

12. Donaldson K. The Janus faces of nanoparticles / K. Donaldson, A. Seaton // J. Nanosci. Nanotechnol. — 2007. — V. 7, № 12. — P. 4607-4611.

13. Donaldson K. Nanotoxicology // Occup. Environ. Med. — 2004. — V. 61. — P. 727-728.

14. Oxidatively damage DNA in rats exposed by oral gavage to C60 fullerenes and single-walled carbon nanotubes / J. Folkmann, L. Risom, N.R. Jacobsen et al. // Environ. Health Perspect. — 2009. — V. 117, № 5. — P. 703-709.

15. Fukumori Y. Structure and function of nano-size biomagnetic particle / Y. Fukumori // Seikagaku. — 2000. — V. 72, № 9. — P. 1165-1168.

16. Hovde C.A. Effects of voltage and wire feed speed on weld fume characteristics / C.A. Hovde, P.C. Raynor // J. Occup. Environ. Hyg. — 2007. — V. 4, № 12. — P. 903-912.

17. Haboub A. Thermal volatilization properties of atmospheric nanoparticles / A. Haboub, J. Hallett, D. Lowenthal // Environ. Monit. Assess. — 2007. — V. 134, № 1-3. — P. 191-197.

18. Karoly E.D. Up-regulation of tissue factor in human pulmonary artery endothelial cells after ultrafine particle exposure / E.D. Karoly, Z. Li, L.A. Dailey et al. // Environ. Health Perspect. — 2007. — V. 115, № 4. — P. 535-540.

19. Min C. Nanoparticle-induced cell culture models for degenerative protein aggregation diseases / C. Min, A. von Miekcz // Inhal. Toxicol. — 2009. — V. 21, № 1. — P. 110-114.

20. Nasterlack M. Considerations on occupational medical surveillance in employees handling nanoparticles / M. Nasterlack // Int. Arch. Occup. Environ. Health. — 2008. — V. 81, № 6. — P. 721-726.

21. Sharpening the focus on occupational safety and health in nanotechnology / P. Schulte, C. Geraci, R. Zumwalde // Scand. J. Work. Environ. Health. — 2008. — V. 34, № 6. — P. 471-478.

22. Simeonova P.P. Engineered nanoparticle respiratory exposure and potential risks for cardiovascular toxicity: predictive tests and biomarkers // Inhal. Toxicol. — 2009. — V. 21, № 1. — P. 68-73.

23. Shulz H. Fine particulate matter — a health hazard for lungs and other organs? / H. Schulz // Pneumologie. — 2006. — V. 60, № 10. — P. 611-615.

Надійшла до редакції 24.02.2010.

ASSESSMENT OF IMMUNOTOXIC ACTION OF SURFACTANTS AND ENZYMES — COMPONENTS OF NEW SYNTHETIC DETERGENTS

Voloshchenko O.I., Raietska Ye.V., Vinarska Ye.I., Maistrenko Z.U.

ОЦІНКА ІМУНОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН ТА ЕНЗИМІВ — СКЛАДОВИХ НОВИХ СИНТЕТИЧНИХ МИЙНИХ ЗАСОБІВ

M

**ВОЛОЩЕНКО О.І.,
РАЄЦЬКА О.В.,
ВИНАРСЬКА О.І.,
МАЙСТРЕНКО З.Ю.**

ДУ «Інститут гігієни та
медичної екології
ім. О.М. Марзєєва
АМН України»,
м. Київ

