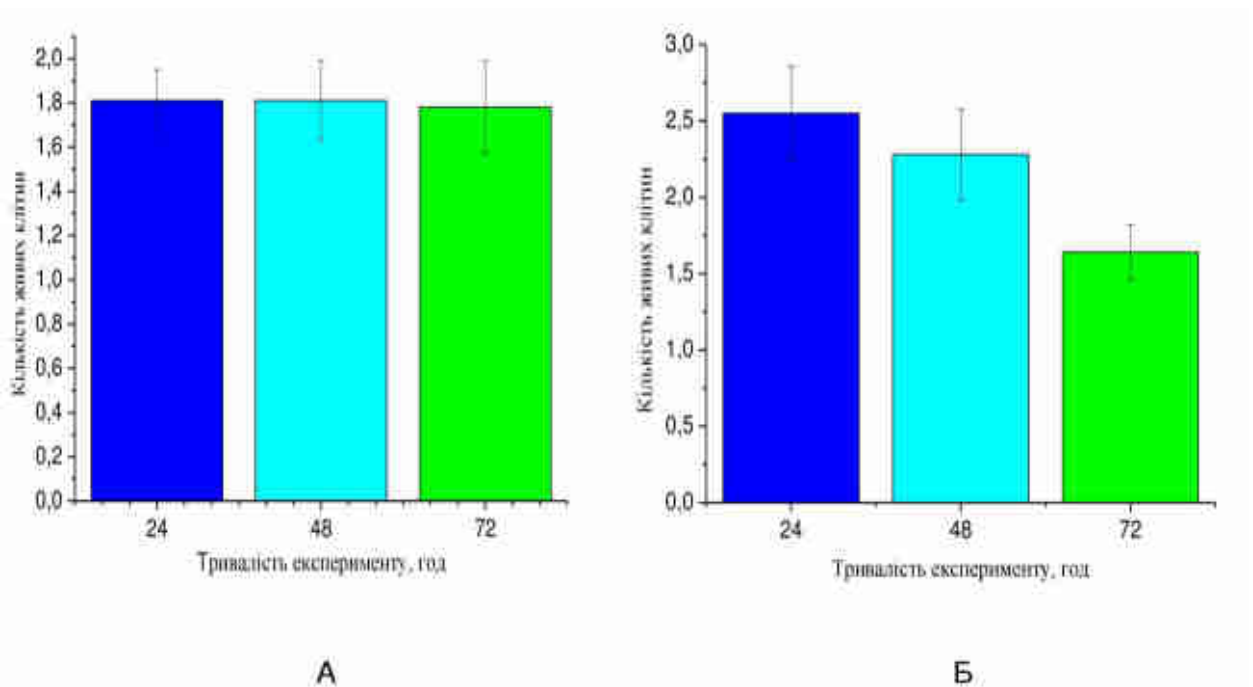


Рис. 3.11. Виживання нейронів протягом 72 годин експерименту в умовах культури клітин при внесенні у інкубаційне середовище хлорпірифосу у концентрації 20 мкМ.

Таким чином, завдяки описаній вище частині експериментальних досліджень, перш за все було виконано методологічне завдання із розробки і апробування ефективної схеми вивчення нейротоксичності ХПФ за умов

первинних культур нейронів гіпокампу. Було підібрано оптимальні концентрації ХПФ та інші важливі параметри для проведення таких експериментів. Також було вперше на нейронах гіпокампу в умовах *in vitro* показано дозозалежну нейротоксичну дію ХПФ при додаванні його до інкубаційного середовища у діапазоні концентрацій від 0 до 30 мкМ.

**3.6.2 Дослідження нейротоксичного впливу ХПФ на первинні культури клітин гіпокампа за звичайних умов та при додаванні у середовище Тролокса.** Результати ряду авторів, а також наших біохімічних досліджень, які були проведені на різних, в тому числі – нервових тканинах лабораторних тваринах підтверджують нейротоксичну дію ХПФ. Водночас, вони показують, що інтоксикація організму цією сполукою може призвести до порушень окислювального балансу [53, 155, 165, 222, 228, 241, 332, 346, 362, 429], що у свою чергу може бути одним з ключових механізмів нейротоксичної дії ХПФ, який не пов'язаний із антихолінергічною дією ФОС і ХПФ зокрема. Відомо, що окислювальний стрес може бути причетний до смерті різних типів нервових клітин у центральній нервовій системі. Більшість досліджень нейротоксичності ХПФ в умовах *in vitro* були проведені на нейронах кори, астроцитах, олігодендроцитах, і т.д. [325, 326, 292, 388]. Тому метою даної частини роботи було перевірити зв'язок з пошкодженням нервових клітин і їх загибеллю у культурі первинних нейронів гіпокампу *in vitro*, які викликає ХПФ і окислювальним стресом.

У попередніх наших дослідженнях нейротоксичності ХПФ на культурах первинних нейронів гіпокампу, як вже було описано вище ми застосовували внесення токсиканта у культуральне середовище у дозах від 0 мкМ до 30 мкМ. У цій частині роботи ми вирішили розширити цей діапазон концентрацій ХПФ до 100 мкМ. Отже, спочатку за аналогією із попередніми серіями дослідів, ми порівнювали вплив різних концентрацій ХПФ на ріст і виживання нейронів гіпокампу в умовах *in vitro*. З цією метою культури клітин гіпокампу, вік яких становив 7 діб *in vitro* (DIV), трансфекували із використанням GFP для візуалізації морфології нейронів. Через 3 доби після трансфекції клітин в

інкубаційне середовище додавали ХПФ у наступному діапазоні концентрацій: 0, 1, 10, 20, 50 і 100  $\mu\text{M}$ . Після цього протягом 3 діб підряд отримували флуоресцентні зображення одних і тих же нейронів, що дозволило проводити аналіз їх морфологічних змін і рівня виживання.

Дія ХПФ на культури нейронів гіпокампу щурів протягом 24, 48 і 72 годин, починаючи з 3-ї доби після трансфекції викликала значний нейротоксичний ефект (Рис. 3.12). За переважної більшості умов, додавання до культурального середовища ХПФ у дозах 1, 10, 20, 50 і 100 мкМ призводило до значного зменшення кількості живих клітин у порівнянні з числом нейронів, які інкубували без внесення у середовище цієї сполуки. Водночас, слід підкреслити, що різниці між кількістю клітин, що вижили не були прямо пропорційними до застосованих концентрацій токсину.

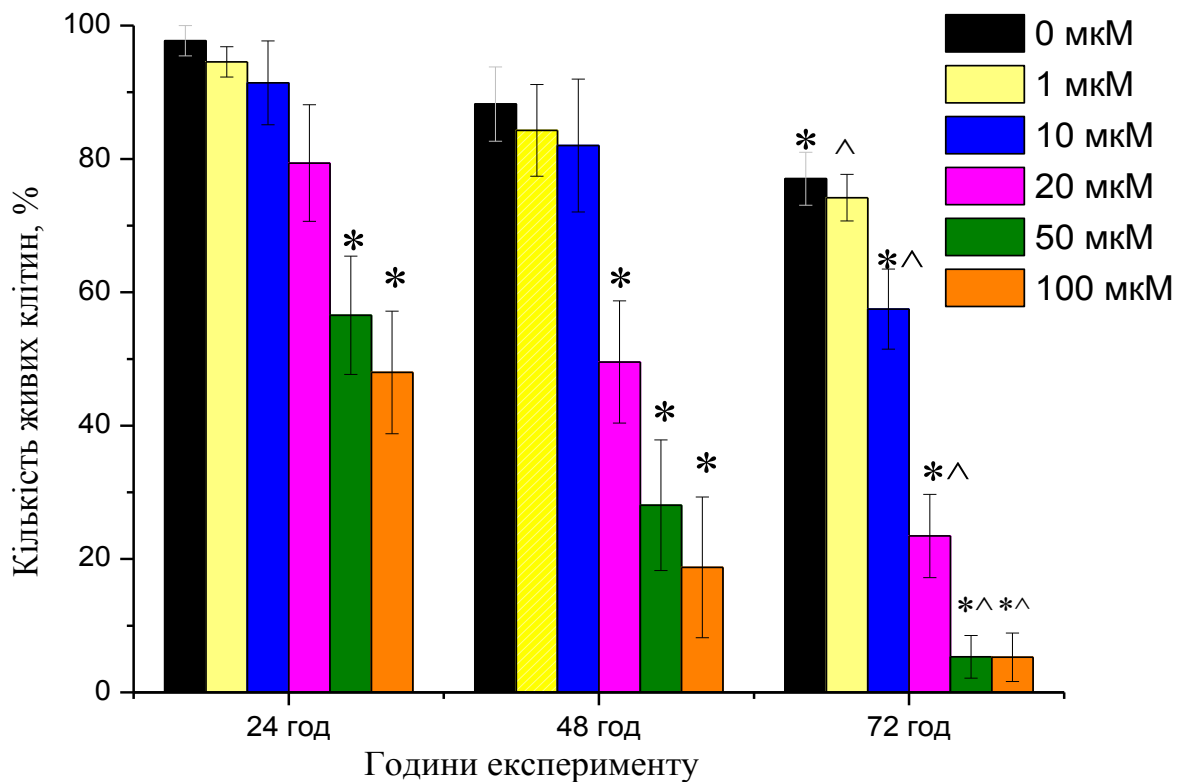


Рис. 3.12. Виживання нейронів протягом 72 годин експерименту в умовах культури клітин при внесенні у інкубаційне середовище ХПФ у різних дозах (від 0 мкМ to 100 мкМ).

\* - порівняно до 0 мкМ дози ХПФ, ^ - порівняно до першої доби експерименту (24 год.),  $p < 0,05$ .

Найбільш негативний вплив ХПФ викликав у дозах 20, 50 і 100 мкМ вже у перші дві доби після його внесення в середовище клітинної культури. На противагу цьому, ХПФ у дозах 1 і 10 мкМ призводив до значного зменшення числа живих клітин тільки після 72 годин досліду. А протягом перших 24 і 48 годин спостерігалась лише незначна тенденція до зниження цієї кількості. Внесення до середовища ХПФ у дозах 50 і 100 мкМ протягом 72 годин спостережень призводило до загибелі більше 70% ( $p < 0,05$ ) нейронів гіпокампу в порівнянні з культурами клітин, у які ХПФ не додавався. За умов відсутності у середовищі ХПФ більшість (до 80% ( $p < 0,05$ )) нейронів нормально розвивалися протягом 3 діб після початку експерименту.

Таким чином, підсумовуючи результати, отримані в цій частині роботи ми можемо з упевненістю заявити, що ХПФ призводив до ушкодження та загибелі нейронів гіпокампа в умовах *in vitro*. Ми виявили значні відмінності у показниках життєздатності нейронів залежно від дози ХПФ і тривалості його дії.

Інша серія експериментів *in vitro* була проведена з використання Тролокса – водорозчинного аналога вітаміну Е в якості антиоксидантного фактора з метою, щоб перевірити гіпотезу про те, що індукована ХПФ нейротоксичність може бути викликана оксидативним стресом, який цією сполукою індукується (рис. 3.13 – 3.15).

Тому ми вирішили порівняти, як нейрони гіпокампу ростимуть в інкубаційному середовищі з додаванням тільки хлорпірифосу і в тих же умовах, але ще з додаванням антиоксидантного фактора. У якості останнього ми обрали Тролокс – торгова назва французької компанії Hoffman-La Roche's для 6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбонової кислоти, водорозчинного аналога вітаміну Е. Цей антиоксидант, як і вітамін Е, використовується в ролі біохімічних додатків для зниження впливу оксидативного стресу і порушень, які він може викликати.

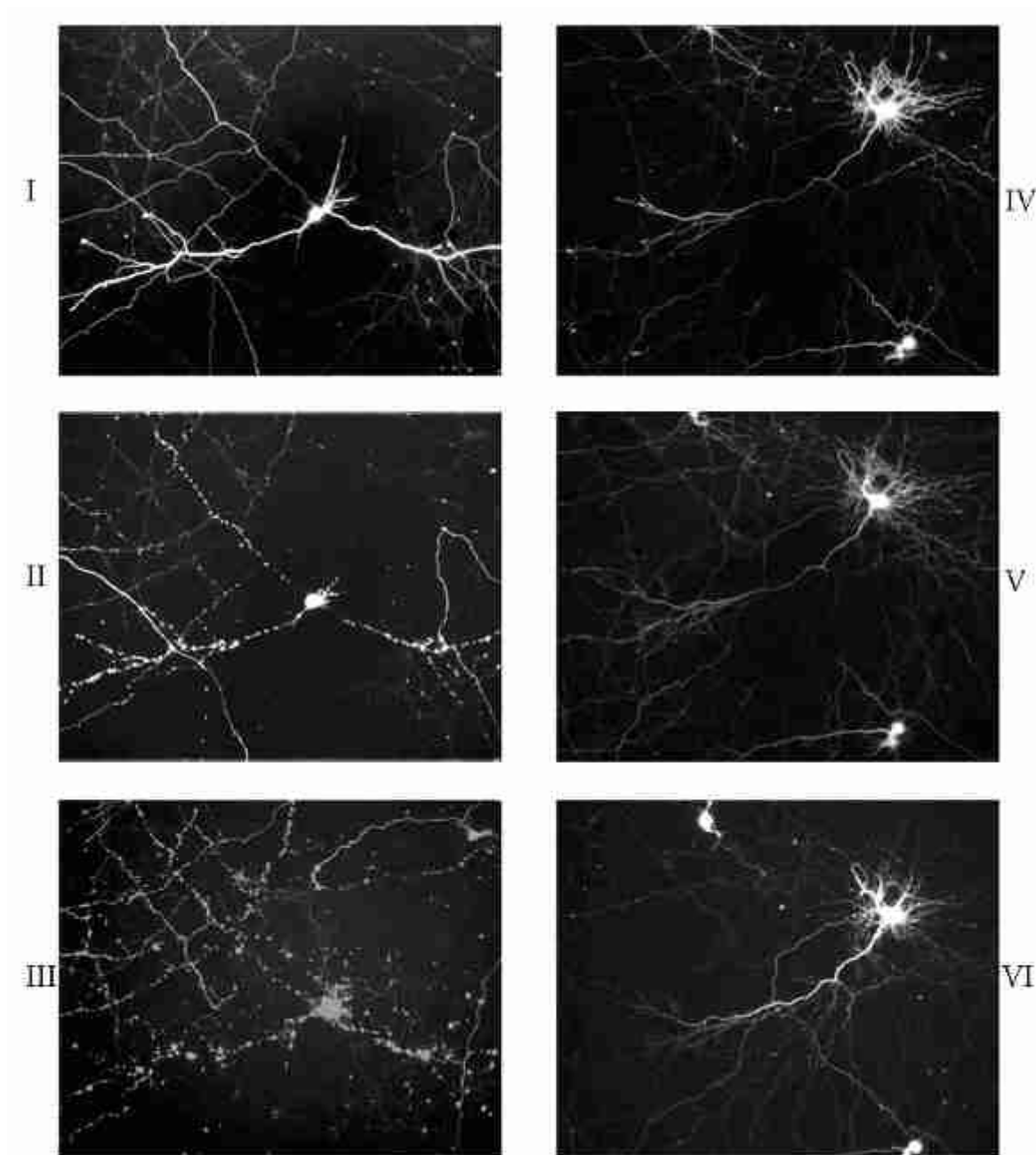


Рис. 3.13. Виживання нейронів трансфєкованих GFP у культурах з додаванням тільки ХПФ (I, II, III) і аналогічних умовах, але з одночасним додаванням у культуральне середовище Тролокса (IV, V, VI).

I, II, III і IV, V, VI — зображення одних і тих же нейронів, сфотографовані через 24 (I, IV), 48 (II, V) і 72 (III, VI) години після початку експерименту.

Тролокс проявляв нейропротекторну дію при всіх концентраціях ХПФ, які ми використовували і протягом усього періоду дослідження (рис. 3.14). Через 72 години експерименту за всіх концентрацій ХПФ (від 0 до 100 мкМ) в інкубаційному середовищі, спостерігали статистично достовірні

різниці в кількості живих клітин, які інкубували з додаванням Тролокса і без нього.

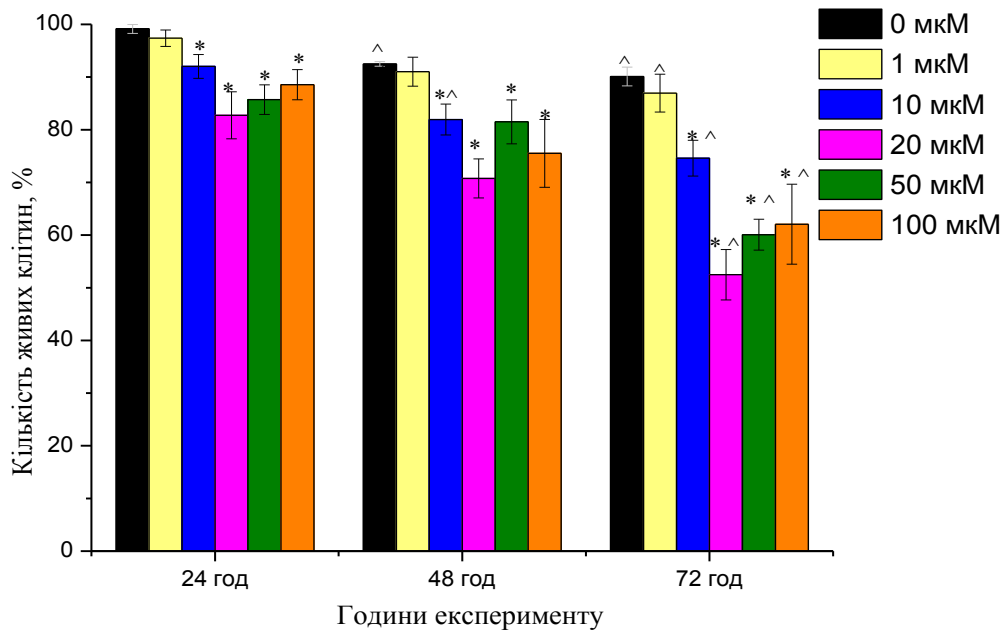


Рис. 3.14. Виживання нейронів протягом 72 годин експерименту в умовах культури клітин при одночасному внесенні у інкубаційне середовище ХПФ у різних дозах (від 0 мкМ to 100 мкМ) і Тролокса (100 мкМ).

\* - порівняно до 0 мкМ дози ХПФ, ^ - порівняно до першої доби експерименту (24 год.),  $p < 0,05$ .

На рис. 3.15 графічно представлені порівняльні різниці виживання нейронів протягом 72 годин експерименту в культурах з додаванням ХПФ у дозах 0, 1, 10, 20, 50, 100 мкМ і аналогічних умовах, але з одночасним додатковим внесенням у культуральне середовище Тролокса у концентрації 100 мкМ.

Найбільш істотний вплив Тролоксу спостерігали за умов, коли в інкубаційне середовище ХПФ був внесений у дозах 20, 50 і 100 мкМ. За умов 50 і 100 мкМ концентрації ХПФ у середовищі статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) зміни у кількості живих клітин мали місце через 48 і 72 годин дослідного періоду. За додавання в Тролокс-вмісне інкубаційне середовище ХПФ у концентрації 100 мкМ кількість живих клітин була більшою на 46% (24 год), 75% (48 год) і на 91,5% (72 год) ( $p < 0,05$ ) порівняно до числа живих клітин у середовищі без Тролокса у ті ж часові періоди.

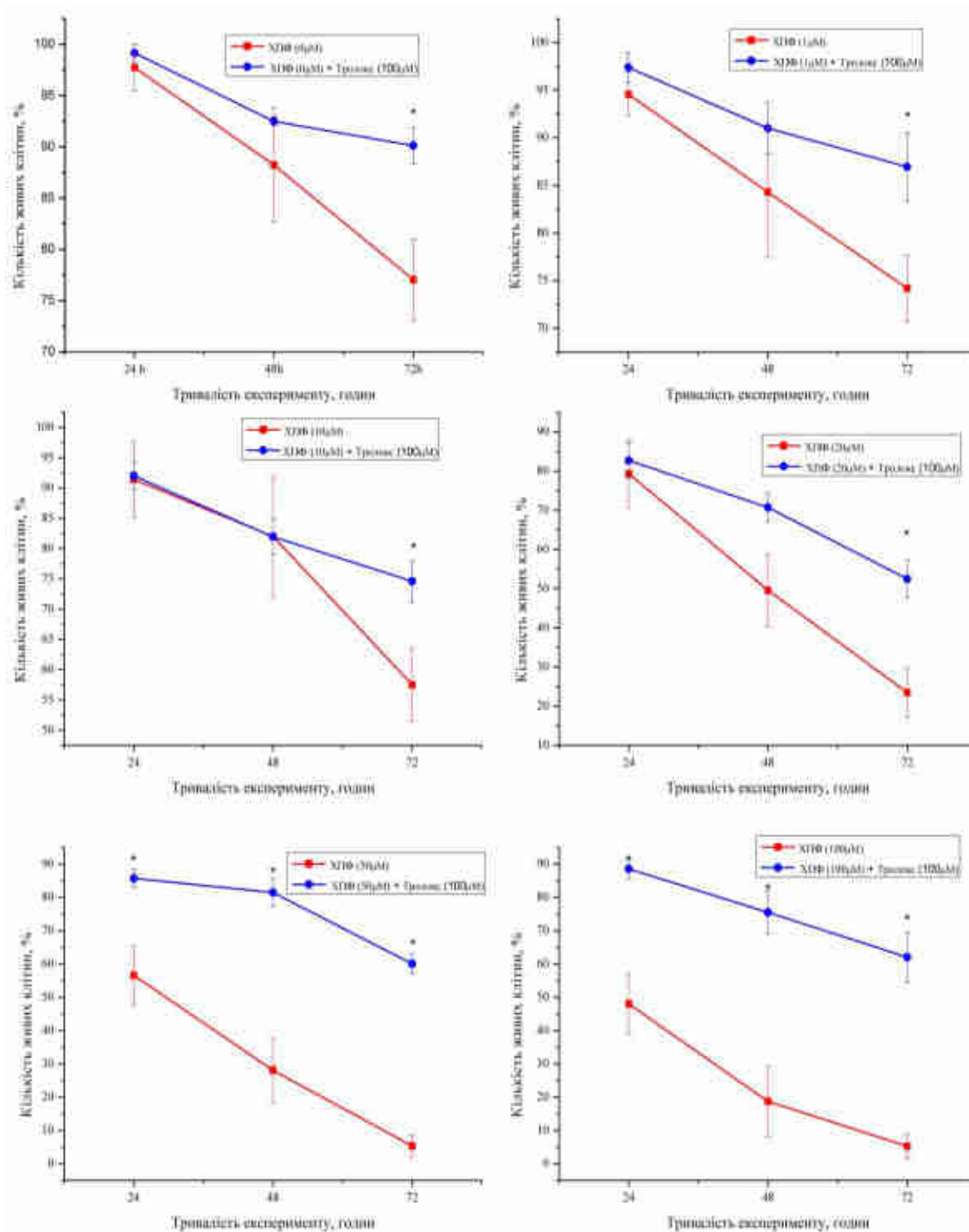


Рис. 3.15. Порівняння виживання нейронів протягом 72 годин експерименту в культурах з додаванням ХПФ у різних дозах (0 мкМ, 1 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ) і аналогічних умовах, але з одночасним додаванням у культуральне середовище Тролокса (100 мкМ).

\* - достовірні різниці між умовами (тільки ХПФ) і ХПФ+Тролокс, ( $p < 0,05$ ).

Загалом, слід зазначити, що додавання до інкубаційне середовище 100 мкМ Тролокса за всіх умов експерименту забезпечувало виживання понад



60% (від 62% до 87%, залежно від дози ХПФ) нейронів гіпокампу навіть через 72 години досліджу. Цікаво, що ХПФ у дозі 20 мкМ проявляв сильніший цитотоксичний ефект у порівнянні з усіма іншими. Це дозволяє говорити про відсутність прямо пропорційної залежності між концентрацією ХПФ в інкубаційному середовищі і рівнем загибелі клітин, що ним викликається.

Одночасне внесення до інкубаційного середовища ХПФ і Тролокса у концентрації 100 мкМ суттєво змінювало в бік зростання рівень виживання нейронів. Дослідження показали, що за всіх концентрацій ХПФ, які були використані у роботі навіть через три доби експерименту залишилися живими більше 60% нейронів.

### **Висновки**

У частині дисертаційної роботи, результати якої представлені вище, було вперше розроблено, апробовано і використано у наступних дослідженнях ефективний метод вивчення нейротоксичності ХПФ в умовах первинних культур нейронів гіпокампу. З цією метою підібрано оптимальні концентрації ХПФ та інші важливі параметри для проведення таких експериментів. Також вперше на нейронах гіпокампу в умовах *in vitro* показано дозозалежну нейротоксичну дію ХПФ при додаванні його до інкубаційного середовища. В умовах *in vitro* на первинній культурі гіпокампіальних клітин встановлено, що механізми ХПФ-індуковані нейроцитотоксичності безпосередньо пов'язані із явищем оксидативного стресу, що викликається даною сполукою. Хлорпірифос викликає дозозалежне ушкодження та, як наслідок – загибель нейронів гіпокампа в умовах *in vitro*. Водночас мають місце значні відмінності у показниках життєздатності нейронів залежно від тривалості дії на них досліджуваної фосфорорганічної сполуки. Такий підсумок ґрунтується на наступних фактах, які були встановлені:

1. внесення у культуральне середовище ХПФ у концентрації 30 мкМ призводило до зниження кількості живих нейронів майже на 20 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні до контролю;

2. через 48 год внесення у культуральне середовище ХПФ у концентрації 30 мкМ викликало загибель близько 45 % ( $p < 0,05$ ) нейронів, а через 72 год – 85% ( $p < 0,05$ ) порівняно до контрольних умов інкубування;
3. внесення у культуральне середовище ХПФ у концентрації 5 мкМ спричиняло тенденцію до зменшення кількості живих клітин через 24 і 48 годин, а через 72 години зниження числа клітин, що вижили було статистично вірогідним ( $p < 0,05$ );
4. внесення у культуральне середовище ХПФ у концентрації (5, 15 і 30 мкМ) через 72 години призводило до зменшення кількості нейронів гіпокампу *in vitro* на 25, 45 і 85 % ( $p < 0,05$ ), відповідно;
5. внесення у культуральне середовище ХПФ у концентраціях 50 і 100 мкМ протягом 72 годин призводило до загибелі більше 70% ( $p < 0,05$ ) нейронів гіпокампу в порівнянні з культурами клітин, у які ХПФ не додавався;
6. найбільш негативний вплив ХПФ викликав у дозах 20, 50 і 100 мкМ у перші дві доби після його внесення в культуральне середовище. На противагу цьому, внесення у культуральне середовище ХПФ у концентраціях 1 і 10 мкМ призводило до значного зменшення числа живих клітин тільки після 72 годин досліджу;
7. за контрольних умов 85 % ( $p < 0,05$ ) нейронів нормально розвивалися протягом 3 діб після початку експерименту;
8. внесення у культуральне середовище Тролокса у концентрації 100 мкМ проявляло нейропротекторну дію при всіх концентраціях ХПФ, які використовували протягом 72 год дослідження;
9. за умов 50 і 100 мкМ концентрації ХПФ у середовищі статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) зміни у кількості живих клітин мали місце через 48 і 72 годин дослідного періоду. За додавання в Тролокс-вмісне інкубаційне середовище ХПФ у концентрації 100 мкМ кількість живих клітин була більшою на 46% (24 год), 75% (48 год) і на 91,5% (72 год) ( $p < 0,05$ ) порівняно до числа живих клітин у середовищі без Тролокса у ті ж часові періоди;

10. внесення у культуральне середовище Тролокса у концентрації 100 мкМ за всіх умов експерименту забезпечувало виживання понад 60% нейронів гіпокампу через 72 години досліду;

11. ХПФ у дозі 20 мкМ проявляв сильніший цитотоксичний ефект у порівнянні з усіма іншими. Це дозволяє говорити про відсутність прямо пропорційної залежності між концентрацією ХПФ в інкубаційному середовищі і рівнем загибелі клітин, що ним викликається.

Результати даного підрозділу опубліковані у роботах [123, 160, 163, 164, 444, 535, 536, 593, 636, 644, 647, 652].

### **3.7. Вплив хронічної інтоксикації карбофураном на біохімічні і нейрофізіологічні показники щурів**

З метою з'ясування хронічного впливу КФ на біохімічні і нейрофізіологічні параметри щурів було проведено ряд експериментів. Досліджено вплив хронічної дії даної карбаматної сполуки у дозі 0,2 мг/кг на показники АОС у різних відділах головного мозку щурів і вміст у них Феруму, Купруму, Цинку і Мангану. Матеріал для досліджень відбирали через 30 діб після початку перорального введення тваринам дослідної групи вказаної карбаматної сполуки. У іншому експерименті досліджено стан функціонування нервової системи у щурів, які перорально отримували КФ протягом 30 днів у дозі 0,1 мг/кг і 0,2 мг/кг маси тіла за допомогою поведінкового тестування.

**3.7.1. Вплив хронічної інтоксикації КФ у дозі 0,2 мг/кг на показники АОС у різних відділах головного мозку щурів.** Як показали результати досліджень (табл. 3.98) за дії КФ мали місце зміни активностей деяких ензимів АОС у різних відділах головного мозку. Так, активність ГПО зростала у тканинах кори півкуль головного мозку на 22,2% ( $P < 0,001$ ) порівняно з контролем.

Таблиця 3.98

Активність глутатіонзалежних ензимів у різних відділах головного мозку щурів за хронічного впливу КФ у дозі 0,2 мг/кг, ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Відділи головного мозку	Група тварин	ГПО, нМоль/хв·мг протеїну	ГТ, мкМоль/хв·мг протеїну	ГР, мкМольNAD PH/хв·мг протеїну	ГВ, ммоль/л
Гіпокамп	К	50,23±2,45	0,34± 0,02	1,41±0,46	0,054 ± 0,006
	Д	50,61± 1,93	0,30± 0,05	1,35±0,24	0,033± 0,002**
Півкулі мозку	К	39,71±1,15	0,33± 0,04	1,73±0,12	0,076± 0,005
	Д	48,52±1,87***	0,74± 0,06***	1,61±0,57	0,080± 0,004
Мозочок	К	44,65±2,06	0,21± 0,03	1,62±0,21	0,064± 0,002
	Д	49,16±1,57	0,43± 0,05**	1,60±0,18	0,052± 0,003**

Активність цього ензиму у мозочку та гіпокампі не зазнавала суттєвих змін. Відновлений глутатіон можна вважати головним антиоксидантом еритроцитів. Вміст ГВ знижувався у тварин дослідної групи у тканинах гіпокампу та мозочку відповідно на 38,9% ( $P<0,01$ ) та 18,75% ( $P<0,01$ ) порівняно до контролю. Активність ГТ була вищою у тканинах півкуль головного мозку та мозочку відповідно у 2,24 ( $P<0,001$ ) та 2,05 рази ( $P<0,01$ ) порівняно до контрольної групи. У даному експерименті не було виявлено вірогідних змін у ензиматичній активності ГР, хоча спостерігали тенденцію до незначного зниження цього показника у тканинах всіх досліджуваних відділів головного мозку інтоксикованих КФ щурів.

У мозочку тварин дослідної групи спостерігали підвищення активності СОД та КАТ у 2,84 ( $P<0,05$ ) та у 1,36 рази ( $P<0,05$ ) відносно контрольної групи (табл. 3.99). СОД відіграє важливу роль в захисті клітин від дії супероксид-аніон радикала, може запобігати процеси пероксидного окиснення. Водночас, у тканинах гіпокампу активність СОД знижувалась у 4,21 рази ( $P<0,01$ ) порівняно до контролю.

Таблиця 3.99

Активність СОД і КАТ у різних відділах головного мозку щурів за хронічного впливу КФ у дозі 0,2 мг/кг, ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Відділи головного мозку	Група тварин	СОД, ум.од./ мг протеїну	Каталаза, мкМоль/хв·мг протеїну
Гіпокамп	К	7,25±0,68	3,99 ± 0,47
	Д	1,72±0,35**	4,16± 0,23
Півкулі мозку	К	0,23±0,09	5,69± 0,68
	Д	1,61±0,28	6,77± 0,71
Мозочок	К	0,50±0,06**	6,64± 0,51
	Д	1,42±0,13	9,04± 0,83*

**3.7.2. Дослідження вмісту Феруму, Купруму, Цинку і Мангану у різних відділах головного мозку щурів під дією КФ у дозі 0,2 мг/кг.** Результати досліджень показали (табл. 3.100), що хронічна інтоксикація КФ різним чином впливала на концентрацію

Таблиця 3.100

Концентрація Феруму у різних відділах головного мозку щурів за хронічного впливу КФ у дозі 0,2 мг/кг, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Відділи головного мозку	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Кора головного мозку	195,901±4,53	203,053±4,46	↑3%
Гіпокамп	548,366±6,32	658,126±3,58***	↑20%
Мозочок	559,773±5,76	745,049±4,65***	↑33%

Феруму в окремих відділах головного мозку. Зокрема, спостерігали вірогідне підвищення концентрації Феруму у гіпокампі на 20 % ( $p \leq 0,001$ ), а в тканинах мозочку – на 33% ( $p \leq 0,001$ ), тоді як у корі головного мозку різниць у вмісті досліджуваного елемента встановлено не було.

Згідно результатів досліджень (табл. 3.101) інтоксикація піддослідних тварин КФ не впливала на концентрацію Кобальту у різних відділах головного мозку щурів дослідної групи, тобто вірогідних різниць встановлено не було.

Таблиця 3.101

Концентрація Кобальту у різних відділах головного мозку щурів за хронічного впливу КФ у дозі 0,2 мг/кг, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Відділи головного мозку	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Кора головного мозку	1,29±0,11	1,16±0,09	↓10%
Гіпокамп	2,45±0,19	2,33±0,21	↓4,8
Мозочок	1,77±0,14	1,899±0,16	↑7,2

При дослідженні концентрації Цинку (табл. 3.102) у різних відділах головного мозку щурів при хронічній інтоксикації їх КФ встановлено суттєве

Таблиця 3.102

Концентрація цинку у різних відділах головного мозку щурів за хронічного впливу КФ у дозі 0,2 мг/кг, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Відділи головного мозку	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Кора головного мозку	10,17±0,36	6,92±0,23***	↓31%

## Продовження таблиці 3.102

Гіпокамп	18,06±0,35	20,33±0,27***	↑12,5%
Мозочок	16,34±0,42	8,68±0,37***	↓46,5%

зниження вмісту Цинку в корі головного мозку на 31 % ( $p \leq 0,001$ ), та мозочку – на 46,5 % ( $p \leq 0,001$ ). На противагу цьому – у гіпокампі концентрація Цинку зростала на 12,5 % ( $p \leq 0,001$ ) у тварин дослідної групи, порівняно до контрольної.

Згідно результатів досліджень представлених у табл. 3.103, інтоксикація щурів КФ суттєво впливала на концентрацію Мангану у досліджуваних відділах головного мозку тварин дослідної групи.

Таблиця 3.103

Концентрація марганцю у різних відділах головного мозку щурів за хронічного впливу КФ у дозі 0,2 мг/кг, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Відділи головного мозку	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Кора головного мозку	4,39±0,43	2,51±0,34**	↓42,8
Гіпокамп	14,41±1,87	7,31±0,65**	↓49,2
Мозочок	9,91±0,48	5,40±0,37***	↓45,5

При цьому, зміни у концентрації Мангану у різних відділах головного мозку мали протилежну тенденцію порівняно до концентрації Феруму. Зокрема, концентрація Мангану знижувалася у корі головного мозку на 42,8 % ( $p \leq 0,01$ ), у мозочку на 45,5 % ( $p \leq 0,01$ ), а найбільше зниження досліджуваного мікроелементу виявлено у гіпокампі – на 49,2 % ( $p \leq 0,001$ ) у тварин дослідної групи, порівняно до контролю.

У результаті проведених досліджень встановлено, що хронічна інтоксикація щурів КФ впливала на вміст Купруму у різних відділах головного мозку тварин

(табл. 3.104). Спостерігали суттєве зниження вмісту Купруму у тканині кори головного мозку – на 57,4 % ( $p \leq 0,001$ ) та мозочку – на 61,5 % ( $p \leq 0,001$ ). Цікаво, що водночас у тканинах гіпокампа, вірогідних різниць у концентрації Купруму між дослідною і контрольною групами встановлено не було.

Таблиця 3.104

Концентрація Купруму у різних відділах головного мозку щурів за хронічного впливу КФ у дозі 0,2 мг/кг, у перерахунку на суху масу ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Відділи головного мозку	Групи тварин		Зміни між інтактною і дослідною групами
	Інтактна (контроль)	Дослідна	
	мг/кг		%
Кора головного мозку	4,11±0,33	1,75±0,13***	↓57,4
Гіпокамп	11,85±1,03	12,23±0,84	↑3,2
Мозочок	8,40±0,77	3,23±0,34***	↓61,5

З отриманих даних видно, що карбофуран впливав на концентрацію більшості досліджуваних елементів (крім Кобальту) у різних відділах головного мозку тварин.

**3.7.3. Дослідження впливу хронічної інтоксикації КФ у дозах 0,1 мг/кг і 0,2 мг/кг на функціонування нервової системи у щурів.** У тесті «Відкрите поле» (табл. 3.105) було виявлено ряд статистично вірогідних відмінностей між поведінковими параметрами дослідних груп щурів, що зазнали впливу пестициду КФ, та інтактних тварин контрольної групи. Так, периферична горизонтальна активність у дослідних групах була значно нижчою за контрольні значення, причому ця різниця була статистично вірогідною в усіх тестуваннях. Максимально відрізнявся від контролю ( $p < 0,001$ ) цей показник у перший день у другій дослідній групі: у ній тварини в середньому перетинали 22 квадрати у пристінковій частині арени, у той час як щурі контрольної групи – 51 квадрат.



Таблиця 3.105

Параметри поведінки щурів інтоксикованих КФ у дозах 0,1 мг/кг і 0,2 мг/кг у тесті “Відкрите поле” (n=5-10).

