

сительном соотношении заключаются в уменьшении на 11,8 % нейтрофильных лейкоцитов и увеличении макрофагов, фибробластов и лимфоцитов, соответственно, на 2,9, 8,0 и 0,9 %.

У псевдокисты через 16 суток после аспирационной пункции в сравнении с псевдокистой, у которой не проводилось аспирирование, содержание клеток снизилось на 5,6 %. Количество нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов уменьшилось, соответственно, на 23,3 и 16,2 %, увеличилось число фибробластов и лимфоцитов — на 19,4 и 1,9 %. Снизилось относительное содержание нейтрофильных лейкоцитов на 4,9 %, макрофагов — на 3,9 % и возросло фибробластов — на 8,0 %, лимфоцитов — на 0,8 %.

На 31 сутки после однократной аспирации в сравнении с псевдокистой, не подвергшейся данной манипуляции, установлен ряд различий. Общее содержание клеток на 1 мм² стенки псевдокисты меньше на 2,0 %. Снижено на 22,7 % количество нейтрофильных лейкоцитов и 3,0 % макрофагов. Возросло на 11,1 % число фибробластов и на 3,0 % лимфоцитов. Установлены различия в относительном соотношении изучаемых клеточных популяций. Меньше нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов, соответственно, на 5,1 и 0,3 %. Больше фибробластов и лимфоцитов — на 4,8 и 0,6 %.

В сложных процессах морфогенеза псевдокисты поджелудочной железы после однократной пункционной аспирации ключевую роль играет дифференциация клеток, а также межклеточные взаимодействия.

Общее количество клеток исследуемых популяций после пункционной аспирации снижено. Достоверно меньше нейтрофильных лейкоцитов, что обусловлено удалением содержимого псевдокисты, включающего большое число физиологически активных продуктов из разрушенных клеточных компонентов, таких как цитоплазматические и ядерные белки, полипептиды, аминокислоты, нуклеопротеиды, нуклеотиды, а также лизосомные кислые гидролазы и нейтральные протеазы.

Количество макрофагов на протяжении с 1 по 7 сутки больше, а на 16 сутки снижается. Увеличение числа макрофагов связано с реакцией тучных клеток. Гистамин и другие продукты, выделяемые при дегрануляции тучных клеток, способны привлекать мононуклеарные клетки и активировать функцию фагоцитов [5]. Достоверно больше фибробластов, что обусловлено интенсивным процессом реорганизации соединительной ткани. С 7 суток количество лимфоцитов больше в сравнении с псевдокистой, не подвергавшейся пункционной аспирации. Увеличение числа лимфоцитов свидетельствует об усилении иммунного контроля за морфогенезом соединительной ткани. Лимфоциты регулируют необходимое соотношение структуры и функции. В-лимфоциты стимулируют, а Т-лимфоциты тормозят клеточную пролиферацию.

Заключение

Однократная пункционная аспирация содержимого псевдокисты включает ряд клеточных реакций. Снижается содержание нейтрофильных лейкоцитов в стенке псевдокисты. Выявляется макрофагальная реакция в виде увеличения количества макрофагов на 1–7 сутки после пункционной аспирации. Возрастает число фибробластов и лимфоцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чрескожное дренирование панкреатических псевдокист / Н. Григоров [и др.] // Хирургия. — 1990. — № 11. — С. 111–113.
2. Ачкасов, Е. Е. Пункционный метод в лечении постнекротических кист поджелудочной железы / Е. Е. Ачкасов, А. В. Пугаев, А. Л. Харин // Хирургия. — 2007. — № 8. — С. 33–37.
3. Percutaneous management of pancreatic collections / S. McNees, E. Van Sonnenberg, B. Goodarce // The pancreas / H. Beger [et al.] // Blackwell Science. — 1998. — Vol. 1, № 64. — P. 650–655.
4. Способ моделирования псевдокисты поджелудочной железы: пат. 12268 Респ. Беларусь, МПК (2006) G 09B 23/00, А 61 В 18/00 С.В. Дорошкевич, Е.Ю. Дорошкевич; заявитель Гомельский гос. мед. ун-т. — № а 20070428; заявл. 30.12.2008; опубл. 01.09.2009 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2009. — № 4. — С. 160.
5. Юрина, Н. А. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани / Н. А. Юрина, Н. А. Радостина. — М.: Изд-во УДН, 1990. — С. 62–143.

