

УДК:591.445:57.044

## А.Н. Скоробогатов УЛЬТРАСТРУКТУРА И ФАЗОВЫЙ СОСТАВ БИМИНЕРАЛА ТАЗОВОЙ КОСТИ У БЕЛЫХ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ПОСЛЕ 60-ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПАРОВ ТОЛУОЛА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

**Скоробогатов А.Н.** Ультраструктура и фазовый состав биоминерала тазовой кости у белых крыс различного возраста после 60-дневного воздействия паров толуола и возможности их коррекции // Украинский морфологический альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 125-129.

В эксперименте на 420 белых крысах-самцах трех возрастных групп (неполовозрелых, половозрелых и периода инволютивных изменений) исследовали ультраструктуру и фазовый состав биоминерала тазовой кости после 60-дневного воздействия паров толуола. Установили, что длительное ежедневное воздействие паров толуола с экспозицией 4 часа в 10 ПДК сопровождалось дестабилизацией кристаллической решетки и увеличением степени аморфности биоминерала тазовой кости; выраженность изменений и темпы их восстановления зависели от возраста подопытных животных. Применение на фоне ингаляций толуолом тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг либо настойки эхинацеи пурпурной из расчета 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы сопровождалось сглаживанием негативного влияния толуола на исследуемые показатели. Использование тиотриазолина было более эффективным, чем применение эхинацеи.

**Ключевые слова:** кости, толуол, тиотриазолин, настойка эхинацеи пурпурной, костный биоминерал, ультраструктура.

**Скоробогатов А.М.** Ультраструктура та фазовий склад біомінералу кульшової кістки у білих щурів різного віку після 60-добового впливу парів толуола й можливості їх корекції // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 125-129.

В експерименті на 420 білих щураз-самцях трьох вікових груп (статевонезрілих, статовозрілих та періоду старечих змін) досліджували ультраструктуру і фазовий склад біомінералу кульшової кістки після 60-добового впливу парів толуола. Встановили, що тривалий щодобовий вплив парів толуола з експозицією 4 години у 10 ГДК супроводжується дестабілізацією кристалічної решітки і збільшенням ступеня аморфності біомінерала кульшової кістки; виразність змін та темпи їх відновлення залежать від віку піддослідних тварин. Застосування на тлі інгаляцій толуола тиотриазоліна у дозі 117,4 мг/кг або настоянки ехінацеї пурпурової з розрахунку 0,1 мг сухої речовини на 100 г маси супроводжувалося корекцією негативного впливу толуола на показники, що досліджувалися. Застосування тиотриазоліна було більш ефективним, ніж застосування ехінацеї.

**Ключевые слова:** кістки, толуол, тиотриазолин, настоянка ехінацеї пурпурової, кістковий біомінерал, ультраструктура.

**Skorobogatov A.N.** Ultrastructure and phase contents of biomineral of hipbone after 60-day exposure to toluene vapors and correction ways // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 125-129.

In the experiment on 420 male rats of different ages (young, adult and old) we studied ultrastructure and phase contents of biomineral of hipbone after 60-day exposure to toluene vapors. We found out that long-term daily exposure to toluene vapors in dosage of 10 MPC for 4 hours resulted in instabilities in mineral lattice and increase of amorphous components share. Expression of changes and restoration rates depended on age of the animals. Administration of thiotriazolone in dosage of 117.4 mg per kg of body weight or *Echinaceae tinctura* in dosage of 0.1 mg of active substance per 100 g of body weight reduced negative effects of toluene. Thiotriazolone appeared to be more effective than *Echinaceae tinctura*.

**Key words:** bones, toluene, thiotriazolone, *Echinaceae tinctura*, bone mineral, ultrastructure.

Толуол синтезується при изготовленні бензина і других видів топлива из нефти і при коксировании каменного угля. Он широко используется в производстве красителей, растворителей, лаков, клеев, изделий из резины, а в некоторых случаях и в процессах изготовления кожных изделий. Кроме того, с толуолом часто контактируют работники, занятые на производстве эпоксидных смол, спирола, некоторых видов фармацевтической продукции, полиграфисты, производители обуви [1, 4, 13].