Досліджуваний параметр		Група тварин	Період досліджень, доба після введення			
			1	7	14	30
Горизонтальна рухова активність (ГРА)	ГРА периферична	К	51,2±4,91	46,8±7,79	44,6±4,82	40,4±3,20
		Д1	38,8±6,05**	32,6±6,26***	37±9,61*	28,8±7,85**
		Д2	22±5,61***	22,4±5,17***	28,6±2,79***	24,2±3,83***
	ГРА центральна	К	7,4±2,07	8±2,34	9,8±3,03	7±1,58
		Д1	4,6±1,51**	3,8±1,30***	4,2±2,77***	5,4±0,89
		Д2	4,2±1,78**	3,4±1,67***	3±1,22***	3,2±3,11**
	ГРА загальна	К	58,2±5,06	54,8±8,40	54,4±4,03	47,4±3,36
		Д	43,4±4,66***	36,4±5,02***	40±9,05***	34,2±8,34***
		Д2	26,2±4,49***	25,8±6,37***	31,6±1,67***	27,4±3,64***
Вертикальна рухова активність (ВРА)	ВРА з опиранням на стінку	К	15,2±3,70	16,6±2,40	17,4±2,60	19,4±1,67
		Д1	10,6±2,88**	11,8±3,11***	8,4±2,30***	6,6±2,07***
		Д2	7,2±2,48***	4,2±1,92***	4,6±1,81***	3,8±2,48***
	ВРА без опирання на стінку	К	8,2±1,78	7,4±2,07	9,8±1,48	15,4±1,94
		Д1	4,4±1,14**	4±2,91**	4,4±1,81***	10,75±3,3***
		Д2	3,2±1,48***	2,2±0,83***	4,6±1,81***	7,4±1,67***
	ВРА загальна	К	23,4±3,64	24±3,16	27,2±3,56	34,8±2,58
		Д1	15±3,39***	15,8±5,58***	12,8±2,68***	15,2±7,15***
		Д2	10,4±2,30***	6,4±1,34***	10,4±2,07***	11,2±3,76***
Кількість завмирань	К	1,4±1,14	1,2±0,44	1,2±0,83	1±0,70	
	Д1	2±1	2,4±1,81*	2±1	3±0,70**	
	Д2	2,4±1,14*	3,2±1,30**	3±0,70**	1,8±0,83	

Дослідження отворів		К	0,8±0,83	0,6±0,54	1,2±0,83	1,4±0,89
		Д1	1±1,22	0,8±0,83	1,2±1,09	0,8±0,83
		Д2	2,2±1,92*	0,8±0,83	0,6±0,54	0,2±0,44
Грумінг	Короткий (1-2 рухи)	К	0,8±0,83	1±0,70	1,6±0,89	1,8±0,83
		Д1	1±0,70	2,8±1,48**	2,4±0,54	3±1,58**
		Д2	1,6±0,89	1,6±0,89	1,6±0,89	3,6±1,14**
	Довгий (більше)	К	1,2±1,30	1,6±0,89	3±0,70	2,4±1,14
		Д1	1,4±0,89	2,4±1,51	1,6±0,89	3,6±1,14
		Д2	1,6±1,14	2,4±1,14	2±0,70	4,8±0,83
Кількість дефекацій		К	1,6±1,14	1,6±0,54	1,2±0,83	1,8±0,44
		Д1	2,2±1,30	1±0,70	1,8±0,83	1,6±0,89
		Д2	1,6±1,14	1,6±1,51	1±0,70	1,5±1,29
Кількість уринацій		К	1±0,70	1±0,70	0,6±0,89	0,6±0,54
		Д1	1,2±0,83	1±0,70	1±0,70	0,8±0,83
		Д2	0,8±0,83	1,2±0,83	0,4±0,54	0

У першій дослідній групі показники були дещо вищі за другу – в середньому 39 перетнутих квадратів, що, однак, залишається статистично вірогідно ( $p < 0,01$ ) нижчим за контроль. У подальших тестуваннях у контрольній та дослідних групах спостерігалися протилежні тенденції: якщо активність інтактних тварин поступово знижувалася з кожним тестуванням (до, в середньому, 40 перетнутих периферичних квадратів в останній, четвертій серії тестів), то у другій дослідній групі даний показник зростав до 3 тестування включно, а в останній серії – дещо знизився, однак, залишаючись дещо вищим за дані першого дня (24 квадрати). Дані обох дослідних груп протягом усіх тестувань залишалися нижчими за аналогічні показники у контролі, хоча рівень вірогідності цієї різниці змінювався (табл. 3.105).

Аналогічна ситуація спостерігалася з центральною горизонтальною активністю: в обох дослідних групах вона була статистично вірогідно

нижчою за контрольні значення, до того ж у дослідній групі 2 активність була нижчою, ніж у групі 1. Найбільша різниця ( $p < 0.001$ ) між дослідними та контрольною групами була виявлена у третьому тестуванні: якщо інтактні щурі перетнули в середньому 10 квадратів у центральній частині арени, то тварини першої та другої дослідних груп – відповідно 4 та 3 квадрати. В інших тестуваннях тенденція була аналогічною.

Показник загальної горизонтальної активності, яка є арифметичною сумою периферичної та центральної і являє собою загальну кількість квадратів арени, перетнутих твариною за час тестування, відповідно, також був нижчим в обох дослідних групах. При цьому відмінності обох дослідних груп від контролю в усіх тестуваннях були вірогідними ( $p < 0.001$ ).

Пристінкова вертикальна активність, тобто кількість стійок з опорою на стінку арени, у дослідних групах також була значно нижчою за контрольні показники, причому у дослідній групі 2 – нижчою, ніж у першій. Найбільша різниця ( $p < 0,001$ ) між контрольними та дослідними показниками спостерігалася на четвертий день тестування: в середньому 7 стійок у дослідній групі 1 та 4 – у групі 2, при 19 стійках у контролі. При цьому, в той час як в інтактних тварин пристінкова вертикальна активність дещо зростала у кожному наступному тестуванні, в інтоксикованих щурів вона знижувалася і була найнижчою в останній, четвертій серії тестів.

Інший параметр вертикальної активності – вільна, тобто кількість стійок на задніх лапах без опори на стінку, у дослідних групах також була вірогідно нижчою за контрольні значення. На відміну від пристінкової, вільна вертикальна активність у всіх групах зростала з кожним наступним тестуванням, однак у дослідних групах вона постійно залишалася статистично вірогідно нижчою за контроль, причому у другій дослідній групі – нижчою, ніж у першій.

Загальна вертикальна активність (загальна кількість стійок на задніх лапах, з опорою на стінку чи без неї), що являє собою арифметичну суму двох описаних вище показників вертикальної активності, відповідно, також

була статистично вірогідно ( $p < 0,001$ ) найнижчою у другій дослідній групі, і в обох інтоксикованих групах – нижчою, ніж в інтактних тварин.

Кількість завмирань в обох дослідних групах була, навпаки, вірогідно вищою за аналогічний показник контролю. При цьому у перших трьох тестуваннях зберігалася дозозалежна тенденція – у другій дослідній групі тварини завмирили частіше, ніж у першій, однак у четвертій серії тестів кількість завмирань різко зросла у першій дослідній групі і знизилася у другій.

За кількістю обнюхувань ніркоподібних отворів, тобто так званим «нірковим рефлексом», статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ) відмінності було виявлено лише в другій дослідній групі у першому тестуванні: у тварин цієї групи значення даного показника становили в середньому 2, в той час як у двох інших групах – близько 1. В інших тестуваннях вірогідних відмінностей за нірковим рефлексом виявлено не було.

Показники короткого грумінгу (1-2 вмивальні рухи) дослідних груп відрізнялися ( $p < 0,01$ ) від контролю у другому та четвертому тестуваннях. Так, у другому тестуванні цей показник був вірогідно вищим за контрольні значення у першій дослідній групі, а в четвертому тестуванні – в обох групах. За довгим грумінгом (5-10 вмивальних рухів), а також за кількістю актів дефекації та уринації статистично вірогідних відмінностей між дослідними та контрольною групами виявлено не було.

Тест «Темно-світла камера» використовувався для виявлення змін рівнів тривожності та дослідницької активності гризунів, що зазнали токсичного впливу КФ. За результатами тесту (табл. 3.106) було виявлено ряд істотних відмінностей поведінкових параметрів інтоксикованих тварин від показників інтактною контрольною групою. Так, кількість виглядувань з нірки у першому тестуванні в обох дослідних групах була нижчою ( $p < 0,05$ ), ніж у контролі. Ця різниця зберігалася і в другій серії тестів: якщо контрольні тварини виглядували з нірки в середньому 5-6 разів, то щурі дослідної групи 1 – 4 рази ( $p < 0,05$ ), а дослідної групи 2 – 3 рази ( $p < 0,01$ ). У третьому та четвертому тестуваннях статистично вірогідної різниці між контрольною та дослідними групами не

спостерігали, а в дослідній групі 2 у третьому тестуванні кількість виглядувань навіть дещо перевищила контрольні значення.

Таблиця 3.106

Параметри поведінки щурів інтоксикованих КФ у дозах 0,1 мг/кг і 0,2 мг/кг у тесті “Темно-світла камера ” (n=5-10).

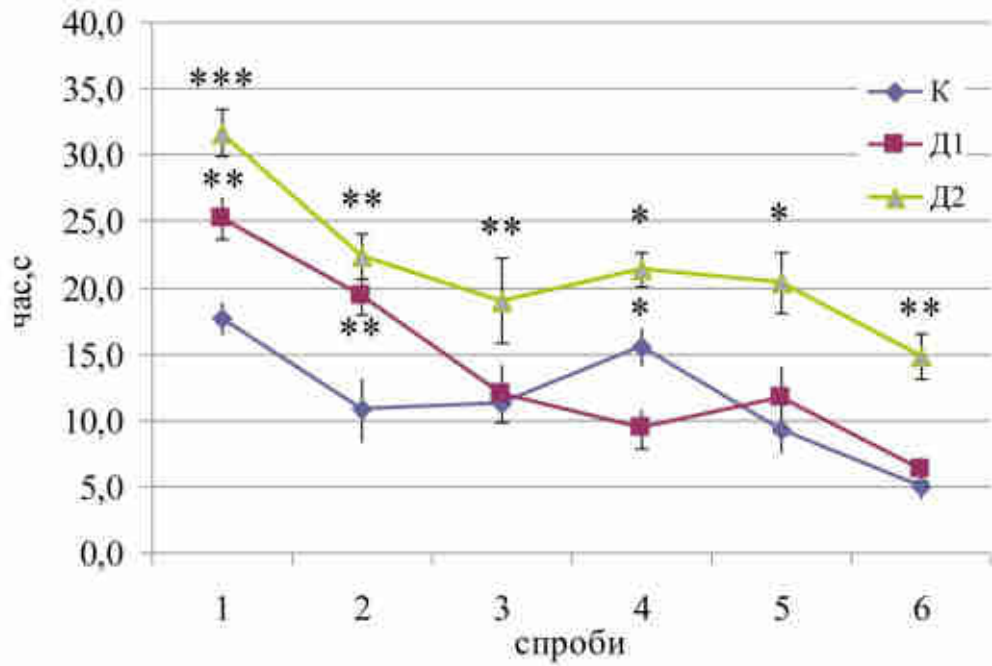
Тестування	Група	Виглядувань	Переходів	Час у світлій камері, с
1	К	6.0±0.45	2.4±0.24	33.8±2.31
	Д1	4.8±0.58*	1.6±0.24*	25.0±1.84***
	Д2	4.2±0.37*	1.6±0.40*	21.4±1.81***
7	К	5.6±0.51	1.6±0.24	30.4±1.44
	Д1	4.0±0.32*	1.2±0.2	23.0±1.92***
	Д2	2.8±0.37**	1.0±0*	17.8±1.01***
14	К	3.2±0.58	2.2±0.37	26.6±1.89
	Д1	2.2±0.37	1.4±0.24*	11.2±1.07***
	Д2	3.8±0.73	1.2±0.20**	15.8±1.69***
30	К	3.6±0.68	1.8±0.37	29.9±1.69
	Д1	3.2±0.37	1.4±0.24	14.2±1.69***
	Д2	3.0±0.71	1.0±0*	7.6±1.03***

Кількість переходів у світлу частину камери, після заходу в темну в інтоксикованих тварин також була нижчою, ніж у інтактних. У дослідній групі 2 ця різниця була статистично вірогідною у всіх серіях тестів, а в групі 1 – лише у першій та третій, однак загальна тенденція до зниження даного показника зберігалася. Найістотніші відмінності спостерігали за сумарним часом, проведеним у світлій частині камери: в обох дослідних груп у всіх тестуваннях він був вірогідно ( $p < 0.001$ ) меншим, ніж у контролі. Так, у першій серії тестів контрольні щури провели в освітленому відділі в середньому 33,8 с, тварини дослідної групи 1 – 25 с, групи 2 –

21,4 с. У четвертому тестуванні різниця була ще значнішою: відповідно, 29,9; 14,2 та 7,6 с.

Метод, запропонований шотландським вченим Р. Моррісом, став класичним у дослідженні впливу певних чинників на функціонування ЦНС тварин. За допомогою тесту Морріса можна оцінити динаміку формування твариною просторового навику та стратегію поведінки тварини в ході досліду, встановити відмінності у поведінці тварин [405]. Даний тест дуже широко застосовується у нейротоксикологічних дослідженнях і був обраний нами для встановлення впливу КФ на функціональний стан ЦНС тварин (рис.3.16 – 3.19).

У перший день введення препарату (рис. 3.16) за результатами проходження тесту інтактних та інтоксикованих КФ щурів спостерігали істотні відмінності. Найяскравіше вони проявлялися у дослідній групі 2, тварини якої у всіх спробах затрачали на пошук платформи значно більше часу, ніж контрольні. У дослідній групі 1 також спостерігали аналогічні зміги, однак вони були менш істотними. Так, якщо у першій спробі контрольним щурам на проходження тесту знадобилося в середньому 18 с, то тваринам з дослідних груп 1 та 2 – відповідно 25 та 31 с. У кожній подальшій спробі час на пошук платформи зменшувався у всіх групах, що свідчить про процес навчання; однак, в останній, шостій спробі щурі дослідної групи 2 затратили в середньому 15 секунд, у той час як контрольні – лише 5. Тварини, що одержували 0,1 мг/кг КФ (дослідна група 1), справлялися з тестом дещо успішніше, і, починаючи з третьої спроби, їхні результати наблизилися до контрольних значень, а в 4 спробі вони затратили на пошук платформи навіть менше часу, ніж контрольні тварини (в середньому 9 секунд проти 15 у контролі).



Група тварин	Час (с), затрачений твариною на виконання тесту		
	<i>1-а спроба</i>	<i>2-а спроба</i>	<i>3-я спроба</i>
<b>К</b>	17,7 ± 2,45	10,8 ± 1,549	11,2 ± 1,492
<b>Д1</b>	25,3 ± 1,623**	19,4 ± 1,381**	12,0 ± 2,185
<b>Д2</b>	31,7 ± 1,75***	22,4 ± 1,749**	19,0 ± 3,183**
	<i>4-а спроба</i>	<i>5-а спроба</i>	<i>6-а спроба</i>
<b>К</b>	15,5 ± 1,695	9,2 ± 0,82	5,0 ± 0,429
<b>Д1</b>	9,3 ± 1,490*	11,7 ± 2,471	6,3 ± 0,954
<b>Д2</b>	21,3 ± 1,262*	20,3 ± 2,268**	14,8 ± 1,710**

Рис. 3.16 – Результати тесту піддослідних тварин під дією 0,1 та 0,2 мг/кг КФ у водному лабіринті Морріса (перший день введення препарату) (n=5)

Примітка, у цьому та інших рисунках:

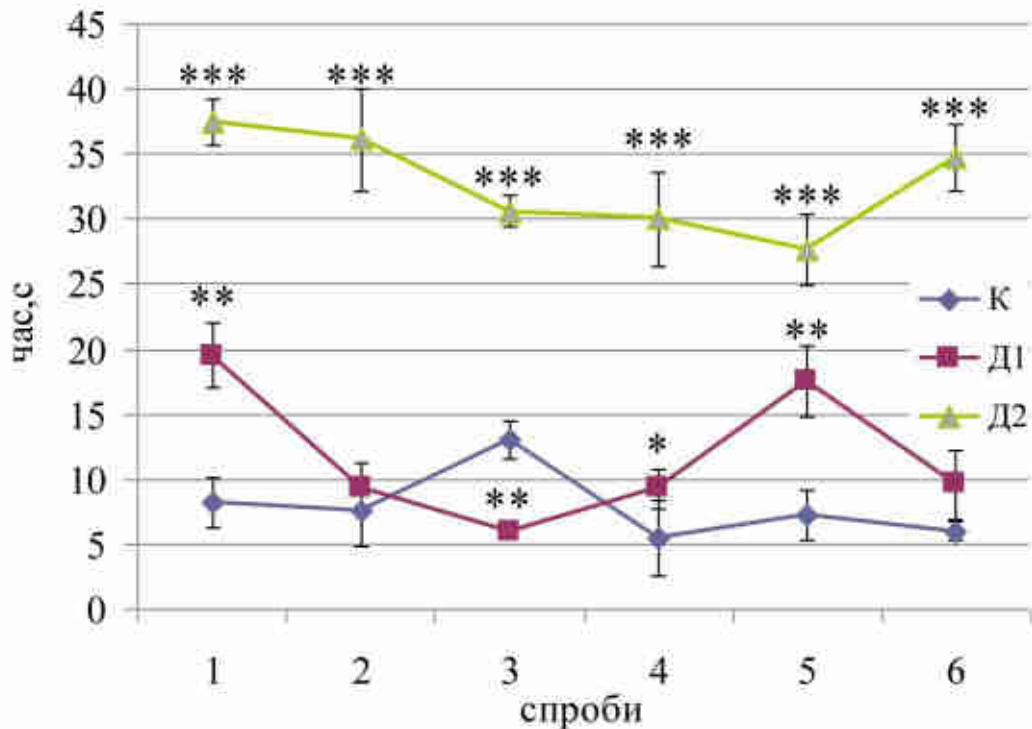
К — контроль

Д 1 — 0,1 мг/кг КФ

Д 2 — 0,2 мг/кг КФ;

\* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.001$ , всі відмінності у порівнянні з контролем.

У другій серії тестів, яка була проведена на сьомий день після початку введення препарату (рис. 3.17), відмінності другої дослідної групи від контролю були істотнішими.



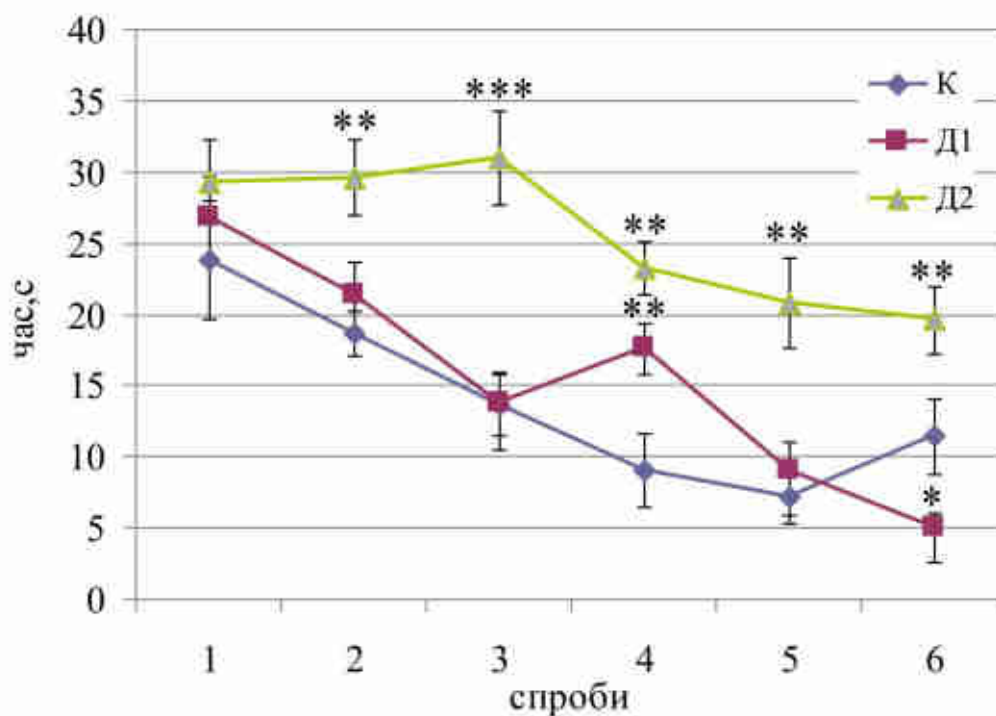
Група тварин	Час (с), затрачений твариною на виконання тесту		
	1-а спроба	2-а спроба	3-я спроба
К	8,26 ± 1,931	7,5 ± 2,677	13 ± 1,472
Д1	19,5 ± 2,535**	9,26 ± 1,936	6 ± 0,936**
Д2	37,41 ± 1,750***	36,1 ± 3,969***	30,56 ± 1,190***
	4-а спроба	5-а спроба	6-а спроба
К	5,5 ± 2,869	7,25 ± 1,931	6 ± 0,707
Д1	9,25 ± 1,555*	17,52 ± 2,667**	9,57 ± 2,677
Д2	30 ± 3,564***	27,63 ± 2,677***	34,65 ± 2,583***

Рис. 3.17. – Результати тесту піддослідних тварин під дією 0,1 та 0,2 мг/кг КФ у водному лабіринті Морріса (7 день введення препарату) (n=5)



Інтоксиковані КФ у дозі 0,2 мг/кг тварини затрачали значно більше часу на пошук платформи в усіх спробах: 30-40с проти 5-15 с у тварин контролю. При цьому час контрольної групи відповідав значенням останніх спроб попереднього тесту, що свідчить про успішне функціонування механізмів довготривалої пам'яті: тварини запам'ятали розташування платформи ще з попереднього тесту, проведеного в перший день введення препарату. У другій дослідній групі, навпаки, затрачений час був навіть більшим, ніж у попередній серії тестів. Щодо дослідної групи 2, то за її результатами також були встановлені деякі відмінності від контролю, однак вони спостерігалися не в усіх спробах. Так, у першій спробі тварини дослідної групи 2 відшукали платформу в середньому за 37 с, групи 1 – 20 с, а контрольні – за 8 с. Однак вже у третій спробі результат дослідної групи 1 був навіть кращим за контрольний: 6 та 13 с, відповідно. У п'ятій спробі дослідна група 1 знов затратила більше часу (17 с проти 7 у контролі), а в останній, шостій, їхні показники знов наблизилися. Отже, у цій серії тестів можна говорити про статистично вірогідні ( $p < 0,001$ ) відмінності у всіх спробах лише у дослідній групі 2.

На 14-й день введення КФ (рис. 3.18) спостерігали аналогічну поведінку тварин. Щурі дослідної групи 2 у всіх спробах затрачали на пошук платформи значно більше часу, ніж контрольні, а процес навчання у них відбувався менш ефективно. Що ж до дослідної групи 1, то у ній також спостерігали відмінності від контролю (у 4 спробі ці тварини затратили вірогідно ( $p < 0,01$ ) більше часу, ніж контрольні, а в 6 спробі – навпаки, дещо менше), однак у загальному щурі, інтоксиковані дозою 0,1 мг/кг КФ, не виявляли настільки істотних відмінностей від контролю, як тварини дослідної групи 2; процес навчання, виражений у зниженні затраченого часу від першої до шостої спроби, у них також проходив аналогічно до контрольних значень.

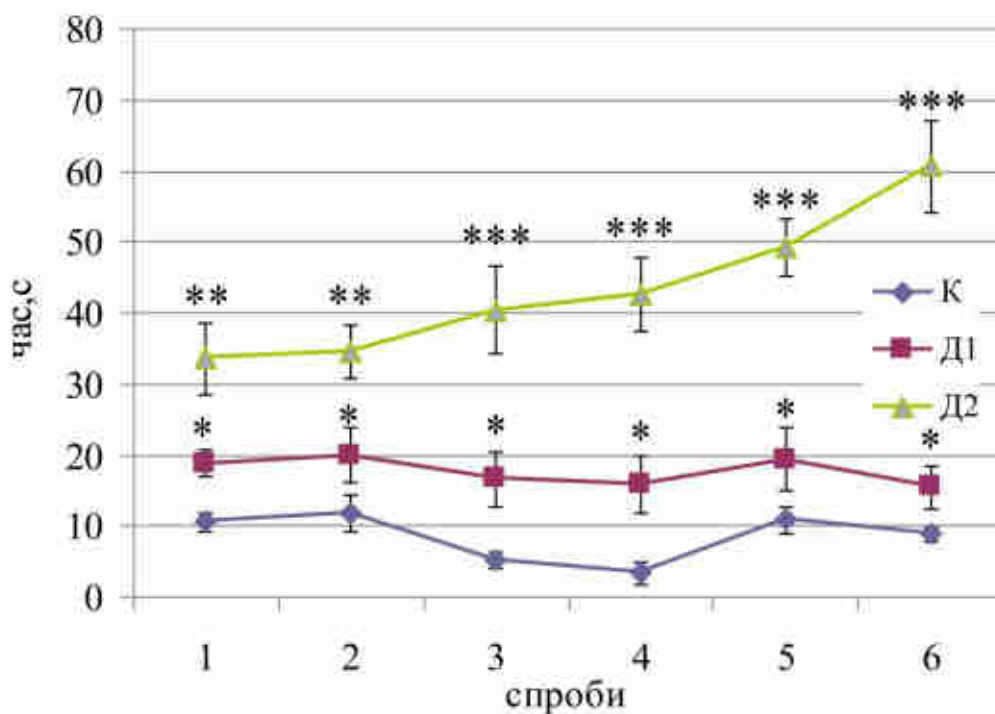


Група тварин	Час (с), затрачений твариною на виконання тесту		
	1-а спроба	2-а спроба	3-я спроба
К	23,8 ± 4,094	18,6 ± 1,581	13,6 ± 2,182
Д1	26,8 ± 2,905	21,3 ± 2,289	13,8 ± 2,154
Д2	29,3 ± 2,933	29,6 ± 2,600**	31 ± 3,317***
	4-а спроба	5-а спроба	6-а спроба
К	9 ± 2,550	23,8 ± 4,094	18,6 ± 1,581
Д1	17,6 ± 1,703**	26,8 ± 2,905	21,3 ± 2,289*
Д2	23,2 ± 1,860**	29,3 ± 2,933**	29,6 ± 2,600**

Рис. 3.18 – Результати тесту підослідних тварин під дією 0,1 та 0,2 мг/кг КФ у водному лабіринті Морріса (14 день введення препарату). (n=5).

В останній серії тестів, що була проведена на 30-й день після початку введення препарату (рис. 3.19), статистично вірогідні відмінності від

контролю спостерігали в обох дослідних групах; однак, як і в попередніх тестуваннях, вони були значно істотнішими у групі 2.



Група тварин	Час (с), затрачений твариною на виконання тесту		
	1-а спроба	2-а спроба	3-я спроба
К	10,6 ± 1,327	11,8 ± 2,538	5,2 ± 1,174
Д1	18,8 ± 1,899*	20 ± 3,950*	16,6 ± 3,975*
Д2	33,6 ± 5,040**	34,5 ± 3,683**	40,4 ± 6,181***
	4-а спроба	5-а спроба	6-а спроба
К	3,4 ± 1,600	10,8 ± 1,744	8,8 ± 1,020
Д1	15,8 ± 3,920*	19,4 ± 4,518*	15,4 ± 3,149*
Д2	42,6 ± 5,250***	49,2 ± 3,994***	60,6 ± 6,413***

Рис. 3.19. – Результати тесту піддослідних тварин під дією 0,1 та 0,2 мг/кг КФ у водному лабіринті Морріса (30 день введення препарату). (n=5)

Так, у той час як контрольним щурам на пошук платформи було потрібно в середньому 5-10 с, тварини дослідної групи 1 затрачали на це 15-20 с ( $p < 0,05$ ), а групи 2 – 35-60 с ( $p < 0,001$ ). При цьому значення останніх у кожній наступній спробі не знижувалися, а, навпаки, зростали; однак, причиною цього може слугувати як порушення пам'яті інтоксикованих тварин, так і їхня загальна втома та погіршення функціонального стану організму, викликане впливом токсиканта.

### Висновки

1. За хронічного впливу карбофурану у дозах 0,1 мг/кг і 0,2 мг/кг змінювалися показники АОС у всіх досліджуваних відділах головного мозку щурів, зокрема КФ викликав статистично достовірне зниження вмісту ГВ у тварин дослідної групи у тканинах гіпокампу та мозочку, відповідно на 38,9% ( $P < 0,01$ ) та 18,75% ( $P < 0,01$ ) порівняно до контролю.

2. Активність глутатіонтрансферази була вірогідно вищою у тканинах півкуль головного мозку та мозочку. відповідно у 2,24 ( $P < 0,001$ ) та 2,05 рази ( $P < 0,01$ ) порівняно до тварин контрольної групи.

3. З отриманих даних видно, що карбофуран впливав на концентрацію більшості досліджуваних елементів (крім Кобальту) у різних відділах головного мозку тварин. Одержані дані переважно підтверджують дослідження інших вітчизняних і закордонних авторів з даного питання.

4. У результаті аналізу отриманих даних було встановлено, що карбофуран погіршував ефективність виконання піддослідними тваринами тесту Морріса від 10-15% у 30-ти добовому експерименті до 80-100% у 180-добовому експерименті, що свідчить про нейротоксичну небезпеку препарату.

Результати даного підрозділу опубліковані у роботах [148, 149, 154, 158, 162, 172].

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналізуючи результати дослідження впливу гострої інтоксикації щурів ХПФ, яку викликали шляхом одноразового введення даної сполуки у дозі 30 мг/кг і досліджень комплексу їх біохімічних показників на 1, 3, 6, і 10 доби експерименту, варто відзначити наступне.

Оскільки загальноприйнятим індикаторним показником ступеня інтоксикації ФОС і, зокрема ХПФ, є ензиматична активність ХЕ [33, 70, 78, 133, 181, 184, 253, 280, 738 ], було проведено визначення активності цього ензиму у сироватці крові інтоксикованих щурів на кожному з етапів експерименту. Одержані результати вказують на те, що гостра інтоксикація щурів ХПФ у дозі 30 мг/кг впродовж наступних 10 діб після введення токсину в організм спричиняє зниження у їх крові активності БХЕ, що підтверджує наявність отруєння антихолінергетичної природи. Оскільки кров є ключовою гомеостатичною системою, то за умов інтоксикації вона зазнає впливів разом з іншими тканинами, а гематологічні параметри є важливим інтегральним показником фізіологічного і клінічного стану організму і їх дослідження є надзвичайно важливим для розуміння механізмів виникнення і розвитку патологічних порушень клітинного і тканинного рівнів [182, 183, 240, 318, 608, 756].

АлАт та АсАт є основними ензимами, які беруть участь в протеїновому обміні. Поряд із цим, вони також вважаються важливою ланкою між вуглеводневими та протеїновими обмінними процесами. Дані ензими володіють вибірковою тканинною спеціалізацією, тому аналіз крові на АлАт свідчить про стан печінки, аналіз крові на АсАт – показник стану серцевого м'яза – міокарда. Загибель і руйнування клітин в цих органах, супроводжується виходом ензимів у кров. Крім того, оскільки АлАт дислокується переважно у клітинній цитоплазмі, її зміни відображають

певною мірою стан плазматичних мембран. АсАт, у свою чергу, розміщена як у цитоплазмі, так і у мітохондріях, таким чином цей ензим може характеризувати і стан останніх. Відомо, що вміст АлАт і АсАт у сироватці крові перебуває на відносно низькому рівні, але при підвищенні проникності мембран, або їхньому пошкодженні відбувається збільшення виходу цих ензимів із цитозолу і, таким чином їхній вміст може відображати ступінь пошкоджуючої дії токсичних чинників, зокрема ХПФ.

Враховуючи виключну роль АлАт і АсАт в обміні основних метаболітів клітини, активність цих ензимів використовують в якості біохімічного індикатора фізіологічного статусу і стресового стану, що викликаний інтоксикацією. Підвищений рівень активності АлАт та АсАт у сироватці крові тварин дослідної групи протягом всього періоду досліджень може вказувати на наявність катаболічних процесів в організмі інтоксикованих тварин. При цьому підвищений рівень АсАТ при стресі вважається ознакою стимуляції мітохондрій та маркером активності циклу трикарбонових кислот. Підвищення активності АлАТ можна пояснити інтенсифікацією глюконеогенезу за рахунок утворення глюкозо-аланінового шунту. Підвищення активності амінотрансфераз в крові можна пояснити їх вивільненням з ушкоджених тканин, що спостерігається при токсичних станах організму. Очевидно, токсичні ефекти ХПФ могли призводити до таких пошкоджень. Зниження коефіцієнту де Рітца на 10 добу після застосування ХПФ може вказувати на деструктивні зміни у печінці тварин дослідної групи порівняно до контролю [321, 322, 526, 626, 658].

Лужна фосфатаза (ЛФ) – ензим, який здійснює дефосфорилування багатьох типів молекул, зокрема, протеїнів, нуклеотидів, алкалоїдів та ін. Цей ензим присутній практично у всіх тканинах організму людини. Основним місцем його знаходження в клітинах є клітинна мембрана. Збільшення рівня ЛФ може бути фізіологічним, або пов'язаним із захворюваннями певних органів [469]. Як відомо, у кровоносному руслі цей ензим не працює. Як показали результати наших досліджень активність ЛФ вірогідно зростала на

1-шу добу після введення ХПФ. Активність цього ензиму може зростати при гострих отруєннях. Зростання його рівня в крові можна пояснити руйнуванням клітин різних тканин, тоді їх вміст потрапляє у кров. У нормі частина клітин оновлюється, тому в крові виявляється певна кількість ЛФ. Якщо гине багато клітин, рівень цього ензиму може значно підвищуватися. Вже на 6-ту та 10-ту доби цей показник вірогідно знижувався. Одночасне підвищення активностей ЛФ, АлАт та АсАт у крові може свідчити про деструктивні зміни у печінці [526].

Щоб перевірити гіпотезу про важливу роль у біохімічному механізмі токсичної дії досліджуваного ксенобіотика явища оксидативного стресу, значну частину роботи було присвячено вивченню ключових параметрів про-і антиоксидантних процесів у крові та інших тканинах інтоксикованих щурів. Зокрема, проведені нами дослідження дозволили прослідкувати основну динаміку змін показників глутатіонової ланки антиоксидантної системи у крові щурів через 1, 3, 6 та 10 діб після введення дослідним тваринам ХПФ.

Поступове падіння вмісту ГВ в еритроцитах крові на 1-шу ( $P < 0,001$ ) та 3-тю ( $P < 0,05$ ) доби після дії ХПФ свідчить, очевидно, про його інтенсивне споживання у реакціях детоксикації. Варто зазначити, що ГВ – основний антиоксидант еритроцитів, що відіграє роль коензиму при відновленні метгемоглобіну у функціонально активний гемоглобін [526]. Крім того, за його участю здійснюється детоксикація цілої низки токсичних сполук, ксенобіотиків, а також  $H_2O_2$  і гідропероксидів ліпідів, які утворюються у реакціях взаємодії активних форм Оксигену з ненасиченими жирними кислотами мембрани еритроцитів. Таким чином, ГВ відіграє важливу роль у збереженні функціональних характеристик мембран еритроцитів.

Як показали результати досліджень тканин мозку на 1-шу добу після введення ХПФ вміст ГВ був вірогідно вищим у тварин дослідної групи ( $P < 0,001$ ) порівняно до контрольної групи. Водночас, однією з причин зниження вмісту ГВ у гемолізатах еритроцитів та у тканинах мозку на 6-ту добу, у тканинах печінки на 1-шу, 3-тю та 6-ту доби, у тканинах селезінки на

1-шу та 3-тю доби тварин дослідної групи може бути дестабілізаційний вплив досліджуваного нами токсиканту на ензими, які беруть участь у підтриманні його фізіологічного рівня. Таке припущення підтвердилося нашими результатами, які також показали, що активність ГР в еритроцитах вірогідно знижувалась на 1-шу добу після застосування досліджуваного токсиканта майже у 2,5 раза ( $P < 0,001$ ), а також на 3-тю та 10-ту доби після введення ХПФ відповідно на 31% ( $P < 0,01$ ) та 33% ( $P < 0,01$ ) порівняно до тварин контрольної групи. Вірогідне зниження активності ГР на всіх етапах досліджень спостерігали і у тканинах печінки, причому воно було особливо суттєвим на 1-шу добу – більше ніж у 3 рази, на 3-тю добу – майже вдвічі та на 6-ту добу – майже у 2,5 рази. Однією з причин зниження глутатіонредуктазної активності за дії ХПФ може бути зменшення вмісту NADH та NADPH, оскільки ГР є ензимом залежним від NADPH, активність якого пригнічується у разі накопичення окисленої форми нуклеотиду (NADP). NADPH +  $H^+$  утворюється у гексозомонофосфатному шунті (пентозному циклі) і надає  $H^+$  для регенерації ГВ із GSSG за допомогою ГР. Нормальне функціонування у клітині NADPH-залежної ГР є дуже важливим для запобігання окисного ушкодження мітохондрій, які неспроможні синтезувати ГВ *de novo* і тому залежать від інтенсивності відновлення глутатіонредуктазою окисненого глутатіону та його надходження з цитозолу через зовнішню мітохондріальну мембрану. У тканинах мозку тварин дослідної групи активність ГР знижувалась більше ніж у 2 рази на 10-ту добу експерименту. У тканинах селезінки активність досліджуваного ензиму знижувалась лише на 1-шу добу після застосування токсиканту. Зниження активності може бути зумовлене як дією АФО, так і частковим виснаженням реакцій пентозофосфатного шляху утилізації глюкози в еритроцитах, зокрема зниженням інтенсивності глюкозо-6-фосфатдегідрогеназної реакції.

Поступове зниження активності ГПО в еритроцитах крові тварин дослідної групи у період з 1-ї до 3 доби зумовлене вичерпанням доступного пулу ГВ та накопиченням продуктів ліпопероксидації. Таке припущення



підтверджується даними, згідно з якими активність ГР є зниженою на 1-шу та 3-тю доби після дії ХПФ. Починаючи з 6-ї доби активність ГПО у тварин дослідної групи почала зростати і на 10-ту добу різниці між контролем і дослідом практично не було. У мозку та печінці щурів ми спостерігали дещо відмінну картину – на 1-шу добу активність ГПО вірогідно зростала на 41% та 19% порівняно до контролю, а вже на 3-тю добу експерименту активність цього ензиму почала знижуватися і була відповідно на 27% та 34% нижчою порівняно з тваринами, які не отримували ХПФ. У тканинах селезінки активність ГПО вірогідно знижувалась на 1-шу, 3-тю та 6-ту доби експерименту – відповідно на 92, 83 та 40 %. Це узгоджується з думкою про те, що тривала активація ГПО можлива лише за умови підтримання достатньо високого рівня внутрішньоклітинного ГВ.

Що стосується глутатіон-S-трансферази (ГТ), слід відзначити, що це ензим, який каталізує реакцію кон'югації глутатіону із цілою низкою ксенобіотиків та токсинів, зокрема багатьох пестицидів [332, 337, 353, 411, 511, 621, 725]. На початкових етапах дослідного періоду спостерігалось достовірне зростання активності ГТ, а саме: на 1-шу добу – на 20 %, на 3-тю добу – на 28 % порівняно до гемолізатів еритроцитів інтактних тварин. На 6-ту добу у тварин дослідної групи, навпаки, відмітили вірогідне зниження активності ГТ – на 53%. Припускаємо, що таку зміну можна пояснити збільшенням токсичного навантаження на організм, при якому індукується цитохром P450 і ГТ [425, 433, 510, 250, 718]. Це, в свою чергу, супроводжується зниженням рівня у клітинах вмісту ГВ, який інтенсивно використовується в якості агента кон'югації. Активність ГТ мозку протягом всього періоду досліджень була вірогідно вищою у тварин дослідної групи, зокрема, на 1-шу добу – більше ніж у 3,5 рази, на 3-тю добу – на 86%, у 2 рази на 6-ту добу після введення тваринам ХПФ. Трохи відрізнялися зміни активності ГТ у тканинах печінки. Після вірогідного зростання цього показника на 1-шу та 3-тю доби застосування ХПФ більше ніж у 2 рази, спостерігали вірогідне зниження активності ГТ майже у 2,5 рази та на 33,4%

відповідно на 6-ту та 10-ту доби порівняно з контрольною групою тварин. Внаслідок зниження активності ГТ у тканинах може зростати кількість токсичних ліпопероксидних та фенольних сполук, які за нормальних умов інактивуються цим ензимом і у формі нетоксичних кон'югатів з глутатіоном виводяться з організму з сечею [448, 673].

Встановлено, що за дії ХПФ також вірогідно зростав вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові тварин дослідної групи на 1-шу, 3-тю, 6-ту та 10-ту доби після застосування цього ксенобіотика. У крові щурів ми спостерігали також вірогідне зростання вмісту ГПЛ на 1-шу та 3-тю доби після введення ХПФ порівняно до тварин контрольної групи. Це може свідчити про дефіцит ресурсів АОС внаслідок їх виснаження у перші доби після інтоксикації організму ХПФ.

Таким чином, були отримані дані з динаміки змін основних параметрів глутатіонової системи в крові та інших тканинах протягом перших десяти діб постінтоксикаційного періоду щурів отруєних хлорпірифосом.

Підсумовуючи результати цього етапу роботи, які описані вище можна констатувати, що введення дослідним тваринам ХПФ призводило до активації процесів перекисного окислення ліпідів, що виражалось, зокрема, у зростанні вмісту ТБК-активних продуктів та ГПЛ у плазмі крові дослідних тварин. Одночасно мало місце зниження активності СОД у гемолізатах еритроцитів крові тварин дослідної групи протягом всього періоду досліджень.