Поступила 11.06.2010

УДК 615.9:615.375

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 24-ЭПИБРАСИНОЛИДА В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ю. Д. Коваленко¹, Р. П. Литвиновская¹, Н. Н. Веялкина¹, А. В. Адамович¹,
Т. М. Юрага¹, О. М. Соловей², Н. В. Ламовская², Е. В. Рыжова²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск

В статье приведены результаты токсикологической оценки 24-эпибрасинолида, относящегося к стероидным гормонам растений, на организм белых мышей обоего пола в ходе острого опыта. Показано, что среднесмертельная доза 24-эпибрасинолида при однократном скормлинии с пищей составляет более 5 000 мг/кг. Отмечено влияние высокой дозы 24-эпибрасинолида на липидный и белковый обмен белых мышей.

Ключевые слова: стероидные гормоны растений, 24-эпибрасинолид, острая токсичность.

INVESTIGATION OF 24-EPIBRASINOLIDE TOXICOLOGICAL PROPERTIES
WITHIN ACUTE EXPERIMENTY. D. Kovalenko¹, R. P. Litvinovskaya¹, N. N. Veyalkina¹, A. V. Adamovich¹,
T. M. Yuraga¹, O. M. Solovey², N. V. Lamovskaya², E. V. Ryzhova²¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy Sciences of Belarus, Minsk

The results of investigation of 24-epibrasinolide toxicological properties within acute experiment with white mice of both sexes are presented. 24-Epibrasinolide is a steroid plant hormone. It was noted that mean lethal dose of 24-epibrasinolide added to the diet was above 5 000 mg/kg. The effect of high dose of 24-epibrasinolide on lipidic and protein metabolism in white mice was found.

Key words: steroid plant hormone, 24-epibrasinolide, acute toxicity.

Введение

Вещества стероидной структуры широко распространены в растениях. К ним относятся brassinosterоиды — группа фитогормонов, регулирующих многие процессы развития растений, такие как рост и деление клетки, прирост биомассы, приспособляемость растений к условиям окружающей среды [1]. На молекулярном уровне brassinosterоиды изменяют экспрессию генов и метаболизм нуклеиновых кислот и белков. Имеются данные, указывающие на то, что brassinosterоиды проявляют активность и за пределами растительного мира, оказывая влияние на различные физиологические функции животных [2, 3], что объясняется, вероятно, особенностями их химической структуры и эволюционно обусловленным сходством первичных биорегуляторных механизмов представителей растительного и животного царств.

В последнее время широкое признание ученых и специалистов-практиков получает концепция применения биологически активных пищевых добавок для предупреждения и коррекции развития патологических состояний, поддержания оптимального физиологического статуса организма и повышения его сопротивляемости неблагоприятным внешним воздействиям. Одним из перспективных для использования в качестве активной субстанции биологически активной добавки к пище является представитель группы фитогормонов brassinosterоидов — 24-эпибрасинолид [4, 5].

Применение препаратов на основе стероидных регуляторов роста растений предполагает их адаптогенное, стресспротекторное и иммуностимулирующее действие в микрограммовых количествах. Однако следует учитывать, что ряд фитогормонов по своим физиологическим функциям соответствует гормонам животных и человека [6], что подтверждается данными относительно их биосинтеза, и, следовательно, безопасность их применения должна быть доказана. Обязательным этапом доклинического исследования лекарственных

препаратов и биологически активных добавок является первичная токсикологическая оценка.

Целью исследования была оценка возможного токсического влияния 24-эпибрасинолида на организм белых мышей в остром эксперименте.

Материалы и методы исследования

Исследуемый препарат — 24-эпибрасинолид был наработан и передан для исследования Лабораторией химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси. Препарат представлял собой порошок белого цвета.