УДК 543.395 : 612.017

Матеріали натурних досліджень останніх десятиріч свідчать про невпинно зростаючу алергізацію населення в усьому світі [1-3] та ризик виникнення множинної хімічної чутливості [4], яку деякі дослідники розглядають як компонент алергії. Серед екзогенних агентів, які самі по собі є етіологічними факторами або ж створюють сприятливий фон для виникнення алергічних реакцій та захворювань, синтетичні мийні засоби (СМЗ) посідають важливе місце. Відомо, що СМЗ (зокрема, які містять поверхнево-активні речовини (ПАР) та ферменти) з певною біологічною активністю можуть негативно впливати на здоров'я людини. Експериментальними дослідженнями встановлено, що деякі ПАР підвищують у крові вміст метгемоглобіну, порушують клітинний метаболізм, що призводить до ініціювання перекисного окислення ліпідів, пригнічення антиоксидантної системи та стимуляції вільнорадикальних процесів [5-6]. Незалежно від шляхів надходження до організму ПАР можуть впливати на обмін ліпідів, білків та вуглеводів, порушуючи його. Підтверджено здатність ПАР викликати імунологічні ефекти, які проявляються у дисбалансі кількис-

ОЦЕНКА ИММУНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И ЭНЗИМОВ — СОСТАВНЫХ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ МОЮЩИХ СРЕДСТВ
Волощенко О.И., Раецкая Е.В., Винарская Е.И., Майстренко З.Ю.

Результаты экспериментальных исследований влияния на иммунную систему организма лабораторных животных поверхностно-активных веществ и энзимов при перкутанном пути поступления свидетельствуют о том, что изучаемые вещества оказывают иммунотоксическое действие, основным проявлением которого является развитие аутоенсибилизации. Изменения клеточного состава лейкоцитарной формулы крови, содержания основных иммунокомпетентных клеток зависят от вида вещества и дозы действующих соединений.

© Волощенко О.І., Раєцька О.В., Винарська О.І., Майстренко З.Ю. СТАТТЯ, 2010.



ного складу та порушенні функціонування імунокомпетентних клітин, виникненні алергічних реакцій, пригніченні неспецифічних факторів захисту організму [7, 8].

Синтетичні мийні засоби, які містять ферменти, зокрема протеази, мають слабо виражені алергенні властивості, відповідальність за які переноситься саме на ці складові [9]. Вважається, що алергонебезпечність СМЗ обумовлена сполученням мембранотоксичних властивостей ПАР і сенсibiliзуючих — їхніх ферментних інгредієнтів. Вірогідно, здатність ПАР посилювати проникність біологічних мембран забезпечує прояв алергенного ефекту протеаз навіть за вмісту їх у рецептурі СМЗ у мінімальних кількостях, що є своєрідним прикладом синергізму хімічних речовин з біопрепаратами.

Наразі триває пошук способів діагностики раннього порушення гомеостазу під впливом екзогенних чинників. Серед них визначення імунотоксичної дії факторів різного походження набуває все більшого поширення у зв'язку з високою чутливістю та інформативністю імунологічних тестів, а порушення стану імунної системи розглядаються як важлива рання ознака несприятливого впливу чинників на організм. Імунна система складається з швидко проліферуючих клітин і швидко реагує на несприятливі впливи зміною кількісних показників та функціональної активності своїх окремих компо-

нентів. Враховуючи отримані раніше дані про порушення обмінних процесів в організмі дослідних тварин за дії ПАР та ферментних складових СМЗ, а таких негативних зрушень одними з перших зазнають клітини імунної системи [10, 11], дані літератури стосовно загальнотоксичної та імунотоксичної, зокрема алергенної дії ПАР та ферментних інгредієнтів, ми вважали доцільним здійснити вивчення імунотоксичності та алергонебезпечності нових препаратів ферментної дії — квадразиму та еверлази, а також ПАР славосолю і АПГ.

Мета досліджень полягала в оцінці можливої імунотоксичної дії ПАР славосолю та АПГ і ферментних препаратів еверлази та квадразиму за їх одномісячної епікутанної дії на організм дослідних тварин, що необхідно для розробки рецептур нових безпечних СМЗ.

Розробка рецептур нових алергобезпечних СМЗ є засобом первинної профілактики посилення негативного впливу антропогенного навантаження

на організм, зростання захворюваності, що сприятиме збереженню здоров'я населення.