Вираженість вказаних процесів є найбільшою в період з 3-ої до 6-ої доби експерименту, що свідчить про дефіцит ресурсів АОС внаслідок їх виснаження у перші доби після інтоксикації організму хлорпірифосом.

Гостре отруєння ФОС з різними механізмами токсичної дії викликають суттєві зміни стану системи глутатіону в тканинах отруєних тварин. Їх направленість, вираженість і тривалість визначається величиною введеної дози токсиканта, його розподілом в організмі та накопиченням у тканинах, тканинними особливостями обміну глутатіону.

Виникає резонне запитання за результатами етапу роботи, який стосувався дослідження впливу одноразової інтоксикації інтоксикації ХПФ у дозах 15 і 30 мг/кг на стан показників АОС у окремих відділах головному мозку та вміст металів у тканинах різних органів щурів. Зокрема, як поясненити зміни антиоксидантних показників у різних відділах головного мозку тварин під впливом ХПФ. Цілком очевидною є залежність від частини мозку. В корі і гіпокампі більшість нейронів є збуджувальними (excitatory), і вивільнюють глутамат нейротрансмітер. Інгібуючі нейрони в цих структурах складають від 10 до 20%. У мозочку більшість нейронів є інгібувальними [232, 497].

Причин може бути ціла низка, зокрема тут можуть бути задіяні дуже багато біохімічних процесів, включаючи внутрішньоклітинні сигнальні явища, вплив на компоненти мітохондріального транспортного ланцюга, протеїни, ліпіди, ДНК, РНК. Всі ці та інші варіанти потребують значно глибших досліджень. В останні роки іде, зокрема, перегляд мітохондріальної теорії Д. Хармана про вільнорадикальний вплив на процеси організму. Згідно цієї теорії, утворення ендогенних вільних радикалів, як продуктів мітохондріального метаболізму призводить до прогресуючих пошкоджень у клітинах різних системи і органів, які в результаті переростають у патології, в тому числі нейродегенеративні. Завдяки своїй високій метаболічній активності і водночас зниженій потужності клітинної регенерації порівняно з іншими органами, мозок є особливо чутливим до пошкоджуючої дії АФО. Під час різних нейродегенеративних захворювань (етіологію останніх пов'язують все частіше з впливом ФОС, у тім числі і ХПФ) встановлюють різні рівні пошкоджень викликаних АФО у різних відділах головного мозку, які зазнають селективної нейродегенерації. Для прикладу, маркери ліпідної пероксидації, включаючи малоновий диальдегід були виявлені у корі великих півкуль і гіпокампі людей з хворобою Альцгеймера, у чорній субстанції хворих на Паркінсонізм і у спинномозковій рідині пацієнтів, які страдали на АЛС [222]. Тим не менше, аргумент про зростання оксидативного стресу все

ж не доводить, що саме він спричиняє нейродегенеративні процеси, які мають місце при згаданих захворюваннях. У клітини розвинулися кілька захисних і відновлювальних механізмів від шкідливих впливів оксидативного стресу, який, як показано, може викликатися і дією хлорпірифосу. Серед цих механізмів важливим є в тому числі дослідження ензиматичного антиоксидантного захисту.

Відомо, що між мікро- макроелементами у живому організмі існують як синергічні, так і антагоністичні взаємодії, які поряд з їх координаційними зв'язками з органічною матрицею (протеїни, ензими, гормони, вітаміни) значною мірою визначають механізми і закономірності фізіолого-біохімічних процесів організму [223, 233, 261, 306, 320, 414, 420, 438, 490, 547-549, 574, 623, 634, 660, 668, 691, 708, 744, 751, 765, 769]. Відповідно, дисбаланс у мікроелементному гомеостазі з одного боку може призводити до різноманітних порушень метаболізму на молекулярному, клітинному, органному рівнях, а з другого боку – може про такі порушення сигналізувати. Особливо важливою є роль макро- і мікроелементів у функціонуванні нервової системи. Вони беруть участь у формуванні каталітичних центрів і стабілізації регуляторних центрів більш ніж 1000 різних ензимів нервової тканини, що забезпечує підтримку різноманітних енергетичних і пластичних процесів [42, 120, 138].

У результаті проведених досліджень встановлено, що інтоксикація щурів ХПФ впливає на вміст мікроелементів у тканинах різних органів, в тому числі і мозку щурів. Інтоксикація щурів ХПФ призводила до вірогідного зростання вмісту Мангану на 10-ту добу після застосування ХПФ порівняно до контролю. При дослідженні концентрації Цинку у мозку щурів на тлі одноразової інтоксикації їх ХПФ в дозі 30 мг/кг маси тіла встановлено вірогідне зростання вмісту Цинку на 10-ту добу експерименту. Вміст Феруму вірогідно зростав на 6-ту та 10-ту доби після введення ХПФ порівняно до щурів контрольної групи. Ці зміни є важливими для організму, оскільки ряд мікроелементів (Zn, Fe, Mn, Cu) беруть участь у процесах синтезу численних

нейромедіаторів, нейропептидів [1, 2, 218, 383, 700, 727]. Синтез всіх відомих на сьогодні нейропептидів йде за обов'язкової участі іонів Мангану [275, 744].

Згідно результатів досліджень інтоксикація ХПФ, у дозі 30 мг/кг маси тіла впливала на концентрацію Купруму у нирках щурів. Концентрація цього мікроелементу вірогідно знижувалась на 6-ту та 10-ту доби дії ХПФ. Крім потреб клітини, Купрум виступає посередником утворення вільних радикалів і прямого окиснення ліпідів, протеїнів і ДНК. Таким чином, баланс між внутрішньоклітинним і позаклітинним вмістом Купруму підтримується за допомогою систем клітинного транспорту, які регулюють його поглинання та вивільнення. Баланс між корисною дією Cu і токсичністю досягається як на клітинному рівні, так і на рівнях тканин та органів [727].

Вміст Мангану, вірогідно зростав у нирках щурів на всіх етапах досліджень. Інтоксикація ХПФ у дозі 30 мг/кг маси тіла впливала також на концентрацію Феруму (на 3-тю, 6-ту та 10-ту доби), Магнію та Нікелю (всі етапи досліджень) у тканинах нирок порівняно до контрольної групи тварин. У тканинах печінки спостерігали також зміни вмісту мікроелементів. Оскільки Купрум є невід'ємною частиною багатьох протеїнів, необхідних для функціонування нервової системи, інтенсивно вивчається роль Купруму в оксидативному стресі, що має місце при нейродегенеративних захворюваннях. Вміст Купруму у тканинах печінки вірогідно знижувався на 6-ту та 10-ту доби. Також спостерігали вірогідне зростання концентрації Мангану (6-та та 10-та доби), Феруму (10-та доба), та Нікелю (1-ша, 6-та та 10-та доби) у печінці тварин дослідної групи щурів. Виявлено значне зниження вмісту Мангану у тканинах міокарду (всі етапи досліджень), вмісту Цинку (1-, 3-, 6- доби експерименту) порівняно до тварин контрольної групи.

За результатами дослідження хронічного впливу ХПФ у дозі 15 мг/кг на показники АОС у різних відділах головного мозку щурів та вміст деяких металів у тканинах різних органів щурів можна зробити наступні узагальнення. За впливу ХПФ на показники АОС досліджуваних ділянок головного мозку їх можна розташувати у такому вигляді в порядку спадання

чутливості: гіпокамп, мозочок і кора великих півкуль. У півкулях головного мозку дослідної групи спостерігали достовірне зниження активності СОД ( $p < 0,05$ ) порівняно до контролю. Схожі зміни спостерігали у мозочку де зниження ензиматичної активності СОД було найсуттєвішим і складало 185,7 % ( $p < 0,05$ ) відносно контролю. Зниження активності СОД у гіпокампі становило 134,1 % ( $p < 0,01$ ) відносно контрольних значень. Спостерігали зниження активності ГПО у півкулях головного мозку, мозочку, гіпокампі ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем. Вміст ТБК-активних продуктів зростав у півкулях ( $p < 0,05$ ), мозочку ( $p < 0,05$ ) та гіпокампі ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольними показниками.

Одержані нами результати підтверджують інші дослідження про індукування ХПФ оксидативного стресу [262, 279, 290, 346, 389, 462, 613, 637, 644, 646, 650, 656]. Зважаючи на те, що вільні радикали можуть викликати порушення функціонування тканин ЦНС через різні механізми, зокрема ексайтотоксичність, метаболічну дисфункцію і зміну внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію, що оксидативний стрес може бути одним із факторів, що призводять до ряду нейродегенеративних розладів, включаючи аміотропний латеральний склероз і хворобу Паркінсона, що є дані саме про ключову роль хронічного оксидативного стресу у виникненні аміотропного латерального склерозу, так як ця хвороба безпосередньо пов'язана з функціонуванням ензиму СОД, можна впевнено стверджувати про необхідність глибших досліджень впливу ХПФ на антиоксидантний статус організму.

Цікавими і важливими є також результати дослідження хронічного дермального впливу ХПФ на біохімічні та нейрофізіологічні показники щурів. Серед різних способів проникнення токсичних речовин, зокрема ХПФ в організм, очевидно, одним з найменш вивчених є їх проникнення через шкіру. На нашу думку інтерес до вивчення дермального шляху проникнення досліджуваного токсиканту підсилюється тим фактом, що фосфорорганічні сполуки добре розчинні у жирах і ліпоїдах і тому добре проникають крізь

шкірні покриви. Відомо, що таке проникнення речовин цієї групи візуальних ознак на шкірі не залишає, оскільки подразнення дермальних покривів не спричиняються [468, 544]. Це цілком підтверджено нашим дослідженням стосовно ХПФ – жодних видимих ознак впливу щоденних аплікацій цього препарату протягом місяця на шкіру хвоста щурів не спостерігалось.

Дослідження глутатіонової системи за токсичної дії ХПФ є актуальним не лише в контексті функціонування загальної АОС організму, а обумовлене також тим, що вона бере безпосередню участь у багатьох біохімічних механізмах детоксикації ліпофільних і гідрофільних ксенобіотиків. Участь глутатіону і зв'язаних з ним систем у процесах біотрансформації та детоксикації ксенобіотиків визначає великою мірою стійкість організму до їх токсичної дії. У зв'язку з цим, метою частини роботи було дослідити стан окремих параметрів глутатіонової системи (вміст відновленого глутатіону (ГВ), активність глутатіонпероксидази (ГПО), глутатіонредуктази (ГР), а також вміст продуктів ПОЛ (ТБК-активних продуктів і гідропероксидів ліпідів) у гомогенатах тканин різних органів щурів за умов їх токсичного ураження, викликаного ХПФ.

ГПО каталізує відновлення  $H_2O_2$ , або органічних гідропероксидів за допомогою глутатіону і внаслідок цього захищає клітини та організм у цілому від негативної дії АФО [528, 621, 725]. У наших експериментах отруєння щурів ХПФ викликало зниження активності даного ензиму у тварин першої та другої дослідних груп, відповідно у тканинах нирок – на 26,1% та 41%, печінки – на 23,4% та 52,6% у порівнянні до щурів контрольної групи. Активність ГПО була нижчою у тканинах легень тварин першої дослідної порівняно до контролю. Очевидно, зниження активності ГПО може бути пов'язане з порушенням синтезу цього ензиму внаслідок дії хлорпірифосу. Проте, водночас, у тканинах серця тварин другої дослідної групи мало місце незначне зростання активності ГПО порівняно до контролю. У свою чергу, у тканинах селезінки та мозку всіх груп статистично вірогідних змін активності ГПО не спостерігалось. Треба мати

на увазі, що динаміка багатьох патологічних процесів в організмі значною мірою залежить від активності ГПО. Її суттєве зниження у печінці, наприклад, може свідчити про порушення захисту її клітин від ксенобіотиків, зокрема ХПФ. Аналогічно це стосується і нирок.

У тканинах селезінки, серця і мозку ГР- активність тварин обох дослідних груп практично не відрізняється від контролю. Тенденцію до незначного зниження ГР- активності можна спостерігати у тканинах легень обох дослідних груп відносно контролю, але ці зміни не були статистично вірогідними.

Зниження активності таких ензимів, як ГПО і ГР, свідчать про наявність дисбалансу в проантиоксидантній системі мітохондрій тварин, які зазнавали отруєння ХПФ у різних дозах [325, 503, 728, 733]. Що стосується вмісту відновленого глутатіону, то він був вірогідно нижчим лише у тканинах печінки тварин першої та другої дослідних груп відносно контрольної групи тварин.

У активностях ГПО спостерігаються органно-тканинні відмінності. Найвища вона у печінці, наднирниках, кришталику, еритроцитах, підшлунковій залозі і нирках. Такі органи, як серце, легені, селезінка і мозок, характеризуються середнім рівнем активності ГПО. Низька активність спостерігається у сім'яниках, спермі, шлунково-кишковому тракті, острівцях підшлункової залози, м'язах, сполучній тканині [19, 72, 84, 89, 337, 353, 425, 621, 628, 725]. Інгібіторами ГПО виступають  $O_2^{\bullet-}$ , йод- і хлорацетати, пропіленімін, у деяких випадках ціаніди, полівалентні аніони (фосфати, сульфати, малеати), іони  $Ag^+$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  і  $Ca^{2+}$ , меркаптокарбонові кислоти, третинні меркаптани (меркаптосукцинат та ін.), аурумтіоглюкоза і хлорнітробензол. Відмічено зв'язок активності ГПО в крові і плазмі з гематокритом і вмістом гемоглобіну [АО94].

Слід зазначити, що ГВ захищає внутрішньоклітинні альбуміни від ендогенних активних форм Оксигену (АФО), крім того, він підсилює інактивацію гідроперикисів та інших токсичних продуктів окиснення [19].



Враховуючи безпосередню участь глутатіону у багатьох процесах життєдіяльності клітини, в тому числі таких, як диференціація, проліферація та апоптоз, порушення його гомеостазу може свідчити, зокрема, про розвиток ряду патологічних явищ [6]. Глутатіон, з одного боку – самостійно, а з другого – опосередковано – в ролі субстрату ГВ-залежних ензимів (глутатіонтрансферази, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази) модулює клітинну відповідь на дію АФО, займаючи таким чином центральне місце у функціонуванні глутатіонової ланки АОС [6].

Важливо зазначити, що ТБК-активні продукти є одним з основних індикаторів інтенсивності протікання процесів ПОЛ, які відомі, як одні із універсальних механізмів пошкодження клітин на рівні біологічних мембран. Зокрема, порушення цілісності клітинних мембран призводить до активації фосфоліпаз і оксигеназ, які стимулюють утворення вільних радикалів, провокуючи порушення у системі ПОЛ та впливають на характер перебігу мембрано-деструктивних процесів у клітинах [23]. Гідропероксиди ліпідів – первинні продукти ПОЛ є нестійкі і швидко руйнуються з утворенням альдегідів (МДА), спиртів, кетонів і епоксидів – вторинних продуктів ПОЛ. Аналізуючи отримані нами дані видно, що вміст ТБК-активних продуктів був вірогідно вищим у тканинах нирок, серця та мозку тварин другої дослідної групи порівняно з контролем.

Що стосується результатів дослідження хронічного дермального впливу ХПФ на поведінку щурів, а також інших поведінкових експериментів, то варто відзначити наступне. Дослідження поведінки тварин під впливом тих чи інших токсичних факторів є надзвичайно важливим, адже певні її зміни можуть бути ранньою ознакою того, що організм зазнав шкідливої дії окремого токсину або їх суміші [40, 85, 213, 259, 323, 401, 424, 534, 740, 741].

Поведінкові тести використовуються при дослідженні впливу на фізіологію тварин різноманітних факторів (стресогенних чинників зовнішнього середовища, біологічно активних і токсичних речовин та ін.), моделюванні на лабораторних тваринах порушень ЦНС,

нейродегенеративних захворювань та інших патологічних станів, що впливають на поведінкові реакції тваринного організму. За допомогою грамотного підбору поведінкових тест-методик можна дослідити такі параметри, як стресостійкість, стійкість до фізичних навантажень, емоційний стан тварини, швидкість та адекватність реакції на зовнішні чинники, координація моторики та ін. [534, 557, 558, 627, 629]. Одним з параметрів, які найчастіше досліджують за допомогою поведінкових тестів, є пам'ять (зокрема, просторова). Для тварин, як і для людини пам'ять є надзвичайно важливою в процесі навчання, засвоєння необхідних навичок та щоденної життєдіяльності. Зрозуміло, що дослідження пам'яті, де як модельні організми використовують тварин, є дуже важливими і для розуміння цих процесів у людей, адже основні фізіологічні механізми функціонування ЦНС є спільними для людини і тварин, зокрема ссавців.

У ході досліджень було встановлено, що хронічна дермальна інтоксикація щурів ХПФ протягом одного місяця спричиняла зростання рівня тривожності у тварин дослідних груп (порівняно з контролем) одразу після початку введення ХПФ. Зникнення істотних відмінностей між групами у подальших тестуваннях свідчить про адаптаційні процеси, якими організм гризунів відповідає на введення токсиканта. Вочевидь, захисні та адаптаційні механізми починають діяти з деякою затримкою, тому нейротоксична дія, що проявилася зростанням симптомів тривожності у першому тестуванні, з часом нівелювалася, внаслідок чого нормалізувалася й поведінка піддослідних тварин.

Стосовно дослідження впливу одноразової інтоксикації ХПФ у дозі 50 мг/кг на біохімічні показники крові та тканин різних органів щурів через 15, 30, 45 і 60 хв. після введення препарату то треба відзначити, що у всіх препаратах крові дослідних груп зафіксоване вірогідне зниження активності ХЕ порівняно з контрольними групами інтактних тварин через 15, 30, 45 і 60 хвилин після введення ксенобіотика. Отже, протягом перших 45 хвилин після отруєння мало місце різке, зниження холінергічної активності, яке мало практично лінійний характер. Проте вже через годину після початку

експерименту активність досліджуваного ензиму вийшла із своїх мінімальних значень, які ми спостерігали на 45 хв, і зросла майже до рівня групи дослідженої на 15 хв. Тим не менше, навіть при такому зростанні у порівнянні з групами, дослідженими через 30 і 45 хв., активність ХЕ через 60 хв. все ж залишалася більше ніж вдвічі нижчою, порівняно з групою інтактних тварин. Такі зміни активності ХЕ свідчать про гостре отруєння дослідних щурів ХПФ і наростаючу динаміку його розвитку до 45 хв після введення токсиканта в організм. Наслідком інгібування сироваткової бутирилхолінестерази є підвищення у кровоносному руслі рівня ацетилхоліну, дія якого на ендотелій спряжена із стимуляцією М-рецепторів, мобілізацією внутрішньоклітинного кальцію, генерацією окису Нітрогену. Таким чином, відбувається пошкодження ендотелію і порушення мікроциркуляції. У свою чергу, функціональні зміни на рівні мікроциркуляційного русла можуть розглядатися як суттєві фактори в етіології наслідків інтоксикації ФОС. У гостро інтоксикованого організму різко знижується кров'яний тиск, з'являються судороги, що в кінцевому результаті призводить до виникнення гіпоксії. Такі явища не можуть не вплинути на ключові параметри крові. Наслідком інгібування сироваткової БХЕ є підвищення у кровоносному руслі рівня ацетилхоліну, дія якого на ендотелій спряжена із стимуляцією М-рецепторів, мобілізацією внутрішньоклітинного кальцію, генерацією окису Нітрогену. Таким чином, відбувається пошкодження ендотелію і порушення мікроциркуляції. У свою чергу, функціональні зміни на рівні мікроциркуляційного русла можуть розглядатися як суттєві фактори в етіології наслідків інтоксикації ФОС.

Лужну фосфатазу відносять до ензимів, дія котрих спрямована на деструкцію фосфорорганічних нейротоксинів. Лужна фосфатаза є неспецифічною фосфоноестеразою, що каталізує гідроліз ефірів фосфорної кислоти і приводить до утворення неорганічного фосфату або переносу фосфатної групи на спирт. Цей ензим взаємодіє з фосфомоноєфіром, утворюючи ензим-субстратний комплекс. Ми спостерігали зростання цього

ензиму на 15-ту, 30-ту та 45-ту хвилини після застосування ХПФ. Це зростання характерне для дії токсичних речовин, зокрема пестицидів. Підвищення рівня лужної фосфатази майже завжди означає втягнення в патологічний процес печінки, жовчевивідних шляхів.

Зниження вмісту ГВ у тканинах печінки на 15-ту та 30-ту хвилини після введення ХПФ свідчить, очевидно, про його інтенсивне споживання у реакціях детоксикації. Зниження вмісту ГВ, встановлене у ході наших досліджень можна пояснити його кон'югацією з продуктами метаболізму хлорпірифосу, а також використанням у процесах біохімічних перетворень активних форм Оксигену (АФО), які, як свідчать дані наукової літератури, індукуються за умов токсичної дії ХПФ на біологічні системи. ГВ може або сам по собі служити пасткою для супероксида і гідроксил-радикалу, або функціонувати в якості субстрата-донора для ензимів, що забезпечують детоксикацію АФО. Вміст ГВ вірогідно знижувався на 15-ту, 30-ту та 60-ту хвилини після використання токсиканта. Зниження вмісту відновленого глутатіону у тканинах тварин дослідної групи може впливати на дестабілізацію ензимів, які беруть участь у підтриманні його фізіологічного рівня.

ГПО є основним шляхом утворення окисненого глутатіону, який є регулятором ряду ензимів [79]. Глутатіоновий метаболізм є одним з найбільш важливих антиоксидантних захисних механізмів [25, 34, 36]. Ключову роль в каталітичній активності ГПО відіграє селеноцистеїн. За умов фізіологічних концентрацій гідропероксидів і відновленого глутатіону в клітинах ГПО перебуває, головним чином, у відновленій формі. ГПО відновлює  $H_2O_2$  і майже всі органічні перекиси. За результатами наших досліджень активність ГПО у тканинах печінки вірогідно зростала на 15-ту, 30-ту та 45-ту хвилини. Через 15 хвилин активність ГПО зростала найсуттєвіше, порівняно з іншими періодами досліджень. Причому активність ГР та ГТ вірогідно знижувалась лише на 15-ту хвилину після дії ХПФ порівняно до контрольної групи тварин. Активність ГПО у тканинах нирок вірогідно зростала на 15-ту, 30-ту та 45-ту хвилини, причому ці різниці

між контрольною та дослідною групами були суттєвими. Активність ГР також зазнавала подібних змін у тканинах нирок, де вірогідно зростала у всі періоди досліджень порівняно до щурів контрольної групи. Виявлене за введення ХПФ підвищення активності ГР можна розглядати як компенсаторні зміни, спрямовані на відновлення функціонування антиоксидантної системи глутатіону в клітинах. Слід відзначити вірогідне зниження ГПО у тканинах легень на 15-ту та 45-ту хвилини відповідно на 30,2% та 156% порівняно до контролю.

Важливим є наявність у мозку глутатіонтрансферази – ензиму, який належить до мікосомального комплексу P450, і відіграє важливу роль як в детоксикаційних процесах, так і в забезпеченні нормального функціонування нервової системи. При аналізі активності ГТ у різних відділах мозку можна відмітити зростання цього показника через 15 хвилин у тканинах мозочку, півкуль головного мозку та гіпокампу, через 30 хвилин у півкулях та гіпокампі. Та суттєве зниження цього ензиму через 60 хвилин у гіпокампі тварин дослідної групи. Слід відмітити вірогідне зниження активності ГР у півкулях головного мозку, мозочку та гіпокампі через 60 хвилин. Оскільки ГР є ензимом залежним від NADPH, активність якого може пригнічуватись у разі накопичення окисленої форми нуклеотиду (NADP). Нормальне функціонування у клітині NADPH-залежної ГР є дуже важливим для запобігання окисного ушкодження мітохондрій, які неспроможні синтезувати ГВ *de novo* і тому залежать від інтенсивності відновлення глутатіонредуктазою окисненого глутатіону та його надходження з цитозоллю через зовнішню мітохондріальну мембрану. Слід відзначити вірогідне зростання активності ГР через 15 та 30 хвилин після введення ХПФ.

Одночасно зі змінами активності ГР та ГТ у різних відділах мозку відмічено зростання активності ГПО у мозочку через 15, 30, 45 та 60 хвилин та у гіпокампі через 15 та 45 хвилин. Ймовірно, таким чином організм протидіє оксидативному стресу, який виникає у тканинах організму одразу

після інтоксикації ХПФ і є найінтенсивнішим протягом перших хвилин після отруєння.

СОД здійснює реакцію дисмутації супероксидних аніон-радикалів і перетворює їх на молекули пероксиду водню, які є менш реакційноздатними. Раніше вважали, що СОД є виключно внутрішньоклітинним ензимом [234, 263, 289, 313, 364, 374, 396, 463, 470, 570, 615, 636, 637, 744], але було виявлено цей ензим також в у позаклітинному просторі, зокрема плазмі крові. Позаклітинні форми СОД синтезується в клітинах і секретується в позаклітинний матрикс і також містять мідь і цинк у своїй структурі. Слід відзначити вірогідне зниження цього показника на 45-ту ( $P < 0,001$ ) та 60-ту ( $P < 0,05$ ) хвилини експерименту.

Ми отримали неоднозначні дані стосовно активностей КАТ і СОД у різних органах щурів впродовж першої години гострої інтоксикації ФОС. У більшості випадків смало місце зниження СОД активності, каталазна активність у ряді випадків вірогідно не змінювалась. Проте, наприклад у тканинах нирки активність СОД була вірогідно вищою у всі періоди досліджень, порівняно до контролю. В свою чергу у тканинах селезінки активність СОД вірогідно знижувалась 30-ту, 45-ту та 60-ту хвилину порівняно до тварин контрольної групи. Це свідчить про розбалансованість АОС у різних системах організму, особливо у перші хвилини після початку токсичної дії в організмі ХПФ, який провокує виникнення оксидативного стресу. З одного боку, за умов оксидативного стресу відбувається мобілізація антиоксидантної системи, зокрема, часто підвищується активність СОД в крові, печінці, нирках, мозку, тощо. У наших дослідах активність СОД вірогідно зростала у тканинах нирок через 15, 30, 45 та 60 хвилин, у тканинах міокарду через 15 хвилин, у тканинах легень через 15 та 30 хвилин дії ХПФ. Проте, за умов тривалого стресу через певний період може відбуватися протилежне явище – зниження активності СОД. Це ми спостерігали, зокрема у тканинах півкуль головного мозку через 15, 30 та 60 хвилин після дії токсиканту та у тканинах гіпокампу через 15 хвилин.

Активність СОД знижувалась при отруєнні ХПФ через 45 хвилин у тканинах мозочку порівняно до контролю.

Ефективний захист ензимів від шкідливої дії активних форм Оксигену можливий тільки при їхній синергічній дії в комплексі, якого вони не можуть утворити в біологічних рідинах. Тому в умовах оксидативного стресу активність КАТ, як й інших ензимів антиоксидантного захисту, часто знижується [122, 183, 335, 495, 517]. У півкулях головного мозку активність КАТ вірогідно знижувалась через 15 та 60 хвилин, у тканинах мозочку через 15, 30 та 45 хвилин.

Послаблення антиоксидантного захисту призводить до неконтрольованого посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів. За результатами наших досліджень вміст ТБК-активних продуктів та ГПЛ через 15 хвилин після застосування ХПФ вірогідно зростали відповідно на 34,9% та 96,3% порівняно з тваринами контрольної групи, що не отримувала ХПФ. На 45-ту хвилину після використання ХПФ вони знову вірогідно зростали відповідно на 53,8% ( $P < 0,001$ ) та 81,4% ( $P < 0,001$ ) порівняно до тварин контрольної групи. У тканинах нирок вміст ТБК-активних продуктів та ГПЛ вірогідно зростав через 15 хвилин після дії токсиканту, у тканинах міокарду вміст ТБК-активних продуктів вірогідно зростав через 15 та 45 хвилин дії ХПФ. Продукти пероксидного окиснення є токсичними для клітини, призводять до порушення функцій мембран та метаболізму в цілому. Як видно з результатів наших досліджень, вміст гідропероксидів ліпідів та ТБК-активних продуктів у тканинах півкуль головного мозку через 45 хвилин після введення ХПФ у дослідній групі тварин зростав вміст гідропероксидів ліпідів ( $P < 0,05$ ) порівняно до контролю. А на 60-ту хвилину спостерігали вірогідне зростання ГПЛ на та ТБК-активних продуктів на у тварин дослідної групи стосовно контролю. Вміст ТБК-активних продуктів у мозочку був вірогідно вищим на 15 хвилину після введення ХПФ ( $P < 0,01$ ) у 3 рази порівняно з тваринами контрольної групи. А вміст ГПЛ вірогідно підвищувався на 15-ту ( $P < 0,001$ ) та 30-ту ( $P < 0,001$ ) хвилини після

застосування хлорпірифосу у 3 та 2 рази відповідно. Вміст ТБК-активних продуктів та ГПЛ у тканинах гіпокампу вірогідно зростав через 30, 45 та 60 хвилин порівняно з тваринами, які не отримували ХПФ.

ХПФ, введений тваринам у дозі 50 мг/кг призводив до активації процесів перекисного окислення, що виражалось, зокрема, у зростанні вмісту ТБК-активних продуктів та ГПЛ у різних органах дослідних тварин.

Стосовно вмісту досліджуваних металів у різних органах щурів у цьому експерименті також встановлені доволі різнонапрямлені результати. Так, ХПФ у тканинах нирки викликав вірогідне збільшення концентрації таких елементів як Цинк (на 34,8 %) та Магній (на 33,5 %). Що стосується Кобальту і Феруму то було відмічено вірогідне зниження концентрації цих елементів, у дослідній групі тварин відповідно на 59,3 та 73,6 %. Одним із органів де концентруються мінеральні речовини утворюючи депо є печінка. Концентрація Кобальту, Купруму та Нікелю у тканинах печінки вірогідно знижувалась після дії ХПФ. У печінці Купрум може накопичуватися в гепатоцитах (переважно зв'язаним з металотіонеїном), секретується в плазму або виводиться з жовчю. У міокарді спостерігали вірогідне зростання вмісту Мангану та Магнію у тварин дослідної групи порівняно з щурами контрольної групи. Вміст досліджуваних мінеральних елементів у мозку дослідних тварин то з отриманих результатів видно, що вірогідно зростала концентрація Цинку та Мангану відповідно на 38,43 % та 35,48 %. Найсутєвіші зміни спостерігали у м'язовій тканині дослідної групи щурів. Концентрація Феруму вірогідно зростала у 2,76 рази, Купруму у 1,50 рази. А концентрація Мангану, Цинку Магнію, Кобальту вірогідно знижувалась відповідно у 2,18, 3,26, 1,59 та 0,28 рази порівняно з тваринами контрольної групи. Зниження Цинку може бути пов'язане з вищими за нормальні рівнями окисного пошкодження тканин, в тому числі посилення окиснення ліпідів, протеїнів і ДНК. Цинк також може діяти у мозку як антиоксидант.

Ферум, Купрум, Нікель та деякі інші метали здатні утворювати реакційноздатні радикали, внаслідок чого виникає пошкодження ДНК,



перекисне окислення ліпідів, виснаження білкових сульфгідрилів та інші порушення. До реактивних радикалів належить широкий спектр радикальних форм Оксигену, вуглецю, сірки, що походять від супероксидного радикалу, перекису водню та ліпідних пероксидів, а також хелати амінокислот, пептиди і протеїни в комплексі з токсичними металами. Токсичні ефекти металів включають гепатотоксичність, нейротоксичність і нефротоксичність. Деякі важливі перехідні метали, такі як Цинк, Ферум, Купрум, Кобальт і Манган, беруть участь у контролі багатьох метаболічних і сигнальних шляхів. Проте, різноманіття окисно-відновних властивостей дозволяє їм уникати контрольних механізмів, таких як гомеостаз, транспорт, компартименталізація і прив'язка до визначених тканин і клітинних складових. Порушення цих механізмів може призвести до зв'язування металів з іншими сайтами їх протеїнів, ніж у нормі, або до видалення інших металів в структурі зв'язування [39, 108, 177, 234, 261, 270, 457, 523, 568, 642, 643, 663, 671, 672].

Загалом, підсумовуючи обговорені вище результати, можна стверджувати, що одним з визначальних біохімічних механізмів токсичності ХПФ є порушення в організмі про-/антиоксидантного гомеостазу, а не лише антихолінестеразної дії. Важливим у цьому аспекті також є питання біохімічних зв'язків між виникненням явища оксидативного стресу, системою антиоксидантного захисту, механізмами нейротоксичності і роллю окремих хімічних елементів, зокрема металів у цих процесах.

Виходячи із аналізу даних літератури, можна констатувати значну потребу у розширенні та поглибленні досліджень нейротоксичності ХПФ на клітинному рівні, в тому числі і за умов *in vitro*. Дослідження нейротоксичності ХПФ на клітинному рівні, зокрема з використанням культури нервових клітин дає змогу встановити глибинні механізми впливу зазначених сполук на функціональні порушення нервової системи [202, 265, 266, 298, 367, 380, 381, 394, 582, 684, 685]. У цьому напрямку відома низка робіт, проведених на астроцитах, олігодендроцитах, на нейронах кори головного мозку [282, 388, 389, 439, 541]. Оскільки гіпокампіальні клітини у

цьому плані практично не досліджені, це й визначило вибір наступного етапу нашої роботи.

Класичні методи світлової, електронної та інших видів мікроскопії дають можливість проводити дослідження зафіксованих, тобто неживих клітин. Технологічно і методично складнішими, але набагато інформативнішими є способи мікроскопування живих клітин, які вирощують в культурі. Це дозволяє спостерігати за окремими обраними нервовими клітинами в процесі їх росту і розвитку протягом тривалого періоду через певні часові проміжки. Візуалізація живих клітин передбачає на першому етапі введення у них молекулярно-генетичними методами певних флуоресцентних протеїнів, які відіграють роль хімічних барвників у звичайній світловій мікроскопії. У подальшому для мікроскопування експериментальних клітин мають бути створені такі умови, які з одного боку є оптимальними для їх успішного культивування, а з другого – дозволяють якісно проводити їх цитоморфологічні дослідження з мінімальним впливом на клітини. Важливими є цілий ряд чинників, зокрема склад культурального середовища, температурний режим, газовий склад інкубаційних камер, тверда основа на якій вирощуються клітини, способи введення в клітини флуоресцентних протеїнів, їх вибір, стерильні умови і т.д. Для досягнення успішного результату необхідно щоб у спеціальній CO<sub>2</sub>-камері флуоресцентного мікроскопа були створені аналогічні умови, які використовуються для культивування досліджуваних клітин [540, 662]. Тому метою цієї частини роботи було спочатку апробувати метод і підібрати оптимальні умови прижиттєвого мікроскопування первинної культури клітин гіпокампу для дослідження параметрів їх росту, розвитку і життєдіяльності при внесенні в інкубаційне середовище ХПФ, а згодом встановити наявність кількісних і якісних змін цих показників у залежності від дози досліджуваного токсиканту і тривалості його дії, з'ясувати, чи викликає хлорпірифос пошкодження клітин і їх загибель *in vitro*.

Ми вирішили застосувати GFP-флуоресценцію для прижиттєвого вивчення дії ХПФ на нейрони гіпокампу щурів в умовах культури клітин. Необхідно наголосити, що саме гіпокамп є дуже важливою, часто ключовою і надзвичайно чутливою структурою мозку при багатьох видах неврологічних уражень, наприклад, вона є основною зоною дегенерації нейронів при хворобі Альцгеймера. Перша частина цього етапу роботи була присвячена пошуку оптимальних методичних підходів для прижиттєвої візуалізації і дослідження гіпокампіальних нейронів щурів *in vitro* за впливу на них різних концентрацій ХПФ. Як джерело для первинної культури клітин використовували гіпокамп, який виділяли із головного мозку ембріонів щурів 18-добового віку. Більшість клітин ссавців за умов культури здатні рости тільки у вигляді моношару, прикріпленого до певного субстрату, у якості якого може бути використане модифіковане алюмоборсилікатне скло, полікарбонат, поліетилен, полівінілхлорид, тефлон, високоякісна нержавіюча сталь, титан та деякі інші матеріали. Як субстрати застосовували поверхню покривних скелець, покритих поліетиленіміном. Варто наголосити, що, культуру клітин готували, дотримуючись щільності 70000 клітин на см<sup>2</sup> поверхні субстрату. Більша густина клітин значно ускладнює, або повністю унеможливорює проведення їх кількісного і морфологічного аналізу.

За результатами виконаних нами досліджень було підібрано оптимальні параметри усього методологічного ланцюга способу прижиттєвого дослідження впливу ХПФ на ріст, розвиток і життєдіяльність нейронів гіпокампу в умовах *in vitro*: отримання від вагітних самок щурів ембріонів 18-добового віку → виділення головного мозку ембріонів → виділення з ембріонального мозку гіпокампу → отримання первинної культури гіпокампіальних нейронів → трансфекція (магнетофекція) культивованих *in vitro* нейронів зеленим флуоресцентним білком → дія на трансфеговані нейрони ХПФ у різних концентраціях → іміджинг (мікроскопійна прижиттєва візуалізація) досліджуваних клітин у віковій динаміці → аналіз виживання нейронів. Описаний вище алгоритм дозволяє з

високим рівнем інформативності та достовірності проводити дослідження токсичної дії ХПФ на нервові клітини в умовах *in vitro*.

Нові методи дослідження, що базуються на прижиттєвій візуалізації клітин різних типів, у тому числі нервових, дають змогу оцінити стан їх життєдіяльності за умов дії будь-яких негативних факторів. Для вивчення впливу ХПФ на нейрони гіпокампа *in vitro* ми використовували трансфекцію таких клітин люмінесцентним протеїном GFP. Це дозволило отримати нові дані про механізми токсичності ХПФ і загалом фосфорорганічних сполук щодо ЦНС ссавців. Незважаючи на високий інтерес до нейротоксичної дії ХПФ та доцільність вивчення відповідних ефектів *in vitro*, відомості про впливи цього токсиканту на нервові клітини саме гіпокампа поки що дуже обмежені. Як уже згадувалося вище, аналогічні дослідження проводилися на клітинах ряду інших структур ЦНС. Гіпокамп, як відомо, є дуже чутливим щодо багатьох видів неврологічних уражень; зокрема, він є основною мішенню при дегенерації нейронів у пацієнтів з хворобою Альцгеймера [667, 696].

Результати наших експериментів продемонстрували, що ХПФ викликає дозозалежну загибель нейронів гіпокампа *in vitro*. Беручи до уваги дані наших попередніх досліджень, а також результати робіт низки авторів, які вивчали токсичну дію ХПФ на інші клітини, цей результат є доволі передбачуваним. Підтвердження цього феномену на нервових клітинах іншого типу лише доповнює відому інформацію про токсичність ХПФ, але не наближає до розуміння механізмів зазначеного ефекту. Тому набагато цікавішими виглядають результати другої частини нашої роботи. Вони свідчать про те, що нейротоксичність ХПФ може значною мірою базуватися на оксидативному стресі, індукованому названою сполукою.