В экспериментальных исследованиях изучено влияние паров толуола на морфогенез надпочечных желез, тимуса, селезенки и других органов [2, 3, 6]. Имеются также единичные сведения о влиянии паров толуола на процессы роста, формообразование, гистологическое строение и прочность костей скелета (трубчатых, плоских, смешанных, а также нижней челюсти) [7, 9, 14]. Однако, сведения о том, как длительная ингаляция парами толуола влияет на ультраструктуру костного биоминерала у биологических объектов различного возраста в доступной литературе отсутствуют.

Поэтому **целью исследования** явилось установить особенности ультраструктуры и фазового состава биоминерала тазовой кости у белых крыс различного возраста после 60-ти дневного ингаляционного воздействия паров толуола, а также обосновать возможности коррекции выявленных изменений тиотриазолином и настойкой эхинацеи пурпурной.

Работа была выполнена в рамках плана научных исследований ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» и является составной частью научно-исследовательской работы кафедры нормальной анатомии человека «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под хроническим влиянием летучих компонентов эпоксидных смол» (государственный регистрационный номер №0109U00461).

**Материал и методы исследования.** Экспериментальное исследование было проведено на 420 белых беспородных половозрелых крысах-самцах трех возрастных групп (неполовозрелых, половозрелых и периода инволютивных изме-

нений), полученных из вивария ГЗ "Луганский государственный медицинский университет" и содержащихся согласно требованиям и положениям, установленным "Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986) [16].

1-ю группу составили крысы (контрольная группа), которым внутривенно вводили эквивалентное по объему количество изотонического физиологического раствора в течение 2 месяцев. 2-я группа – крысы, которые ежедневно на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции толуола с единоразовой экспозицией 4 часа в 10 ПДК (ГОСТ 12. 1. 005 – 88) [15]. 3-я группа – животные, которые ежедневно на протяжении двух месяцев на фоне ингаляций толуола получали внутривенно ампулярный 2,5% раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг (производство АТ «Галичфарм», г. Львов). 4-я группа – крысы, которые на протяжении двух месяцев ежедневно на фоне ингаляций толуола получали с помощью внутривенного зонда настойку эхинацеи пурпурной из расчета 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы (производство "ЗАТ" Фармацевтическая фабрика "Виола", г. Запорожье). Расчет дозировки вводимых препаратов производили с учетом рекомендаций Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевых [12].

Крыс выводили из эксперимента на 1, 7, 15, 30, 60 сутки после завершения двухмесячного воздействия толуола посредством декапитации под эфирным наркозом. Выделяли тазовые кости и исследовали методом рентгеноструктурного анализа. Исследование порошка костного вещества, полученного в агатовой ступке, проводили на аппарате ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5.

Использовали К $\alpha$  излучение меди с длиной волны 0,1542 нм; напряжение и сила анодного тока составляли соответственно 30 кВ и 20 А. Дифрагированные рентгеновские лучи регистрировали в угловом диапазоне от 2° до 37° со скоростью записи 1° в 1 минуту [10]. На полученных дифрактограммах исследовали наиболее выраженные дифракционные пики, по угловому положению которых рассчитывали размеры блоков когерентного рассеивания по уравнению Селякова-Шерера и рассчитывали коэффициент микротекстурирования по методу соотношения рефлексов [11].

Помимо этого исследовали фазовый состав биоминерала тазовых костей по методике внутреннего контроля [8]. Определяли объемное содержание кристаллического фосфата кальция – гидроксилapatита, а также содержание аморфного фосфата кальция ( $\beta$ -трикальцийфосфата либо витлокита) и карбоната кальция (кальцита).

Все полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [5].

**Результаты и их обсуждение.** Оценка полученных результатов во всех случаях производилась при обязательном сопоставлении с аналогичными показателями контрольных одновозрастных животных.

Установили, что ингаляционное ежедневное воздействие паров толуола на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ с единоразовой экспозицией 4 часа в 10 ПДК сопровождалось дестабилизацией ультраструктуры костного биоминерала тазовой кости и увеличением степени его аморфности. Выраженность изменений зависела от возраста подопытных животных.

На 1 день после окончания воздействия условий 2-й группы эксперимента на неполовозрелых животных размеры элементарных ячеек биоминерала тазовой кости вдоль осей *a* и *c* были больше значений 1-й группы на 0,22% и 0,20%. При этом размеры кристаллитов были больше значений 1-й группы на 13,05%, а коэффициент микротекстурирования – меньше на 6,98%.

Также увеличивались доли аморфных фаз костного биоминерала - витлокита и кальцита – на 9,70% и 10,16%, и, соответственно, уменьшалась доля кристаллического фосфата кальция – на 5,06%.