Матеріали та методи досліджень. Об'єктами дослідження були ПАР славосолю та АПГ, а також ензими еверлази (суміш протеази та амілази) та квадразим (суміш протеази, амілази, ліпази та целюлази).

Дослідження здійснювали на статевозрілих морських свинках (самках). Здійснено дві серії експериментів.

Першу серію проведено на 30 тваринах, розподілених на 5 груп (по 6 тварин у кожній): 1 гр. — інтактний контроль; 2 гр. — тварини протягом 1 місяця піддавалися епікутанній дії 8,0% розчину славосолю (що відповідає дозовому навантаженню 120 мг/кг і вдвічі перевищує дозу, рекомендовану у рецептурі СМЗ); 3 гр. — тварини піддавалися дії 1,4% розчину АПГ (120 мг/кг, двократне перевищення рецептурної дози); 4 гр. — 1,5% розчину еверлази (4,0 мг/кг, 10-кратне перевищення рекомендованої для СМЗ дози ферментів); 5 гр. —

Таблиця 1

Показники лейкоцитограм у морських свинок після епікутанної дії ПАР та ферментів (n=6)

Група тварин	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	ПЯН, %	СЯН, %	ЕОЗ, %	Моноцити, %	Базофіли, %
1 серія дослідів						
1 (контроль)	6,97±0,37	2,00±0,52	55,50±4,51	0	4,00±0,89	0
2	7,48±0,56	0,33±0,33*	61,33±3,36	0,33±0,21	3,67±0,84	0
3	5,67±0,36*	0,33±0,21*	60,33±3,33	0,83±0,48	6,17±1,14	0
4	6,52±0,41	0,67±0,49	42,50±6,66	9,50±3,07*	10,00±1,24*	0
5	6,47±0,35	0,67±0,49	47,17±4,47	18,00±2,78*	9,83±1,38	0
2 серія дослідів						
6 (контроль)	7,77±0,70	0,29±0,18	60,86±4,74	2,00±0,31	3,71±0,68	0
7	10,01±0,44*	0,43±0,20	42,28±4,42*	0,57±0,20*	4,00±0,87	0
8	7,66±0,63	0,43±0,30	42,33±3,33	2,57±0,69	5,0±0,38	0

Примітка до табл. 1-2: * Вказано достовірну різницю показників, відповідно, порівняно з 1 або 6 (контрольними) групами (p<0,05).

ASSESSMENT OF IMMUNOTOXIC ACTION OF SURFACTANTS AND ENZYMES – COMPONENTS OF NEW SYNTHETIC DETERGENTS
Voloshchenko O.I., Raietska Ye.V., Vinarska Ye.I., Maistrenko Z.U.
The experimental study results of the effect of surfactants and enzymes at their percutaneous intake on the immune system of the laboratory animals testify that studied substance has an immunotoxic effect. Development of autosensibilization is a main manifestation of this effect. Changes of cell composition of leukocytic blood formula, content of the main immunocompetent cells depend upon the kinds of substance and dose of affecting compounds.

7% розчину квадразиму (4,0 мг/кг, відповідає 10-кратному перевищенню дози).

Другу серію експериментів здійснювали, враховуючи дані 1 серії досліджень. Оскільки вивчення шкірно-подразнюючої дії поверхнево-активних складових СМЗ у 1-й серії випробувань показало, що славосол та АПГ не виявляли означеної дії, отримані результати вважали достатніми. Зважаючи на те, що ензимні складові викликали розвиток алергічного контактного дерматиту, у 2-й серії дослідів дози біопрепаратів були зменшені у 5 разів, таким чином удвічі перевищували рекомендовані у рецептурі. Отже, у 2-й серії дослідження здійснювалися на 3-х групах тварин: 6 гр. — інтактний контроль; 7 гр. — тварини протягом місяця підлягали епікутанній дії 0,3% розчину еверлази; 8 гр. — 1,4% розчину квадразиму.