ХПФ, як і інші фосфорорганічні сполуки, інгібує холінеразні ензими, але це не є єдиним механізмом його нейротоксичності. Як було встановлено, ХПФ впливає на процеси синаптичної передачі, пошкоджує реплікацію в перебігу нейрогенезу, пригнічує ріст нейронів, перешкоджає

нормальному функціонуванню сигнальних каскадів і транскрипційних подій, що беруть участь у процесі клітинної диференціації нейронів, і (найголовніше) викликає оксидативний стрес. Таким чином, нейротоксичність ХПФ може бути частково опосередкована генерацією АФО та активних форм Нітрогену (АФН), і такі механізми дії даної сполуки є доволі важливими. У зв'язку з високою реакційною активністю АФО подібні форми Оксигену хімічно взаємодіють з низкою біологічних молекул, що призводить до істотних змін у функціонуванні клітини, а згодом можуть зумовити її загибель. Було неодноразово показано, що клітини мозку можуть бути істотно пошкоджені вільними радикалами; при цьому треба мати на увазі, що мозок характеризується надзвичайно високим споживанням кисню. Нейронні мембрани є багатими на поліненасичені жирні кислоти, які є значними потенційними мішенями перекисного окиснення ліпідів [15, 139, 140, 196]. Оксидативний стрес є одним із важливих молекулярних механізмів, що призводить до нейродегенерації гіпокампа. Даний механізм працює в поєднанні з іншими токсичними шляхами, які активуються нейрозапаленням, ексайтотоксичністю, внутрішньоклітинним надлишком кальцію та/або мітохондріальною дисфункцією; це певною мірою зумовлює вибірккову загибель нейронів згаданої структури.

Ми порівняли інтенсивність загибелі культивованих нейронів гіпокампа в інкубаційному середовищі за присутності тільки ХПФ, також за тих самих умов, але з додаванням ефективного антиоксидантного фактора, яким обрали тролокс. Це торгова назва французької компанії „Hoffman-La Roche's” для 6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбонової кислоти – водорозчинного аналога вітаміну Е. Цей антиоксидант, як і вітамін Е, широко використовується в складі біохімічних додатків для зниження впливу оксидативного стресу і порушень, котрі останній може викликати.

Тролокс проявляв значну нейропротекторну дію при всіх концентраціях ХПФ, які ми використовували, причому протягом усього періоду дослідження. Через 72 год експерименту з використанням усіх

концентрацій ХПФ (до 100 мкМ) в інкубаційному середовищі ми спостерігали статистично вірогідні відмінності між кількістю живих клітин у зразках, які інкубували з додаванням тролоксу і без нього. Найбільш істотний вплив тролоксу відмічався у випадках, коли в інкубаційне середовище ХПФ був внесений у високих дозах (20, 50 і 100 мкМ). У разі використання ХПФ у середовищі в концентраціях 50 і 100 мкМ вірогідні зміни в кількості живих клітин спостерігалися через 48 і 72 год дослідного періоду. При додаванні в тролоксвмісне інкубаційне середовище ХПФ у концентрації 100 мкМ кількість живих клітин була більшою на 46 (24 год), 75 (48 год) і 91.5 (72 год) % порівняно з числом живих клітин у середовищі без тролоксу в межах тих самих часових періодів. Загалом слід зазначити, що додавання до інкубаційного середовища 100 мМ тролоксу в усіх умовах експерименту забезпечувало виживання понад 60 % (від 62 до 87 % залежно від дози ХПФ) нейронів гіпокампа навіть через 72 год досліді. Цікаво, що ХПФ у дозі 20 мМ проявляв сильніший цитотоксичний ефект порівняно з усіма іншими. Це дозволяє говорити про відсутність прямо пропорційної залежності між концентрацією ХПФ в інкубаційному середовищі і рівнем загибелі клітин, що ним викликається. Зараз ми не готові дати вичерпного пояснення отриманих результатів, і це має стати завданням наступних досліджень у вказаному напрямку.

Отримані дані доводять, що ХПФ викликає дозозалежні ефекти токсичності, що призводять до посилення клітинної загибелі. У свою чергу тролокс проявляє нейропротекторну дію щодо нейронів, які інкубували в середовищі з додаванням ХПФ. Наші висновки вносять свою лепту в зростаюче число доказів того, що оксидативний стрес бере істотну участь у механізмах клітинної смерті нейронів ссавців.

Дослідженням карбофурану у роботі приділено менше уваги. Перш за все це пов'язано з тим, що в останні кілька років в Україні були введені значні обмеження у використанні цієї карбаматної сполуки. З іншого боку, у більшості його токсичних ефектів прослідковується аналогія до таких, які

викликаються хлорпірифосом. Основним біохімічним механізмом дії КФ також є антихолінергічний вплив, проте на відміну від ХПФ він є оборотним. Проведені нами дослідження КФ показали аналогічно до ХПФ його вплив на процеси ПОЛ та стан АОС у різних тканинах щурів. Зокрема виявлено, що за хронічного впливу КФ у дозах 0,1 мг/кг і 0,2 мг/кг змінювалися показники АОС у всіх досліджуваних відділах головного мозку щурів, зокрема у тканинах кори великих півкуль, гіпокампу та мозочку, порівняно до контролю. Це виражалось, зокрема у вірогідному зниженні вмісту глутатіону відновленого у тканинах гіпокампу та мозочка і зростанні активності глутатіонтрансферази у тканинах кори півкуль та мозочка.

Також було встановлено, що КФ впливав на концентрацію більшості досліджуваних елементів (крім Кобальту) у різних відділах головного мозку тварин. Одержані дані переважно підтверджують дослідження інших вітчизняних і закордонних авторів з даного питання.

Для визначення впливу КФ на функціональний стан нервової системи, інтоксикованих ним щурів було проведено серію досліджень за допомогою різних методів поведінкового тестування. Підсумовуючи одержані результати у тесті «відкритого поля», можна говорити про значне зниження рухової активності тварин, які були інтоксиковані КФ. Дана тенденція може свідчити як про підвищений рівень тривожності дослідних тварин, так і про їхню моторну загальмованість внаслідок нейротоксичної дії КФ. Однак, у той час як деякі з показників, які можуть свідчити про підвищення рівня тривожності (короткий грумінг, кількість завмирань), у дослідних групах були дещо вищими за контрольні значення, інші (довгий грумінг, кількість актів уринації та дефекації) вірогідно не відрізнялися. Отже, вплив КФ спричинив зростання рівня тривожності дослідних щурів та різке зниження їхньої рухової активності, яке не може бути цілком пояснене лише анксиогенною дією хіміката, а могло бути викликане загальмуванням моторних функцій інтоксикованих тварин. Аналогічні результати були отримані в тесті «темно-світлої камери». Вважається, що при зростанні рівня

тривожності гризуни проводять менше часу в освітленій частині камери, рідше виглядають з нірки та виходять з неї. Водночас, зниження цих показників може бути спричинене загальним падінням рухової активності тварин, їхньою загальмованістю, що не пов'язана з анкіогенними чинниками. Отже, за одержаними результатами можна зробити висновок, що інтоксикація КФ спричинила у дослідних тварин підвищення рівня тривожності або зниження рухової активності. Підсумовуючи результати всіх серій тестів, можна з упевненістю констатувати відмінності поведінки тварин, хронічно інтоксикованих КФ у дозі 0,2 мг/кг маси тіла на добу, від інтактних щурів контрольної групи. Інтоксиковані тварини в усіх тестуваннях затрачали значно більше часу на пошук платформи. Цей результат може свідчити про погіршення когнітивних здібностей та пам'яті щурів під впливом КФ. Водночас, причиною даних відмінностей може слугувати загальна рухова загальмованість цих тварин, яка була спостережена в інших тестах («Відкрите поле», «Темно-світла камера»). Таким чином було показано, що хронічна інтоксикація щурів карбофураном викликає порушення у функціональному стані нервової системи тварин, що було виражено у негативних змінах їх когнітивних особливостей, погіршення короткотривалої і довготривалої пам'яті, зростання тривожності.

Отже, отримані у дисертації результати дозволяють сформулювати фундаментальні уявлення про фізіолого-біохімічні особливості впливу на організм щурів хлорпірифосу і карбофурану на різних рівнях організації – від окремої клітин до цілісного організму. Запропоновано вдосконалену і доповнену комплексну схему (рис.4.1) фізіолого-біохімічного механізму токсичності ХПФ і КФ, який не обмежується загальновідомою антихолінестеразною дією, а є також тісно взаємозв'язаний із явищем оксидативного стресу, а також обміном біологічно активних металів у тканинах організму.



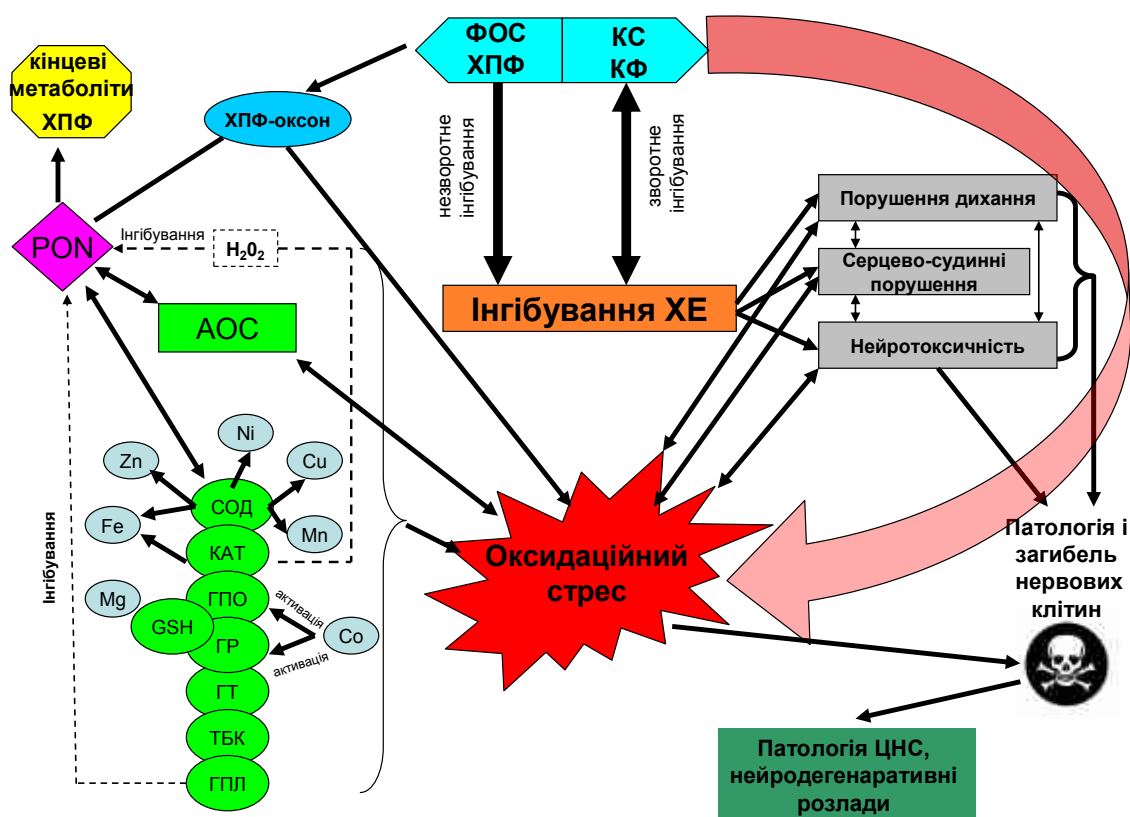


Рис. 4.1. Схема біохімічних механізмів токсичності ХПФ

З'ясовано особливості протікання вільнорадикальних процесів, стану системи антиоксидантного захисту, показники мінерального обміну у різних органах та окремих відділах головного мозку щурів за умов гострої або хронічної інтоксикації тварин досліджуваними ксенобіотиками.

Ці результати є підґрунтям для розроблення рекомендацій із захисту центральної нервової системи тварин і людини від інтоксикації цими речовинами, а також дозволять вдосконалити існуючі та наблизити створення нових ефективніших способів і засобів захисту, профілактики і лікування організму від нейротоксичного впливу досліджуваних сполук.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено нові дані про біохімічні і нейрофізіологічні механізми впливу на організм щурів хлорпірифосу та карбофурану. Вирішення цієї проблеми здійснено шляхом вивчення механізмів їх токсичної дії на різних рівнях організації – від окремої клітини (за умов первинної культури нейронів) до цілісного організму. Запропоновано комплексну схему біохімічного механізму токсичності ХПФ, який не обмежується загальновідомою антихолінестеразною дією, а є також тісно взаємозв'язаний із оксидативним стресом. З'ясовано особливості протікання вільнорадикальних процесів, стан системи антиоксидантного захисту, показники мінерального обміну у різних органах та окремих відділах головного мозку щурів за гострої або хронічної інтоксикації тварин досліджуваними ксенобіотиками.

1. Вплив гострої інтоксикації щурів хлорпірифосом у дозі 30 мг/кг на біохімічні показники їх крові через 1, 3, 6, 10 діб після введення препарату в організм проявляється зниженням активності бутирилхолінестерази у сироватці крові, зростанням активності лужної фосфатази у плазмі крові на 1-шу добу і зниженням на 6-ту та 10-ту доби; підвищенням активності аспаратаміно-трансферази і аланінамінотрансферази на 1-шу, 3-тю та 6-ту доби експерименту.

2. Гостра інтоксикація щурів хлорпірифосом у дозі 30 мг/кг призводить до тканинно-залежної і часозалежної активації процесів пероксидного окиснення ліпідів, що супроводжується нагромадженням продуктів ліпопероксидації та активних форм кисню. В еритроцитах дослідної групи виявлено зниження вмісту глутатіону відновленого у всі періоди дослідження; зниження активності глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та супероксиддисмутази; зростання вмісту ТБК-активних продуктів протягом

всього періоду досліджень, вмісту гідропероксидів ліпідів на 1-шу та 3-тю доби після введення хлорпірифосу. Вказані зміни свідчать про дефіцит ресурсів антиоксидантної системи і виникнення оксидативного стресу після інтоксикації організму хлорпірифосом.

3. Гостра інтоксикація щурів хлорпірифосом у дозах 15 і 30 мг/кг призводить до пригнічення функціонального стану системи антиоксидантного захисту у окремих відділах головного мозку, що виражається у вірогідному зниженні активності супероксиддисмутази у корі півкуль головного мозку; зниженні каталазної активності у гіпокампі, мозочку і корі великих півкуль; зниженні активності глутатіонпероксидази у гіпокампі, мозочку і у корі півкуль головного мозку; у зниженні вмісту глутатіону відновленого у гіпокампі та півкулях головного мозку.

4. У тканинах мозку та печінки має місце вірогідне зростання активності глутатіонпероксидази на 1-шу добу дії хлорпірифосу та зниження цього показника у подальші періоди дослідження. Встановлено суттєве зниження активності глутіонредуктази та вмісту глутатіону відновленого у тканинах печінки протягом усього періоду експерименту та у тканинах мозку на 10-ту добу дії хлорпірифосу. Виявлено вірогідно вищий вміст глутатіону відновленого у тканинах мозку тварин дослідної групи на 1-шу добу дослідження з подальшим зниженням його на 6-ту добу, порівняно до тварин контрольної групи.

5. Гостра інтоксикація хлорпірифосом у дозі 50 мг/кг призводить до до тканинно-залежної і часозалежної активації процесів пероксидного окиснення ліпідів, що супроводжується нагромадженням продуктів ліпопероксидації та активних форм кисню. Це, зокрема проявляється у зростанні вмісту ТБК-активних продуктів та гідропероксидів ліпідів у різних органах тварин дослідної групи, зростанні активності глутатіонпероксидази у тканинах печінки, нирки, міокарду, мозочка та гіпокампу, зростанні активності глутатіонтрансферази практично у всіх досліджуваних органах.

6. Хронічний вплив хлорпірифосу у дозі 15 мг/кг на показники антиоксидантної системи у всіх досліджуваних відділах головного мозку щурів викликає статистично вірогідне зниження активності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази та одночасне зростання концентрації ТБК-активних продуктів.
7. Хронічна дермальна інтоксикація щурів хлорпірифосом протягом одного місяця має інгібувальний вплив на антиоксидантну систему організму, що виражається у зниженні активностей її ключових ензимів – супероксиддисмутази і каталази у тканинах нирки, легені, серця, печінки і головного мозку, порівняно з контролем; зниженні активностей супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази, зростання вмісту малонового діальдегіду і гідропероксидів ліпідів у гемолізатах еритроцитів дослідних щурів.
8. Встановлено тканинно-залежні та залежні від періоду досліджень закономірності вмісту Купруму, Мангану, Цинку, Феруму, Магнію, Кобальту і Нікелю, а також їх кореляційні зв'язки залежно від тканини, а також кореляції між вмістом перерахованих елементів і показниками антиоксидантної системи, що свідчить про наявність взаємозв'язків між концентраціями у тканинах окремих металів і функціонуванням системи антиоксидантного захисту.
9. У тварин, які одержували хлорпірифос у дозі 30 мг/кг та 50 мг/кг при гострій і хронічній інтоксикації, виявлені статистично достовірні відмінності у поведінці щурів дослідних і контрольних груп. Через добу після введення хлорпірифосу у тварин різко знизилася периферична горизонтальна рухова активність; встановлено, що хлорпірифос чинить негативний вплив на механізми просторової орієнтації та спричиняє порушення довготривалої пам'яті. У щурів дослідних груп одразу після введення хлорпірифосу має місце вірогідне зростання тривожності, порівняно з контролем. Зміни поведінкових параметрів тварин свідчать про порушення нормального функціонування центральної нервової системи щурів під впливом хлорпірифосу.

10. Хронічна інтоксикація карбофураном у дозах 0,1 мг/кг і 0,2 мг/кг викликає порушення у функціональному стані нервової системи тварин, що було виражено у негативних змінах їх когнітивних особливостей, погіршення короткотривалої і довготривалої пам'яті, зростання тривожності.

11. За хронічного впливу карбофурану у дозах 0,1 мг/кг і 0,2 мг/кг змінювалися показники антиоксидантної системи у всіх досліджуваних відділах головного мозку щурів, зокрема карбофуран викликає статистично вірогідне зниження вмісту глутатіону відновленого у тканинах гіпокампу та мозочка і зростання активності глутатіонтрансферази у тканинах кори півкуль та мозочка.

12. Механізми хлорпірифос-індукованої нейротоксичності безпосередньо пов'язані із оксидативним стресом, що викликається даною сполукою. Хлорпірифос викликає дозозалежне ушкодження та, як наслідок – загибель нейронів гіпокампу *in vitro*.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Авцын А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Авцын А. П. Принципы классификации заболеваний биогеохимической природы / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, Л. С. Строчкова // Арх. пат. — 1983. — № 9. — С. 3–14.
3. Акимов Г. А. Изменения нервной системы при острой интоксикации карбофосом / Г. А. Акимов, И. П. Колесниченко, Н. В. Владеева // Сов. мед. — 1987. — № 9. — С. 21–24.
4. Антонович Е. А. Безопасное использование пестицидов в условиях интенсификации сельскохозяйственного производства / Е. А. Антонович, А. В. Болотный, В. С. Бурый. — К.: Урожай, 1988. — 248 с.
5. Антоняк Г. Л. Вплив альфа-токоферолу на процеси пероксидного окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи в лейкоцитах тварин за умов введення хлориду кадмію / Г. Л. Антоняк, Л. П. Білецька // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2010. — № 3(51). — С. 21–24.
6. Арчаков А. И., Михосоев И. М. Модификация белков активным кислородом и их распад // Биохимия. — 1998. — Т. 54, № 2. — С. 179–186.
7. Афанасьев С. В. Регіональні особливості вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на хронічний панкреатит / С. В. Афанасьєв, О. А. Лихолат // Медична хімія. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 47–50.

8. Барабой В. А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов / В. А. Барабой // Успехи современной биологии. — 1991. — Т. 3, № 6. — С. 293–331.
9. Барабой В. А. Биоантиоксиданты. — К.: Книга плюс, 2006. — 462 с.
10. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Суткова. — К.: Наукова думка, 1997. — 420 с.
11. Барабой В. А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов / В. А. Барабой // Успехи современной биологии. — 1991. — Т. 3, Вып. 6. — С. 923–931.
12. Белінчев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму (Огляд) / І. Ф. Белінчев, Е. Л. Левицький, Ю. І. Гонський [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. — 2002. — № 3. — С. 5–17.
13. Біохімічні механізми апоптозу: навчальний посібник / Л. І. Остапченко, Т. Б. Синельник, Т. В. Рибальченко, В. К. Рибальченко. — Київ: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2010. — 311 с.
14. Болдырев А. А. Окислительный стресс и мозг / А. А. Болдырев // Соросовский обозревательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 21–28.
15. Болдырев А. А. Регуляция активности мембранных ферментов / А. А. Болдырев // Соросовский обозревательный журнал. — 1997. — № 6. — С. 21–27.
16. Бресткин А. П. Холинэстеразы наземных животных и гидробионтов / А. П. Бресткин, А. П. Кузнецова — Владивосток.: Высшая школа, 1997. — С. 15.
17. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. — М.: Высш. школа, 1991. — 399 с.

18. Бурчинська С. Г. Старіння мозку та вікова патологія: від фармакології до фармакотерапії / С. Г. Бурчинська // Вісн. Фармакол. та фармац. — 2002. — № 1. — С 12–17.
19. Васильев А. В. Изменение кинетических характеристик супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в печени и эритроцитах крыс с дефицитом белка и дополнительном введении в рацион Cu, Zn, Mn и Se / А. В. Васильев, В. И. Ивахненко // Биомедицинская химия. — 2006. — Т. 52, № 4. — С. 384–393.
20. Вещества цитотоксического, нейротоксического, действия и ядовитые технические жидкости / [Хан В. В., Линченко С. Н., Дробышева О. М., Бондина В. М]. — Краснодар: КГМУ, 2011. — 108 с.
21. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники / Ю. А. Владимиров, О. А. Азизова, А. И. Деев — Москва.: Медицина, 1991. — № 1. — С.91–95.
22. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков — М., 1972. — 252 с.
23. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. Рос. АМН. — 1998. — № 7. — С. 43–51.
24. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросовский обзорный журнал. — 2000. — Т. 6, № 12. — С. 13–19.
25. Власик Л. І. Вплив поєданого введення пірацтаму та амантадину на стан антиоксидантного захисту в окремих структурах головного мозку в умовах гострої гіпоксії / Л. І. Власик, І. І. Заморський, Т. І. Кметь [та ін.] // Суч. пробл. токсикол. — 2007. — Т. 1, № 1. — С. 1–4.
26. Влізло В. В. Проблеми біологічної безпеки застосування пестицидів в Україні / В. В. Влізло, Ю. Т. Салига // Вісник аграрної науки. — 2011. — № 1. — С. 24–27.
27. Влізло В. В. Білки сироватки крові та довгастого мозку великої рогатої худоби / Влізло В. В., Вербицький П. І., Петрух І. М. [та ін.] // Науково-



- технічний бюлетень Інституту біології тварин УААН. — 2002. — Вип. 4, № 1. — С. 31–36.
28. Гаврилов В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Н. Ф. Хмара // Лаб. дело. — 1988. — № 2. — С. 60–64.
29. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33–36.
30. Гаврилюк С. О. Роль оксидативного стрессу в патогенезі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця / С. О. Гаврилюк, І. С. Чекман, Н. О. Гончакова [та ін.] // Укр. біохім. журн. — 2005. — Т. 77, № 6. — С. 16–23.
31. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Принципы токсикологической оценки остаточных количеств пестицидов в пище. — Женева: ВОЗ, 1992. — № 104. — 141 с.
32. Голиков С. Н. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества / С. Н. Голиков, В. И. Розенгарт — Ленинград.: Медицина, 1964. — 382 с.
33. Голиков С. Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности / С. Н. Голиков, А. Т. Селиванова // В кн.: Достижения современной фармакологии. [под ред. Н. П. Бехтеревой, С. Н. Голикова]. — М.: Медицина, 1976. — С. 195–199.
34. Головенко Н. Я. Некоторые аспекты биохимии, химии, молекулярной биологии и генетики цитохрома P-450 / Н. Я. Головенко // Соврем. пробл. токсикологии. — 2001. — № 3. — С. 17–24.
35. Гонський Я. І. Вплив деяких ксенобіотиків *in vitro* на активність супероксиддисмутази та вміст малонового діальдегіду в гомогенаті печінки / Я. І. Гонський, Р. М. Кубант, М. М. Михалків // Здобутки клін. та експерим. медицини. — 2001. — Вип. 6. — С. 82.
36. Гонський Я. І. Вікові особливості порушення перекисного окиснення ліпідів і активності енергозабезпечувальних ферментів при кадмієвій

- інтоксикації / Я. І. Гонський, С. О. Ястремська // Медична хімія. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 16–19.
37. Гонський Я. І. Динаміка вмісту активних форм кисню і вільно радикального окиснення ліпідів та білків у щурів, уражених хлоридами кадмію та кобальту / Я. І. Гонський, М. В. Чорна // Медична хімія. — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 102–105.
38. Гордеева А. В. Взаимосвязь между активными формами кислорода и кальцием в живых клетках / А. В. Гордеева, Ю. А. Звягильская, Ю. А. Лабас // Биохимия. — 2003. — Т. 8, Вып. 10. — С. 1318–1322.
39. Господарьов Д. В. Обмін заліза у дріжджів / Д. В. Господарьов, В. І. Лушак // Укр. біохім. журн. — 2005. — Т. 77, № 3. — С. 5–19.
40. Грабовська С. В., Салига Ю. Т. Вплив хронічної інтоксикації низькими дозами хлорпірифосу на поведінку самиць щурів / С. В. Грабовська, Ю. Т. Салига // Фізіологічний журнал. — 2015. — Т. 61, № 2. — С. 94–101.
41. Громова О. А. Структурный анализ и ферментная антиокислительная активность нейрометаболических препаратов природного происхождения: церебролизина, церебролизата, билобина, актовегина / О. А. Громова, А. В. Скальный, О. М. Панасенко // Микроэлементы в медицине. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 23–27.
42. Громова О. А. Влияние церебролизина на микроэлементный гомеостаз головного мозга / О. А. Громова, А. В. Кудрин, С. И. Катаев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2003. — № 103 — С. 59–60.
43. Губський Ю. І. ДНК ядерного хроматину: вільно радикальні механізми хімічного пошкодження / Ю. І. Губський // Мед. хімія. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 7–14.
44. Губський Ю. І. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз / Ю. І. Губський // Діагностика та лікування. — 2001. — № 4. — С. 8–3.

45. Губський Ю. І. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях (огляд літератури) [Електронний ресурс] / Ю. І. Губський, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко [та ін.] // Режим доступу: [http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/st\\_2004/04\\_2\\_2.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2004/04_2_2.htm)
46. Губський Ю. І. Перекисно-антиоксидантний механізм регуляції активності хроматину / Ю. І. Губський, Є. Л. Левицький // Журн. АМН України. — 1997. — Т. 3, № 2. — С. 275–281.
47. Губский Ю. И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий // Совр. пробл. токсикологии. — 2005. — № 3. — С. 20–26.
48. Гусев В. А. Супероксидный радикал и супероксиддисмутаза в свободнорадикальной теории старения / В. А. Гусев, Л. Ф. Панченко // Вопр. мед. химии. — 1982. — № 4. — С. 8–24.
49. Данилович Ю. В. Взаимосвязь образования NO та H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и их роль в регуляции ионного гомеостаза клеток / Ю. В. Данилович // Укр. біохім. журн. — 2001. — Т. 73, № 3. — С. 5–18.
50. Демків І. Я. Стан захисних систем організму при комбінованому введенні спирту етилового та солей важких металів / І. Я. Демків, І. Я. Гонський, І. М. Кліщ // Медична хімія. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 14–19.
51. Дзюба А. Н. Про- и антиоксидантные механизмы при рассеянном склерозе / А. Н. Дзюба, Ю. Н. Сорокин // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 5(43). — С. 30–35.
52. Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті: ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000-2001 затв. МОЗ України 20.09.2001 р. № 137. — Київ, 2001. — 244 с.

53. Дубинина Е. Е. Антиоксидантная система плазмы крови / Е. Е. Дубинина // Укр. биохим. журн. — 1992. — Т. 64, № 2. — С. 3–15.
54. Дубинина Е. Е. Некоторые особенности функционирования ферментативной антиоксидантной защиты плазмы человека / Е. Е. Дубинина // Биохимия. — 1993. — Т. 58, Вып. 2. — С. 268–273.
55. Дубинина Е. Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма / Е. Е. Дубинина // Успехи современной биологии. — 1989. — Т. 108, Вып. 1(4). — С. 3–18.
56. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков / Е. Е. Дубинина, И. В. Шугалей // Успехи совр. биол. — 1993. — Т. 113, Вып. 1. — С. 71–79.
57. Дубинина Е. Е. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов / Е. Е. Дубинина, Л. Я. Сальникова, Л. Ф. Ефимова // Лаб. дело. — 1983. — № 10. — С. 30–33.
58. Дубініна О. Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Ю. Дубініна // Медична хімія. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 5–12.
59. Дубініна О. Ю. Роль окисного стресу при патологічних станах нервової системи (психічних розладах) / О. Ю. Дубініна // Медична хімія. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 5–12.
60. Єлісеєва О. П. Стратегія і тактика антиоксидатного захисту в клініці внутрішніх хвороб / О. П. Єлісеєва, М. Ф. Тимочко // Укр.мед. часоп. — 2003. — Т. 35. — № 3. — С. 92–98.
61. Ершов Ю. А. Роль микроэлементов в жизни человека / Ю. А. Ершов, Е. М. Воротова — М.: Знание, 1981. — 40 с.
62. Ефременко Е. Н. Ферменты деструкции фосфорорганических нейротоксинов / Е. Н. Ефременко, С. Д. Варфоломеев // Успехи биологической химии. — 2004. — Т. 44. — С. 307–340.
63. Жминько П. Г. Роль иммунной системы в патогенезе отдаленной нейротоксичности некоторых фосфорорганических соединений /

- П. Г. Жминько // *Соврем. проблемы токсикологии*. — 1999. — № 4. — С. 18–25.
64. Жминько П. Г. Нарушение функции системы иммунитета под воздействием пестицидов и некоторые задачи иммуотоксикологии на современном этапе / П. Г. Жминько // *Современные проблемы токсикологии*. — 1998. — № 2. — С. 58–65.
65. Жуковская Е. Д. О влиянии сульфата цинка на клинико—биохимические показатели у детей с церебральным параличом / Е. Д. Жуковская, К. А. Семенова, В. Д. Левченкова. // *Микроэлементы в биологии и их применение в сельском хозяйстве и медицине*. — Самарканд: Без издания, 1997. — 445 с.
66. Зеленин К. Н. Что такое химическая экотоксикология / К. Н. Зеленин // *Соросовский образовательный журнал*. — 2000. — Т. 6, № 6. — С. 32–36.
67. Зенков Н. К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Панкин, Е. Б. Меньщикова / М.: МАИК. Наука. Интерпериодика, 2001. — 343 с.
68. Зинченко В. А. Химическая защита растений: средства, технология и экологическая безопасность / В. А. Зинченко. — М.: Колос, 2005. — 232 с.
69. Иванова Л. П. Вивчення впливу інсектициду карбофурану на репродуктивну систему щурів ювенільного віку / Л. П. Иванова // *Сучасні проблеми токсикології*. — 2008. — № 2. — С. 54–63.
70. Каган Ю. С. Блокаторы холинэстеразы. / Каган Ю. С., Н. В. Кокшарева, П. Г. Жминько. — В кн.: *Общая токсикология*. [под ред. Б. А. Курляндського, В. А. Филова]. — М.: Медицина, 2002. — С. 176–227.
71. Калиман П. А. Метаболизм гема и оксидативный стресс / П. А. Калиман, Т. В. Баранник // *Ukr. Biochim. Zh.* — 2001. — V. 23, №1. — С. 5–15.
72. Керимов Б. Ф. Глутатиондефицитное состояние нервной ткани голодавших животных интенсифицирует пероксидное окисление

- липидов и окисление белков SH-груп / Б. Ф. Керимов // Укр. биохим. журн. — 2004. — Т. 76., № 1. — С. 108–113.
73. Кліщ І. М. Вплив карнітину хлориду на вміст окиснено модифікованих білків та стан антиоксидантної системи у щурів різного віку з токсичним ураженням тетрахлорметаном / І. М. Кліщ // Вісник Ужгородського держ. університету: Серія Медицина. — 2002. — № 1. — С. 18–22.
74. Кліщ І. М. Вплив солянокислого гідразину на активність НАДФН-залежного та аскорбатзалежного ПОЛ у мікротомах печінки щурів різного віку/ І. М. Кліщ // Мед. хімія. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 15–17.
75. Кліщ І. М. Особливості перебігу окисно-відновних процесів у печінці щурів різного віку за умов токсичного ураження тетрахлорметаном / І. М. Кліщ // Укр. біохім. журн. — 1998. — Т. 70, № 6. — С. 106–113.
76. Кметь О. Г. Вплив різних доз пірацетаму на стан прооксиданто-антиоксидантної рівноваги головного мозку за гострої гіпоксії / О. Г. Кметь // Бук. мед. вісн. — 2004. — Т. 8., № 3. — С. 164–168.
77. Кнорре Д. Г. Биологическая химия: учеб. [для хим., биол. и мед. спец. вузов] / Д. Г. Кнорре — М.: Высшая школа, 2000. — С. 457.
78. Кривой И. И. Нервно-мышечный синапс и антихолинэстеразные вещества / И. И. Кривой, В. И. Кулешов, Д. П. Матюшкин — Л: ЛГУ, 1987. — 24 с.
79. Колесова О. Е Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лаб. дело. — 1984. — № 9. — С. 540–546.
80. Колісник М. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітин / М. Колісник, Г. Колісник, Є. Нідзюлка, В. Влізло // Біологія тварин. — 2009. — Т. 11, № 1–2. — С. 59–70.
81. Коробейников Э. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 89.
82. Коробов В. М. Роль оксиду азоту в регуляції транспорту газів / В. М. Коробов // Укр. біохім. журн. — 2001. — Т. 73, № 4. — С. 13–18.

83. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова И. Г. Майорова [та ін.] // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
84. Косовер Н. Глутатион-дисульфидная система / Н. Косовер, Э. Косовер // Свободные радикалы в биологии [ под. ред. У. Прайора] — М.: Мир, 1979. — Т. 2. — С. 65–95.
85. Кузин Н. П. Влияния алкоголизации на поведенческие реакции крыс в 8 лучевом радиальном лабиринте / Н. П. Кузина, А. С. Батуев, И. Н. Паранина // Журн. высш. нерв. деятельности. — 1999. — Т. 49, № 6. — С. 1027–1037.
86. Кундиев Ю. И. Химическая безопасность в Украине / Ю. И. Кундиев, И. М. Трахтенберг. — К.: Авиценна, 2007. — 71 с.
87. Кундиев Ю. И. Профессиональные заболевания работников сельского хозяйства / Ю. И. Кундиев, Е. П. Краснюк, В. Г. Бойко // К.: Здоров'я, 1989. — 271 с.
88. Кулинский В. И. Биологическая роль глутатиона / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Успехи соврем. биологии. — 1990. — Т. 110, № 1. — С. 45–47.
89. Кулинский В. И. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колісниченко // Успехи современной биологии. — 1993. — Т. 113, Вып. 1. — С. 107–122.
90. Кулинский В. И. Обезвреживание ксенобиотиков / В. И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. — 1999. — № 8. — С. 8–12.
91. Кульчицкий О. К. Особенности пероксидного окисления липидов в тканях головного мозга и печени старых крыс при стрессе / О. К. Кульчицкий, Р. И. Потапенко, С. Н. Новикова // Укр. біохім. журн. — 2001. — Т. 73, № 4. — С. 73–77.
92. Куцан О. Т. Спосіб одночасного визначення залишків хлорпірифосу і циперметрина при їх сумісній присутності в пробах / О. Т. Куцан, О. О. Малінін // Науковий вісник НАУ. — 2002.— Вип. 55. — С. 94–96.

93. Куцан О. Т. Гостра токсичність нурелу Д для щурів / О. Т. Куцан // Ветеринарна медицина: міжвідомчий тематичний науковий збірник.— Харків, 2002. — Вип. 80. — С. 374–378.
94. Куцан О. Токсико-гігієнічний контроль продуктів тваринництва в умовах інтенсивного розвитку агропромислового комплексу країни / О. Куцан, О. Малінін, Ю. Новожицька // Ветеринарна медицина України. — 2002. — № 12. — С. 1–18.
95. Куцан О. Т. Засіб ідентифікації та залишкові кількості нурелу Д в об'єктах зовнішнього середовища після обробки картоплі / О. Т. Куцан // Ветеринарна медицина: міжвідомчий тематичний науковий збірник. — Харків, 2003.— Вип. 81. — С. 193–198.
96. Куцан О. Т. Вплив нурелу Д на деякі гематологічні показники курей в гострому токсикологічному експерименті / О. Т. Куцан // Ветеринарна медицина: міжвідомчий тематичний науковий збірник. — Харків, 2003. — Вип. 82.— С. 336–339.
97. Куцан О. Т. Характер змін деяких ферментів в органах і тканинах курей при гострій інтоксикації нурелом Д / О. Т. Куцан // Вісник Причорномор'я. — 2004. — Вип. 25. — С. 120–127.
98. Куцан О. Т. Отруєння тварин комбінованим піретроїдним пестицидом нурелом Д / О. Т. Куцан // Ветеринарна медицина України. — 2004. — № 10. — С. 19–22.
99. Куцан О. Методичні підходи при експериментальному дослідженні валідаційних характеристик методик по визначенню залишкових кількостей токсикантів в об'єктах тваринного походження / О. Куцан, О. Малінін, Ю. Новожицька // Ветеринарна медицина України. — 2005. — № 4. — С. 36–39.
100. Кучковський О. М. Про роль цинку в нейромедіаторній функції гіпокампу / О. М. Кучковський // Вісник ЗДУ. — 1999. — № 1 — С. 187–189.
101. Лабораторна діагностика у ветеринарній медицині (довідник) / В. В. Влізло, І. А. Максимович, В. Л. Галяс, М. І. Леньо. — Львів, 2008. — 92 с.



102. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / [Влізла В. В. , Федорук Р. С. , Ратич І. Б. ... Салига Ю. Т. та ін. ]; за ред. В. В. Влізла. — Львів: Сполом, 2012. — 764 с.
103. Лазарев Н. В. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Том III. Неорганические и элементоорганические соединения. [под ред. проф. Н. В. Лазарева и И. Д. Гадаскиной] — Л.: «Химия», 1977. — 607 с.
104. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М.: Высш. школа, 1990. — 352 с.
105. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
106. Левадная О. В. Соотношение между величинами активности ферментов антиоксидантной системы в различных тканях интактных крыс / О. В. Левадная, Г. В. Донченко, В. М. Валущина [и др.] // Укр. биох. журн. — 1998. — Т. 70, № 6. — С. 53–58.
107. Малинін О. О. Динаміка розподілу залишкових кількостей карбофурану та його трансформація у соняшнику після обробки насіння хінуфуром : міжвід. темат. наук. зб «Вет. медицина» / О. О. Малинін, О. Т. Куцан, Ю. Г. Пащук. — Харів, 2005. — Т. 1, Вип. 85. — С. 738–744.
108. Мартынов С. Н. Метаболические эффекты меди и кобальта / С. Н. Мартынова, В. Н. Зовский // Экспериментальна і клінічна медицина. — 2010. — № 2. — С. 42–49.
109. Марудян Х. К. Каталаза и глутатионпероксидаза: качественно различная корреляция со скоростью потребления кислорода / Х. К. Марудян, Н. А. Утко, Т. Г. Мозжухина // Укр. биох. журн. — 2004. — Т. 76, № 3. — С. 36–41.
110. Марцонь Л. В. Вивчення ембріотоксичного та тератогенного ефектів карбофурану на щурах Wistar / Л. В. Марцонь, Н. О. Корнута // Сучасні проблеми токсикології. — 2007. — № 4. — С. 45–53.
111. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / [под ред. А. И. Карпищенко] — С.-П.: Интермедика, 2002. — Т 1. — С. 45–46.