Для оценки острой токсичности была определена доза эпибрасинолида 5100 мг/кг. За сутки до начала эксперимента животные были лишены корма. Препарат вводили в составе корма путем индивидуального контролируемого скармливания в смеси препарата с небольшим объемом каши. При этом животные находились в индивидуальных клетках при отсутствии доступа к иной пище и свободном доступе к источнику воды [7]. В качестве контроля использовали группу интактных животных, находящихся в идентичных условиях.

Эксперименты проведены на рандомбредных белых мышах обоего пола с массой тела 20–30 г. До начала эксперимента животные находились под карантинным наблюдением в течение двух недель в виварии ЦНИЛ БелМАПО. Для эксперимента выбирали активных животных с гладким, блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, охотно поедающих корм. В день начала эксперимента проводили дополнительный осмотр и взвешивание животных. Компонировка по группам наблюдения проводилась в зависимости от пола и массы тела.

Эксперименты начинали в одно и то же время суток — утром, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических и биохимических процессов в организме.

О состоянии животных судили по следующим критериям: внешний вид, состояние шерстного покрова, активность поведения, поза в состоянии покоя, наличие или отсутствие

изменений координации движений и походки, окраска кожных покровов и видимых слизистых оболочек, отсутствие отклонений или сохранение рефлексов, потребление воды и пищи, функция желудочно-кишечного тракта и т. д.

По истечении сроков наблюдения животные (подопытные и контрольные) подвергались одномоментной декапитации (с соблюдением принципов биоэтики в соответствии со стандартами GLP) на фоне тиопенталового наркоза. Проводили забор крови для гематологических и биохимических исследований.

После вскрытия производили макроскопическую оценку и взвешивание внутренних органов.

При проведении биохимического анализа использовали методы количественного определения активных веществ в сыворотке крови. Анализ проводили на биохимических анализаторах Dialab Autolyzer (Австрия), ФП-901 (Финляндия) с использованием диагностических наборов ВИТАЛ ДИАГНОСТИКС СПб ООО г. Санкт-Петербург.

Содержание общих липидов (ОЛ) в сыворотке крови определяли по цветной реакции с сульфопосфованилиновым реактивом [8], для определения концентрации общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови использовался ферментативный метод Триндера [9], концентрацию триглицеридов в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом.

Для оценки белкового обмена и небелковых азотистых компонентов крови использовались следующие маркеры: содержание общего белка (ОБ), мочевины, креатинина. ОБ определяли биуретовым методом, мочевину — уреазным, ферментативным методом, креатинин — кинетически по цветной реакции Яффе [10].

Для исследования билирубина применяли колориметрический метод. Определение активности ферментов: аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ, АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) — проводили кинетическими методами.

Для контроля качества использовалась контрольная сыворотка «HUMATROL N» (Германия).

Количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов определяли кондуктометрическим ме-

тодом на автоматическом анализаторе крови «Medonic CA 620» («Boule Medical AB», Швеция) [11]. Расчет лейкоцитарной формулы проводили микроскопически путем визуального подсчета количества форменных элементов в мазке. СОЭ определялось общеклиническим методом.

Результаты исследований обрабатывали методами параметрического и непараметрического анализа при помощи пакета программ «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

При однократном скармливании препарата белым мышам в дозе 5100 мг/кг гибели животных в течение срока наблюдения (14 суток) не происходило. Однако животные разного пола реагировали по-разному. Так, у трех самцов опытной группы (из общего количества пять) через три часа после скармливания препарата наблюдалось снижение двигательной активности, лежание животных и заваливание на бок. Через сутки состояние животных нормализовалось и по внешним проявлениям не отличалось от состояния животных в контрольной группе. Внешний вид, поведение, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек подопытных животных в течение всего периода наблюдения не были изменены. Отсутствие летальных исходов в остром эксперименте позволяет сделать вывод, что показатель токсичности ЛД₅₀ для исследуемого препарата превышает 5100 мг/кг.

Как свидетельствуют результаты исследований, у животных, получавших эпибрасинолид, отмечено некоторое отклонение массы тела и ее прироста от контрольных показателей (таблица 1). Прирост массы тела был достоверно снижен у самцов основной группы ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными. В группе самок, получавших эпибрасинолид, также наблюдали снижение прироста массы тела, но данное изменение было менее выраженным и статистически недостоверным.