При виборі методів дослідження дотримувалися рекомендацій ВООЗ [12], а також МОЗ України щодо вивчення імунотоксичності хімічних речовин [13], суть яких полягає у всебічній оцінці стану усіх ланок імунної системи за експозиції ксенобіотиків. Для цього було адаптовано комплекс тестів I і II рівнів за Р.В. Петровим у мікрomodифікації [14], що характеризуються простотою виконання, доступністю, інформативністю та потребують малих об'ємів крові.

Визначення імунного статусу тварин здійснювали через 1 місяць експозиції. У крові, взятій із серця, визначали вміст лейкоцитів та їхній якісний склад методом мікроскопії мазків крові; кількість Т- і В-лімфоцитів [14]; у реакції фагоцитозу досліджували функціональну активність нейтрофілів [14], дегрануляцію базофілів (за

Шеллі) — наявність гіперчутливості негайного типу (ГНТ) [15], гальмування розпластування макрофагів — гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) [16]. При визначенні ГНТ та ГСТ як антиген використовувався водно-сольовий екстракт шкірної тканини інтактних тварин, приготований згідно з [17].

Обрахунок і аналіз даних проводився з використанням загальноприйнятих методів статистичної обробки результатів медико-біологічних експериментів (з визначенням середньоарифметичних величин показників, стандартної похибки, квадратичного відхилення), параметричних методів перевірки статистичних гіпотез (t-критерій Ст'юдента) [18].

Результати та їх обговорення. Результати визначення імунного статусу тварин через місяць після епікутанної дії ПАР та ферментів наведено у табл. 1, 2 та 3.

Аналіз лейкоцитограм та імунограм тварин 2-ї групи (експозиція 8% розчином славосолу) не виявив змін переважної більшості показників. Вірогідно зменшувався лише вміст паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН), що можна оцінити як адаптаційну реакцію організму на чужорідну речовину. Разом з тим, дані реакції Шеллі свідчать про розвиток слабко вираженої аутосенсibilізації.

Таблиця 2

Імунологічні показники у морських свинок після епікутанної дії ПАР та ферментів (n=6)

Група тварин	Лімфоцити		Нейтрофіли		Т-лімфоцити		В-лімфоцити		Кількість фагоцитуючих клітин	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
1 серія дослідів										
1 (контроль)	38,67 ± 4,11	2,63 ± 0,15	57,50 ± 4,66	4,07 ± 0,46	20,00 ± 0,37	0,55 ± 0,04	20,00 ± 2,24	0,52 ± 0,06	84,50 ± 3,08	3,42 ± 0,42
2	34,33 ± 2,99	2,55 ± 0,24	61,67 ± 3,45	4,62 ± 0,48	19,67 ± 0,80	0,53 ± 0,06	23,33 ± 2,79	0,60 ± 0,11	82,67 ± 2,81	3,85 ± 0,44
3	32,33 ± 2,91	1,88 ± 0,26*	60,67 ± 3,34	3,53 ± 0,26	21,83 ± 0,98	0,40 ± 0,06	18,33 ± 2,38	0,33 ± 0,04*	76,00 ± 3,06	2,67 ± 0,16
4	40,33 ± 4,12	2,67 ± 0,38	43,17 ± 6,55	2,78 ± 0,45	23,17 ± 1,08*	0,62 ± 0,07	17,67 ± 1,48	0,48 ± 0,11	70,00 ± 3,10*	1,97 ± 0,39*
5	25,00 ± 2,99*	1,60 ± 0,16*	47,17 ± 4,47	3,13 ± 0,48	24,67 ± 2,11	0,42 ± 0,05	14,00 ± 1,93	0,22 ± 0,03*	72,83 ± 2,24*	2,28 ± 0,35
2 серія дослідів										
6 (контроль)	32,86 ± 5,01	2,69 ± 0,59	61,14 ± 4,78	4,63 ± 0,37	18,00 ± 0,62	0,74 ± 0,23	13,14 ± 1,26	0,33 ± 0,07	83,43 ± 2,74	3,87 ± 0,44
7	52,86 ± 4,66*	5,30 ± 0,51*	42,71 ± 4,40*	4,30 ± 0,53	17,86 ± 1,50	0,93 ± 0,11	10,29 ± 0,64	0,56 ± 0,08	78,29 ± 1,78	3,34 ± 0,40