112. Мельничук Д. О. Токсикологічний вплив солей свинцю та кадмію на біохімічні показники у лабораторних тварин / Д. О. Мельничук, І. М. Трахтенберг, Н. М. Мельникова [та ін.] // Наук. вісник НАНУ. — 2002. — № 55. — С. 117–119.
113. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах / М. Ф. Тимочко, О. П. Єлісеєва, Л. І. Кобилінська, І. Ф. Тимочко. — Львів, 1998. — 142 с.
114. Методические рекомендации по выведению лабораторных животных из эксперимента [под. ред. проф. П. И. Сидорова]. — К., 1986. — 24 с.
115. Методологические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. — К., 1988. — 206 с.
116. Мецишин І. Ф. Глутатіонова система організму за норми та патології / І. Ф. Мецишин, Н. П. Григор'єва // Укр. біохім. журн. — 2002. — Т. 74, № 4а (Д. 1). — С. 103–106.
117. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 724–727.
118. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.]. — К.: Авіцена, 2002. — 156 с.
119. Ноздрачев А. Д., Поляков Е. Л. Анатомия крысы (лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. — Санкт-Петербург: изд-во «Лань», 2001. — 464 с.
120. Ноздрюхина Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека / Л. Р. Ноздрюхина — М.: Наука, 1977. — 184 с.
121. Основы токсикологии / С. А. Куценко [Електронний ресурс] — Санкт-Петербург, 2002. — 395 с. Режим доступу: <http://ilch.vsmu.edu.ua/students/biochem/rus/toxicology.pdf>
122. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Барабой В. А., Суткова Д. А. [под общ. ред. Зозули Ю. А.] — К.: Наук. Думка., 1997. — 132 с.

123. Патент на корисну модель № 07402 Україна, МПК А 61 В 10 / 00 G 01 N 33/533 Спосіб визначення нейротоксичності хлорпірифосу в умовах культури нервових клітин / Салига Ю. Т., Влізло В. В.; Власник: Інститут біології тварин НААН. У 2013 07402; заяв. 11.06.2013; опубліков. 25.11.2013, Бюл. № 22.
124. Патент на корисну модель № 57249 Україна, А G 01N33/02. Спосіб визначення нурелу Д в біологічних об'єктах / Куцан О. Т., Калінін О. О.; ІЕКВМ УААН. — №2002054266. заявл. 24.05.2002; Опубл. 16.06.2003. Бюл. №6. — 2 с.
125. Пащук Ю. Г. Токсикологічна та санітарно-гігієнічна характеристика фурадону (карбофурану): автореф. дис. к. вет. н. спец. / Ю. Г. Пащук. — Х., 2006. — 22 с.
126. Пащук Ю. Г. Характеристика деяких валідаційних параметрів щодо методу тонкошарової хроматографії для визначення залишків карбофурану: міжвід. темат. наук. зб «Вет. медицина» / Ю. Г. Пащук. — Харків, 2004. — Вип. 84. — С. 554–562.
127. Поберезкина Н. Б. Биологическая роль супероксидисмутазы / Н. Б. Поберезкина, Л. Ф. Осинская // Укр. біохім. журн. — 1989. — Т. 61, № 2. — С. 14–27.
128. Попов С. Я. Основы химической защиты растений / С. Я. Попов, Л. А. Дорожкина, В. А. Калинин [под ред. проф. С. Я Попова]. — М.: Арт-Лион, 2003. — 208 с.
129. Проданчук М. Г. Основні проблеми токсикології пестицидів і агрохімікатів та їх регламентації в об'єктах навколишнього середовища / М. Г. Проданчук, П. Г. Жмынько, Н. М. Недопитанська // Журн. АМН. України — 2005. — Т 11, № 4. — С. 753–774.
130. Проданчук М. Г. Токсиколого-гігієнічні основи безпечності харчових продуктів / М. Г. Проданчук // Журнал АМН України. — 2002. — Т. 8, № 4. — С. 693–702.
131. Проданчук М. Г. Оцінка небезпечності пестицидів за критерієм ендокринних порушень через механізм їх взаємодії з рецепторами статевих гормонів людини / М. Г. Проданчук, Є. А. Баглій,

- П. Г. Жмінко [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. — 2005. — № 4. — С. 4–11.
132. Проданчук П. Г. Принципы оценки токсикологических экспериментов на животных с учетом различной чувствительности к токсикантам взрослых и детей / П. Г. Проданчук, А. Е. Подрушняк, Е. А. Антонович // Совр. проб. токсикол. — 2001. — № 3. — С. 9–13.
133. Прозоровский В. Б. Некоторые теоретические и клинические проблемы токсикологии фосфорорганических инсектицидов / В. Б. Прозоровский, Г. А. Ливанов // Токсикол. Вестник, — 1997. — Т. 3. — С. 21–11.
134. Протасова Н. А. Микроэлементы: биологическая роль, распределение в почвах, влияние на распределение заболеваний человека и животных / Н. А. Протасова // Соревский образовательный журнал — 1998 — № 12. — С. 32–37.
135. Пурмаль А. П. Антропогенная токсикация планеты / А. П. Пурмаль // Соросовский образовательный журнал. — 1998. — №9. — С. 39–51.
136. Райцес В. С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов / В. С. Райцес— Л.: Мед, 1981. — 152 с.
137. Рациональная нейропротекция. / [ И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Ю. М. Колесник и др.] — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2009. — 262 с.
138. Ребров В. Г. Витамины и микроэлементы / В. Г. Ребров, О. А. Громова — М.: Алев, 2003. — 648 с.
139. Рыбальченко В. К. Структура и функции мембран / В. К. Рыбальченко, М. М. Коганов — Киев: Вища школа, 1988. — 312 с.
140. Рибальченко В. К. Мембранотропі ефекти біорегуляторів: 1. Ендогенні пептиди/ В. К. Рибальченко, Г. В. Островська, Т. В. Рибальченко // Фітотерапія. —2002. — № 1–2. — С.53–59.
141. Риш М. А. Геохимическая экология животных и проблемы генетики / М. А. Риш // Биологическая роль микроэлементов. — 1983. — С. 17–28.
142. Росаловський В. П. Механізм нейротоксичності фосфорорганічних сполук: роль оксидативного стресу / В. П. Росаловський, С. В. Грабовська, Р. О. Федяков, Ю. Т. Салига // Біорізноманіття. Екологія. Адаптація. Еволюція: VI міжнар. конф. мол. вч. присв. 150-

річчю В. І. Липського, 13-17 травня 2013 р.: Матеріали конф. — Одеса, 2013. — С. 189.

143. Росаловський В. П., Салига Ю. Т. Стан системи антиоксидантного захисту та пероксидного окиснення ліпідів у крові та головному мозку щурів за інтоксикації хлорпірифосом / В. П. Росаловський, Ю. Т. Салига // Український біохімічний журнал. — 2014. — Т. 86, № 5. — С.199–200.
144. Росаловський В. П., Федяков Р. О., Салига Ю. Т. Гематологічний профіль крові щурів за хронічного отруєння хлорпірифосом / В. П. Росаловський, Р. О. Федяков, Ю. Т. Салига // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2014. — Т. 65, № 1. — С. 47–52.
145. Салига Ю. Т. Багатовекторність нейротоксичної дії хлорпірифосу / Ю. Т. Салига, В. П. Росаловський, С. В. Грабовська // Фізіологічний журнал. — 2014. — Т. 60, № 3. — С. 49–50.
146. Салига Ю. Т., Дзень Є. О., Лучка І. В. Вміст Феруму та Купруму в тканинах різних органів щурів за інтоксикації хлорпірифосом / Ю. Т. Салига, Є. О. Дзень, І. В. Лучка // Біологія тварин. — 2013. — Т. 15, № 4. — С. 112–118.
147. Салига Ю. Т. Дослідження нейротоксичності хлорпірифосу у щурів за допомогою водного тесту Морріса та в умовах культури клітин гіпокампа / Ю. Т. Салига, О. В. Слипанюк // Фізіологічний журн. — 2010. — Т. 56, № 2. — С. 49–50.
148. Салига Ю. Т. Дослідження нейротоксичної дії пестицидів на прикладі карбофурану / Салига Ю.Т. // Екологія. Людина. Суспільство: XII міжнар. наук.-практ. конф., 13—17 травня 2009 р.: тези доп. — Київ, 2009. — С. 30.
149. Салига Ю. Т. Токсичний вплив пестициду карбофурану на центральну нервову систему тварин / Ю. Т. Салига // Агроєкологічний журнал. — Спеціальний випуск, червень 2009. — С. 292–294.
150. Салига Ю. Т. Токсичність хлорпірифосу в умовах культури молодих нейронів гіпокампу / Ю. Т. Салига, І. Р. Медина, І. В. Лучка та ін. // Тези

- доповідей V з'їзду українського біофізичного товариства. Луцьк, Україна. — 2011. — С. 119.
151. Салига Ю. Т. Нейрохімічний профіль різних відділів головного мозку щурів та його вікові особливості / Ю. Т. Салига, З. Я. Стражник, Г. Г. Денис [та ін.] // IV з'їзд Українського біофізичного товариства 2006 р.: тези доповідей — Донецьк, 2006. — С. 226–227.
152. Салига Ю. Т. Потенційна нейротоксичність хлорпірифосу і способи її вивчення / Ю. Т. Салига // Медична хімія. — 2009. — Т. 11, № 4. — С. 69–72.
153. Салыга Ю. Т. Опасность нейротоксических поражений животных некоторыми широко используемыми пестицидами / Ю. Т. Салыга, О. М. Стефанышин, О. В. Слыпанюк [и др.] // Междунар. науч.-практ. конф., посв. 60-летию зоотехн. науки Беларуси, 15-16 окт. 2009 г.: тезисы докл. — Жодино, 2009. — С. 383–384.
154. Салига Ю. Т. Карбофуран — біологічні ризики його застосування / Ю. Т. Салига, В. В. Влізло // Біологія тварин. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 75–85.
155. Салига Ю. Т. Вплив хлорпірифосу на деякі показники антиоксидантної системи у різних відділах головного мозку щурів / Ю. Т. Салига // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнології ім. С.З. Гжицького — Серія Біологічні науки. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 260–263.
156. Салига Ю. Т. Деякі показники антиоксидантної системи у еритроцитах щурів за умов хронічного впливу хлорпірифосу / Ю. Т. Салига, Н. І. Талоха, О. М. Стефанишин [та ін.] // Медична хімія. — 2011. — Т. 13, № 4. — С. 103–106.
157. Салига Ю. Т. Гістологія мозку та печінки щурів за хронічного впливу на них низьких доз хлорпірифосу / Ю. Т. Салига, Ю. В. Мартин // Біологія тварин. — 2012. — Т. 14, № 1–2. — С. 563–567.
158. Салига Ю. Т. Фізіолого-біохімічні особливості нейротоксичної дії антихолінергічних сполук хлорпірифосу і карбофурану / Ю. Т. Салига, В. П. Росаловський // Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і

- патології: VI міжнар. наук. конф., 9-11 жовтня 2012 р.: тези доп. — Київ, 2012. — С. 190.
159. Салига Ю. Т. Нейротоксичність хлорпірифосу: деякі аспекти його дослідження / Ю. Т. Салига, В. П. Росаловський // Адаптаційні стратегії живих систем: міжн. наук. конф., 11-16 червня 2012 р.: тези доп. — Новий Світ, 2012. — С. 317–318.
160. Салига Ю. Т. До вивчення деяких параметрів системи антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів у крові щурів за токсичної дії хлорпірифосу / Ю. Т. Салига, В. П. Росаловський // Український морфологічний альманах. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 94–95.
161. Салига Ю. Т. Поведінка щурів інтоксикованих хлорпірифосом у тесті “Відкрите поле” / Салига Ю. Т. // Таврійський медико-біологічний вісник. — 2012. — Т. 15, № 4. — С. 332–335.
162. Салига Ю. Т. Зміни концентрацій Купруму, Цинку, Мангану і Феруму в різних відділах головного мозку щурів за інтоксикації карбофураном / Ю. Т. Салига // Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. — Серія Біологія, біотехнологія, екологія. — 2012. — Т. 178. — С. 153–158.
163. Салига Ю. Т. Глутатіонова система еритроцитів щурів інтоксикованих хлорпірифосом / Ю. Т. Салига В. П. Росаловський, Р. О. Федяков // — Вісник Львівського університету — Серія біологічна — Вип. 60, — 2012. — С. 99–104.
164. Салига Ю. Т. Прижиттєве дослідження впливу хлорпірифосу на нейрони гіпокампу щурів в умовах культури клітин / Ю. Т. Салига, В. В. Влізло // Біологія тварин. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 108–118.
165. Салига Ю. Т. Вплив хлорпірифосу на глутатіонову систему та вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у різних органах щурів / Салига Ю. Т. // Біологія тварин. — 2013. — Т. 15, № 2. — С. 122–130.
166. Салига Ю. Т. Супероксиддисмутазна і каталазна активність у тканинах щурів за хронічної інтоксикації хлорпірифосом / Ю. Т. Салига // Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки — 2013. — № 2 — С. 108–114.

167. Салига Ю. Т. Нейротоксичність фосфорорганічних пестицидів: екологічні та медико-біологічні аспекти / Ю. Т. Салига, В. П. Росаловський, С. В. Грабовська // Збірник наукових статей IV-го Всеукраїнського з'їзду екологів з міжнародною участю «Екологія -2013» — Вінниця, 2013. — С. 413–415.
168. Салига Ю. Т. Показники антиоксидантної системи у головному мозку щурів інтоксикованих хлорпірифосом / Ю. Т. Салига // Біологічні студії. — 2013. — Т 7, № 3. — С. 85–96.
169. Салига Ю. Т. Біологічна безпека застосування фосфорорганічних пестицидів в Україні: чи всі ризики враховані? / Ю. Т. Салига, Р. О. Федяков, В. П. Росаловський, С. В. Грабовська // Стратегія збалансованого розвитку агроecosystem України: міжнар. наук.-практ. конф., 28 березня 2013 р.: Київ, 2013, Матеріали доп. — Київ, 2013. — С. 140–141.
170. Салига Ю. Т. До біохімії механізмів нейротоксичності хлорпірифосу: зміна акцентів / Ю. Т. Салига // Актуальні питання біології, екології, медицини та фармакології: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 26-27 вер. 2013 р., Дніпропетровськ, 2013: Матеріали конф. — Харків, Екограф, 2013. — С. 88–89.
171. Салига Ю. Т. Зміни концентрацій металів у головному мозку щурів під впливом хлорпірифосу / Ю. Т. Салига // Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19-20 вересня 2013 р.: Український неврологічний журнал — 2013. — № 3(28). — С. 149–150.
172. Салига Ю. Т. Токсическое действие пестицида карбофурана на центральную нервную систему животных / Ю. Т. Салига // Биоэкология и ресурсосбережение: VIII междунар. науч.-практ. конф., 2009 г.: тезисы докл. — Витебск, 2009. — С. 141.
173. Салига Ю. Т. Механізми токсичного впливу хлорпірифосу на центральну нервову систему щурів / Ю. Т. Салига, В. П. Росаловський, С. В. Грабовська // Матеріали II конгресу українського товариства нейронаук. Київ, Україна. — 2014. — С. 106.



174. Салига Ю. Т. Екстраполяційна поведінка щурів за хронічного впливу на них низьких доз хлорпірифосу / Ю. Т. Салига, Н. І. Талоха, О. М. Стефанишин // Біологія тварин. — 2011. — Т. 13, № 1–2. — С. 286–291.
175. Свободные радикалы в живых системах / Ю. А. Владимиров, О. А. Азизова, А. И. Деев [и др.] // Итоги науки и техники. Сер. Биопизика. — 1992. — Т. 29. — С. 3–25.
176. Свободные радикалы в биологии [пер. с англ. под ред. У. Прайора]. — М.: Мир, 1979. — 743 с.
177. Севериновская Е. В. Системы трансмембранного переноса ионов при радиационно-химической нагрузке на организм / Е. В. Севериновская, Е. Ю. Зайченко, А. И. Дворецкий // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. — 2005. — Т. 1, № 13. — С. 237–242.
178. Севериновська О. В. Вивчення впливу суміші важких металів на основі функцій центральної нервової системи / О. В. Севериновська, М. О. Григорова, Ю. В. Зайченко [та ін.] // Фізіолог. журн. — 2007. — Т. 53, № 2. — С. 25–35.
179. Семчишин Г. М. Оксидативний стрес і регуляція активності каталаз у *Escherichia coli* / Г. М. Семчишин, В. І. Луцак // Укр.біохім.журн. — 2004. — Т. 76, № 2. — С. 31–42.
180. Санагурський Д. І. Об'єкти біофізики / Д. І. Санагурський. — Львів: Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка, 2008. — 522 с.
181. Серединська Н. М. Токсикодинаміка антихолінергічних речовин та роль холінергічної системи в опосередкованій кардіотоксичній дії ФОС / Н. М. Серединська // Современные проблемы токсикологии. — 2010. — № 2–3. — С. 5–13.
182. Сибірна Н. О. Цитологічні та фізико-хімічні методи дослідження крові: Методичний посібник. / Н. О. Сибірна, М. М. Великий. — Львів: Ред.-вид. відділ. Львів. ун-ту, 1997. — 69 с.
183. Сибірна Н. О. Дослідження окремих біохімічних показників за умов оксидативного стресу / Н. О. Сибірна, О. М. Маєвська, М. Л. Барська // — Львів: Видавничий центр ЛНУ ім. І. Франка, 2006. — 60 с.

184. Скопичев В. Г. Участие дистантного холинергического механизма в реакциях сосудистого русла на интоксикацию фосфорорганическими ингибиторами холинэстераз / В. Г. Скопичев, В. Б. Прозоровский // Морфология. — 2000. — Т. 115, № 4. — С. 321.
185. Скляр О. Я., Зміни антиоксидантної активності та активності НАДН2 — залежної метгемоглобінредуктази крові щурів за умов введення L-аргініну/ О. Я. Скляр, Ю. М. Федевич, О. Я. Мелех, В. В Стадник // Фізіол. журнал. — 2006. — Т. 52(5). — С. 74–79.
186. Скулачев В. П. Явление запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода [Электронный ресурс] / В. П. Скулачев // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 6. — С. 4–10. — Режим доступа до журн.: [http://www.book-ua.org/FILES/estestvoznanie/28\\_03\\_2008/est0398pdf](http://www.book-ua.org/FILES/estestvoznanie/28_03_2008/est0398pdf)
187. Спектрофотометр атомно-абсорбционный С-115ПК (Техническое описание и инструкции по эксплуатации 2.851.045.ТО. 1995.) — 153 с.
188. Список пестицидів та агрохімікатів, дозволених до використання в Україні: Витяг з «Переліку пестицидів та агрохімікатів, дозволених до використання в Україні» (станом на 01.02.2007 р.). Карантин і захист рослин. — 2007. — № 2–3. — С. 15–111.
189. Стан НАДФН та аскорбатзалежної системи ПОЛ у мікросомах печінки щурів різного віку за умов токсичного ураження солянокислим гідразиним / Кліщ І. М., Посохова К. А., Давидович О. В. [та ін.] // Здобутки клініч. та експерим. медицини. — Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. — Вип. 4. — С. 392–396.
190. Стойка Р. С. Нові механізми у дії екстремальних чинників: роль трансформуючого фактора росту бета-типу. / Р. С. Стойка // Studia Biologica. — 2008. — Т. 2, № 1, С. 3-20.
191. Столяр О. Б., Курант В. З., Зіньковська Н. Г., Дрель В. Р. Вплив йонів важких металів на процеси перекисного окиснення в біологічних системах в умовах *in vitro* // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія: Хімія. — 1998. — № 2. — С. 50–56.

192. Столяр О. Б., Зінковська Н. Г. Вплив йонів свинцю і марганцю на активність антиоксидантних ферментів та перекисне окиснення ліпідів у коропа / О. Б. Столяр, Н. Г. Зінковська // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія: Хімія. — 1999. — № 3. — С. 51–55.
193. Столяр О. Б. Вплив йонів міді і цинку на перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантний статус в організмі коропа. / О. Б. Столяр, Н. Г. Зінковська, В. В. Грубінко [та інші] // Біологія тварин. — 1999. — Вип. 1, № 2. — С. 84–89.
194. Столяр О. Б. Прооксидантна та антиоксидантна дія марганцю (II) на організм коропа (*Surginus caryo* L.) / О. Б. Столяр, А. Є. Мудра, Н. Г. Зінківська [та інші] // Біологія тварин. — 2002. — Вип. 4, № 1–2. — С. 193–199.
195. Столяр О. Б. Інтегральний показник антиоксидантно-прооксидантного стану організму як інструмент біомолекулярного моніторингу / О. Б. Столяр, В. В. Грубіянко, Н. Г. Зінківська [та інші] // Медична хімія. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 66–68.
196. Структура и функции биологических мембран / [П. Г. Богач, М. Д. Курский, Н. Е. Кучеренко, В. К. Рыбальченко]. — К.: Вища школа, 1981. — 336 с.
197. Студеникин В. М. Цинк в нейропедиатрии и нейродиетологии / В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунхужаева, В. И. Шелковский // Лечащий врач. — 2012. — № 1. — С. 44–47.
198. Сосюкин А. Е. К патогенезу отдаленных нейропатий, индуцированных хлорофосом / А. Е. Сосюкин, В. Б. Василюк, М. А. Юдин // Вестн. Рос. воен. мед. акад. — 2005. — № 1. — С. 259–260.
199. Тимочко М. Ф. Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль / М. Ф. Тимочко, Л. І. Кобилінська // Мед. химия. — 1999. — № 1. — С. 19–24.
200. Ткачишин В. С. Інтоксикація фосфорорганічними сполуками / В. С. Ткачишин // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2007. — № 5. — С. 46–49.

201. Токсикология фосфорорганических пестицидов / Каган Ю. С. — М.: Медицина, 1977. — 295 с.
202. Токсикологічні дослідження пестицидів в Україні: необхідність уніфікації з міжнародними нормами / Н. В.Дзюбенко, Г. М. Кузнецова, О. В. Линчак, В. К. Рибальченко. // Збірник наукових праць II Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні проблеми природокористування та охорона навколишнього середовища.» — 2015. — С. 60–61.
203. Трахтенберг И. М. Книга о ядах и отравлениях. Очерки токсикологии / И. М. Трахтенберг. — Киев.: Наукова думка, 2000. — 366 с.
204. Філінська О. М. Вплив похідного малеїміду на стан антиоксидантної системи печінки щурів за умов оксидативного стресу / О. М. Філінська, С. В. Яблонська, Г. В. Островська [та ін.] // Доп. Націон. академії наук України. — 2009. — № 8. — С. 179–182.
205. Харченко О. А. Острые отравления фосфорорганическими соединениями: основные клинические синдромы и механизмы их формирования / О. А. Харченко, Г. М. Балан, Н. Н. Бубало // Сучасні проблеми токсикології. — 2013. — № 1–2. — С. 17–31.
206. Харченко О. А. Острые отравления пестицидами у работников сельского хозяйства Украины / О. А. Харченко, Г. М. Балан, В. А. Бабич, Т. В. Мымренко // Матер. междуна. конф. [“Гигиена, организация здравоохранения и профпатология”], (Новокузнецк, 23 – 24 мая 2012 р), Новокузнецк, 2012. — С. 182–184.
207. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лаб.дело. — 1985. — № 11. — С.678–681.
208. Чепур С. В. Отдалённые органофосфатные нейропатии: патогенез и профилактика / С. В. Чепур // Токсиколог. вестник. — 2010. — № 3. — С. 42–43.
209. Швидь С. Ф. Динаміка залишкових концентрацій пестицидів у сільськогосподарській продукції в умовах Полтавської області /

- С. Ф. Швидь, В. О. Наталочка, Л. М. Швидь, [та ін.] // Вісник Полтавської державної аграрної академії. — 2010. — № 2. — С. 28–32.
210. Шепельська Н. Р. Вплив інсектициду карбофурану на функцію гонад та фертильність щурів Wistar / Н. Р. Шепельська, Л. П. Петрашенко, С. Д. Сапожнікова // Совр. проблемы токсикологии. — 2001. — № 3. — С. 40–46.
211. Шмурак В. И. Биохимические маркеры интоксикации фосфорорганическими отравляющими веществами / В. И. Шмурак, И. Д. Курдюков, А. Д. Надеев [и др.] // Токсикол. Вестник, — 2012. — № 4. — С. 30–34.
212. Янковский О. Ю. Токсичность кислорода и биологические системы. эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты / О. Ю. Янковский. — Санкт-Петербург: Игра. — 2000. — 295 с.
213. Ярчук В. В. Динаміка змін поведінкових реакцій та їх структури у інфантильних щурів при ізольованій та комбінованій нітритно-свинцевій інтоксикації / В. В. Ярчук, Л. І. Власик // Сучасні пробл. токсикології. — 2002. — № 4. — С. 12–15.
214. Abboud S. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism / S. Abboud, D. J. Haile // J. Biol. Chem. — 2000. — V. 275, № 26. — P. 19906—19912.
215. Abbruscato T. Nicotine and cotinine modulate cerebral microvascular permeability and protein expression of ZO-1 through nicotinic acetylcholine receptors expressed on brain endothelial cells / T. Abbruscato, S. Lopez, K. Mark [et al.] // J. Pharm. Sci. — 2002. — V. 91. — P. 2525–2538.
216. Abramoff M. D. Image Processing with ImageJ / M. D. Abramoff, P. J. Magalhães, S. J. Ram // J. Biophotonics International. 2004. — V. 11, № 7. — P. 36–42.
217. Abramov A. Y. Three distinct mechanisms generate oxygen free radicals in neurons and contribute to cell death during anoxia and reoxygenation / A. Y. Abramov, A. Scorziello, M. R. Duchon // Journal of Neuroscience. — 2007. — V. 27, № 5. — P. 1129–1138.

218. Abreu I. A. Superoxide dismutases – a review of the metal-associated mechanistic variations / I. A. Abreu, D. E. Cabelli // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — V. 1804, № 2. — P. 263–274.
219. Aggett P. J. Zinc and human health / P. J. Aggett, J. G. Comerford *Nutrition Rev.* — 1995. — V. 53(9). — P. 16–22.
220. Akthar N. Transplacental disposition and teratogenic effects on chlorpyrifos in rats / N. Akthar, M. K. Srivastava, R. B. Raizada. // *J. Toxicol. Scien.* — 2006. — V. 31, № 5. — P. 521–527.
221. Aldridge J. E. Serotonergic systems targeted by developmental exposure to chlorpyrifos: Effects during different critical periods / J. E. Aldridge, F. J. Seidler, A. Meyer [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2003. — V. 111, № 14. — P. 1736–1743.
222. Andersen J. K. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence ? / J. K. Andersen // *Nat. Rev. Neurosc.* — 2004. — Suppl. 10. — P. 18–25.
223. Anderson C. P. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins / C. P. Anderson, M. Shen, R. S. Eisenstein [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta* — 2012. — V. 1823, № 9. — P. 1468–1483.
224. Anderson E. J. Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart / E. J. Anderson, L. A. Katunga, M. S. Willis // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2011. — V. 213. — P. 1325–1336.
225. Andres C. Are soluble and membrane-bound rat brain acetylcholinesterase different? / C. Andres, M. Mourabit, C. Stutz // *Neurochem. Res.* — 1990. — № 15. — P. 1065–1072.
226. Andrews N. C. Mining copper transport genes / N. C. Andrews // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — V. 98, № 12. — P. 6543–6545.
227. Angoa-Perrez M. Soman increases neuronal COX-2 levels: possible link between seizures and protracted neuronal damage / M. Angoa-Perrez, C. W. Kreipke, D. M. Thomas [et al.] // *Neurotoxicology.* — 2010. — V. 31, № 6. — P. 738–746.
228. Aoki M. Molecular analyses of the Cu/Zn superoxide dismutase gene in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Japan / M. Aoki,

- K. Abe, Y. Itoyama // *Cell Mol. Neurobiol.* — 1998. — V.18, № 6. — P. 639–647.
229. Aplan J. P. Higher susceptibility of the ventral versus the dorsal hippocampus and the posteroventral versus anterodorsal amygdala to soman-induced neuropathology. / J. P. Aplan, T. H. Figueiredo, F. Qashu [et al.] // *Neurotoxicology.* — 2010. — V. 31, № 5. — P. 485–92.
230. Archer S. L. Epigenetic attenuation of mitochondrial superoxide dismutase 2 in pulmonary arterial hypertension: a basis for excessive cell proliferation and a new therapeutic target / S. L. Archer, G. Marsboom, G. H. Kim [et al.] // *Circulation.* — 2010. — V. 121, № 24. — P. 2661–2671.
231. Arce M. P. Neuroprotective and cholinergic properties of multifunctional glutamic acid derivatives for the treatment of Alzheimer's disease / M. P. Arce, M. I. Rodriguez-Franco, G. C. Gonzalez-Munoz // *J. Med. Chem.* — 2009. — № 52. — P. 7249–7257.
232. Aroniadou-Anderjaska V. Primary brain targets of nerve agents: the role of the amygdala in comparison to the hippocampus / V. Aroniadou-Anderjaska, T. H. Figueiredo, J. P. Aplan, [et al.] // *Neurotoxicology.* — 2009. — V. 30, № 5. — P. 772–776.
233. Arosio P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more / P. Arosio, R. Ingrassia P. Cavadini // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — V. 1790, № 7. — P. 589–599.
234. Atienzar F. Effect of aluminum on superoxide dismutase activity in the adult rat brain / F. Atienzar, D. Desor, D. Burnel et al. // *Biol. Trace Elem. Res.* — 1998. — V. 65, № 1. — P. 19–30.
235. Atterberry T. T. Age-related differences in parathion and chlorpyrifos toxicity in male rats: target and nontarget esterase sensitivity and cytochrome P450-mediated metabolism / T. T. Atterberry, W. T. Burnett, J. E. Chambers // *Toxicol. applied pharmacol.* — 1997. — V. 147, № 2. — P. 411–418.
236. Axelson P. H. Oxidative stress and cell membrane in the pathogenesis of Alzheimer's disease / P. H. Axelson, H. Komatsu, I. V. Murrey // *Physiology.* — 2011. — V. 26, № 1. — P. 54–69.

237. Bajgar J. Optimal choice of acetylcholinesterase reactivators for antidotal treatment of nerve agent intoxication / J. Bajgar // *Acta Med.* — 2010. — V. 53, № 4. — P. 207–211.
238. Bajgar J. Treatment of organophosphate intoxication using cholinesterase reactivators: facts and fiction / J. Bajgar, J. Fusek, K. Kuca [et al.] // *Mini Rev. Med. Chem.* — 2007. — V. 7, № 5. — P. 461–466.
239. Bajgar J. Inhibition of acetylcholinesterase in different structures of the rat brain following soman intoxication pretreated with Huperzine A / J. Bajgar, P. Hajek, J. Karasova [ et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2007. — V. 8. — P. 1165—1176.
240. Bajgar J. Organophosphates/nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis, and treatment / J. Bajgar // *Adv. Clin. Chem.* — 2004. — № 38. — P. 151–216.
241. Bao L. Mitochondria are the source of hydrogen peroxide for dynamic brain-cell signaling / L. Bao, M. V. Avshalumov, J. C. Patel [et al.] // *J. Neurosci.* — 2009. — Vol. 29. — P. 9002–9010.
242. Barr D. B. Potential uses of biomonitoring data: a case study using the organophosphorus pesticides chlorpyrifos and malathion / D. B. Barr, J. Angerer // *Environ. Health Perspect.* — 2006. — V. 114, № 11. — P. 1763–1769.
243. Barnham K. J. Neurodegenerative diseases and oxidatives stress / K. J. Barnham, C. L. Masters, A. I. Bush // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2004. — V. 3, № 3. — P. 205–214.
244. Bartling A. Enzyme-kinetic investigation of different sarin analogues reacting with human acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. / A. Bartling, F. Worek, L. Szinicz // *Toxicology.* — 2007. — № 233. — P. 166–172.
245. Batista-Nascimento L. Iron and neurodegeneration from cellular homeostasis to disease [Электронный ресурс] / L. Batista-Nascimento, C. Pimentel, R. Andrade-Menezes // *Oxid. Med. Cell Longev.* — 2012. —V. 2012. — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/128647>
246. Beal M. F. Oxidatively modified proteins in aging and disease / M. F. Beal // *Free Radical Biology and Medicine.* — 2002. — V. 32, № 9. — P. 797–803.



247. Beard J. L. Pre - and postweaning iron deficiency alters myelination in sprague-dawley rats / J. L. Beard, J. A. Wiesinger, J. R. Connor // *Develop. Neuroscience*. — 2003. — V. 25, № 5. — P. 308–315.
248. Beattie J. H. Roles of metallothionein in cellular metabolism / J. H. Beattie, I. Bremner, E. P. Collery [et al.] — 1998. — V. 5. — P. 117–127.
249. Beyersmann D. Functions of zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells / D. Beyersmann, H. Haase // *Biometals*. — 2001. — V. 14, № 3–4. — P. 331–341.
250. Bhagwat S. V. Brain mitochondrial cytochromes P450: xenobiotic metabolism, presence of multiple forms and their selective inducibility / S. V. Bhagwat, M. R. Boyd, V. Ravindranath // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1995. — V. 320, № 1. — P. 73–83.
251. Bigbee J. W. Morphogenic role for acetylcholinesterase in axonal outgrowth during neural development / J. W. Bigbee, K. V. Sharma, G. G. Gupta [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 1999. — V. 107, Suppl. 1. — P. 81–87.
252. Bjorling-Poulsen M. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe / M. Bjorling-Poulsen, H. R. Andersen, P. Grandjean // *Environ. Health*. — 2008. — V. 7. — P. 50.
253. Blong R. M. Tetramerization domain of human butyrylcholinesterase is at the C-terminus / R. M. Blong, E. Bedows, O. Lockridge // *Biochem. J.* — 1997. — № 327. — P. 747–757.
254. Boddaert N. Selective iron chelation in Friedreich ataxia: biologic and clinical implications / N. Boddaert, K. H. Le Quan Sang, A. Rötig [et al.] // *Blood*. — 2007.—V. 110, № 1. — P. 401–408.
255. Bolea R. Consequences of dietary manganese and copper imbalance on neuronal apoptosis in a murine model of scrapie / R. Bolea, P. Hortells, I. Martin-Burriel [et al.] // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2010. — V. 36. — P. 300–311.
256. Boner M. R. Occupational exposure to carbofuran and the incident of cancer in the agricultural health study / M. R. Boner, W. J. Lee, D. P. Sander [et al.] // *Environ. Health Perspec.* — 2005. — V. 113, № 3. — P. 285–289.

257. Boner M. R. Occupational exposure to carbofuran and the incident of cancer in the agricultural health study / M. R. Boner, W. J. Lee, D. P. Sander [et al.] // *Environ. Health Perspec.* — 2005. — V. 113, № 3. — P. 285–289.
258. Botta D. Modulating  $\Gamma$ B synthesis using glutamate cysteine ligase transgenic and gene-targeted mice / D. Botta, C. C. White, P. Vliet-Gregg [et al.] // *Drug Metab Rev.* — 2008. — V. 40, № 3. — P. 465–477.
259. Bouchard M. F. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides / M. F. Bouchard, D. C. Bellinger, R. O. Wright [et al.] // *Pediatrics.* — 2010. — V. 125, № 6. — P. 1270.
260. Bourin M. The mouse light/dark box test / M. Bourin, M. Hascoe // *Eur. J. Pharmacol.* — 2003. — V. 463, № 1–3. — P. 55–65.
261. Bradbury M. W. Transport of iron in the blood–brain – cerebrospinal fluid system / M. W. Bradbury // *J. Neurochem.* — 1997. — V. 69, № 2. — P. 443–454.
262. Braquenier J. B. Anxiety in adult female mice following perinatal exposure to chlorpyrifos / J. B. Braquenier, E. Quertemont, E. Tirelli, J. C. Plumier // *Neurotoxicol Teratol.* — 2010. — V. 32, № 2. — P. 234–239.
263. Brasen J. H. Extracellular superoxide dismutase accelerates endothelial recovery and inhibits in-stent restenosis in stented atherosclerotic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit aorta // J. H. Brasen, O. Leppanen, M. Inkala [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — V. 50, № 23. — P. 2249–2253.
264. Bremner I. Metallothionein in copper deficiency and toxicity / I. Bremner, Ed. by M. Anke, D. Meissner, C. F. Mills // *Trace Elements in Man and Animals.* – Abstr. Dresden, 1993. — P. 507–513.
265. Brown M. A. Review of health consequences from high-intermediate-and low-level exposure to organophosphorus nerve agent / M. A. Brown, K. A. Brix // *J. Appl. Toxicol.* — 1998. — V. 18, № 6. — P. 393.
266. Brown T. P. Pesticides and Parkinson's Disease— Is There a Link? / T. P. Brown, P. C. Rumsby, A. C. Capleton [et al.] // *Environ Health Perspect.* — 2006. — V. 114, № 2. — P. 156–164.

267. Bucher J. R. The requirement for ferric in the initiation of lipid peroxidation by chelated ferrous iron / J. R. Bucher, M. Tien, S. D. Aust // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1983. — V. 111, № 3. — P. 777–784.
268. Buerli T. Efficient transfection of DNA or shRNA vectors into neurons using magnetofection // T. Buerli, C. Pellegrino, K. Baer [et al.] // *Nature Protocols.* — 2007. — V. 2. — P 3090–3101.
269. Bullman T. A. Mortality in US Army Gulf War veterans exposed to 1991 Khamisiyah chemical munitions destruction. / T. A. Bullman, C. M. Mahan, H. K. Kang, [et al.] // *Am. J. Public Health.* — 2005. — V. 95, № 8. — P. 1382–1388.
270. Burn J. Neuroferritinopathy / J. Burn, P. F. Chinnery // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 2006. — V. 13, № 3. — P. 176–181.
271. Bush A. I. The metal theory of Alzheimer's disease / A. I. Bush // *J. Alzheimers Dis.* — 2013. — V. 33. — P. 277–281.
272. Bush. A. I. Metals and neuroscience / A. I. Bush. // *Curr. Opinion Chem. Biol.* — 2000. — № 2. — P. 184–191.
273. Butterfield D. A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide / D. Butterfield, J. Drake, C. Pocernich [et al.] // *Trends Mol. Med.* — 2001. — № 12. — P. 548–554.
274. Buznikov G. A. An invertebrate model of the developmental neurotoxicity of insecticides: effects of chlorpyrifos and dieldrin in sea urchin embryos and larvae / G. A. Buznikov, L. A. Nikitina, V. V. Bezuglov [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2001. — V. 109, № 7. — P. 651–661.
275. Brazier M. W. Manganese binding to the prion protein / M. W. Brazier, P. Davies, E. Player [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2008. — V. 283. — P. 12831–12839.
276. Buerli T. Efficient transfection of DNA or shRNA vectors into neurons using magnetofection / T. Buerli, C. Pellegrino, K. Baer [et al.] // *Nat. Protocols.* — 2007. — № 2. — P. 3090–3101.
277. Burdo J. R. Brain iron uptake and homeostatic mechanisms: an overview. / J. R. Burdo, J. R. Connor // *BioMetals.* — 2003. — V. 16, № 1.— P. 63–75.

278. Bush A. I. The metal theory of Alzheimer's disease / A. I. Bush // *J. Alzheimers Dis.* — 2013. — V. 33, S. 1. — P. 277–281.
279. Bushell P. J. Repeated inhibition of cholinesterase by chlorpyrifos in rats: behavioral, neurochemical and pharmacological indices of tolerance / P. J. Bushell, K. C. Kelly, T. R. Ward // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1994. — V. 270, № 1. — P. 15–25.
280. Cabal J. Specification of the structure of oximes able to reactivate tabun-inhibited acetylcholinesterase / J. Cabal, K. Kuca, J. Kassa // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* — 2004. — V. 95, № 2. — P. 81–86.
281. Campbell N. L. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population / N. L. Campbell, M. A. Boustani, K. A. Lane [et al.] // *Neurology.* — 2010. — V. 75, № 2. — P. 152–159.
282. Campbell C. G. Chlorpyrifos interferes with cell development in rat brain regions / C. G. Campbell, F. J. Seidler, T. A. Slotkin // *Brain Res. Bull.* — 1997. — V. 43, № 2. — P. 179–189.
283. Carbamate Pesticides: A General Introduction // *World Health Org.* — Geneva, 1986. — P 136.
284. Cardona D. Dose-dependent regional brain acetylcholinesterase and acylpeptide hydrolase inhibition without cell death after chlorpyrifos administration. / D. Cardona, C. Lopez-Granero, F. Canadas [et al.] // *J. Toxicol. Sci.* — 2013. — V. 38, № 2. — P. 193–203.
285. Cardoso S. Mitochondrial function is differentially affected upon oxidative stress / S. Cardoso, C. Pereira, A. Oliveira // *Free Rad. Biol. Med.* — 1999. — № 1–2. — P. 3–13.
286. Carlberg I. Purification and characterization of the flavoenzyme glutathione reductase from rat liver / I. Carlberg, B. Mannervik // *J. Biol. Chem.* — 1975. — V. 250. — P. 5475–5480.
287. Carpentier P. Seizure-related opening of the blood–brain barrier induced by soman: possible correlation with the acute neuropathology observed in poisoned rats. / P. Carpentier, I. S. Delamanche, M. Le Bert [et al.] // *Neurotoxicology.* — 1990. — V. 11, № 3. — P. 493–508.