В период реадaptации после воздействия условий 2-й группы эксперимента на неполовозрелых белых крыс размеры элементарных ячеек биоминерала тазовой кости вдоль оси *a* на 7 и 15 день были больше значений 1-й группы на 0,20% и 0,16%, а размеры вдоль оси *c* на 7 день – на 0,19%. Также больше значений 1-й группы были на 7 и 15 день наблюдения размеры кристаллитов – на 9,59% и 8,91%; коэффициент микротекстурирования при этом с 7 по 30 день был меньше контрольного на 11,71% и 8,91%.

Фазовый состав биоминерала тазовой кости в период реадaptации характеризовался следующими особенностями. На 7 и 15 день наблюдения процентное содержание витлокита и кальцита было больше значений 1-й группы соответственно на 8,21% и 7,19%, и на 11,41% и 12,82%, а содержание гидроксилapatита – меньше на 4,67% и 4,60%.

Таким образом, после 60-дневного воздействия паров толуола на неполовозрелых крыс ультраструктура и фазовый состав биоминерала тазовой кости характеризовались признаками дестабилизации, которые постепенно сглаживались и с 30 дня периода реадaptации достоверные отклонения от контроля уже не определялись.

На 1 день после окончания воздействия паров толуола на организм половозрелых крыс размеры элементарных ячеек биоминерала тазовой кости вдоль осей *a* и *c* были больше значений 1-й группы на 0,18% и 0,23%. Также, размеры кристаллитов были больше значений 1-й группы на 10,37%, а коэффициент микротекстурирования – меньше на 11,16%.

При этом содержание в костном биомине-

рале аморфних составляющих – витлокита и кальцита было больше контрольных значений на 7,76% и 14,27%, а содержание гидроксилата – меньше на 4,46%.

В период реадaptации после воздействия условий 2-й группы эксперимента на половозрелых животных изменения ультраструктуры и фазового состава костного биоминерала сохранялись приблизительно на одном уровне до 15 дня наблюдения, после чего постепенно сглаживались. Но и на 60 день наблюдения сохранялись отличия некоторых показателей от контрольных значений 1-й группы.

Размеры элементарных ячеек биоминерала тазовой кости вдоль оси *a* были больше аналогичных значений 1-й группы с 7 по 30 день наблюдения соответственно на 0,17%, 0,16% и 0,15%, а размеры вдоль оси *c* – на 0,25%, 0,20% и 0,15%. В то же время, размеры кристаллитов были больше значений 1-й группы эксперимента во все установленные сроки наблюдения соответственно на 9,85%, 10,22%, 7,80% и 4,23%, а коэффициент микротекстурирования был меньше контрольного на 10,82%, 11,83%, 8,48% и 7,74%.

Также, содержание в костном биоминерале аморфного фосфата кальция было больше значений 1-й группы во все сроки наблюдения соответственно на 7,70%, 8,09%, 6,76% и 4,79%, а содержание карбоната кальция – на 14,83%, 14,19%, 11,75% и 5,30%. При этом доля кристаллического фосфата кальция в биоминерале тазовой кости была меньше значений 1-й группы с 7 по 30 день наблюдения соответственно на 4,61%, 4,50% и 3,67%.

Таким образом, воздействие паров толуола в течение 60 дней на половозрелых белых крыс сопровождается дестабилизацией ультраструктуры и фазового состава костного биоминерала. Данные явления сохраняются приблизительно на одном уровне до 15 дня наблюдения, после чего постепенно сглаживаются. Однако и на 60 день наблюдения сохранялись отличия некоторых показателей от контрольных значений 1-й группы.

Поскольку параметры элементарных ячеек костного биоминерала восстанавливаются быстрее, можно утверждать, что процессы нуклеации и роста элементарных ячеек биоминерала нарушаются в меньшей степени, чем процессы роста кристаллов и формирования кристаллической решетки.

На 1 день после окончания воздействия паров толуола на организм белых крыс старческого возраста размеры элементарных ячеек костного биоминерала вдоль осей *a* и *c* были больше значений 1-й группы на 0,17% и 0,16%. При этом размеры блоков когерентного рассеивания биоминерала тазовой кости были больше значений 1-й группы на 3,86%, а коэффициент микротекстурирования – меньше на 6,78%.