У тварин 3-ї групи, що підлягали дії АПГ (1,4% розчин), спостерігали більший спектр змін у системі неспецифічних факторів захисту організму та гуморальній ланці імунітету. Так, вміст лейкоцитів, відсоток ПЯН, абсолютна кількість лімфоцитів, В-клітин були вірогідно знижені порівняно з контролем. Це може свідчити про пригнічення системи неспецифічних факторів захисту організму та гуморальної ланки імунної системи. На тлі зменшення кількості В-лімфоцитів у тварин визначалася гіперпродукція антитіл реакінового типу до тканьового антигену, що вказує на розвиток сенсibiliзації (табл. 3).

Значно більші зрушення виявлялися в імунній системі тварин за дії ензимних складових СМЗ. Так, у 4-й групі (експозиція 1,5% розчином еверлази) спостерігалось вірогідне підвищення вмісту моноцитів та еозинофілів, фагоцитарна активність нейтрофілів гранулоцитів була пригніченою, а відносна кількість Т-лімфоцитів суттєво підвищеною ($p < 0,05$).

Зростання рівня антитіл до тканьового антигену вказувало на розвиток слабкої аутосенсibiliзації.

У лейкоцитограмах тварин 5-ї групи (експозиція 7% розчином квадразиму) визначалося зниження відносного та абсолютного чисел лімфоцитів, значуще підвищення кількості еозинофілів ($18,0 \pm 2,78\%$), що може вказувати на алергізацію організму, кількість моноцитів більше ніж удвічі перевищувала рівень у контролі. Фагоцитарна активність нейтрофілів була зниженою. На тлі зменшення абсолютного числа В-клітин виявлялося зростання рівнів антитіл до тканьового антигену, що свідчить про наявність аутосенсibiliзації.

Результати експериментальних досліджень при зниженні рівнів впливу ензимів у 5 разів (2 серія дослідів) свідчать про відмінність характеру імунотоксичної дії еверлази та квадразиму від такої за експозиції більш високих доз (табл. 1-3).

У тварин 7-ї групи (вплив 0,3% розчином еверлази), порівняно з інтактними (6 група), встановлено вірогідне підвищення загальної кількості лейкоцитів та відносного і абсолютного чисел лімфоцитів

(табл. 1, 2). Разом з тим, відсоток нейтрофілів гранулоцитів був зменшеним, при цьому спостерігалось суттєве зниження кількості сегментоядерних клітин ($p < 0,05$). Характер змін у картині білої крові тварин цієї групи мав протилежну спрямованість порівняно з таким за дії більш високої дози ензиму (4 група). Фагоцитарна активність нейтрофілів не зазнавала суттєвих змін, тоді як за більшого рівня впливу була пригніченою. Число Т-лімфоцитів знаходилось у межах норми. Як бачимо, за дії на тварин збільшеної вдвічі рецептурної дози еверлази у лейкоцитограмах виявлялися менш несприятливі зміни, ніж за 10-кратного перевищення рекомендованої дози. Однак результати реакції дегрануляції (табл. 3) свідчили про збереження гіперчутливості негайного типу слабого ступеня виразності і зниження дози ферменту.

За дії 1,4% розчину квадразиму (8 група) у крові тварин відбувалося вірогідне зростання відносного вмісту лімфоцитів (табл. 2). Спостерігалось зменшення кількості нейтрофілів гранулоцитів, проте їхня фагоцитарна активність, яка була пригніченою за впливу вищої дози ферменту (5 група), не відрізнялася від контролю. Не спостерігалось і зменшення числа В-лімфоцитів на відміну від тварин 5-ї групи. Зростання відносного числа Т-лімфоцитів

($p < 0,05$), вірогідно, можна віднести на рахунок адаптаційної реакції організму на дію чужорідного агента. Тобто як і за дії нижчих рівнів еверлази, більш низькі концентрації квадразиму призводили до розвитку менш несприятливих змін в імунному статусі тварин, ніж вищі концентрації ферменту.