288. Carpentier P. Soman-induced seizures and related brain damage: how to treat seizures and assess their effects non-invasively? / P. Carpentier, G. Testylier, V. Baille [et al.] // *J. Med. Chem. Biol. Radiol. Def.* — 2008. — V. 6. — P. 1–16.
289. Carroll M. C. Mechanisms for activating Cu- and Zn-containing superoxide dismutase in the absence of the CCS Cu chaperone / M. C. Carroll, J. B. Girouard, J. L. Ulloa [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2004. — V. 101, № 16. — P. 5964–5969.
290. Carvajal F. Neuroanatomical targets of the organophosphate chlorpyrifos by c-fos immunolabeling / F. Carvajal, M. C. Sa´nchez-Amate, F. Sa´nchez-Santed [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2005. — V. 84, № 2. — P. 360–367.
291. Cassano S. Reactive oxygen species, Ki-Ras, and mitochondrial superoxide dismutase cooperate in nerve growth factor-induced differentiation of PC12 cells / S. Cassano, S. Agnese, V. D’Amato [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2010. — V. 285, № 31. — P. 24141–24153.
292. Caughlan A. Chlorpyrifos induces apoptosis in rat cortical neurons that is regulated by a balance between p38 and ERK/JNK MAP kinases / A. Caughlan, K. Newhouse, U. Namgung [et al.] // *Toxicol Sci.* — 2004. — V. 78, № 1. — P. 125–134.
293. Celik G. The Relationship between the antioxidant system and anaemia in haemodialysis patients / G. Celik, M. Yöntem, M. Bilge [et al.] // *J. Int. Med. Res.* — 2011. — V. 39, № 5. — P. 1954–1960.
294. Chao L. L. Effects of low-level exposure to sarin and cyclosarin during the 1991 Gulf War on brain function and brain structure in US veterans / L. L. Chao, J. C. Rothlind, V. A. Cardenas [et al.] // *Neurotoxicology.* — 2010. — V. 31, № 5. — P. 493–501.
295. Chao L. L., Effects of low-level sarin and cyclosarin exposure and Gulf War Illness on brain structure and function: a study at 4T. / L. L. Chao, L. Abadjian, J. Hlavin [et al.] // *Neurotoxicology.* — 2011. — V. 32, № 6. — P. 814–22.

296. Chatonnet A. Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase / A. Chatonnet, O. Lockridge // *Biochem. J.* — 1989. — № 260. — P. 625–634.
297. Chauhan L. K. Induction of chromosome aberrations, micronucleus formation and sperm abnormalities in mouse following carbofuran exposure / L. K. Chauhan, N. Pant [et al.] // *Mutat Res.* — 2000. — V. 465(1–2). — P. 123–129.
298. Chen Y. Organophosphate-induced brain damage: Mechanisms, neuropsychiatric and neurological consequences, and potential therapeutic strategies / Y. Chen // *Neurotoxicology.* — 2012. — V. 33, №3. — P. 391–400.
299. Chen C. M. Mitochondrial dysfunction, metabolic deficits, and increased oxidative stress in Huntington's disease / C. M. Chen // *Chang. Gung Ned. J.* — 2011. — V. 34, № 2. — P. 132–152.
300. Chen W. Q. Repeated exposure to chlorpyrifos alters the performance of adolescent male rats in animal models of depression and anxiety / W. Q. Chen, L. Yuan, R. Xue [et al.] // *Neurotoxicology.* — 2011. — V. 32, № 4. — P. 355–361.
301. Ciolino H. P. Modification of proteins in endothelium cell death during oxidative stress / H. P. Ciolino, R. L. Levine // *Free Radic. Biol. Med.* — 1997. — V. 22, № 7. — P. 1277–1282.
302. Cohen L. A. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway / L. A. Cohen, L. Gutierrez, A. Weiss [et al.] // *Blood.* — 2010. — V. 116, № 9. — P. 1574–1584.
303. Colborn T. A. case for revisiting the safety of pesticides: a closer look at neurodevelopment / T. A. Colborn // *Environ. Health Perspect.* — 2006. — V. 114, № 1. — P. 10–17.
304. Collombet J. M. Nerve agent intoxication: recent neuropathophysiological findings and subsequent impact on medical management prospects / J. M. Collombet // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2011. — V. 255, № 3. — P. 229–41.

305. Connor J. R. Cellular management of iron in the brain / J. R. Connor, S. L. Menzies // *J. Neurol. Sci.* — 1995. — V. 134. — P. 33–44.
306. Connor J. R. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains / J. R. Connor, S. L. Menzies, S. M. St Martin [et al.] // *J. Neurosci. Res.* — 1990. — V. 27, № 4. — P. 595–611.
307. Conte V. Vitamin E reduces amyloidosis and improves cognitive function in Tg2576 mice following repetitive concussive brain injury / V. Conte, K. Uryu, S. Fujimoto [et al.] // *Journal of Neurochemistry.* — 2004. — V. 90, № 3 — P. 758–764
308. Correa M. Acute lead acetate administration potentiates ethanol-induced locomotor activity in mice: the role of brain catalase / M. Correa, M. Miquel, C. Sanchis-Segura, C. M. Aragon // *Alcohol Clin Exp Res.* — 1999.— V. 23, № 5.— P. 799–805.
309. Costa L. G. Current issues in organophosphate toxicology / L. G. Costa // *Clinica Chimica Acta.* — 2006. — V. 366, № 1. — P. 1–13.
310. Coyle J. T. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders / J. T. Coyle, P. Puttfarcken // *Science.* — 1993. — № 262. — P. 689–695.
311. Crichton R. *Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism: From molecular Mechanisms to Clinical Consequenses.* 2nd edition. / Belgium, John Willey and Sons Ltd. — 2001. — P. 22–31.
312. Crompton M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their involvement in cell death / M. Crompton, E. Barksby, N. Johnson [et al.] // *Biochimie.* — 2002. — V. 84, № 2–3. — P. 143–152.
313. Culotta V. C. Activation of superoxide dismutases: putting the metal to the pedal / V. C. Culotta, M. Yang, T. V. O’Halloran // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — V. 1763, № 7. — P. 747–758.
314. Dalm S. Quantification of swim patterns in the Morris water maze / S. Dalm, J. Grootendorst, E. R. de Kloet [et al.] // *Behav. Res. Methods Instrum. Comput.* — 2000. — V. 1. — P. 134–139.
315. Daly M. J. Death by protein damage in irradiated cells / M. J. Daly // *DNA Repair.* — 2012. — V. 11, № 1. — P. 12–21.

316. Dam K. Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity / K. Dam, F. J. Seidler, T. A. Slotkin // *Brain Res. Dev. Brain Res.* — 2000. — V. 121, № 2. — P. 179–187.
317. Darvesh S. Carbamates with differential mechanism of inhibition toward acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase / S. Darvesh, K. V. Darvesh, R. S. McDonald // *J Med. Chem.* — 2008. — № 51. — P. 4200–4212.
318. Dash R. K. Blood HbO<sub>2</sub> and HbCO<sub>2</sub> dissociation curves at varied O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, pH, 2, 3-DPG and temperature levels / R. K Dash, J. B. Bassingthwaite. // *Ann. Biomed. Eng.* — 2010. — V. 38, № 4. — P. 1683–1701.
319. Davies P. The chemistry of copper binding to PrP: Is there sufficient evidence to elucidate a role for copper in protein function? / P. Davies, D. R. Brown // *Biochem. J.* — 2008. — V. 410. — P. 237–244.
320. De Domenico I. Ferroportin-mediated mobilization of ferritin iron precedes ferritin degradation by the proteasome / I. De Domenico, M. B. Vaughn, L. Li [et al.] // *EMBO J.* — 2006. — V. 25, № 22. — P. 5396–5404.
321. De Ritis F. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis: the transaminase serum activities. / F. De Ritis, M. Coltorti, G. Giusti // *Clin. Chim. Acta.* — 2006. — V. 369, № 2. — P. 148–152.
322. Deaciuc I. V. Association of galactosamine-induced hepatitis in the rat with hyperhyaluronanaemia and decreased hyaluronan uptake by the isolated, perfused liver / I. V. Deaciuc, G. J. Bagby, J. J. Spitzer // *Biochem. Pharmacol.* — 1993. — V. 46, № 4. — P. 671–675.
323. Deacon R. M. T-maze alternation in the rodent / R. M. Deacon, J. P. Rawlins // *Nat. Prot.* — 2006. — V. 1, № 1. — P. 7–12.
324. Delfino R. T. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: a review / R. T. Delfino, T. S. Ribeiro, J. D. Figueroa-Villar // *J. Braz. Chem. Soc.* — 2009. — V. 20. — P. 407–428.
325. Delgado E. H Mitochondrial respiratory dysfunction and oxidative stress after chronic malathion exposure / E. H. Delgado, E. L. Streck, J. L. Quevedo [et al.] // *Neurochem. Res.* — 2006. — V. 31, № 8. — P. 1021–1025.



326. Delgado E. Central nervous system effects of acute organophosphate poisoning in a two-year follow-up. / E. Delgado, R. McConnell // *Scand. J. Work. Environ. And Health.* — 2004. — № 5. — P. 362–370.
327. Dembele K. Concentration effects of selected insecticides on brain acetylcholinesterase in the common Carp (*Cyprinus carpio* L.) / K. Dembele, E. Haubruge, C. Gaspar// *Ecotoxicol Environ Saf.* — 2000. — V. 45. — P. 49–54.
328. Deshpande L. S. Development of a prolonged calcium plateau in hippocampal neurons in rats surviving status epilepticus induced by the organophosphate diisopropylfluorophosphate / L. S. Deshpande, D. S. Carter, R. E. Blair [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2010. — V. 116, № 2. — P. 623–31.
329. Dexter D. T. Implications of alterations in trace element levels in brain in Parkinson's disease and other neurological disorders affecting the basal ganglia / D. T. Dexter, J. Sian, P. Jenner [et al.] // *Advances in Neurology.* — 1993. — V. 60. — P. 273–281.
330. Dhote F. Prolonged inflammatory gene response following soman-induced seizures in mice / F. Dhote, A. Peinnequin, P. Carpentier [et al.] // *Toxicology.* — 2007. — V. 238, № 2–3. — P. 166–76.
331. Dinu D. Adapted response of the antioxidant defense system to oxidative stress induced by deoxynivalenol in Hek-293 cells / D. Dinu, G. O. Bodea, C. D. Ceapa [et al.] // *Toxicon.* — 2011. — V. 57, № 7–8. — P. 1023–1032.
332. Dolphin D. Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects / Dolphin D., Poulson R., Avramovich O. // *Pt. A: Coenzymes and cofactors.* N.Y.: J. Wiley and Sons. — 1989. — P 930.
333. Donaldson K. Oxidative stress and calcium signaling in the adverse effects of environmental particles (PM10) / K. Donaldson, V. Stone, P. Borm [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 2003. — V. 34, № 11. — P. 1369–1382.
334. Dorandeu F. Efficacy of the ketamine-atropine combination in the delayed treatment of soman-induced status epilepticus / F. Dorandeu, P. Carpentier, D. Baubichon [et al.] // *Brain Res.* — 2005. — V. 1051, № 1–2. — P. 164–75.

335. Dorgu-Abbasoglu S. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in liver and brain of aged rats / S. Dorgu-Abbasoglu, S. Taner-Tompani, B. Ugurnal // *Mech. Ageing. Devel.* — 1997. — V. 98. — P. 177–180.
336. Drago D. Role of metal ions in the abeta oligomerization in Alzheimer's disease and in other neurological disorders / D. Drago, S. Bolognin, P. Zatta // *Curr. Alzheimer Res.* — 2008. — № 5. — P. 500–507.
337. Dringen R., Hirrlinger J. Glutathione pathways in the brain / R. Dringen, J. Hirrlinger // *Biological Chemistry.* — 2003. — V. 384, № 4. — P. 505–516.
338. Droge V. Free radicals in the physiological control of cell function / V. Droge // *Physiol. Rev.* — 2002. — V. 82, № 1. — P. 47–95.
339. Drupt F. Colorimetric method for determination of albumin / F. Drupt // *Pharm. Biol. J.* — 1974. — V. 9. — P. 777–779.
340. Dumont M. Mitochondria and antioxidant targeted therapeutic strategies for Alzheimer's disease / M. Dumont, M. T. Lin, M. F. Beal // *Journal of Alzheimer's Disease.* — 2010. — V. 20, № 2. — P. 633–643.
341. Dusek P. Iron dysregulation in movement disorders / P. Dusek, J. Jankovic, W. Le // *Neurobiol. Dis.* — 2012. — V. 46, № 1. — P. 1–18.
342. Dusek P. Neurodegeneration with brain iron accumulation / P. Dusek, S. A. Schneider // *Curr. Opin. Neurol.* — 2012. — V. 25, №4. — P. 499–506.
343. Duysen E. G. The butyrylcholinesterase knockout mouse a research tool in the study of drug sensitivity, biodistribution, obesity and Alzheimer's disease / E. G. Duysen, B. Li, O. Lockridge // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* — 2009. — № 5. — P. 523–528.
344. Duysen E. Evidence for nonacetylcholinesterase targets of organophosphorus nerve agent: supersehsitivity of acetylcholinesterase knockout mouse to VX lethality / E. Duysen, B. Li. // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* — 2001. — № 2. — P. 528–535.
345. Eaton J. W. Molecular bases of cellular iron toxicity / J. W. Eaton, M. W. Qian // *Free Radic. Biol. Med.* — 2002. — V. 32, № 9. — P. 833–840.
346. Eaton D. L. Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment / D. L. Eaton, R. B. Daroff,

- H. Autrup [et al.] // *Critical reviews in toxicology*. — 2008. — V. 38, № 2. — P. 1–125.
347. Eddleston M. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study / M. Eddleston, P. Eyer, F. Worek [et al.] // *Lancet*. — 2005. — V. 366, № 9495. — P. 1452–1459.
348. Elahi M. Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease / M. M. Elahi, Y. X. Kong // *Matata Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2009. — V. 2. — P. 259–269.
349. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1959. — V. 82. — P. 70–77.
350. Elroy-Stein O. Overproduction of human Cu/Zn-superoxide dismutase in transfected cells: extenuation of paraquat-mediated cytotoxicity and enhancement of lipid peroxidation / O. Elroy-Stein, Y. Bernstein, Y. Groner // *EMBO J.* — 1986. — V. 5, № 3. — P. 615–622.
351. Emerit J. Neurodegenerative diseases and oxidative stress / J. Emerit, M. Edeas, F. Bricaire // *Biomed. Pharmacother.* — 2004. — V. 58, № 1. — P. 39–46.
352. Engelmann M. Variability of the Fenton reaction characteristics of the EDTA, DTPA, and citrate complexes of iron / M. Engelmann, R. Bobier, T. Hiatt [et al.] // *Biometals*. — 2003. — V. 16, № 4. — P. 519–527.
353. Escartin C. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 facilitates neuronal glutathione synthesis by upregulating neuronal excitatory amino acid transporter 3 expression / C. Escartin, S. J. Won, C. Malgorn [et al.] // *J. Neurosci.* — 2011. — V. 31, № 20. — P. 7392–7401.
354. Eskenazi B. Pesticide toxicity and the developing brain / B. Eskenazi, L. G. Rosas, A. Marks R. [et al.] // *Basic & Clinical Pharmacol. Toxicol.* — 2008. — V. 102, № 2. — P. 228–236.
355. Esposito L. A. Mitochondrial disease in mouse results in increased oxidative stress. / L. A. Esposito, S. Melov, A. Panov [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 1999. — V. 96, № 9. — P. 4820–4825.

356. European convention for the protection of vertebrate animals use for experimental and other scientific purposes. — Council of Europe. Strasbourg. — 1986. — P. 56.
357. Exner N. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: molecular mechanisms and pathophysiological consequences / N. Exner, A. K. Lutz, C. Haass [et al.] // *EMBO J.* — 2012. — V. 31, № 14. — P. 3038–3062.
358. EXTTOXNET: Oregon State University. Pesticide Information Profiles: Carbofuran / EXTTOXNET — Available at: <http://exttoxnet.orst.edu/pips/carbofur.htm>. Accessed September 2007.
359. Extracellular signal-regulated kinase pathway: the role in the formation of GABA-ergic and glutamatergic synapses of hippocampal neurons / Y. Salyha, S. Rama, A. Ivanov [et al.] // III конф. Укр. тов. нейронаук (з міжн. участю), присв. 75-річчю Дон. держ. мед. унів. ім. М. Горького, 23-27 трав. 2005 р.: мат. конф. — Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти — Донецьк. — 2005. — Т. 1, № 1. — С. 104–105.
360. Eyer F. Extreme variability in the formation of chlorpyrifos oxon (CPO) in patients poisoned by chlorpyrifos (CPF) / F. Eyer, D. M. Roberts, N. A. Buckley [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — V. 78, № 5. — P. 531–537.
361. Facchinetti F. Free radicals as mediators of neuronal injury / F. Facchinetti, V. L. Dawson, T. M. Dawson // *Cell Mol. Neurobiol.* — 1998. — V. 18, № 6. — P. 667–682.
362. Facecchia K. Oxidative toxicity in neurodegenerative diseases: role of mitochondrial dysfunction and therapeutic strategies / K. Facecchia, L. A. Fochesato, S. D. Ray [et al.] // *J. Toxicol.* — 2011. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/683728>
363. Eyer F. Obidoxime in acute organophosphate poisoning: 1 – clinical effectiveness / F. Eyer, F. Worek, P. Eyer [et al.] // *Clin. Toxicol. Phila.* — 2009. — V. 47, № 8. — P. 798–806.
364. Fattman C. L. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine / C. L. Fattman, L. M. Schaefer, T. D. Oury // *Free Radic. Biol. Med.* — 2003. — V. 35, № 3. — P. 236–256.

365. Fedorenko V. P. The most important sugar beet pests in Ukraine and integral measures for their control / V. P. Fedorenko // Zbornik Matice srpske za prirodne nauke: Proc. Nat. Sci. Matica Srpska Novi Sad. — 2006. — V. 110. — P. 21–38.
366. Feng G. Genetic analysis of collagen Q: roles in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase assembly and in synaptic structure and function / G. Feng, E. Krejci, J. Molgo // J. Cell Biol. — 1999. — № 144. — P. 1349–1360.
367. Flaskos J. The developmental neurotoxicity of organophosphorus insecticides: A direct role for the oxon metabolites / J. Flaskos // Toxicol. Lett. — 2012. — № 209. — P. 86–93.
368. Flynn J. M. SOD2 in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration / J. M. Flynn, S. Melov // Free Radic. Biol. Med. — 2013. — № 62. — P. 4–12.
369. Foroutan P. Progressive supranuclear palsy: high-field-strength MR microscopy in the human substantia nigra and globus pallidus / P. Foroutan, M. E. Murray, S. Fujioka [et al.] // Radiology. — 2012. — V. 266, № 1. — P. 280–288.
370. Fraga C. G. Iron toxicity and antioxidant nutrients / C. G. Fraga, P. I. Oteiza // Toxicology. — 2002. — V. 180, № 1. — P. 23–32.
371. Franchitto N. Acute copper sulphate poisoning / N. Franchitto, P. Gandia-Mailly, B. Georges [et al.] // Resuscitation. — 2008. — V. 78, № 1. — P. 92–96.
372. Frederickson C. J. Synaptically released zinc: physiological functions and pathological effects / C. J. Frederickson, A. I. Bush // Biometals. — 2001. — V. 14, № 3–4. — P. 353–366.
373. Fridovich I. Superoxide dismutases. An adaptation to a paramagnetic gas / I. Fridovich // J. Biol. Chem. — 1989. V. 264, № 14. — P. 7761–7764.
374. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases / I. Fridovich // Annual Rev. Biochem. — 1995. — V. 64. — P. 97–112.

375. Fuqua B. K. Intestinal iron absorption. / B. K. Fuqua, C. D. Vulpe, G. J. Anderson // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 2012. — V. 26, № 2. — P. 115–119.
376. Fukai T. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases / T. Fukai, M. Ushio-Fukai // *Antioxid. Redox Signal.* — 2011. — V. 6. — P.1583–606.
377. Fukai T. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training / T. Fukai, M. R. Siegfried, M. Ushio-Fukai [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2000. — V. 105, № 11. — P. 1631–1639.
378. Fukuto T. R. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides / T. R. Fukuto // *Environ. Health. Perspect.* — 1990. — № 87. — P. 245–254.
379. Fuller C. E. Histochemical and immunocytochemical studies on the intracellular distribution of copper and metallothionein in the developing human liver / C. E. Fuller, M. E. Elmes, B. Jagani // *Trace Elements in Man and Animals, Abstr, Zagreb.* — 1990. — P. 3.
380. Furtado M. A. Spontaneous recurrent seizures after status epilepticus induced by soman in Sprague-Dawley rats / M. A. Furtado, L. A. Lumley, C. Robison [et al.] // *Epilepsia.* — 2010. — V. 51, № 8. — P. 1503–1510.
381. Furtado M. A. Analyzing large data sets acquired through telemetry from rats exposed to organophosphorous compounds: an EEG study. / M. A. Furtado, A. Zheng, M. Sedigh-Sarvestani [et al.] // *J. Neurosci. Methods.* — 2009. — V. 184, № 1. — P. 176–83.
382. Gaetke L. M. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients / L. M. Gaetke, C. K. Chow // *Toxicology.* — 2003. — V. 189, № 1–2. — P. 147–163.
383. Gaither L. A. The human ZIP1 transporter mediates zinc uptake in human K562 erythroleukemia cells / L. A. Gaither, D. J. Eide // *J. Biol. Chem.* — 2001. — V. 25, № 276. — P. 22258–22264.
384. Gandhi S. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration / S. Gandhi, A. Y. Abramov // *Oxid. Med. Cell Longev.* — 2012. — V. 2012. — P. 428010.

385. Ganz T. Heparin and iron homeostasis / T. Ganz, E. Nemeth // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2012. — V. 1823, № 9. — P. 1434–1443.
386. Garcia G. E. Novel oximes as blood–brain barrier penetrating cholinesterase reactivators / G. E. Garcia, A. J. Campbell, J. Olson [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* — 2010. — V. 187, № 1–3. — P. 199–206.
387. Garcia S. J. Developmental neurotoxicity elicited by prenatal or postnatal chlorpyrifos exposure: effects on neurospecific proteins indicate changing vulnerabilities / S. J. Garcia, F. J. Seidler, T. A. Slotkin // *Environ. Health Perspect.* — 2003. — V. 111, № 3. — P. 297–303.
388. Garcia S. J. Chlorpyrifos targets developing glia: effects on glial fibrillary acidic protein / S. J. Garcia, F. J. Seidler, D. Qiao [et al.] // *Brain Res. Dev. Brain Res.* — 2002. — V. 133, № 2. — P. 151–161.
389. Garcia S. J. Does the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos involve glial targets? Macromolecule synthesis, adenylyl cyclase signaling, nuclear transcription factors, and formation of reactive oxygen in C6 glioma cells / S. J. Garcia, F. J. Seidler, T. L. Crumpton [et al.] // *Brain Res.* — 2001. — V. 891, № 1–2. — P. 54–68.
390. Garcia-Fernandez M. Low doses of insulin-like growth factor I improve insulin resistance, lipid metabolism, and oxidative damage in aging rats / M. Garcia-Fernandez, G. Delgado, J. E. Puche [et al.] // *Endocrinology.* — 2008. — V. 149, № 5. — P. 2433–42.
391. Garden G. A. Microglia biology in health and disease / G. A. Garden, T. Möller // *J. Neuroimmune Pharmacol.* — 2006. — V. 1, № 2. — P. 127–137.
392. Gelman N. MR imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content / N. Gelman, J. M. Gorell, P. B. Barker [et al.] // *Radiology.* — 1999. — V. 210, № 3. — P. 759–767.
393. Giacobini E. Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer's disease / E. Giacobini // *Neurochem. Res.* — 2003. — № 28. — P. 515–522.
394. Glynn P. A. Mechanism for organophosphate-induced delayed neuropathy. / P. Glynn. // *Toxicol. Lett.* — 2006. — № 1. — P. 94–98.

395. Go Y. M. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease / Y. M. Go, D. P. Jones // *Free Radic. Biol. Med.* — 2011. — V. 50, № 4. — P 495–509.
396. Gongora M. C. Loss of extracellular superoxide dismutase leads to acute lung damage in the presence of ambient air: a potential mechanism underlying adult respiratory distress syndrome / M. C. Gongora, H. E. Lob, U. Landmesser [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2008. — V. 173, № 4. — P. 915–926.
397. Goyer R. A. Role of chelating agent for prevention intervention, and treatment of exposures to toxic metals / R. A. Goyer, M. G. Cherian, M. M. Jones [et al.] // *Environ Health Perspect.* — 1995. — V. 103, № 11 — P. 1048–1052.
398. Goyer R. A. Toxic and essential metal interactions / R. A. Goyer // *Ann. Rev. Nutr.* — 1997. — V. 17. — P. 37–50.
399. Gospodaryov D. V. Oxidative stress: cause and consequence of diseases, in oxidative stress and diseases / V. I. Lushchak, D. V. Gospodaryov // *InTech.* — 2012. — P. 610.
400. Grabovska S., Salyha Y. Open Field Test: comparing square and round arenas / S. Grabovska, Y. Salyha // *Acta Neurobiologiae Experimentalis.* — 2014. — V. 3, Is. 74. — P.363–364.
401. Grabovska S., Salyha Y. ADHD-like behaviour in the offspring of female rats exposed to low chlorpyrifos doses before pregnancy / S. Grabovska, Y. Salyha // *Arh Hig Rada Toksikol.* — 2015. — V. 66, Is. 2. — P.121–127.
402. Grasshoff C. The effect of acetylcholinesterase-inhibition on depolarization-induced GABA release from rat striatal slices / C. Grasshoff, T. Gillessen, H. Thiermann [et al.] // *Toxicology.* — 2003. — V. 184, № 2–3. — P. 149–56.
403. Greenberg M. E. The lipid whisker model of the structure of oxidized cell membranes / M. E. Greenberg, X. M. Li, B. G. Gugiu // *J. Biol. Chem.* — 2008. — V. 283. — P. 2385–2396.



404. Greenough M. A. Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease / M. A. Greenough, J. Camakaris, A. I. Bush // *Neurochem. Int.* — 2013. — V. 62, 5. — P. 540–555.
405. Grigoryan G. 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens accentuate memory deficits in animals with lesions to the forebrain cholinergic projection system: effects of nicotine administration on learning and memory in the water maze / G. Grigoryan, H. Hodges, S. Mitchell [et al.] // *Neurobiol. Learn Mem.* — 1996. — V 65, № 2. — P. 135–53.
406. Grunblatt E. The link between iron, metabolic syndrome, and Alzheimer's disease / E. Grunblatt, J. Bartl, P. Riederer // *J. Neural Transmission.* — 2011. — V. 118, № 3. — P. 371–379.
407. Gullapalli R. P. Magnetic resonance imaging reveals that galantamine prevents structural brain damage induced by an acute exposure of guinea pigs to soman. / R. P. Gullapalli, Y. Aracava, J. Zhuo [et al.] // *Neurotoxicology.* — 2010. — V. 31, № 1. — P. 67–76.
408. Gunay N. Protective effects of Y-27632 on acute dichlorvos poisoning in rats / N. Gunay, B. Kose, S. Demiryurek [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* — 2010. — V. 28, № 3. — P. 268–74.
409. Gupta R. C. Organophosphate and carbamate pesticides, in: reproductive and developmental toxicology / Gupta R. C., Malik J. K., Milatovic D. // Burlington: Elsevier Academic Press. — 2011. — P. 976.
410. Gupta R. C. Carbofuran toxicity / R. C. Gupta // *Journal of Toxicology and Environmental Health.* — 1994. — V 43. — P. 383–418.
411. Habig W. H., Parst M. J., Jakoby W. B. Glutathione-S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation / W. H. Habig, M. J. Parst, W. B. Jakoby // *J. Biol. Chem.* — 1974. — V. 249, № 22. — P. 7130–7139.
412. Haley R. Self-reported exposure to neurotoxic chemical combinations in the Gulf War: a cross-sectional epidemiologic study. / R. Haley, T. Kurt // *JAMA.* — 1997. — V. 277, № 3. — P. 231–237.
413. Hallberg G. Agricultural chemicals in ground water: extent and implications / G. Hallberg // *Am. J. Altern. Agric.* — 1987. — V. 2, № 3. — P. 15.

414. Hallgren B. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain / B. Hallgren, P. Sourander // *J. Neurochem.* — 1958. — V. 3, № 1. — P. 41–51.
415. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system / B. Halliwell // *Journal of Neurochem.* — 1992. — V. 59, № 5. — P. 1609–1623.
416. Halliwell B. Free radicals, proteins and DNA: oxidative damage versus redox regulation / B. Halliwell // *Biochem. Society Transactions.* — 1996. — V. 24, № 4. — P. 1023–1027.
417. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now / B. Halliwell // *J. Neurochem.* — 2006. — V. 97, № 6. — P. 1634–1658.
418. Hazarika R. Health hazard due to exposure of pesticide / R. Hazarika, S. Das // *J. Epidemiol. and Community Health.* — 2011. — № 1. — P. 436–437.
419. Hamilton M. G. Alteration of calcium influx in rat cortical synaptosomes by soman / M. G. Hamilton, C. Posavad // *Neuroreport.* — 1991. — V. 2, № 5. — P. 273–276.
420. Hare D. J. Considerations for measuring iron in post-mortem tissue of Parkinson's disease patients / D. J. Hare, M. Gerlach, P. Riederer // *J. Neural Transm.* — 2012. — V. 119, № 12. — P. 1515–1521.
421. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? / D. Harman // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1972. — V. 20, № 4. — P. 145–147.
422. Hartig M. B. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration / M. B. Hartig, H. Prokisch, T. Meitinger [et al.] // *Curr. Drug Targets.* — 2012. — V. 13, № 9. — P. 1182–1189.
423. Hartmann J. Excessive hippocampal acetylcholine levels in acetylcholinesterase-deficient mice are moderated by butyrylcholinesterase activity / J. Hartmann, C. Kiewert, E. G. Duysen // *J. Neurochem.* — 2007. — № 100. — P. 1421–1429.
424. Hatta K. Amnesia from Sarin poisoning / K. Hatta, Y. Miura, N. Asukai // *Lancet.* — 1996. — V. 347, № 9011. — P. 1343.
425. Hayes J. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug

- resistance / J. Hayes // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 1995. — V. 30, № 6. — P. 445–600.
426. Hayward I. J. Decreased brain pathology in organophosphate-exposed rhesus monkeys following benzodiazepine therapy / I. J. Hayward, H. G. Wall, N. K. Jaax, [et al.] // *Neurol. Sci.* — 1990. — V. 98, № 1. — P. 99–106.
427. Heinzelmann S. Multiple protective functions of catalase against intercellular apoptosis-inducing ROS signaling of human tumor cells / S. Heinzelmann, G. Bauer // *Biol. Chem.* — 2010. — V. 391, № 6. — P. 675–693.
428. Hensley K. Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation / K. Hensley, N. Hall, R. Subramaniam [et al.] // *Journal of Neurochemistry.* — 1995. — Vol. 65, № 5. — P. 2146–2156.
429. Hensley K. Reactive oxygen species as causal agents in the neurotoxicity of the Alzheimer's disease-associated amyloid beta peptide / K. Hensley, D. A. Butterfield, N. Hall, [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences.* — 1996. — V. 786. — P. 120–134.
430. Hensley K. Reactive oxygen species as causal agents in the neurotoxicity of the Alzheimer's disease-associated amyloid beta peptide / K. Hensley, D. A. Butterfield, N. Hall [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences.* — 1996. — V. 786. — P. 120–134.
431. Hentze M. W. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism / M. W. Hentze, M. U. Muckenthaler, B. Galy // *Cell.* — 2010. — V. 142, № 1. — P. 24–38.
432. Hentze M. W. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism / M. W. Hentze, M. U. Muckenthaler, N. C. Andrews // *Cell.* — 2004. — V. 117, № 3. — P. 285–297.
433. Higgins L. Mechanisms of induction of cytosolic and microsomal glutathione transferase (GST) genes by xenobiotics and pro-inflammatory agents / L. G. Higgins, J. D. Hayes // *Drug. Metab. Rev.* — 2011. — V. 43, № 2. — P. 92–137.

434. Hissin P. J. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. / P. J. Hissin, R. A. Hilf // *Analyt. Biochem.* — 1976. — V. 74. — P. 214–226.
435. Hoffman A. Decade after the Tokyo sarin attack: a review of neurological follow-up of the victims / A. Hoffman, A. Eisenkraft, A. Finkelstein [et al.] // *Mil. Med.* — 2007. — V. 172, № 6. — P. 607–610.
436. Hortells P. The effect of metal imbalances on scrapie neurodegeneration / P. Hortells, E. Monleon, C. Acin [et al.] // *Zoonoses Public Health.* — 2010. — V. 57. — P. 358–366.
437. Horton J. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy / J. W. Horton // *Toxicology.* — 2003. — V. 189, № 1–2. — P. 75–88.
438. House M. J. Correlation of proton transverse relaxation rates (R2) with iron concentrations in postmortem brain tissue from alzheimer's disease patients / M. J. House, T. G. St Pierre, K. V. Kowdley [et al.] // *Magn. Reson. Med.* — 2007. — V. 57, № 1. — P. 172–180.
439. Howard A. S. Chlorpyrifos exert opposing effect on axonal and dendritic growth in primary neuronal cultures / A. S. Howard R. Bucelli D. A. Jett [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — V. 207, № 2. — P. 112–124.
440. Huang Y. Structure and expression of glutathione S-transferase genes from the midgut of the Common cutworm, *Spodoptera litura* (Noctuidae) and their response to xenobiotic compounds and bacteria / Y. Huang, Z. Xu, X. Lin [et al.] // *J. Insect Physiol.* — 2011. — V. 57, № 7. — P. 1033–1044.
441. Hunter D. L. Age- and gender-related differences in the time course of behavioral and biochemical effects produced by oral chlorpyrifos in rats / D. L. Hunter, R. S. Marshall, K. L. McDaniel [et al.] // *Toxicol. applied pharmacol.* — 1998. — V. 149. — P. 107–119.
442. Inestrosa N. C. Amyloid-cholinesterase interactions. Implications for Alzheimer's disease / N. C. Inestrosa, M. C. Dinamarca, A. Alvarez. // *FEBS J.* — 2008. — № 275. — P. 625–632.

443. Itoh S. Novel mechanism for regulation of extracellular SOD transcription and activity by copper: role of antioxidant-1 / S. Itoh, K. Ozumi, H. W. Kim [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 2009. — V. 46, № 1. — P. 95–104.
444. Ivanov A. Opposing role of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in regulation of the ERK activity in cultured rat hippocampal neurons / A. Ivanov, C. Pellegrino, S. Rama [et al.] // *J. Physiol.* — 2006. — V. 572, № 3. — P. 789–798.
445. James S. A. Elevated labile Cu is associated with oxidative pathology in Alzheimer disease / S. A. James, I. Volitakis P. A. Adlard [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 2012. — V. 52, № 2. — P. 298–302.
446. Jelic D. CT finding in diffuse encephalomalation after intoxication / D. Jelic, N. Rezic // *Toxicol. Lett.* — 2002. — № 135. — P. 20–22.
447. Job A. Distortion product otoacoustic emissions as non-invasive biomarkers and predictors of soman-induced central neurotoxicity: a preliminary study / Job A., Baille V., Dorandeu F. // *Toxicology.* — 2007. — V. 238, № 2–3. — P. 119–29.
448. Johansson K. Multiple roles of microsomal glutathione transferase 1 in cellular protection: a mechanistic study / K. Johansson, J. Järvliden, V. Gogvadze // *Free Radic. Biol. Med.* — 2010. — V. 49, № 11. — P. 1638–1645.
449. Johnson C. J. Low Copper and High Manganese Levels in Prion Protein Plaques / C. J. Johnson, P. Gilbert, M. Abrecht [et al.] // *Viruses.* — 2013. — V. 5, № 2. — P. 654–662.
450. Jomova K. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease / K. Jomova, M. Valko // *Toxicol.* — 2011. — V 283, № 2–3. — P. 65–87.
451. Jomova K. Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease / K. Jomova, M. Valko // *Current Pharmaceutical Design.* — 2011. — V. 17, № 31. — P. 3460–3473.
452. Jomova K. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders / K. Jomova, D. Vondrakova, M. Lawson [et al.] // *Molec. and Cell. Biochem.* 2010. — V. 345, № 1–2. — P. 91–104.

453. Joosen M. J. Longterm cognitive deficits accompanied by reduced neurogenesis after soman poisoning. / M. J. Joosen, E. Jousma, T. M. van den Boom [et al.] // *Neurotoxicology*. — 2009. — V. 30, № 1. — P. 72–80.
454. Josse D. Human serum paraoxonase (PON1): identification of essential amino acid residues by group-selective labelling and site-directed mutagenesis / D. Josse, W. Xie, P. Masson [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* — 1999. — № 120. — P. 71–78.
455. Jovanovic D. The effect of bispyridinium oximes on neuromuscular blockade induced by highly toxic organophosphates in rat / D. Jovanovic // *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. — 1983. — № 262 — P. 231–241.
456. Kaizer R. R. Acetylcholinesterase activation and enhanced lipid peroxidation after long-term exposure to low levels of aluminum on different mouse brain regions / R. R. Kaizer, M. C. Correa, R. M. Spanevello // *J. Inorg. Biochem.* — 2005. — № 99. — P. 1865–1870.
457. Kaneko Y. Ferritin immunohistochemistry as a marker for microglia / Y. Kaneko, T. Kitamoto, J. Tateishi [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 1989. — V. 79, № 2. — P. 129–136.
458. Kang Y. J. Metallothionein redox cycle and function / Y. J. Kang, // *Exp. Biol. Med.* — 2006. — V. 231. — P. 1459–1467.
459. Kaplan J. G. Sensory disturbances associated with Dursban (chlorpyrifos) exposure. / J. G. Kaplan, J. Kessler, N. Rosenberg [et al.] // *Neurology*. — 1993. — V. 43, № 11. — P. 2193–2196.
460. Kasagami T. Activated transformations of organophosphorus insecticides in the case of non-AChE inhibitory oxons / T. Kasagami, T. Miyamoto, I. Yamamoto // *Pest Manag. Sci.* — 2002. — № 58 — P. 1107–1117.
461. Kaur P. Impaired mitochondrial energy metabolism and neuronal apoptotic cell death after chronic dichlorvos (OP) exposure in rat brain. / P. Kaur, B. Radotra, R. W. Minz [et al.] // *Neurotoxicology*. — 2007. — V. 28, № 6. — P. 1208–1219.