Также, к 1 дню наблюдения содержание в минерале тазовой кости аморфного фосфата

кальция и карбоната кальция было больше контрольных значений 1-й группы на 7,30% и 6,99%, а содержание кристаллического фосфата кальция – меньше на 2,91%.

В период реадaptации после воздействия паров толуола на организм белых крыс старческого возраста восстановления кристаллографических характеристик биоминерала тазовой кости практически не наблюдалось.

Размеры элементарных ячеек биоминерала тазовой кости вдоль оси *a* во все установленные сроки наблюдения были больше значений 1-й группы соответственно на 0,19%, 0,18%, 0,19% и 0,11%, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* – на 0,16%, 0,14%, 0,16% и 0,14%. Также, размеры кристаллитов костного биоминерала на 7 день наблюдения были больше значений 1-й группы на 4,35%.

При этом коэффициент микротекстурирования биоминерала тазовой кости во все сроки наблюдения был меньше значений 1-й группы соответственно на 6,72%, 7,19%, 7,70% и 6,68%.

Наконец, содержание в костном биоминерале витлокита было больше контрольных значений 1-й группы во все установленные сроки наблюдения соответственно на 7,37%, 6,51%, 5,91% и 5,01%, а содержание кальцита – на 7,43%, 7,32%, 8,09% и 7,59%. Вместе с этим, содержание кристаллического фосфата кальция было меньше значений 1-й группы также во все установленные сроки наблюдения соответственно на 3,02%, 2,93%, 3,13% и 2,93%.

Таким образом, воздействие паров толуола на организм белых крыс периода инволютивных изменений сопровождается дестабилизацией кристаллической решетки биоминерала тазовой кости, уменьшением его общей обменной поверхности и увеличением степени аморфности, которые в период реадaptации практически не восстанавливаются.

С целью коррекции выявленных изменений нами были использованы раствор тиотриазолина и настойка эхинацеи пурпурной.

Введение подкожным животным внутрибрюшинно 2,5% раствора тиотриазолина в дозировке 117,4 мг/кг на фоне ингаляций парами толуола, сопровождалось сглаживанием выявленных изменений.

После сравнения кристаллографических характеристик костного биоминерала неполовозрелых крыс с показателями 2-й группы установили, что на 1 день после окончания воздействия условий 3-й группы размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* были меньше контрольных на 0,16%. При этом размеры кристаллитов были меньше значений 2-й группы на 5,52%, а коэффициент микротекстурирования – больше на 4,75%.

Наконец, процентное содержание в костном биоминерале гидроксилата было больше контрольных значений 2-й группы на 4,11%, а содержание кальцита – меньше на 8,61%.

В период реадaptации после воздействия

условий 3-й группы эксперимента на неполовозрелых крыс размеры элементарных ячеек костного вдоль оси *a* были меньше значений 2-й группы на 7 и 15 день наблюдения на 0,13% и 0,14%, а размеры кристаллитов на 7 день – на 6,33%. Также, коэффициент микротекстурирования был больше значений 2-й группы на 7 и 15 день на 6,98% и 6,34%.

Фазовый состав костного биоминерала характеризовался следующими особенностями. Процентное содержание витлокита на 7 и 15 день наблюдения было меньше контрольных значений 2-й группы на 5,08% и 5,23%, а процентное содержание кальцита – на 2,21% и 10,63%. При этом процентное содержание в костном биоминерале кристаллического фосфата кальция было больше значений 2-й группы в те же сроки на 1,99% и 4,29%.

Таким образом, применение тиотриазолина на фоне воздействия на неполовозрелых крыс паров толуола в дальнейшем сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на ультраструктуру и фазовый состав биоминерала тазовых костей. Это проявляется в увеличении общей обменной поверхности и упорядоченности кристаллической решетки, а также повышении степени кристаллизации костного биоминерала в период до 15 дня реадaptации.

У половозрелых животных размеры элементарных ячеек костного биоминерала вдоль оси *c* были меньше значений 2-й группы на 15 день наблюдения на 0,12%, а размеры вдоль оси *a* на 30 день – на 0,13%. Также, размеры кристаллитов были меньше значений 2-й группы на 15 и 60 день на 6,58% и 6,65%, а коэффициент микротекстурирования во все сроки наблюдения – больше на 7,26%, 6,86%, 7,98% и 7,27%.