Макроскопическая картина внутренних органов животных в опытной группе не отличалась от таковой у животных контрольной группы. Патологических изменений внутренних органов животных не выявлено.

Таблица 1 — Масса тела и прирост веса белых мышей контрольной и основной групп при однократном введении 24-эпибрасинолида в дозе 5100 мг/кг ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Пол и группы животных			
	самцы		самки	
	контроль	5100 мг/кг	контроль	5100 мг/кг
Исходная масса тела, г	23,7 ± 0,6	23,1 ± 0,8	21,3 ± 0,6	23,6 ± 0,4
Масса тела через 14 суток, г	29,5 ± 0,9	27,1 ± 1,1	27,1 ± 1,0	28,1 ± 0,7
Прирост массы тела через 14 суток, %	23,6 ± 2,1	16,0 ± 1,1*	26,3 ± 1,5	21,8 ± 4,5

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$)

В таблице 2 представлены относительные коэффициенты масс внутренних органов контрольных и опытных животных. Достоверные

различия с контролем отмечены только в группе самцов по коэффициенту массы селезенки и соотношению масс селезенки и печени.

Таблица 2 — Коэффициенты масс внутренних органов белых мышей контрольной и основной групп при однократном введении 24-эпибрасинолида в дозе 5100 мг/кг ($M \pm m$)

Исследуемый орган	Пол и группы животных			
	самцы		самки	
	контроль	5100 мг/кг	контроль	5100 мг/кг
Сердце	0,65 ± 0,02	0,61 ± 0,03	0,60 ± 0,03	0,64 ± 0,04
Печень	5,27 ± 0,18	5,50 ± 0,21	5,89 ± 0,14	6,18 ± 0,36
Селезенка	0,79 ± 0,09	0,53 ± 0,05*	0,69 ± 0,03	0,64 ± 0,06
Соотношение масс селезенка/печень	0,15 ± 0,02	0,10 ± 0,01*	0,12 ± 0,01	0,10 ± 0,01
Почки	1,31 ± 0,14	1,49 ± 0,07	1,27 ± 0,07	1,31 ± 0,11

* Достоверные различия по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$)

В таблицах 3 и 4 представлены средние значения гематологических показателей по группам. Отмечено повышение содержания сегмен-

тоядерных нейтрофилов в группах белых мышей, получавших эпибрасинолид, по сравнению с интактными животными ($p \leq 0,05$).

Таблица 3 — Гематологические показатели белых мышей, определяемые гематологическим анализатором при исследовании острой токсичности

Наименование показателей	Пол, группа			
	самцы		самки	
	контроль	5100 мг/кг	контроль	5100 мг/кг
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	10,6 ± 0,15	10,1 ± 0,52	10,8 ± 0,11	11,3 ± 0,09
Ширина распределения эритроцитов (коэффициент анизотропии), %	19,0 ± 1,26	20,2 ± 1,77	18,9 ± 1,15	19,6 ± 1,24
Гематокрит, %	46,5 ± 1,05	42,9 ± 1,81	47,2 ± 1,85	51,0 ± 0,86
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	591 ± 61,8	643 ± 21,3	499 ± 54,2	568 ± 52,8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,4 ± 0,46	5,1 ± 0,57	3,9 ± 0,63	5,4 ± 1,24
Гемоглобин, г/л	145,8 ± 3,37	132,6 ± 5,56	150,0 ± 5,52	163,0 ± 3,34
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	313,6 ± 2,91	309,0 ± 1,92	310,5 ± 2,72	313,3 ± 1,31
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	3,3 ± 0,58	2,0 ± 0,37	2,2 ± 0,58	1,4 ± 0,24

Таблица 4 — Гематологические показатели белых мышей при исследовании острой токсичности (микроскопия)