462. Kavitha P. Toxic effects of chlorpyrifos on antioxidant enzymes and target enzyme acetylcholinesterase interaction in mosquito fish, *Gambusia affinis* / P. Kavitha, J. V. Rao // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* — 2008. — V. 26, № 2. — P. 192–198.
463. Kemp K. Mesenchymal stem cell-secreted superoxide dismutase promotes cerebellar neuronal survival / K. Kemp, K. Hares, E. Mallam [et al.] // *J. Neurochem.* — 2010. — V. 114, № 6. — P. 1569–1580.
464. Khalil F. Alteration of social behavior of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) in response to sublethal chlorpyrifos exposure / F. Khalil, L. J. Kang, S. Undap [et al.] // *Chemosphere.* — 2013. — V. 92, № 1. — P. 125–130.
465. Ki Y. W. JNK and p38 MAPK regulate oxidative stress and the inflammatory response in chlorpyrifos-induced apoptosis / Y. W. Ki, J. H. Park, J. E. Lee [et al.] // *Toxicol. Lett.* — 2013. — V. 218, № 3. — P. 235–245.
466. Kim B. E. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation / B. E. Kim, T. Nevitt, D. J. Thiele // *Nat. Chem. Biol.* — 2008. — V. 4, № 3. — P. 176–185.
467. Kim H. W. Essential role of extracellular SOD in reparative neovascularization induced by hindlimb ischemia / H. W. Kim, A. Lin, R. E. Guldberg [et al.] // *Circ. Res.* — 2007. — V. 101, № 4. — P. 409–419.
468. Kim W. S. Protection by a transdermal patch containing physostigmine and procyclidine of soman poisoning in dogs. / W. S. Kim, Y. Cho, J. C. Kim // *Eur. J. Pharmacol.* — 2005. — V. 525, № 1–3. — P. 135–42.
469. Kind P. R. N. Estimation of Plasma Phosphatase by Determination of Hydrolysed Phenol with Amino-antipyrine / P. R. N. Kind, E. J. King // *J. Clin. Pathol.* — 1954. — V. 7. — P. 322–326.
470. Kinouchi H. Role of superoxide dismutase in ischemic brain injury: a study using SOD-1 transgenic mice / H. Kinouchi, H. Kamii, S. Mikawa [et al.] // *Cell Mol. Neurobiol.* — 1998. — V. 18, № 6. — P. 609–620.
471. Klaunig J. E. The role of oxidative stress in carcinogenesis / J. E. Klaunig, L. M. Kamendulis // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2004. — № 44. — P. 239–267.

472. Knaak J. B. Parameters of carbamate pesticide QSAR and PBPK/PD models for human risk assessment / J. B. Knaak, C. C. Dary, M. S. Okino [et al.] // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* — 2007. — V. 193. — P. 53–210.
473. Kobayashi H. Effect of single or chronic injection with a carbamate, propoxur, on the brain cholinergic system and behavior of mice / H. Kobayashi, A. Yuyama, T. Ohkawa [et al.] // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1988. — V. 47. — P. 21–27.
474. Koelle G. B. Pharmacology and Toxicology of organophosphates and carbonates. in clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbonates / G. B. Koelle, B. Ballantyn, T. Marrs // Butterworth Heinmann. Oxford. — 1992. — P.33–40.
475. Koeppen A. H. A brief history of brain iron research / A. H. Koeppen // *J. Neurol. Sci.* — 2003. — V. 207, № 1. — P. 95–97.
476. Kovacic P. Redox processes in neurodegenerative disease involving reactive oxygen species / P. Kovacic, R. Somanathan // *Current Neuropharmac.* — 2012. — V. 10, № 4. — P. 289–302.
477. Kovacic P. Unifying mechanism for metals in toxicity, carcinogenicity and therapeutic action: integrated approach involving electron transfer, oxidative stress, antioxidants, cell signaling and receptors / P. Kovacic, R. Somanathan // *J. Recep. Signal. Transduct.* — 2010. — V. 30. — P. 51–60.
478. Kropp T. Relative inhibitory potencies of chlorpyrifos oxon, chlorpyrifos methyl oxon, and mipafox for acetylcholinesterase versus neuropathy target esterase / T. Kropp, R. Richardson // *J. Toxicol. Environ Health A.* — 2003. — V. 66, № 12. — P. 1145–1157.
479. Kruer M. C. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) / M. C. Kruer, C. Paisán-Ruiz, N. Boddart [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2010. — V. 68, № 5. — P. 611–618.
480. Kruer M. C. Analysis of ATP13A2 in large neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) and dystonia-parkinsonism cohorts / M. C. Kruer, R. Paudel, W. Wagoner [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 2012. — V. 523, № 1. — P. 35–38.



481. Kumar B. P. Depressed antioxidant defense in rat heart in experimental magnesium deficiency. Implications for the pathogenesis of myocardial lesions. / B. P. Kumar, K. Shivakumar // *Biol Trace Elem Res.* — 1997. — V. 60, № 1–2. — P. 139–144.
482. Kwong T. C. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology / T. C. Kwong // *Ther. Drug Monit.* — 2002. — V. 24. — P. 144–149.
483. Lalonde R. The neurobiological basis of spontaneous alternation / R. Lalonde // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2002. — V. 26, № 1. — P. 91–104.
484. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis / F. Lang, K. S. Lang, P. A. Lang [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2006. — Vol. 8, № 7–8. — P. 1183–1192.
485. Lassegue B. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature / B. Lassegue, K. K. Griendling // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — V. 30, № 4. — P. 653–661.
486. Latronico N. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis / N. Latronico, C. F. Bolton // *The Lancet Neurology.* — 2011 — № 10. — P. 931–941.
487. Lardi-Studler B. / Main protocol for primary neuron cultures / B. Lardi-Studler, C. Sidler, J. Fritschy // *Univ. Zurich: Instit. Pharm. Toxicol.* — 2007. — P. 11.
488. Lauder J. M. Roles for neurotransmitters in development: possible interaction with drugs during the fetal and neonatal periods / J. M. Lauder // *Prog. Clin. Biol. Res.* — 1985. — V. 163. — P. 375–380.
489. Lauder J. M. Morphogenetic roles of acetylcholine / J. M. Lauder, U. B. Schambra // *Environ. Health Perspect.* — 1999. — V. 107, № 1. — P. 65–69.
490. Lee D. W. Role of HIF-1 in iron regulation: potential therapeutic strategy for neurodegenerative disorders / D. W. Lee, J. K. Andersen // *Curr. Mol. Med.* — 2006. — V. 6. — P. 883–893.
491. Lee J. Y. Hemoglobin and iron handling in brain after subarachnoid hemorrhage and the effect of deferoxamine on early brain injury / J. Y. Lee,

- R. F. Keep, Y. He [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* — 2010. — V. 30.— P. 1793–1803.
492. Lessenger J. E. The pathophysiology of acetylcholinesterase inhibiting pesticides / J. E. Lessenger, B. E. Resse // *Agromed.* — 2000. — № 2. — P. 5–19.
493. Leuner K. Mitochondrion-derived reactive oxygen species lead to enhanced amyloid beta formation / K. Leuner, T. Schütt, C. Kurz [et al.] // *Antioxid. Redox Signaling.* — 2012. — V. 16, № 12. — P. 1421–1433.
494. Lev N. Oxidative insults induce DJ-1 upregulation and redistribution: implications for neuroprotection / N. Lev, D. Ickowicz, E. Melamed [et al.] // *NeuroToxicology.* — 2008. — V. 29, № 3. — P. 397–405.
495. Levadnaia O. V. Relationship between values of antioxidant enzyme system activity in various tissues of intact rats / O. V. Levadnaia, G. V. Donchenko, V. M. Valutsina. [et al.] // *Ukr. Biokhim. Zh.* — 1998.— V. 70. — № 6. — P. 53–58.
496. Levin E. D. Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats / E. D. Levin, N. Addy, A. Nakajima [et al.] // *Brain. Res. Dev. Brain Res.* — 2001. — V. 130. — P. 83–89.
497. Lewis P. R. The cholinergic limbic system: projection to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system and the subfornical organ and supraoptic crest. / P. R. Lewis, C. C. Shute // *Brain.* — 1967. — V. 90, № 3. — P. 521–40.
498. Li B. The butyrylcholinesterase knockout mouse as a model for human butyrylcholinesterase deficiency / B. Li, E. G. Duysen, M. Carlson // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2008. — № 324. — P. 1146–1154.
499. Li H. Cytotoxicity of the organophosphorus insecticide methylparathion FG-9307, the gill cell line of flounder / H. Li, S. Zhang // *Cell. Biol. and Toxicol.* — 2002. — № 4. — P. 235–241.
500. Li W. Organophosphorus neuropathy target esterase inhibitors selectively block outgrowth of neurite-like and cell processes in cultured cells / W. Li, J. E. Casida // *Toxicol. Lett.* — 1998. — V. 98, № 3. — P. 139–146.

501. Lil Q. The mechanism of organophosphorus pesticide-induced inhibition of cytolytic activity of killer cells / Q. Lil, T. Kawada // *Cellular Molecular Immunol.* — 2006. — V. 3, № 3. — P. 171–178.
502. Lin M. T. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases / M. T. Lin, M. F. Beal // *Nature.* — 2006. — V. 443, № 7113. — P. 787–795.
503. Lindsay J. Bcl-2 proteins and mitochondria—specificity in membrane targeting for death. / J. Lindsay, M. D. Esposti, A. P. Gilmore // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2011. — V. 1813, № 4. — P. 532–539.
504. Lo E. H. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke / E. H. Lo, T. Dalkara, M. A. Moskowitz // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2003. — V. 4, № 5. — P. 399–415.
505. Lob H. E. Induction of hypertension and peripheral inflammation by reduction of extracellular superoxide dismutase in the central nervous system. / Lob H. E., Marvar P. J., Guzik T. J. [et al.] // *Hypertension.* — 2010. — V. 55, № 2. — P. 277–283.
506. Lorenzo L. P. Defective hematopoietic stem cell and lymphoid progenitor development in the Ts65 Dn mouse model of Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation / L. P. Lorenzo, H. Chen, K. E. Statynski [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* — 2011. — V. 15, № 8. — P. 2083–2094.
507. Lotharius J. The Parkinsonism-inducing drug 1-methyl-4 phenylpyridinium triggers intracellular dopamine oxidation: a novel mechanism of toxicity / J. Lotharius, K. L. O'Malley // *Journal of Biological Chemistry.* — 2000. — V. 275, № 49. — P. 38581–38588.
508. Lott I. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation / I. Lott, E. Doran, V. Q. Nguyen [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2011. — V. 155, № 8. — P. 1939–1948.
509. Lowry O. H. Protein measurement with the folin phenol reagent/ O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry.* — 1952. — V. 193. — P. 265–275.

510. Lu S. Regulation of glutathione synthesis / S. Lu // *Mol. Aspects Med.* — 2009. — V. 30, № 1–2. — P. 42–59.
511. Luchese C. Diphenyl diselenide in its selenol form has dehydroascorbate reductase and glutathione S-transferase-like activity dependent on the glutathione content / C. Luchese, C. W. Nogueira // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2010. — V. 62, № 9. — P. 1146–1151.
512. Luchini L. C. Monitoring of pesticide residues in a cotton crop soil / L. C. Luchini, T. B. Peres, M. M. de Andrea // *J. Environ. Sci. Health B.* — 2000. — № 35. — P. 51–59.
513. Luk E. The many highways for intracellular trafficking of metals / E. Luk, L. T. Jensen, V. C. Culotta // *J. Biol. Inorg. Chem.* — 2003. — V. 8, № 8. — P. 803–809.
514. Lukaszewicz-Hussain A. Subchronic intoxication with chlorfenvinphos, an organophosphate insecticide, affects rat brain antioxidative enzymes and glutathione level / A. Lukaszewicz-Hussain // *Food and Chem. Tox.* — 2008. — V. 46, № 1. — P. 82–86.
515. Lushchak V. I. Reactive oxygen species in biological systems / V. I. Lushchak // *Ann. of Precarp. Univ.* — 2003. — P. 110–117.
516. Lushchak V. I. Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals / V. I. Lushchak // *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology: CBP.* — 2011. — V. 153, № 2. — P. 175–190.
517. Lushchak O. V. Low Toxic Herbicide Roundup Induces Mild Oxidative Stress in Goldfish Tissues / O. V. Lushchak, O. I. Kubrak, J. M. Storey, K. B. Storey, V. I. Lushchak // *Hemosphere.* — 2009. — V. 76. — P. 932–937.
518. Lushchak V. Environmentally Induced Oxidative Stress in Aquatic Animals. *Aquatic Toxicology* / V. Lushchak. — 2011. — V. 101. — P. 13–30.
519. Lushchak V. I. Introductory chapter, in oxidative stress and diseases / V. I. Lushchak, D. V. Gospodaryov. — InTech, 2012. — 610 p.
520. Lushchak V. I. Introductory chapter, in oxidative stress – molecular mechanisms and biological effects / V. I. Lushchak, H. M. Semchyshyn. — InTech, 2012. — 610 p.

521. Lushchak V. I. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions / V. I. Lushchak // *J. Amino Acids*. — 2012. — V. 2012. — P. 1–26.
522. Lutsik-Kordovsky M. D. Studies on cytotoxicity of proteins from five species of *Amanita* genus mushrooms / M. D. Lutsik-Kordovsky, T. V. Stasyk, R. S. Stoika // *Exp. Oncol.* — 2001. — V. 23, № 1. — P. 43–45.
523. Malinin N. L. Oxidation as “the stress of life” / N. L. Malinin, X. Z. West, T. V. Byzova // *Aging*. — 2011. — V. 3, № 9. — P. 906–910.
524. Masson P. Evolution of and perspectives on therapeutic approaches to nerve agent poisoning / P. Masson // *Toxicol. Lett.* — 2011. — V. 206, № 1. — P. 5–13.
525. Masson P. Butyrylcholinesterase for protection from organophosphorus poisons: catalytic complexities and hysteretic behavior / P. Masson, O. Lockridge // *Arch Biochem. Biophys.* — 2010. — V. 494, № 2. — P. 107–120.
526. Majhi S. De Ritis ratio as diagnostic marker of alcoholic liver disease / S. Majhi, N. Baral, M. Lamsal, K. D. Mehta // *Nepal Med. Coll. J.* — 2006. — Vol. 8, № 1. — P. 40–42.
527. Majmundar A. J. Simon Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress / A. J. Majmundar, W. J. Wong, M. C. Simon // *Mol. Cell.* — 2010. — V. 40, № 2. — P. 294–309.
528. Margis R. Glutathione peroxidase family — an evolutionary overview / R. Margis, C. Dunand, F. K. Teixeira, M. Margis-Pinheiro // *FEBS Journal*. — 2008. — V. 275, № 15. — P. 3959–3970.
529. Marty M. S. Cholinesterase inhibition and toxicokinetics in immature and adult rats after acute or repeated exposures to chlorpyrifos or chlorpyrifos-oxon / M. S. Marty, A. K. Andrus, M. P. Bell [et al.] // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* — 2012. — V. 63, № 2. — P. 209–224.
530. Massoulie J. The molecular forms of cholinesterase and acetylcholinesterase in vertebrates / J. Massoulie, S. Bon // *Ann. Rev. Neurosci.* — 1982. — № 5. — P. 57–106.

531. Matsuzawa A. Molecular mechanisms of the decision between life and death: regulation of apoptosis by apoptosis signal-regulating kinase 1 / A. Matsuzawa, H. Ichijo // *J. Biochem.* — 2001. — V. 130, № 1. — P. 1–8.
532. McCarthy R. C. Ferroportin and exocytosomal ferroxidase activity are required for brain microvascular endothelial cell iron efflux / R. C. McCarthy D. J. Kosman // *J. Biol. Chem.* — 2013. — V. 288, № 24. — P. 17932–17940.
533. McDaniel K. L. Comparison of acute neurobehavioral and cholinesterase inhibitory effects of N-methylcarbamates in rat / K. L. McDaniel, S. Padilla [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2007. — V. 98, № 2. — P. 552–560.
534. McDonough J. H. Jr. Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology. / J. H. Jr. McDonough, T. M. Shih // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1997. — V. 21, № 5. — P. 559–579.
535. Medina I. KCC2 expression is crucial for the survival and resistance to neurotoxic insults in cultured hippocampal neurons / I. Medina, Y. Ben-Ari, H. Becq [et al.] // *9-e Colloque de la Societe des Neurosciences, 2009: — Bordeaux, 2009.* — P.025.76.
536. Medina I. KCC2 expression is crucial for the survival and protection of cultured hippocampal neurons from neurotoxic insults / I. Medina, Y. Ben-Ari, H. Becq [et al.] // *Neuroscience Meeting Planner. Program Society for Neuroscience.* — 2009. — Chicago, 2009: IL № 56.12/L 4. Online.
537. Medina-Navarro R. Protein conjugated with aldehydes derived from lipid peroxidation as an independent parameter of the carbonyl stress in the kidney damage / R. Medina-Navarro, R. Nieto-Aguilar, C. Alvarez-Aguilar // *Lipids Health Dis.* — 2011. — V. 10, № 1. — P. 201.
538. Meijering E. Design and Validation of a Tool for Neurite Tracing and Analysis in Fluorescence Microscopy Images / E. Meijering, M. Jacob, J. C. F. Sarria [et al.] // *Cytometry Part A.* — 2004. — V. 58, № 2. — P. 167–176.
539. Meijering E. Neuron Tracing in Perspective / E. Meijering // *Cytometry Part A.* — 2010. — V. 77, № 7. — P. 693–704.

540. Millet L. J. Over a century of neuron culture: From the Hanging drop to Microfluidic devices / L. J. Millet, M. U. Gillette // *The Yale J. of Biol. and Med.* — 2012. — V. 85, № 4. — P. 501–521.
541. Mense S. M. The common insecticides cyfluthrin and chlorpyrifos alter the expression of a subset of genes with diverse functions in primary human astrocytes / S. M. Mense, A. Sengupta, C. Lan [ et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2006. — V 93, № 3. — P. 125–135.
542. Messarah M. Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart / M. Messarah, M. Saoudi, A. Boumendjel [et al.] // *Free Radic Biol Med.* — 2010. — V. 117. — P. 469–484.
543. Meyer A. Developmental neurotoxicity elicited by gestational exposure to chlorpyrifos: when is adenylyl cyclase a target? / A. Meyer, F. J. Seidler, M. M. Cousins [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2003. — V. 111, № 16. — P. 1871–1876.
544. Mitra N. K. Evaluation of neurotoxicity of repeated dermal application of chlorpyrifos on hippocampus of adult mice / N. K. Mitra, H. H. Siong, V. D. Nadarajah // *Ann. Agric. Environ. Med.* — 2008. — V. 15. — P. 211–216.
545. Miyaki K. Effects of sarin on the nervous system of subway workers seven years after the Tokyo subway sarin attack / K. Miyaki, Y. Nishiwaki, K. Maekawa [et al.] // *J. Occup. Health.* — 2005. — V. 47, №4. — P. 299–304.
546. Mladinic M. Characterization of chromatin instabilities induced by glyphosate, terbuthylazine and carbofuran using cytome FISH assay / M. Mladinic, P. Percovic, D. Zeljezic // *Toxicol. Lett.* — 2009. — V. 10, № 2. — P. 130–137.
547. Moos T. Iron trafficking inside the brain / T. Moos, T. Rosengren Nielsen, T. Skjorringe [et al.] // *J. Neurochem.* — 2007. — V. 103. — P. 1730–1740.
548. Moos T. The metabolism of neuronal iron and its pathogenic role in neurological disease: review / T. Moos, E. H. Morgan // *Ann. N. Y. Acad Sci.* — 2004. — V. 1012. — P. 14–26.

549. Moos T. Brain iron homeostasis / T. Moos // *Dan. Med. Bull.* — 2002. — V. 49, № 4. — P. 279–301.
550. Moretto A. Peripheral nerve esterases and the promotion of organophosphate – induced neuropathy in hens / A. Moretto, A. Nicolly, M. Lotti // *Chem. Biol. Interact.* — 2005. — № 157. — P. 285–291.
551. Morgan E. Iron uptake and metabolism by hepatocytes / E. Morgan, E. Baker // *Fed. Proc.* — 1986. — V. 45, № 12. — P. 2810–2816.
552. Morris R. G. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions / R. G. Morris, P. Garrud, J. N. Rawlins [ et al.] // *Nature.* — 1982. — V. 29, № 5868. — P. 681–683.
553. Moser V. C. Time-course, dose-response and age comparative sensitivity of N-methyl carbamates in rats / V. C. Moser, K. L. McDaniel, P. M. Philips [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2010. — V. 114, № 1. — P. 113–123.
554. Moser V. C. Dose-response and time-course of neurobehavioral changes following oral chlorpyrifos in rats of different ages / V. C. Moser // *Neurotoxicol. Teratol.* — 2000. — V. 22, № 5. — P. 713–723.
555. Mot A. I. Parkinson's disease-review, metal attenuating therapies in neurodegenerative disease / A. I. Mot, A. G. Wedd, L. Sinclair [et al.] // *Exp. Rev. Neurotherap.* — 2011. — V. 11, № 12. — P. 1717–1745.
556. Myhrer T. Anticonvulsant effects of damage to structures involved in seizure induction in rats exposed to soman / T. Myhrer, S. Enger, P. Aas // *Neurotoxicology.* — 2007. — V. 28, № 4. — P. 819–828.
557. Muchina T. V. Versatile computerized system for tracking and analysis of water maze tests / T. V. Muchina, S. O. Bachurin, N. N. Lermontova [et al.] // *Behav. Research Methods, Instrum. & Computers* — 2001. — V. 3, № 3. — P. 371–380.
558. Mullen B. R. Decreased Reelin Expression and Organophosphate Pesticide Exposure Alters Mouse Behavior and Brain Morphology / B. R. Mullen, E. Khialeeva, D. B. Hoffman [et al.] // *ASN Neuro.* — 2013. — V. 5, № 1. — P. 27–42.
559. Nakamura R. Effects of transplacental and trans-breast milk exposure to the organophosphate compound chlorpyrifos on the developing immune system



- of mice / R. Nakamura, Y. Kimura, H. Matsuoka [et al.] // *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. — 2011. — V. 129. — P. 105–110.
560. Nand N. Organophosphate induced Delayed Neuropathy / N. Nand, H. K. Aggarwal // *JAPI*. — 2007. — № 1. — P. 72–75.
561. Needham L. L. Assessing exposure to organophosphorus pesticides by biomonitoring in epidemiologic studies of birth outcomes / L. L. Needham // *Environ. Health Perspect.* — 2005. — V. 113, № 4. — P. 494–498.
562. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects / E. Niki // *Free Radic Biol Med.* — 2009. — P. 469–484.
563. Noh H. Reactive oxygen species and oxidative stress / H. Noh, H. Ha // *Contrib. Nephrol.* — 2011. — V. 170, № 102. — P. 12.
564. Noh K. M. Induction and activation by zinc of NADPH oxidase in cultured cortical neurons and astrocytes / K. M. Noh, J. Y. Koh // *The Journal of Neuroscience*. — 2000. — V. 20, № 23. — P. 1–5.
565. Nordberg A. Future prospects of research on central cholinergic mechanisms / A. Nordberg, S. H. Appel, C. G. Gottfries [et al.] // *Prog. Brain Res.* — 1990. — V. 84. — P. 415–418.
566. Noseworthy M. D. Zinc deficiency exacerbates loss in blood-brain barrier integrity induced by hyperoxia measured by dynamic MRI / M. D. Noseworthy, T. M. Bray // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 2000. — V. 223, № 2. — P. 175–182.
567. Nultall S. L. Increased oxidative stress in ageing and age-related diseases / S. L. Nultall, V. Martin, T. Hutchin [et al.] // *Age and Ageing*. — 1998. — V. 27, № 1. — P. 34.
568. O'Halloran T. V. Metallochaperones, an intracellular shuttle service for metal ions / T. V. O'Halloran, V. C. Culotta // *J. Biol. Chem.* — 2000. — V. 275, № 33. — P. 25057–25060.
569. Ohashi M. Mn SOD deficiency increases endothelial dysfunction in ApoE-deficient mice / M. Ohashi, M. S. Runge, F. M. Faraci [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — V. 26, № 1. — P. 2331–2336.

570. Okado-Matsumoto A. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu, Zn-SOD in mitochondria / A. Okado-Matsumoto, I. Fridovich // *J. Biol. Chem.* — 2001. — V. 276, № 42. — P. 38388–38393.
571. Olanow C. W. A radical hypothesis for neurodegeneration / C. W. Olanow // *Trends Neurosci.* — 1993. — V. 16, № 11. — P. 439–444.
572. Olivieri S. Ceruloplasmin oxidation, a feature of Parkinson's disease CSF, inhibits ferroxidase activity and promotes cellular iron retention / S. Olivieri, A. Conti, S. Iannaccone [et al.] // *J. Neurosci.* — 2011. — V. 31, № 50. — P. 18568–18577.
573. Ostergaard D. Half-life of plasma cholinesterase / D. Ostergaard, J. Viby-Moogensen, H. K. Hanel // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1988. — № 32. — P. 266–269.
574. Ounjaijean S. Increase in non-transferrin bound iron and the oxidative stress status in epilepsy patients treated using valproic acid monotherapy / S. Ounjaijean, T. Westermarmarck, M. Partinen [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2011. — V. 49, № 4. — P. 268–276.
575. *Oxidative Stress – Environmental Induction and Dietary Antioxidants* / [Edited by V. I. Lushchak]. — Publisher: InTech, Chapters published May 02, 2012. — 388 p. DOI: 10.5772/2536
576. *Oxidative Stress and Diseases* / [Edited by Volodymyr I. Lushchak and Dmytro V. Gospodaryov]. — Publisher: InTech, Chapters published April 25, 2012. — 610 p. DOI: 10.5772/2535
577. *Oxidative Stress – Molecular Mechanisms and Biological Effects* / [Edited by Volodymyr Lushchak and Halyna M. Semchyshyn]. — Publisher: InTech, Chapters published April 25, 2012. — 362 p. DOI: 10.5772/2333
578. *Oxidative Stress – Environmental Induction and Dietary Antioxidants* / [Edited by Volodymyr I. Lushchak]. — Publisher: InTech, Chapters published May 02, 2012. — 388 p. DOI: 10.5772/2536
579. Oxidative stress and altered mitochondrial function in neurodegenerative diseases: lessons from mouse models / J. C. Fernández-Checa, A. Fernández,

- A. Morales [et al.] // *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets.* — 2010. — Vol. 9, № 4. — P. 439–454.
580. Padilla S. Time course of cholinesterase inhibition in adult rats treated acutely with carbaryl, carbofuran, formetanate, methomyl, methiocarb, oxamyl or propoxur / S. Padilla, R. S. Marchal, D. L. Hunter [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2007. — V. 219, № 2–3. — P. 202–209.
581. Padilla S. Blood cholinesterase activity: Inhibition as an indicator of adverse effect. In *Biomarkers for Agrochemicals and Toxic Substances* / S. Padilla, L. Lassiter, K. Crofton [et al.] // American Chemical Society. — Washington DC, 1996. — P. 70–78.
582. Padilla S. Neurochemical effects of chronic dietary and repeated high-level acute exposure to chlorpyrifos in rats / S. Padilla R. S. Marshall D. L. Hunter [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2005. — V. 88, № 1. — P. 161–171.
583. Palkovits M. *Maps and guide to microdissection of the rat brain* / M. Palkovits, M. J. Brownstem — New York: Elsevier Academic Press. — 1988. — 223 p.
584. Pallardo F. V. Mitochondrial dysfunction in some oxidative stress-related disease: Ataxia-Telangiectasia, Down syndrome, Fanconi anaemia and Werner syndrome / F. V. Pallardo A. Lloret, M. Lebel [et al.] // *Biogerontology.* — 2010. — V. 11, № 4. — P. 401–419.
585. Pan Y. J. Effect of copper deficiency on oxidative DNA damage in Jurkat T-lymphocytes / Y. J. Pan, G. Loo // *Free Radic. Biol. Med.* — 2000. — V. 28, № 5. — P. 824–830.
586. Pandit V. A case of organophosphate poisoning presenting with seizure and unavailable history of parenteral suicide attempt / V. Pandit, S. Seshadri, S. N. Rao [et al.] // *J. Emerg. Trauma Shock.* — 2011. — V. 4, № 1. — P. 132–134.
587. Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging / E. Pannese // *Brain Struct. Funct.* — 2011. — V. 216, № 2. — P. 85–89.

588. Pardridge W. M. Human blood-brain barrier transferrin receptor / W. M. Pardridge, J. Eisenberg, J. Yang // *Metabolism*. — 1987. — V. 36, № 9. — P. 892–895.
589. Paraoanu L. E. Acetylcholinesterase in cell adhesion, neurite growth and network formation / L. E. Paraoanu, P. G. Layer // *FEBS J.* — 2008. — № 275 — P. 618–624.
590. Park U. J. Blood-derived iron mediates free radical production and neuronal death in the hippocampal CA1 area following transient forebrain ischemia in rat / U. J. Park, Y. A. Lee, S. M. Won [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 2011. — V. 121. — P. 459–473.
591. Pasicna E. P. Lipid peroxidation and antioxidant defense enzyme activity in multiple sclerosis / E. P. Pasicna, R. P. Morozova, H. V. Donchenko [et al.] // *Ukr. Biokhim. Zn.* — 2007. — V. 79. — P. 165–174.
592. Pehuja M. Hydroalcoholic extract of *Ziziphus jujube* ameliorates seizures, oxidative stresses, and cognitive impairment in experimental models of epilepsy in rats / M. Pehuja, J. Mehla, K. H. Raetta [et al.] // *Epilepsy Behav.* — 2011. — V. 21, № 4. — P. 356–363.
593. Pellegrino C. Knocking-down of the KCC2 in rat hippocampal neurons increases intracellular chloride concentration and compromises neuronal survival / C. Pellegrino, O. Gubkina, H. Becq [ et al.] // *J. Physiol.* — 2011. — V. 589. — P. 2475–2496.
594. Pentyala N. Permeability changes in the blood-brain barrier of neonate and adult rats after thiobencarb exposure / N. Pentyala, C. Chetty [et al.] // *Vet. Hum. Toxicol.* — 1993. — V. 35. — P. 509–511.
595. Perez V. I. Is the oxidative stress theory of aging dead? / V. I. Pérez, A. Bokov, H. V. Remmen [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* — 2009. — V. 1790, № 10. — P. 1005–1014.
596. Petras J. M. Neurology and neuropathology of Soman-induced brain injury: an overview / J. M. Petras // *J. Exp. Anal. Behav.* — 1994. — V. 61, № 2. — P. 319–329.

597. Philpott C. C. Coming into view: eukaryotic iron chaperones and intracellular iron delivery / C. C. Philpott // *J. Biol. Chem.* — 2012. — V. 287, № 17. — P. 13518–13523.
598. Pickering C. E. Methods for the estimation of acetylcholinesterase activity in the plasma and brain of laboratory animals given carbamates or organophosphorus compounds / C. E. Pickering, R. G. Pickering // *Arch. Toxicol.* — 1971. — V. 27. — P. 292–310.
599. Plati J. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy / J. Plati, O. Bucur, R. Khosravi-Far // *Integr. Biol. (Camb.)* — 2011. — V. 3, № 4. — P. 279–296.
600. Pohanka M. Progress of biosensors based on cholinesterase inhibition / M. Pohanka, K. Musilek, K. Kuca // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — № 16. — P. 1790–1798.
601. Pope C. N. Organophosphorus pesticides: do they all have the same mechanism of toxicity? / C. N. Pope // *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.* — 1999. — V. 2, № 2. — P. 161–181.
602. Pope C. N. Dose-related inhibition of brain and plasma cholinesterase in neonatal and adult rats following sublethal organophosphate exposures / C. N. Pope, T. K. Chakraborti // *Toxicol.* — 1992. — V. 73. — P. 35–43.
603. Pope C. N. Comparison of in vivo cholinesterase inhibition in neonatal and adult rats by three organophosphorothioate insecticides / C. N. Pope, T. K. Chakraborti, M. L. Chapman [et al.] // *Toxicol.* — 1991. — V. 68. — P. 51–61.
604. Prakash N. Reproductive toxicity of carbofuran to the female mice: Effect on estrous cycle and follicles / N. Prakash, Baligar and B. K. Basappa // *Industrial health.* — 2002. — V. 40. — P. 345–352.
605. Pratico D. Evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease brain and antioxidant therapy: lights and shadows / D. Pratico // *Annals of the New York Academy of Sciences.* — 2008. — V. 1147. — P. 70–78.

606. Prendergast M. A. Microtubule-associated targets in chlorpyrifos oxon hippocampal neurotoxicity / M. A. Prendergast, L. Self R., K. J. Smith [et al.] // *Neurosci.* — 2007. — V. 146, № 1. — P. 330–339.
607. Proctor S. P. Effects of sarin and cyclosarin exposure during the 1991 Gulf War on neurobehavioral functioning in US army veterans / S. P. Proctor, K. J. Heaton, T. Heeren [et al.] // *Neurotoxicology.* — 2006. — V. 27, № 6. — P. 931–939.
608. Prohaska R. Brain, blood, and iron: perspectives on the roles of erythrocytes and iron in neurodegeneration / R. Prohaska, O. C. Sibon, D. D. Rudnicki [et al.] // *Neurobiol. Dis.* — 2012. — V. 46, № 3. — P. 607–624.
609. Protection Against Oxidative Stress and IGF-I Deficiency Conditions, Antioxidant Enzyme, [Electronic resource] / U. Munoz -Moron, I. Castilla-Cortazar // *InTech* — 2012. — P. 90–116. Available from: <http://www.intechopen.com/books/antioxidant-enzyme/protection-against-oxidative-stress-and-igf-i-deficiency-conditions->
610. Puig S. Coordinated remodeling of cellular metabolism during iron deficiency through targeted mRNA degradation / S. Puig, E. Askeland, D. J. Thiele // *Cell.* — 2005. — Vol. 120, № 1. — P. 99–110.
611. Qian Z. M. Brain iron transport and neurodegeneration / Z. M. Qian, X. Shen // *Trends in Molecular Medicine* — 2001. — V. 7, № 3. — P. 103–108.
612. Qiao D. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos modeled in vitro: comparative effects of metabolites and other cholinesterase inhibitors on DNA synthesis in PC12 and C6 cells / D. Qiao, F. J. Seidler, T. A. Slotkin // *Environ. Health Perspect* — 2001. — V. 109, № 9. — P. 900–913.
613. Qiao D. Oxidative mechanisms contributing to the developmental neurotoxicity of nicotine and chlorpyrifos / *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2006. — V. 206, № 1. — P. 17–26.
614. Qiao D. Fetal chlorpyrifos exposure: adverse effects on brain cell development and cholinergic biomarkers emerge postnatally and continue into

- adolescence and adulthood / D. Qiao, F. J. Seidler, C. A. Tate [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2003. — V. 111. — P. 536–544.
615. Qin Z. Essential role for the Menkes ATPase in activation of extracellular superoxide dismutase: implication for vascular oxidative stress / Z. Qin, S. Itoh, V. Jeney, M. Ushio-Fukai [et al.] // *FASEB J.* — 2006. — V. 20, № 2. — P. 334–336.
616. Quig D. Cysteine metabolism and metal toxicity / D. Quig // *Alt. Med. Rev.* — 1998. — V. 3, № 4. — P. 262–270.
617. Rae T. D. Undetectable intracellular free copper: the requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase / T. D. Rae, P. J. Schmidt, R. A. Pufahl [et al.] // *Science.* — 1999. — V. 284, № 5415. — P. 805–808.
618. Ravindran L. N. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder / L. N. Ravindran, M. B. Stein // *Curr. Top Behav. Neurosci.* — 2010. — V. 2. — P. 505–525.
619. Rauh V. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide / V. Rauh, S. Arunajadai, M. Horton [et al.]. // *Environ. Health Perspect.* — 2011. — V. 119, № 8. — P. 1196–1201.
620. Ray D. E. The potential for toxic effect of chronic, low-doses exposure to organophosphates / D. E. Ray, P. G. Richards // *Toxicol. Lett.* — 2001. — V. 120, № 1–3. — P. 343.
621. Razygraev A. V. Pineal gland glutathione peroxidase activity in rats and its age-associated change / A. V. Razygraev // *Adv. Gerontol.* — 2010. — V. 23, № 3. — P. 392–395.
622. Rebic R. Ceruloplasmin and microelements copper and zinc in COPD / R. Rebic, P. Rebic, V. Djurdjic [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 1996. — V. 9, № 23. — P. 111.
623. Recalcati S. Iron regulatory proteins: from molecular mechanisms to drug development / S. Recalcati, G. Minotti, G. Cairo // *Antioxid. Redox Signal.* — 2010. — V. 13. — P. 1593–1616.

624. Regan R. F. The effect of magnesium on oxidative neuronal injury in vitro / R. F. Regan, E. Jasper, Y. P. Guo [et al.] // *J. Neurochem.* — 1998. — V. 70. — P. 77–85.
625. Reed T. Lipid peroxidation and neurodegenerative disease / T. T. Reed // *Free Radic. Biol. Med.* — 2011. — V. 51, № 7. — P. 1302–1319.
626. Reitman S. A. Colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases / S. Reitman, S. Frankel // *American journal of clinical pathology.* — 1957. — V. 28, № 1. — P. 56.
627. Reger M. L. Concussive brain injury enhances fear learning and excitatory processes in the amygdala / M. L. Reger, A. Poulos M., F. Buen [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2012. — V. 71, № 4. — P. 335–343.
628. Ren B. Crystallization and preliminary-x-ray diffraction analysis of glutathione-peroxidase from human plasma / B. Ren, W. H. Huang, B. Akesson, R. Ladenstein // *Act. Cryst. D.* — 1995. — V. 51, № 5. — P. 824–826.
629. Ricceri L. Developmental exposure to chlorpyrifos alters reactivity to environmental and social cues in adolescent mice / L. Ricceri, N. Markina, A. Valanzano [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2003. — V. 191. — P. 189–201.
630. Ricceri L. Developmental neurotoxicity of organophosphorous pesticides: fetal and neonatal exposure to chlorpyrifos alters sex-specific behaviors at adulthood in mice / L. Ricceri, A. Venerosi, F. Capone [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2006. — V. 93, № 3. — P. 105–113.
631. Richardson R. J. Assessment of the neurotoxic potential of chlorpyrifos relative to other organophosphorus compounds: a critical review of the literature / R. J. Richardson // *J. Toxicol. Environ Health.* — 1995. — V. 44, № 2. — P. 135–165.
632. Rizvi S. Markers of oxidative stress in erythrocytes during aging in humans / S. I. Rizvi, P. K. Maurya // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2007. — V. 1100. — P. 373–382.