В биоминерале тазовой кости процентное содержание витлокита на 7 и 30 день наблюдения было меньше значений 2-й группы на 4,48% и 5,10%, а процентное содержание кальция с 15 по 60 день – на 8,3%, 7,76% и 4,60%. Также, доля гидроксилapatита превышала значений 2-й группы на 15 и 30 день наблюдения на 2,71% и 2,90%.

Таким образом применение тиотриазолина на фоне 60-ти дневного воздействия паров толуола на организм половозрелых крыс сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на ультраструктуру и фазовый состав биоминерала тазовых костей в сравнении с показателями 2-й группы с 7 по 60 день периода наблюдения.

В период инволютивных изменений размеры элементарных ячеек костного биоминерала вдоль оси *a* были меньше показателей 2-й группы на 15 и 60 день наблюдения на 0,12% и 0,10%, а коэффициент микротекстурирования на 30 и 60 день был больше контрольного на 4,85% и 6,03%.

Также, на 60 день содержание в биоминерале тазовой кости аморфного фосфата кальция было меньше значений 2-й группы на 4,02%.

Таким образом применение тиотриазолина на фоне 60-ти дневного воздействия паров толуола на организм инволютивных крыс сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на ультраструктуру и фазовый состав биоминерала тазовых костей. Это проявляется в оптимизации кристаллографических показателей костного биоминерала в сравнении с 2-й группой с 15 дня периода наблюдения.

Внутрижелудочное ежедневное введение настойки эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы одновременно с ингаляцией толуола также сглаживало негативное влияние паров толуола на прочность костей, но несколько меньше, чем введение тиотриазолина.

Сравнение результатов рентгеноструктурного анализа костного биоминерала неполовозрелых животных 4-й группы эксперимента с показателями 2-й группы показало следующее.

На 1 день после окончания воздействия условий 4-й группы размеры кристаллитов биоминерала тазовой кости и содержание кальцита были меньше значений 2-й группы на 5,02% и 6,14%, а содержание гидроксилapatита в костном биоминерале – больше на 3,02%.

В период реадaptации после воздействия условий 4-й группы эксперимента на неполовозрелых крыс отличия от 2-й группы регистрировались также до 15 дня наблюдения.

Коэффициент микротекстурирования биоминерала тазовой кости на 7 и 15 день наблюдения был больше значений 2-й группы эксперимента на 7 и 15 день наблюдения на 5,32% и 5,46%, а размеры кристаллитов на 15 день – меньше на 5,78%. Также, на 15 день наблюдения содержание в костном биоминерале гидроксилapatита было больше значений 2-й группы на 2,69%, а содержание кальцита – меньше на 5,96%.

Таким образом, применение настойки эхинацеи пурпурной у неполовозрелых животных на фоне воздействия паров толуола сопровождается в дальнейшем и сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на ультраструктуру и фазовый состав биоминерала тазовых костей.

У половозрелых крыс достоверные отличия исследуемых показателей регистрировались с 15 по 60 день периода наблюдения.

Коэффициент микротекстурирования биоминерала тазовой кости был больше значений 2-й группы с 15 по 60 день наблюдения соответственно на 7,51%, 4,90% и 5,76%, а размеры кристаллитов на 30 и 60 день – меньше на 4,89% и 3,22%. Также, на 30 день размеры элементарных ячеек костного биоминерала вдоль оси *a* были меньше значений 2-й группы на 0,11%.

Наконец, с 15 по 60 день наблюдения процентное содержание в костном биоминерале гидроксилapatита было больше значений 2-й группы соответственно на 2,28%, 2,59% и 1,50%.

а содержание кальцита – меньше на 7,53%, 7,99% и 7,98%.

Таким образом применение настойки эхинацеи пурпурной на фоне 60-ти дневного воздействия паров толуола на организм половозрелых крыс сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на ультраструктуру и фазовый состав биоминерала тазовых костей с 15 дня периода наблюдения.

В период инволютивных изменений лишь на 60 день размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* были меньше значений 2-й группы на 0,09%, а коэффициент микротекстурирования и содержание гидроксилapatита – больше контрольных показателей на 4,57% и 2,00%.

Таким образом, применение настойки эхинацеи пурпурной на фоне 60-ти дневного воздействия паров толуола на организм инволютивных крыс в сравнении с 2-й группой эксперимента сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на ультраструктуру и фазовый состав биоминерала тазовых костей только на 60 день эксперимента.

#### **Выводы.**

1. После 60-дневного ингаляционного воздействия паров толуола наблюдается дестабилизация ультраструктуры и увеличение степени аморфности биоминерала тазовой кости у белых крыс различного возраста.