Слід зазначити, що у 8-й групі тварин спостерігався розвиток виразнішої аутосенсibiliзації, ніж у 5-й групі (слабкопозитивна реакція), яку можна оцінити як позитивну ($22,86 \pm 1,14\%$ дегранульованих клітин-мішеней) (табл. 3).

Отримані у реакції гальмування розпластування макрофагів (РГРМ) (табл. 3) дані дозволяють зробити висновок, що всі вивчені дози досліджених речовин не викликали розвитку гіперчутливості сповільненого типу — індекс гальмування не був меншим за 0,8.

Отже, результати проведених експериментальних досліджень свідчать, що славо-

Таблиця 3
Показники алергологічних тестів у тварин після епікутанної дії ПАР та ферментів (n=6)

Група	% дегранульованих базофілів (тканьовий антиген)*	Індекс гальмування розпластування макрофагів (ІГ)**
1 серія дослідів		
1 група (контроль)	7,43 ± 1,04	
2 група	12,00 ± 1,23	0,99
3 група	12,00 ± 0,87	0,95
4 група	13,71 ± 1,71	0,95
5 група	16,00 ± 0,87	0,86
2 серія дослідів		
6 група (контроль)	6,86 ± 0,74	
7 група	19,43 ± 1,04	0,93
8 група	22,86 ± 1,14	1,12

Примітки: * Від 10% до 20% — реакція слабкопозитивна; від 20% до 30% — позитивна; > 30% — різкопозитивна; ** Індекс гальмування (ІГ) < 0,8 — реакція позитивна.

сол, АПГ, еверлаза та квадразим у дозах, які перевищують рекомендовані у рецептурі СМЗ, виявляють імунотоксичну дію, основним проявом якої є розвиток алергічної реакції (слабкої або помірної), що відбувається за типом негайної гіперчутливості. Зрушення клітинного складу білої крові, вмісту основних імунокомпетентних клітин, які спостерігаються, залежать від якісного складу речовин та експонованої дози.

Таким чином, як показали проведені дослідження, спектр порушень в імунній системі тварин, що підлягали 1-місячній епікутанній дії складових СМЗ — ПАР та ферментів — не обмежується розвитком ауто-сенсibilізації, а проявляється і в імуномодуляції, характер якої залежить від виду діючої речовини та рівня впливу і є більш несприятливим за 10-кратного перевищення рецептурного дозування, ніж за двократного.

Висновки

1. Визначено, що епікутанна дія словасолу у концентрації 8% протягом 1 місяця не викликала кількісних змін в імунограмах дослідних тварин, проте спричиняла розвиток слабко вираженої аутосенсibilізації.

2. Виявлено, що епікутанна дія АПГ (1,4% розчину) викликала зрушення клітинного складу білої крові, розвиток у дослідних тварин слабко вираженої аутосенсibilізації.

3. Встановлено, що імунотоксичні ефекти за 1-місячного епікутанного впливу 1,5% розчину еверлази на організм експериментальних тварин проявлялися активацією Т-ланки імунітету, розвитком аутосенсibilізації та пригніченням неспецифічних факторів захисту організму.

4. Виявлено зрушення в імунній системі дослідних тварин за епікутанної дії 7% розчину квадразиму. Імунотоксичні ефекти

проявлялися пригніченням В-ланки імунітету та неспецифічних факторів захисту організму, розвитком аутосенсibilізації. Епікутанна дія 1,4% розчину квадразиму проявляється активацією Т-ланки імунітету та розвитком аутосенсibilізації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дорош І. Алергія — глобальна проблема сучасності / І. Дорош // Ліки України. — 2003. — № 4. — С. 53-54.