633. Roberts B. R. The role of metallo-biology and amyloid- $\beta$  peptides in Alzheimer's disease / B. R. Roberts, T. M. Ryan, A. I. Bush [et al.] // *J. Neurochem.* — 2011. — V. 120, Suppl. 1. — P. 149–166.
634. Roetling J. C. Iron accumulation and neurotoxicity in cortical cultures treated with holotransferrin / J. C. Roetling, W. Liu, R. F. Regan // *Free Radic. Biol. Med.* — 2011. — V. 51, № 11. — P. 1966–1974.
635. Rohlman D. S. Correlating neurobehavioral performance with biomarkers of organophosphorous pesticide exposure / D. S. Rohlman, W. K. Anger, P. J. Lein // *Neurotoxicology.* — 2011. — V. 32, № 2. — P. 268–276.
636. Rosalovsky V. New biochemical and physiological aspects of chlorpyrifos neurotoxicity / V. Rosalovsky, Y. Salyha // 49th Congr. of the Europ. Soc. of Toxicol. (EUROTOX), Interlaken, Switzerland, 2013 // *Toxicology Letters.* — 2013. — V. 221S. — P. 200.
637. Rosalovsky V. P. Changes in glutathione system and lipid peroxidation in rat blood during the first hour after chlorpyrifos exposure / V. Rosalovsky, S. Grabovska, Y. Salyha // *Ukr. Biochem. J.* — 2015. — V. 87, Is. 5. — P. 124–132.
638. Rouault T. A. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease / T. A. Rouault // *Nature Chem. Biol.* — 2006. — V 2, №8. — P. 406–414.
639. Rouault T. A. Iron on the brain / T. A. Rouault // *Nature Genetics.* — 2001. — V. 28, № 4. — P. 299–300.
640. Rouault T. A. Brain iron metabolism / T. A. Rouault, S. Cooperman // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 2006. — V. 13, № 3. — P. 142–148.
641. Rouault T. A. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases / T. A. Rouault // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2013. — V. 14, № 8. — P. 551–564.
642. Ruiz J. C. F-box and leucine-rich repeat protein 5 (FBXL5) is required for maintenance of cellular and systemic iron homeostasis / J. C. Ruiz,

- S. D. Walker, S. A. Anderson [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2012. — V. 288, № 1. — P. 552–560.
643. Salvador G. A. Iron in neuronal function and dysfunction / G. A. Salvador // *Bio. Factors.* — 2010. — V. 36, № 2. — P. 103–110.
644. Salyha Y. Toxic effect of chlorpyrifos on hippocampal neurons in vitro / Y. Salyha // *Біологія тварин.* — 2010. — Т. 12. — № 1. — С. 163–168.
645. Salyha Y. T. Biochemical changes in the different regions of young rats brain subjected to chlorpyrifos neurotoxicity / Y. T. Salyha, N. I. Talokha, H. R. Budzan // *X Український біохімічний з'їзд.: 13–17 вересня 2010 р.: тези доп.: Український біохімічний журнал, Одеса.* — 2010. — Т. 82, № 4. — С. 146.
646. Salyha Y. Mechanizm of chlorpyrifos neurotoxicity: cholinesterase inhibition or oxidative stress? / Y. Salyha. // *Molecular Mechanisms of Synaptic Transmission Regulation: II international symposium, October 6-9, 2012: abstracts.* — Kyiv, 2012. — P. 26–27.
647. Salyha Y. Chlorpyrifos leads to oxidative stress-induced death of hippocampal cells in vitro / Y. Salyha // *Neurophysiology.* — 2013. — V. 45, № 3. — P. 193–199.
648. Salyha Y. Age-dependent changes in metal levels of rat brain / Y. Salyha, Z. Strazhnyk, R. Koval' // *Neuronal excitability: from molecular level to system: 2nd Int. Conf. of the National neuroscience soc. of Romania, 2006: Abstract book.* — Bucharest. — 2006. — P. 70.
649. Salyha Y. Biological effects assessment of chlorpyrifos and some aspects of its neurotoxicity / Y. Salyha // *Visnyk of Lviv University. Biology series.* — 2010. — Is. 54. — P. 3–14.
650. Salyha Y. Organophosphorus insecticide chlorpyrifos-induced oxidative stress and damage in different parts of rats brain / N. Talokha, Y. Salyha // *Abstracts of the 9-th International conference of Brain Energy Metabolism. Budapest, Hungary.* — 2010. — P. 155.

651. Salyha Y. New biochemical and physiological aspects of chlorpyrifos neurotoxicity / V. Rosalovsky, Y. Salyha // *Toxicology letters*. — 2013. — V 221 S. — P. 200.
652. Salyha Y. Role of the different calcium-dependent-kinases pathways in development of the GABA-ergic and glutamatergic synapses / Y. Salyha, S. Rama, A. Ivanov [et al.] // *The multiple facets of gabaergic synapses: 3rd INMED TINS Conference, September 15–18, 2004: Abstracts* — La Ciotat, 2004. — P. 15.
653. Salyha Y. Some biochemical changes in the brain of young rats subjected to Chlorpyrifos neurotoxicity / N. Talokha, Y. Salyha // *FEBS JOURNAL*. — 2010. — V. 277. — P. 78.
654. Sandhu M. A. Genotoxicity evaluation of chlorpyrifos: a gender related approach in regular toxicity testing / M. A. Sandhu, A. A. Saeed, M. S. Khilji [et al.] // *J. Toxicol. Sci.* — 2013. — V. 38, № 2. — P. 237–244.
655. Santos M. D. Low concentrations of pyridostigmine prevent soman-induced inhibition of GABAergic transmission in the central nervous system: involvement of muscarinic receptors / M. D. Santos, E. F. Pereira, Y. Aracava [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — V. 304, № 1. — P. 254–65.
656. Saulsbury M. D. Chlorpyrifos induces oxidative stress in oligodendrocyte progenitor cells / M. D. Saulsbury, S. O. Heyliger, K. Wang [et al.] // *Toxicol.* — 2009. — № 259. — P. 1–9.
657. Saxena A. Bioscavenger for protection from toxicity of organophosphorus compounds / A. Saxena, W. Sun, C. Luo // *J. Mol. Neurosci.* — 2006. — № 30. — P. 145–148.
658. Schopfer L. Analytical approaches for monitoring exposure to organophosphorus and carbamate agents through analysis of protein adducts / L. M. Schopfer, M. O. Lockridge // *Drug Test Anal.* — 2012. — V. 4, № 3–4. — P. 246–261.
659. Schrag M. Iron, zinc and copper in the Alzheimer's disease brain: a quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on

- scientific opinion / M. Schrag, C. Mueller, U. Oyoyo [et al.] // *Prog. Neurobiol.* — 2011. — V. 94, № 3. — P. 296–306.
660. Schuh R. A. Noncholinesterase mechanisms of chlorpyrifos neurotoxicity: altered phosphorylation of Ca<sup>2+</sup>/cAMP response element binding protein in cultured neurons / R. A. Schuh, P. J. Lein, R. A. Beckles [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2002. — V. 182. — P. 176–185.
661. Schulz K. Iron efflux from oligodendrocytes is differentially regulated in gray and white matter / K. Schulz, C. D. Vulpe, L. Z. Harris [et al.] // *J. Neurosci.* — 2011. — V. 31, № 37. — P. 13301–13311.
662. Section of Neuromorphology. Main protocol for primary neuron cultures / [B. Lardi-Studler, C. Sidler, J. M. Fritschy] — Univ. Zürich: Instit. Pharmak. Toxikol. — 2007. — P. 11.
663. Shaikh Z. A. Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants / Z. A. Shaikh, T. T. Vu, K. Zaman // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1999. — V. 154, № 1. — P. 130–137.
664. Shah M. Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats / M. Shah, M. Iqbal // *Food and Chem. Toxicol.* — 2010. — № 12. — P. 3345–3353.
665. Shelton J. F. Tipping the Balance of Autism Risk: Potential Mechanisms Linking Pesticides and Autism / J. F. Shelton, I. Hertz-Picciotto, I. N. Pessah // *Environ Health Perspect.* — 2012. — V. 120, № 7. — P. 944–951.
666. Shemer H. Photodegradation of 3,4,6-trichloro-2-pyridinol in aqueous solution / H. Shemer, C. M. Sharpless, K. G. Linden // *Water Air Soil Pollut.* — 2005. — V. 168. — P. 145–155.
667. Shimohama S. Activation of NADPH oxidase in Alzheimer's disease brains / S. Shimohama, H. Tanino, N. Kawakami [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* — 2000. — V. 273, № 1. — P. 5–9.

668. Shrauzer G. N. The discovery of the essential trace elements: An outline of the history of biological trace element research. *Biochemistry of the essential ultratrace elements* / G. N. Shrauzer [Ed. by E. Frieden] — New York-London: Plenum Press. — 1984. — P. 17–32.
669. Sian-Hulsmann J. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease / J. Sian-Hulsmann, S. Mandel, M. B. Youdim [et al.] // *J. Neurochem.* — 2011. — V. 118, № 6. — P. 939–957.
670. Silman I. Acetylcholinesterase: how is structure related to function? / I. Silman, J. L. Sussman // *Chem. Biol. Interact.* — 2008. — № 175. — P. 3–10.
671. Simmons D. A. Ferritin accumulation in dystrophic microglia is an early event in the development of Huntington's disease / D. A. Simmons, M. Casale, B. Alcon [et al.] // *Glia.* — 2007. — V. 55, № 10. — P. 1074–1084.
672. Singh A. Abnormal brain iron homeostasis in human and animal prion disorders / A. Singh, A. O. Isaac, X. Luo [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2009. — V. 5, № 3. — P. e1000336.
673. Siritantikorn A. Protection of cells from oxidative stress by microsomal glutathione transferase 1 / A. Siritantikorn, K. Johansson, K. Ahlen [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — V. 355, № 2. — P. 592–596.
674. Sivilotti M. Oxidant stress and haemolysis of the human erythrocyte / M. L. Sivilotti // *Toxicol. Rev.* — 2004. — V. 23. — P. 169–188.
675. Skovira J. W. Reactivation of brain acetylcholinesterase by monoisonitrosoacetone increases the therapeutic efficacy against nerve agents in guinea pigs / J. W. Skovira, J. C. O'Donnell, I. Koplovitz [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* — 2010. — V. 187, № 1–3. — P. 318–324.
676. Slotkin T. A. The alteration in CNS serotonergic mechanisms caused by neonatal chlorpyrifos exposure are permanent / T. A. Slotkin, F. J. Seidler // *Dev. Brain Res.* — 2005. — V. 158, № 1–2. — P. 115–119.

677. Slotkin T. A. Critical periods for the role of oxidative stress in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and terbutaline, alone or in combination / T. A. Slotkin, C. A. Oliver, F. J. Seidler [et. al.] // *Brain Res. Dev. Brain Res.* — 2005. — V. 157, № 2. — P. 172–178.
678. Slotkin T. A. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems / T. A. Slotkin, F. J. Seidler // *Brain Res. Bull.* — 2007. — V. 72, № 4–6. — P. 232–274.
679. Slotkin T. A. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates / T. A. Slotkin // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2004. — V. 199. — P. 132–151.
680. Slotkin T. A. Developmental cholinotoxicants: nicotine and chlorpyrifos / T. A. Slotkin // *Environ. Health Perspect.* — 1999. — V. 107, № 1. — P. 71–80.
681. Slotkin T. A. Nicotine and the adolescent brain: insights from an animal model / T. A. Slotkin // *Neurotoxicol. Teratol.* — 2002. — V. 24. — P. 369–384.
682. Slotkin T. A. Effects of maternal nicotine injections on brain development in the rat: ornithine decarboxylase activity, nucleic acids and proteins in discrete brain regions / T. A. Slotkin, N. Greer, J. Faust [et al.] // *Brain Res. Bull.* — 1986. — V. 17. — P. 41–50.
683. Slotkin T. A. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphate insecticides: effects on brain development are separable from systemic toxicity / T. A. Slotkin, E. D. Levin, F. J. Seidler // *Environ. Health Perspect.* — 2006. — V. 114. — P. 746–751.
684. Slotkin T. A. Ameliorating the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: a mechanisms-based approach in PC12 cells / T. A. Slotkin, E. A. MacKillop, I. T. Ryde [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2007. — V. 115, № 9. — P. 1306–1313.

685. Slotkin T. A. Ultraviolet photolysis of chlorpyrifos: developmental neurotoxicity modeled in PC12 Cells / T. A. Slotkin, F. J. Seidler, C. Wu // *Environ. Health Perspect.* — 2009. — V. 117. — P. 338–343.
686. Slotkin T. A. Oxidative and excitatory mechanisms of developmental neurotoxicity: transcriptional profiles for chlorpyrifos, diazinon, dieldrin, and divalent nickel in PC12 cells / T. A. Slotkin, F. J. Seidler // *Environ. Health Perspect.* — 2009. — V. 117, № 4. — P. 587–596.
687. Smulders C. J. Selective effects of carbamate pesticides on rat neuronal nicotinic acetylcholine receptors and rat brain acetylcholinesterase / C. J. Smulders, T. J. Bueters, R. G. Van Kleef [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2003. — V. 193, № 2. — P. 139–146.
688. Song X. Cellular mechanisms for developmental toxicity of chlorpyrifos: targeting the adenylyl cyclase signaling cascade / X. Song, F. J. Seidler, J. L. Saleh [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1997. — V. 145, № 1. — P. 158–174.
689. Song X. Modeling the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos in vitro: macromolecule synthesis in PC12 cells / X. Song, J. D. Violin, F. J. Seidler [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1998. — V. 151, № 1. — P. 182–191.
690. Spijker S. Dissection of rodent brain regions / S. Spijker // *Neuroproteomics.* — 2011. — V. 57. — P. 13–26.
691. Steere A. N. Kinetics of iron release from transferrin bound to the transferrin receptor at endosomal pH / A. N. Steere, S. L. Byrne, N. D. Chasteen [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2012. — V. 1820, № 3. — P. 326–333.
692. Stoika R. S. Why and how do cells die? / R. S. Stoika, O. O. Philchenkov, B. R. Stoika // *Biopolymers and Cell.* — 1997. — V. 13, № 5. — P. 352–361.
693. Stoika R. S. Cytokines and cell targets in regulatory system of atherosclerosis. / R. S. Stoika, A. A. Phylchenkov, V. N. Zalessky // *Adv. Modern Biol.* — 2003. — V. 123, № 1. — P. 82–97.

694. Stoliar O. B. Environmental pollution and oxidative stress in fish, in oxidative stress – environmental induction and dietary antioxidants / O. B. Stoliar, V. I. Lushchak // InTech. — 2012. — P. 132–166.
695. Sullivan P. G. Doseresponse curve and optimal dosing regimen of cyclosporin A after traumatic brain injury in rats / P. G. Sullivan, A. G. Rabchevsky, R. Hicks [et al.] // Neuroscience. — 2000. — V. 101, № 2. — P. 289–295.
696. Sung S. Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces Abeta levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease / S. Sung, Y. Yao, K. Uryu [et al.] // The FASEB Journal. — 2004. — V. 18, № 2. — P. 323–325.
697. Surmeier D. J. The origins of oxidant stress in parkinson's disease and therapeutic strategies / D. J. Surmeier, J. N. Guzman, J. Sanchez-Padilla [et al.] // Antioxidants and Redox Signaling. — 2011. — V. 14, № 7. — P. 1289–1301.
698. Swanson L. W. Brain maps: structure of the rat brain / L. W. Swanson [3rd revised edition]. — Amsterdam: Elsevier Academic Press. — 2004. — P. 215.
699. Takahashi S. Molecular functions of metallothionein and its role in hematological malignancies / S. Takahashi // J. Hematol. Oncol. — 2012. — № 5. — P. 1–8.
700. Takeda A. Zinc homeostasis in the brain of adult rats fed zinc – deficient diet / A. Takeda, A. Milami, S. Takefuta [et al.] // Neurosci. Rec. — 2001. — V. 63, № 5. — P. 447–452.
701. Talokha N. Some biochemical changes in the brain of young rats subjected to chlorpyrifos neurotoxicity / N. Talokha, Y. Salyha // 35 FEBS Congress: 26 June – 1 July 2010, Gothenburg – FEBS Journal. — 2010. — V. 277, Suppl. 1. — P. 78.
702. Talokha N. Organophosphorus insecticide chlorpyrifos – induced oxidative stress and cell damage in different parts of rats brain / N. Talokha, Y. Salyha // Brain energy metabolism: 9 intern. conf., July 7–10, 2010: abstracts — Budapest, 2010. — P. 155.



703. Tarhoni M. H. Albumin binding as a potential biomarker of exposure to moderately low levels of organophosphorus pesticides / M. H. Tarhoni, T. Lister, D. E. Ray [et al.] // *Biomarkers*. — 2008. — V. 13, № 4. — P. 343–363.
704. Tenenbaum D. Carbofuran under review / D. Tenenbaum // *Envir. Health perspece*. — 2008. — V. 116, № 10. — P. A 425.
705. Terry A. V. Jr. Repeated exposures to subthreshold doses of chlorpyrifos in rats: hippocampal damage, impaired axonal transport and deficits in spatial learning / A. V. Jr. Terry, J. D. Stone, J. J. Bucafusco [et al.] // *J. Pharm. Exp. Ther.* — 2003. — V. 305, № 1. — P. 375–384.
706. Testylier G. Cerebral edema induced in mice by a convulsive dose of soman. Evaluation through diffusion weighted magnetic resonance imaging and histology / G. Testylier, H. Lahrech, O. Montigon [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2007. — V. 220, № 2. — P. 125–137.
707. Tetz L. M. Development of a rat pilocarpine model of seizure/status epilepticus that mimics chemical warfare nerve agent exposure / L. M. Tetz, P. E. Rezk, R. H. Ratcliffe [et al.] // *Toxicol. Ind. Health*. — 2006. — V. 22, № 6. — P. 255–266.
708. Thackray A. M. Metal imbalance and compromised antioxidant function are early changes in prion disease / A. M. Thackray, R. Knight, S. J. Haswell [et al.] // *Biochem. J.* — 2002. — V. 362. — P. 253–258.
709. Thiermann H. Atropine maintenance dosage in patients with severe organophosphate pesticide poisoning / H. Thiermann, D. Steinritz, F. Worek, [et al.] // *Toxicol. Lett.* — 2011. — V. 206, № 1. — P. 77–83.
710. Thompson C. M. Mass spectrometric analyses of organophosphate insecticide oxon protein adducts / C. M. Thompson, J. M. Prins, K. M. George // *Environ Health Perspect.* — 2010. — V. 118, № 1. — P. 11–19.
711. Truong-Tran A. Q. The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death / A. Q. Truong-Tran, J. Carter, R. E. Ruffin [et al.] // *Biometals*. — 2001. — V. 14, № 3–4. — P. 315–330.

712. Tian Y. and developmental toxicity of chlorpirifos maternal exposure during organogenesis in mice / Y. Tian, H. Ishikawa, T. Yamaguchi [et al.] // *Reprod. Toxicol.* — 2005. — V. 20, № 2. — P. 267–271.
713. Todorich B. H-ferritin is the major source of iron for oligodendrocytes / B. Todorich, X. Zhang, J. R. Connor // *Glia.* — 2011. — V. 59, № 6. — P. 927–935.
714. Tojo T. Role of gp91phox (Nox2)-containing NAD(P)H oxidase in angiogenesis in response to hindlimb ischemia / T. Tojo, M. Ushio-Fukai, M. Yamaoka-Tojo [et al.] // *Circulation.* — 2005. — V. 111, № 18. — P. 2347–2355.
715. Toyokuni S. Iron and carcinogenesis: from Fenton reaction to target genes / S. Toyokuni // *Redox Rep.* — 2002. — V. 7, № 4. — P. 189–197.
716. U S Environmental Protection Agency (U. S. EPA). Interim Reregistration Eligibility Decision Carbofuran (EPA-738-R-06-031) / U. S. Environmental Protection Agency (U. S. EPA) // 2006 a. — Available at: [http://www.epa.gov/REDs/carbofuran\\_ired.pdf](http://www.epa.gov/REDs/carbofuran_ired.pdf). — Accessed March 2007.
717. Ushio-Fukai M. Compartmentalization of redox signaling through NADPH oxidase-derived ROS / M. Ushio-Fukai // *Antioxid. Redox Signal.* — 2009. — V. 11, № 6. — P. 1289–1299.
718. Usmani K. A. In vitro metabolism of carbofuran by human, mouse, and rat cytochrome P450 and interactions with chlorpyrifos, testosterone, and estradiol / K. A. Usmani, E. R. Hodgson, R. L. Rose // *Chem. Biol. Interact.* — 2004. — V. 150. — P. 221–232.
719. Vallee B. L. New perspective on zinc biochemistry: cocatalytic sites in multi-zinc enzymes / B. L. Vallee, D. S. Auld // *Biochemistry.* — 1993. — № 32. — P. 6493–6500.
720. Valko M. Metals, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morris, M. Cronin // *Current Med. Chem.* — 2005. — V. 12, № 10. — P. 1161–1208.
721. Valko M. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence / M. Valko, M. Izakovic, M. Mazur [et al.] // *J. Mol. Cell. Biochem.* — 2004. — V. 266, № 1–2. — P. 37–56.

722. Velayutham M. Removal of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and generation of superoxide radical: role of cytochrome c and NADH / M. Velayutham, C. Hemann, J. L. Zweier // *Free Radic. Biol. Med.* — 2011. — V. 51, № 1. — P. 160–170.
723. Vicente A. M. Looking at the trees in the central forest: a new pallidal-striatal cell type / A. M. Vicente, R. M. Costa // *Neuron*. — 2012. — V. 74, № 6. — P. 967–969.
724. Vidair C. A. Age dependence of organophosphate and carbamate neurotoxicity in the postnatal rat: extrapolation to the human / C. A. Vidair // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2004. — V. 196, № 2. — P. 287–302.
725. Voso M. T. Prognostic role of glutathione S-transferase polymorphisms in acute myeloid leukemia / M. T. Voso, S. Hohaus, F. Guidi [et al.] // *Leukemia*. — 2008. — V. 22, № 9. — P. 1685–1691.
726. Vucinic S. Acute organophosphate insecticide poisoning: Antidotes and intensive care management / S. Vucinic, D. Joksovic, V. Todorovic // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2003. — V. 41, № 4. — P. 444–445.
727. Waggoner D. J. The role of copper in neurodegenerative disease / D. J. Waggoner, T. B. Bartnikas, J. D. Gitlin // *Neurobiol. Dis.* — 1999. — V. 6. — P. 221–230.
728. Waldbaum S. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress a contributing link to acquired epilepsy? / S. Waldbaum, M. Patel // *J. Bioenerg. Biomembr.* — 2010. — V. 42, № 6. — P. 449–455.
729. Walker C. The classification of esterases which hydrolyse organophosphates: recent developments / C. Walker // *Chem. Biol. Interac.* — 1993. — № 87. — P. 17–24.
730. Wall M. J. A role for zinc in cerebellar synaptic transmission? / M. J. Wall // *Cerebellum*. — 2005. — V. 4. — № 4. — P. 224–229.
731. Wang G. C. Mitochondrial DNA damage and a hypoxic response are induced by CoCl<sub>2</sub> in rat neuronal PC12 cells / G. C. Wang, T. K. Hazra, S. Mitra [et al.] // *Nucleic Acids Res.* — 2000. — V. 28, № 10. — P. 2135–2140.
732. Wang X. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain / X. Wang, E. K. Michaelis // *Frontiers in Aging Neuroscience*. — 2010. — № 2. — P. 12.

733. Wani W. Y. Protective efficacy of mitochondrial targeted antioxidant MitoQ against dichlorvos induced oxidative stress and cell death in rat brain / W. Y. Wani, S. Gudup, A. Sunkaria [et al.] // *Neuropharmacology*. — 2011. — V. 61, № 8. — P. 1193–1201.
734. Watt N. T. Prion protein facilitates uptake of zinc into neuronal cells / N. T. Watt, D. R. Taylor, T. L. Kerrigan [et al.] // *Nat. Commun.* — 2012. — V. 3. — P. 1134.
735. Wauchope R. D. SCS/ARS/CES Pesticide properties database for environmental decisionmaking / R. D. Wauchope, T. M. Buttler, A. G. Hornsby [et al.] // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* — 1992. — V. 123. — P. 1–157.
736. Wedgwood S. Hydrogen peroxide regulates extracellular superoxide dismutase activity and expression in neonatal pulmonary hypertension / S. Wedgwood, S. Lakshminrusimha, T. Fukai [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2011. — V. 15, № 6. — P. 1497–1506.
737. Weisiger R. A. Mitochondrial superoxide dismutase / R. A. Weisiger, I. Fridovich // *J. Biol. Chem.* — 1973. — V. 248, № 10. — P. 4793–4796.
738. Wessler I. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans / I. Wessler, C. J. Kirkpatrick // *Br. J. Pharmacol.* — 2008, № 154. — P. 1558–1571.
739. West J. Endogenous reactive intermediates as modulators of cell signaling and cell death / J. D. West, L. J. Marnett // *Chem. Res. Toxicol.* — 2006. — V. 19. — P. 173–194.
740. Wishaw I. Q. Rats with fimbria-fornix lesions display a place response in a swimming pool: A dissociation between getting there and knowing where. / I. Q. Wishaw, J. C. Cassel, L. E. Jarrard // *J. Neuroscience* — 1995. — V. — P. 57779–5788.
741. Wishaw I. Q. Of mice and mazes: similarities between mice and rats on dry land but not water mazes / I. Q. Wishaw, J. Tomie // *Physiol. Behav.* — 1996. — V. 60. — № 5. — P. 1191–1197.
742. Whitaker-Azmitia P. M. Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology /

- P. M. Whitaker-Azmitia // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — V. 43, № 4. — P. 553–561.
743. Whitney K. D. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: cellular mechanisms / K. D. Whitney, F. J. Seidler, T. A. Slotkin // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1995. — V. 134, № 1. — P. 53–62.
744. Whittaker J. W. Metal uptake by manganese superoxide dismutase / J. W. Whittaker // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — V. 1804, № 2. — P. 298–307.
745. Wiener S. W. Nerve agents: a comprehensive review / S. W. Wiener // *J. Intensive Care Med.* — 2004. — V. 19, № 1. — P. 22–37.
746. Wijeratne T. Neurological effects of organophosphorus insecticide poisoning / T. Wijeratne // *J. Clin. Neurosci.* — 2005. — № 3. — P. 337–339.
747. Williams M. D. Increased oxidative damage is correlated to altered mitochondrial function in heterozygous manganese superoxide dismutase knockout mice / M. D. Williams, H. Van Remmen, C. C. Conrad [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1998. — V. 273, № 43. — P. 28510–28515.
748. Williams A. J. Central neuroinflammatory gene response following soman exposure in the rat / A. J. Williams, R. Berti, C. Yao [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 2003. — V. 349, № 3. — P. 147–150.
749. Worek F. Diagnostic aspects of organophosphate poisoning / F. Worek, M. Koller, H. Thiermann // *Toxicology.* — 2005. — V. 214, № 3. — P. 182–189.
750. Wu C. Copper deficiency impairs immune cells / C. Wu // *Sci. News.* — 1995. — V. 148, № 7. — P. 102.
751. Wu J. Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage / J. Wu, Y. Hua, R. F. Keep [et al.] // *Stroke.* — 2003. — V. 34. — P. 2964–2969.
752. Yada T. Effects of acid water exposure on plasma cortisol, ion balance, and immune functions in the “cobalt” variant of rainbow trout / T. Yada, K. Muto, T. Azuma [et al.] // *Zoolog. Sci.* — 2006. — V. 23, № 8. — P. 707–713.

753. Yamasue H. Human brain structural change related to acute single exposure to sarin / H. Yamasue, O. Abe, K. Kasai [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2007. — V. 61, № 1. — P. 37–46.
754. Yang H. Retardation of atherosclerosis by overexpression of catalase or both Cu/Zn-superoxide dismutase and catalase in mice lacking apolipoprotein / H. Yang, L. J. Roberts, M. J. Shi [et al.] // *E. Circ. Res.* — 2004. — V. 95, № 11. — P. 1075–1081.
755. Yi-Sook J. N-Nitrosocarbonylurea Induces Apoptosis in Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells (bEnd.3) / J. Yi-Sook, K. Chan-Sik, P. Hye-Seong [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* — 2003. — V. 93. — P. 489–495.
756. Yonar M. E. Protective role of propolis in chlorpyrifos-induced changes in the haematological parameters and the oxidative/antioxidative status of *Cyprinus carpio* / M. E. Yonar, S. M. Yonar, M. S. Ural [et. al.] // *Food and Chem. Tox.* — 2012. — V. 50. — P. 2703–2708.
757. Yoon J. Y. N-nitrosocarbonylurea, but not carbonylurea, induces apoptosis and cell cycle arrest in CHL cells / J. Y. Yoon, S. H. Oh, S. M. Yoo [et al.] // *Toxicology.* — 2001. — V. 169, № 2. — P. 153–161.
758. Young D. S. *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests* / D. S. Young // [4th Ed.] — Washington, DC; AACCC Press. — 1995.
759. Yowtak J. Effect of antioxidant treatment on spinal GABA neurons in a neuropathic pain model in the mouse / J. Yowtak, J. Wang, K. H. Young [et al.] // *PAIN.* — 2013. DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.024.
760. Yu C. Inhibition of acetylcholinesterase from mammals and insects by carbonylurea and its related compounds and their toxicities toward these animals / C. Yu, R. L. Metcalf, G. M. Booth // *Agric. Food Chem.* — 1972. — V. 20, № 5. — P. 923–926.
761. Yurumez Y. Acute organophosphate poisoning in university hospital emergency room patients / Y. Yurumez, P. Durukan, Y. Yavuz [et al.] // *Intern. Med.* — 2007. — V. 46, № 13. — P. 965–969.
762. Zaja-Milatovic S. Protection of DFP-induced oxidative damage and neurodegeneration by antioxidants and NMDA receptor antagonist / S. Zaja-

- Milatovic, R. C. Gupta, M. Aschner [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2009. — V. 240, № 2. — P. 124–131.
763. Zakin M. M. Regulation of the tissue-specific expression of transferrin gene / M. M. Zakin, B. Baron, F. Guillou // *Dev. Neurosci.* — 2002. — V. 24, № 2. — P. 222–226.
764. Zambranco J. C. Aerobic exercise reduced oxidative stress in saliva of persons with Down syndrome / J. C. Zambranco, R. Marquina, N. Sulbaran [et al.] // *Res. Sports Med.* — 2009. — V. 17, № 3. — P. 195–203.
765. Zecca L. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders / L. Zecca, M. B. Youdim, P. Riederer [et al.] // *Nature Rev. Neurosci.* — 2004. — V. 5, № 11. — P. 863–873.
766. Zhang X. A physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for carbofuran in sprague-dawley rats using the exposure-related dose estimating model / X. Zhang, A. M. Tsang, M. S. Okino [et al.] // *Toxicological sciences.* — 2007. — V. 100, № 2. — P. 345–359.
767. Zhou R. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation / R. Zhou, A. S. Yadzi, P. Menu [et al.] // *Nature* — 2011. — V. 469, № 7329. — P. 221–225.
768. Zimmer L. A. Soman-inducible seizures rapidly activate astrocytes and microglia in discrete brain regions / L. A. Zimmer, M. Ennis // *Behav. Neurosci.* — 1996. — № 5. — P. 482–492.
769. Zorzi G. Therapeutic advances in neurodegeneration with brain iron accumulation / G. Zorzi, F. Zibordi, L. Chiapparini [et al.] // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 2012. — V. 19, № 2. — P. 82–86.
770. Zou W. G. Cobalt chloride induces PC12 cells apoptosis through reactive oxygen species and accompanied by AP-1 activation / W. G. Zou, M. D. Yan, W. J. Xu [et al.] // *J. Neurosci Res.* — 2001. — V. 64, № 6. — P. 646–653.

## ДОДАТКИ

Додаток А

“Затверджую”

В.о. першого проректора  
Львівського національного  
університету ветеринарної  
медицини та біотехнологій  
ім. С.З. Гжицького  
член-кор. НААН, д. с.-г.н., проф.  
Кирилів Я. І.  
«          »            2013 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Фізіолого-біохімічні особливості впливу хлорпірифосу на організм тварин».
2. **Установа-розробник, автор:** Інститут біології тварин НААН, лабораторія обміну речовин, завідувач лабораторії Салига Юрій Тарасович.
3. **Джерело інформації:** Салига Ю.Т. Потенційна нейротоксичність хлорпірифосу і способи її вивчення / Ю. Т. Салига // Медична хімія, – 2009. – Том 11, №4, – С. 69–72. Салига Ю.Т. Вплив хлорпірифосу на деякі показники антиоксидантної системи у різних відділах головного мозку щурів / Ю. Т. Салига // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З.Гжицького, Серія «Біологічні науки» – 2010. – Т.12, № 2 (44), Частина 2. – С. 260 – 263.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішніх хвороб тварин та клінічної діагностики Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.
5. **Термін впровадження:** 2012-2015 рр.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес: матеріали лекційних та практичних занять з терапії та клінічної діагностики.
7. **Результати впровадження:** використання результатів досліджень Салиги Ю.Т. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вплив фосфорорганічних сполук, в тому числі хлорпірифосу, на фізіолого-біохімічні процеси організму тварин.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб  
тварин та клінічної діагностики, д. вет. н.

Слівінська Л. Г.



**Додаток Б**  
**“Затверджую”**



В.о. першого проректора  
 Львівського національного університету  
 ветеринарної медицини та біотехнологій  
 імені С.З. Гжицького  
 Степанов М.А.А.Н., д. с.-г.н., проф.  
 Кирилів Я. І.  
 2013 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** «Токсична дія карбофурану і хлорпірифосу на центральну нервову систему тварин».
2. **Установа-розробник, автор:** Інститут біології тварин НААН, лабораторія обміну речовин, завідувач лабораторії Салига Юрій Тарасович.
3. **Джерела інформації:** Салига Ю.Т. *Токсичний вплив пестициду карбофурану на центральну нервову систему тварин* // Агроєкологічний журнал. Спеціальний випуск, червень 2009. С. 292-294; Салига Ю.Т. *Потенційна нейротоксичність хлорпірифосу і способи її вивчення* // Медична хімія, Том 11, №4, 2009, С. 69-72.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фармакології і токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.
5. **Термін впровадження:** 2013-2015 рр.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес: матеріали лекційних та практичних занять з токсикології.
7. **Результати впровадження:** використання результатів досліджень Салиги Ю.Т. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про токсичний вплив карбаматних і фосфорорганічних сполук, в тому числі карбофурану і хлорпірифосу, на організм тварин.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:  
 Професор кафедри  
 фармакології та токсикології  
 д.вет.н., професор

Гуфрій Д. Ф.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Додаток В

декан біологічного факультету  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка

к. б. н., доцент І.С. Хамар  
2015 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Біохімічні особливості токсичної дії хлорпірифосу і карбофурану на організм тварин».

**2. Установа, автори:** Інститут біології тварин НААН, лабораторія обміну речовин імені Степана Гжицького, завідувач лабораторії Салига Юрій Тарасович.

**3. Джерела інформації:** Салига Ю. Т. Карбофуран – біологічні ризики його застосування / Ю. Т. Салига, В. В. Влізло // Біологія тварин. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 75–85. Показники антиоксидантної системи у головному мозку щурів інтоксикованих хлорпірифосом / Ю. Т. Салига // Біологічні студії. – 2013. Т. 7. – № 3. – С. 85–96.

Salyha Y. Chlorpyrifos leads to oxidative stress-induced death of hippocampal cells in vitro / Y. Salyha // Neurophysiology. – 2013. – V.45, № 3. – P. 193–199.

Rosalovsky V. P. Changes in glutathione system and lipid peroxidation in rat blood during the first hour after chlorpyrifos exposure / V. Rosalovsky, S. Grabovska, Y. Salyha // Ukr. Biochem. J. – 2015. – V. 87, Is. 5. – P.124–132.

Пат. 85700 Україна, МПК А61В 10/00 G01N 33/533. Спосіб визначення нейротоксичності хлорпірифосу за умов культури нервових клітин / Салига Ю.Т., Влізло В.В.; Власник Інститут біології тварин НААН. – № u 201307402 ; заявл. 11.06.2011; опубл. 25.11.2013, Бюл. № 22.

**4. Де та коли впроваджено:** у навчальний матеріал (при викладанні курсів: «біохімія», «метаболізм ксенобіотиків», «біохімія оксидативно-нітративного стресу») і наукову роботу на кафедрі біохімії Львівського національного університету імені Івана Франка у вересні 2015 р.

назва кафедри і навчального закладу

**5. Результати впровадження:** Використання результатів дослідження у навчальному процесі та науковій роботі дозволяє поглибити знання про біохімічні механізми дії хлорпірифосу і карбофурану на організм тварин.


**6. Термін впровадження:** 2015–2016р.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фізіології людини і тварин Львівського національного університету імені Івана Франка

назва кафедри і навчального закладу

Завідувач кафедри:

д.б.н., проф. Сибірна Н. О.



к.б.н., доц. Дудок К. П.

к.б.н. доц. Стасик О. Г.


«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Додаток Г

декан біологічного факультету  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка

к.б.н., доцент І.С. Хамар  
2015 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Особливості фізіолого-біохімічних механізмів токсичної дії хлорпірифосу на організм тварин».

**2. Установа, автори:** Інститут біології тварин НААН, лабораторія обміну речовин імені Степана Гжицького, завідувач лабораторії Салига Юрій Тарасович.

**3. Джерела інформації:** Салига Ю. Т. Поведінка шурів інтоксикованих хлорпірифосом у тесті "Відкрите поле" / Ю. Т. Салига // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 332–335.

Салига Ю. Т. Показники антиоксидантної системи у головному мозку шурів інтоксикованих хлорпірифосом / Ю. Т. Салига // Біологічні студії. – 2013. Т. 7. – № 3. – С. 85–96.

Salyha Y. Chlorpyrifos leads to oxidative stress-induced death of hippocampal cells in vitro / Y. Salyha // Neurophysiology. – 2013. – V.45, № 3. – P. 193–199.

Rosalovsky V. P. Changes in glutathione system and lipid peroxidation in rat blood during the first hour after chlorpyrifos exposure / V. Rosalovsky, S. Grabovska, Y. Salyha // Ukr. Biochem. J. – 2015. – V. 87, Із. 5. – P.124–132.

Пат. 85700 Україна, МПК А61В 10/00 G01N 33/533. Спосіб визначення нейротоксичності хлорпірифосу за умов культури нервових клітин / Салига Ю.Т., Влізло В.В.; Власник Інститут біології тварин НААН. – № и 201307402; заявл. 11.06.2011; опубл. 25.11.2013, Біол. № 22.

**4. Де та коли впроваджено:** у навчальний матеріал (при викладанні курсів: «Фізіологія людини і тварин», «Фармакологічна фізіологія», «Фізіологія центральної нервової системи») і наукову роботу на кафедрі фізіології людини і тварин Львівського національного університету імені Івана Франка у жовтні 2015 р.

назва кафедри і навчального закладу

**5. Результати впровадження:** Використання результатів дослідження у навчальному процесі та науковій роботі дозволяє поглибити знання про фізіолого-біохімічні механізми дії фосфорорганічних сполук, зокрема, хлорпірифосу на організм тварин і методи їх вивчення.

**6. Термін впровадження:** 2015–2016р.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фізіології людини і тварин Львівського національного університету імені Івана Франка

назва кафедри і навчального закладу

проф. Манько В. В.

доц. Іккерт О. В.

доц. Король Т. В.

20 жовтня 2015 р.

Додаток Д  
"Затверджую"

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Дрогобицького державного педагогічного  
університету імені Івана Франка  
доц. Шаран В.Л.



10 грудня 2015 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Фізіолого-біохімічні особливості токсичної дії фосфорорганічних сполук на організм тварин».
2. **Установа-розробник, автор:** Інститут біології тварин НААН, лабораторія обміну речовин, завідувач лабораторії Салига Юрій Тарасович.
3. **Джерела інформації:** 1. Салига Ю.Т. *Потенційна нейротоксичність хлорпірифосу і способи її вивчення* // Медична хімія, Том 11, №4, 2009. С. 69-72. 2. Salyha Y. *Biological effects assessment of chlorpyrifos and some aspects of its neurotoxicity* // Visnyk of Lviv University. Biology series. — 2010. — Is. 54. — P. 3–14. 3. Salyha Y. *Chlorpyrifos leads to oxidative stress-induced death of hippocampal cells in vitro* // Neurophysiology. — 2013. — V. 45, № 3. — P. 193–199. 4. Грабовська С. В., Салига Ю. Т. *Вплив хронічної інтоксикації низькими дозами хлорпірифосу на поведінку самиць щурів* // Фізіологічний журнал. — 2015. — Т. 61, № 2. — С. 94–101.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра біології і хімії Дрогобицького державного педагогічного університету імені Івана Франка.
5. **Термін впровадження:** 2015-2017 рр.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес: матеріали лекційних та практичних занять з біохімії та екології.
7. **Результати впровадження:** використання результатів досліджень Салиги Ю.Т. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про механізми токсичної дії та наслідки впливу на різні системи організму фосфорорганічних сполук, зокрема хлорпірифосу.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри біології та хімії,  
д.б.н., професор

Кузьмак М.І.