2. В период реадaptации после воздействия паров толуола темпы восстановления ультраструктуры и фазового состава биоминерала тазовой кости зависели от возраста подопытных животных. Быстрее всего эти показатели восстанавливались у неполовозрелых крыс, в период инволютивных изменений эти явления были минимальными (лишь на 60 день).

3. Применение на фоне ингаляций толуолом тиотриазолина либо настойки эхинацеи пурпурной сопровождалось сглаживанием негативного влияния толуола на ультраструктуру и фазовый состав биоминерала тазовой кости. Использование тиотриазолина было более эффективным, чем применение эхинацеи.

#### **Перспективы дальнейших исследований.**

Выявленные методом рентгеноструктурного анализа изменения ультраструктуры и фазового состава биоминерала тазовой кости после длительного воздействия паров толуола требуют выяснения основных механизмов их возникновения. С этой целью планируется исследование макро- и микроэлементного состава костей подопытных животных в условиях нашего эксперимента.

#### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Васильева И. А. Состояние специфических функций у работниц, подвергающихся воздействию эпоксидных смол и полимерных материалов на их основе в процессе трудовой деятельности / И. А. Васильева, А. П. Яворовский // *Лікарська справа*. – 1999. – № 5. – С.142–146.

2. Волошин В.М. Эффекты тиотриазолина та настойки эхинацеи на гистоморфометричні показники селезінки щурів, які зазнавали інгаляційного впливу толуола / В.М. Волошин // *Український морфологічний альманах*. – 2011. – Том 9, №3. – С. 59-61.

3. Волошина І.С. Застосування настойки ехінацеї пурпурової для корекції змін, що викликані дією толуола на репродуктивну систему статевозрілих щурів / І.С. Волошина, В.І. Лузін, В.М. Волошин // *Український морфологічний альманах*. – 2013. – Том 11, № 1. – С. 51-53.

4. Высоцкий И. Ю. Токсичность и метаболизм эпоксидных соединений / И. Ю. Высоцкий // *Український медичний альманах*. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 43–46.

5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: Морисон, 2000. – 320 с.

6. Ли Я. Б. Особенности биологического действия эпоксидной смолы марки УП-666-4 на организм животных в хроническом эксперименте / Ли Я. Б. // *Сб. Гигиена труда*. – Киев, 2000. – Вып. 31. – С. 226.

7. Лузин В.И. Динамика темпов роста костей у белых крыс после ингаляционной заправки толуолом и возможные пути ее коррекции / В.И. Лузин, Е.Ю. Шутов, А.Н. Скоробогатов // *Український морфологічний альманах*. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 47 – 50.

8. Лузин В.И. Применение рентгеноструктурного анализа для исследования фазового состава костного минерала / В.И. Лузин // *Український морфологічний альманах*. – 2005. - Том 3, №4. – С. 61-64.

9. Лузин В. И. Формообразование нижней челюсти у белых крыс после длительной ингаляции парами толуола / В. И. Лузин, Д. А. Луговсков, А. Н. Скоробогатов // *Український морфологічний альманах*. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 43–46.

10. Миркин А.И. Рентгеноструктурный анализ. Индексирование рентгенограмм: справочное руководство / Миркин А.И. – М.: Наука, 1981. – 496 с.

11. Михеев В.И. Рентгенометрический определитель минералов / Михеев В.И. – М.: Госгеолтехиздат., 1957. – 868 с.

12. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // *Доклады АН СССР*. – 1979. – Том 247, № 6. – С. 1513-1516.

13. Шевченко А.М. Профилактика профинтоксикаций при производстве и применении эпоксидных смол / А.М. Шевченко, А.П. Яворовский. – К.: Здоров'я, 1985. – 96 с.

14. Шутов Е.Ю. Гистологическое строение диафрагмы половозрелых белых крыс после 60-ти дневной ингаляционной заправки толуолом / Е.Ю. Шутов // *Український морфологічний альманах*. – 2012. - Том 10, № 4. - С. 138-140.

15. AEGLS. Proposed Acute Exposure Guideline Levels. Toluene (CAS Reg. No. 108-88-3). United States Environmental Protection Agency Office of Pollution Prevention and Toxics. Public Draft. – 2000.

16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.

Надійшла 26.02.2014 р.

Рецензент: проф. А.Д. Савенко