2. Можаяев Е.А. Синдром множественной химической чувствительности (обзор) / Е.А. Можаяев, Н.Р. Голубев // Гигиена и санитария. — 2000. — № 6. — С. 48-50.

3. Mellish C.E. Multiple chemical sensitivity — an extreme case of a univers condition / C.E. Mellish // J. Nutr. And Environ. Med. — 2001. — Vol. 11, № 1. — P. 63-67.

4. Sorg B. Potential role of stress and sensitization in the development and expression of multiple chemical sensitivity / B. Sorg, V. Prasad // Environmental Health Perspectives. — 1997. — Vol. 105, Suppl. 2. — P. 467-471.

5. Поверхностно-активные вещества как модуляторы L-аргининзависимого синтеза оксида азота и NQ-синтазной активности / Г.Н. Красовский, А.Я. Цыганенко, О.В. Зайцева и др. // Токсикологический вестник. — 2003. — № 2. — С. 2-5.

6. Зайцева О.В. Поверхнево-активные речовини — стимулятори вільнорадикальних процесів / О.В. Зайцева // Довк. та здоров'я. — 2000. — № 2. — С. 8-11.

7. Мудрий І.В. Токсикологієнічна оцінка синтетичних поверхнево-активних речовин (огляд літератури) // Современные проблемы токсикологии. — 2001. — № 3. — С. 55-60.

8. Потемкина О.Л. О потенциальной опасности поверхностно-активных веществ — компонентов синтетических моющих средств / О.Л. Потемкина, Араин Навид Ахмед // II съезд токсикологов (Россия, 10-13 ноября 2003 г.): тез. докл. — М., 2003. — С. 206-207.

9. Алергоопасность синтетических моющих средств в зависимости от их концентрации и протеазных добавок в рецептуре / Г.И. Сидорин, А.Д. Фролова, Л.В. Луковникова и др. // Токсикологический вестник. — 1996. — № 5. — С. 17-21.

10. Леоненко О.Б. Сучасні уявлення про механізми гомеостатичної реакції за участю біо-

трансформації і детоксикації хімічних речовин, вільнорадикального окислення, імунної та антиоксидантної систем організму / О.Б. Леоненко, В.А. Стежка // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: матер. XIV з'їзду гігієністів України. — Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004. — Т. II. — С. 176-178.

11. Афонина Г.Б. Роль свободнорадикальных процессов в иммунорегуляции / Г.Б. Афонина, Е.В. Русин, А.В. Павлович // Доповіді Національної академії наук України. — 1999. — № 6. — С. 183-187.

12. Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals / WHO. — Geneva: WHO, 1996. — 390 p.

13. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: методичні рекомендації / Ін-т екогієни і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України; розроб. М.Г. Проданчук, П.Г. Жмійко, Д.В. Зінченко та ін. // Збірник нормативних документів з охорони здоров'я. — К., 2003. — № 8 (31). — С. 149-168.

14. Оценка влияния факторов окружающей среды на иммунологическую реактивность организма: метод. рек. / НИИ общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Марзеева. — К., 1988. — 23 с.

15. Виноградов Г.И. Реакция дегрануляции базофилов как метод выявления аллергии и аутоаллергии к простым химическим соединениям / Г.И. Виноградов, Е.И. Винарская, Г.М. Науменко // Лабораторное дело. — 1989. — № 6. — С. 4-5.

16. Макрофагальный тест в диагностике аллергических состояний / А.Д. Адо, Е.М. Кипервассер, Т.А. Алексеева и др. // Клиника и лабораторная диагностика аллергических заболеваний: матер. науч. конф. — Ужгород, 1974. — С. 4-5.

17. Винарская Е.И. Научные основы гигиенической оценки воздействия химических и биологических факторов среды при их совместном поступлении в организм на основе иммунологического критерия вредности: дис. д.м.н.: 14.02.01 / Е.И. Винарская. — К., 2000. — 390 с.

18. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1980. — С. 96-110, 142-220. *Надійшла до редакції 25.05.2010.*