Наименование показателей	Пол, группа			
	самцы		самки	
	контроль	5100 мг/кг	контроль	5100 мг/кг
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0 ± 0,70	4,4 ± 0,73	4,5 ± 0,35	4,0 ± 0,23
Лимфоциты, %	44,0 ± 6,00	33,5 ± 3,75	53,5 ± 3,25	42,0 ± 5,50
Моноциты, %	4,5 ± 0,80	3,5 ± 0,75	2,5 ± 0,75	1,0 ± 0,01
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5,0 ± 1,50	3,5 ± 1,25	2,5 ± 0,75	3,0 ± 0,04
Сегментоядерные нейтрофилы, %	43,5 ± 3,75	57,5 ± 3,75*	40,5 ± 1,25	53,5 ± 5,75*
Эозинофилы, %	4,0 ± 1,10	2,0 ± 1,20	1,0 ± 0,50	0,5 ± 0,10
Базофилы, %	2,0 ± 1,00	1,0 ± 0,80	1,0 ± 0,50	1,0 ± 0,90

* Достоверные различия по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$)

Увеличение количества нейтрофилов за счет зрелых форм может свидетельствовать о токсическом влиянии исследуемого препарата [12]). В опытной группе самцов наблюдали снижение содержания лимфоцитов, что, возможно, взаимосвязано с отмеченным выше уменьшением относитель-

ного весового коэффициента селезенки и свидетельствует о негативном влиянии 24-эпибрасинолида на функциональное состояние этого органа.

Достоверных изменений остальных гематологических показателей в опытной группе по сравнению с контрольной не наблюдалось.

В таблице 5 представлены средние значения биохимических показателей сыворотки крови по группам.

Эпибрасинолид оказывал влияние на липидный обмен экспериментальных животных: отмечено достоверное ($p \leq 0,05$) повышение уровня общих липидов от $3,88 \pm 0,09$ до $4,50 \pm 0,19$ г/л для самцов и от $3,56 \pm 0,18$ до $4,84 \pm 0,20$ г/л для самок. При этом в основной группе самок на-

блюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина и триглицеридов по сравнению с контролем, тогда как для самцов отмечено повышение уровня триглицеридов от $0,89 \pm 0,06$ в контроле до $1,20 \pm 0,17$ ммоль/л в опыте ($p \leq 0,05$). Учитывая гормональную структуру эпибрасинолида, можно предположить его действие на липидный обмен белых мышей в зависимости от пола животных.

Таблица 5 — Биохимические показатели сыворотки крови белых мышей при исследовании острой токсичности

Наименование показателей	Пол, группа			
	самцы		самки	
	контроль	5100 мг/кг	контроль	5100 мг/кг
ОЛ, г/л	$3,88 \pm 0,09$	$4,50 \pm 0,19^*$	$3,56 \pm 0,18$	$4,84 \pm 0,20^*$
ОХ, ммоль/л	$1,34 \pm 0,09$	$1,52 \pm 0,05$	$1,48 \pm 0,05$	$1,33 \pm 0,03^*$
ТГ, ммоль/л	$0,89 \pm 0,06$	$1,20 \pm 0,17^*$	$1,37 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,09^*$
ОБ, г/л	$56,18 \pm 2,10$	$49,86 \pm 1,17^*$	$58,08 \pm 1,12$	$53,36 \pm 1,17^*$
Мочевина, ммоль/л	$10,11 \pm 1,56$	$10,02 \pm 0,72$	$9,04 \pm 0,78$	$10,43 \pm 0,99$
Креатинин, мкмоль/л	$99,66 \pm 5,73$	$107,32 \pm 3,39$	$119,70 \pm 12,69$	$102,76 \pm 4,50$
Глюкоза, ммоль/л	$9,95 \pm 0,22$	$9,31 \pm 0,46$	$9,79 \pm 0,31$	$10,29 \pm 0,10$
Билирубин, мкмоль/л	$17,42 \pm 0,61$	$18,05 \pm 1,02$	$19,78 \pm 0,52$	$22,64 \pm 1,04$
АлАТ, Е/л	$93,46 \pm 5,65$	$111,34 \pm 13,69$	$92,14 \pm 4,36$	$95,47 \pm 6,45$
АсАТ, Е/л	$222,74 \pm 33,85$	$224,76 \pm 14,74$	$216,34 \pm 20,49$	$227,32 \pm 26,19$
ЛДГ, Е/л	$2838,6 \pm 170,5$	$2859,40 \pm 145,5$	$3211,2 \pm 288,4$	$2868,6 \pm 202,8$
ЩФ, Е/л	$191,10 \pm 3,92$	$241,46 \pm 15,11^*$	$207,40 \pm 4,84$	$208,10 \pm 5,87$

* Достоверные различия по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$)

Уровень общего белка был ниже по сравнению с контрольными группами как для самок, так и для самцов ($p \leq 0,05$).

Влияния эпибрасинолида на активность ферментов сыворотки крови (АлАТ, АсАТ, ЛДГ) не наблюдалось, однако отмечено значимое ($p \leq 0,05$) повышение активности щелочной фосфатазы у самцов — от $191,10 \pm 3,92$ Е/л в контрольной группе до $241,46 \pm 15,11$ Е/л в опытной. Повышение активности данного фермента связывают с влиянием больших доз некоторых лекарственных препаратов и препаратов, содержащих стероидные гормоны [9].

Заключение

В связи с отсутствием летальных исходов в остром эксперименте на мышах при скормлении с малым количеством пищи 24-эпибрасинолида в дозе 5 100 мг/кг не представилось возможным определить показатель токсичности ЛД50 для исследуемой дозы. Можно сделать вывод, что данный показатель превышает значение 5 000 мг/кг и данное вещество может быть отнесено к IV классу опасности (вещества малоопасные).

Отмечено, что негативное влияние высокой дозы 24-эпибрасинолида на организм мышей в большей степени проявляется у самцов, что, возможно, обусловлено стероидной природой данного вещества. Выявленные изменения уровня отдельных биохимических показателей в сыворотке крови могут свидетельствовать о влиянии эпибрасинолида на различные стороны липидного и белкового обмена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Khripach, V. A.* Brassinosteroids — A New Class of Plant Hormones / V. A. Khripach, V. N. Zhabiniskii, Ae. de Groot. — San Diego: Academic Press, 1999. — 456 p.
2. Изменение показателей метаболизма у крыс в условиях длительного воздействия эпибрасинолида / А. И. Котеленец [и др.] // Здравоохранение. — 2005. — № 6. — С. 44–47.
3. Оценка потенциальной мутагенной активности 24-эпибрасинолида / А. М. Войтович [и др.] // Цитология и генетика. — 2004. — Т. 38, № 6. — С. 49–53.
4. *Khripach, V.* Twenty Years of Brassinosteroids: Steroidal Plant Hormones Warrant Better Crops for the XXI Century / V. Khripach, V. Zhabiniskii // Annals of Botany. — 2000. — Vol. 86. — P. 441–447.
5. *Хрипач, В. А.* Брассиностероиды / В. А. Хрипач, Ф. А. Ляхвич, В. Н. Жабинский. — Минск: Наука і тэхніка, 1993. — 287 с.
6. New evidence of similarity between human and plant steroid metabolism: 5 α -reductase activity in *Solanum malacoxylon* / F. Rosati [et al.] // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144, № 1. — P. 220–229.
7. Redbook 2000: IV.C.3.a Short-Term Toxicity Studies with Rodents. — November 2003. Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients. <http://www.fda.gov/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/FoodIngredientsandPackaging/Redbook/ucm078339.htm>.
8. Методы клинических лабораторных исследований: учебник / В. С. Камышников [и др.]; под ред. В. С. Камышникава — 2-е изд., перераб. и доп. — Минск: Бел. наука, 2002. — 775 с.
9. *Камышников, В. С.* Справочник по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2000. — Т. 2. — 463 с.
10. Клиническое руководство по лабораторным тестам: пер. с англ. / ред. Н. Тиц. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. — 942 с. — Загл. на доп. лит. листе: Энциклопедия клинических лабораторных тестов.
11. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. — М.: Трида-Х, 1997(1998). — 480 с.
12. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования: Учеб. пособие для студентов спец. «Фармация», «Клиническая фармация», «Лабораторная диагностика» вузов / И. А. Зупанец [и др.]; под ред. И. А. Зупанца. — 3-е изд., перераб. и доп. — Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. — 200 с.

Поступила 30.06.2010