

КОМБІНОВАНА ДІЯ УБІКВІТАРНИХ КСЕНОБІОТИКІВ ВОДНОГО СЕРЕДОВИЩА НА ІМУННУ СИСТЕМУ ОРГАНІЗМУ

За результатами пероральної комбінованої дії нітриту, нітрату натрію та хлороформу на рівні 1, 5 і 10 ГДК на імунну систему організму встановлено, що імунотоксична дія вивчених ксенобіотиків проявлялася розвитком сенсibiliзації, аутосенсibiliзації, порушеннями в клітинній та гуморальній ланках імунітету, неспецифічних факторів захисту організму. Виразність ефектів залежала від дози, тривалості впливу й складу комбінації. При комбінованій дії нітриту, нітрату натрію та хлороформу імунотоксичні ефекти більш виражені, ніж у пацюків, які піддаються тільки нітритно-нітратному навантаженню в ідентичних дозах.

In accordance with results of researches on the combined peroral exposure of sodium nitrate, sodium nitrite and chloroform at the levels of 1, 5 and 10 of the limited permissible concentrations (LPC) for the organism immune system it was established that immunotoxic effects of studied xenobiotics have been manifested as the development of sensitization, autosensitization, injuries in the cellular and humoral immunity links, nonspecific factors of organism defence. The effects expressiveness depended on the dose, exposure duration and combinations composition. The immunotoxic effects in the animals under combined exposure of sodium nitrite, sodium nitrate and chloroform were more expressed than in the rats exposed only by nitrite-nitrate loading in the identical doses.

Забруднення водного середовища — одна з актуальних екологічних проблем України [1—3]. Пріоритетними поллютантами джерел питного водопостачання є неорганічні та органічні речовини, які надходять до поверхневих і підземних вод у кількостях, що перевищують гігієнічні нормативи через надмірне їх накопичення в ґрунті і повітрі унаслідок недосконалості промислових очисних споруд та нераціонального землекористування. До забруднювачів питної води в усьому світі належать нітрити, нітрати та хлороорганічні сполуки, найбільшу питому вагу серед яких має хлороформ [4—7]. Дослідження свідчать про негативну ізольовану дію таких забруднень на здоров'я людини [8—12], проте даних щодо їх комбінованого впливу на імунну систему організму практично немає.

Проведені нами в попередні роки дослідження комбінованої дії нітрату, нітриту натрію та хлороформу в різних дозах і комбінаціях на імунну систему дали можливість виявити імунотоксичний ефект. Виразність та спрямованість змін залежали від доз і тривалості експозиції [13]. Однак, наявність тих чи інших зрушень в окремих ланках імунітету ще не може бути критерієм оцінки шкідливого впливу хімічних чинників. Тільки встановлення значущості для організму імунологічних ефектів дає можливість диференціювати нормальну імунну відповідь від імунотоксичних ефектів, в основі яких лежить ушкодження [14]. Тому метою наступного етапу роботи було встановлення стану імунної системи у відновний період після комбінованої дії нітрату, нітриту натрію та хлороформу.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження проводились на статевозрілих безпородних білих щурах. В експерименті було використано 35 тварин, розподілених на 5 груп (по 7 голів у кожній):

1-ша група — інтактний контроль;

2-га група — щури протягом 6 місяців із питною водою отримували хлороформ на рівні 5 ГДК; тварини інших дослідних груп отримували хлороформ на рівні 5 ГДК і додатково;

3-тя група — нітрат та нітрит натрію на рівні 1 ГДК;

4-та група — 5 ГДК;

5-та група — на рівні 10 ГДК.

Визначення імунного статусу тварин здійснювали через 1 і 2 місяці відновного періоду. Комплекс імунологічних тестів було обрано з урахуванням рекомендацій ВООЗ [15] і МОЗ України [16] щодо вивчення імунотоксичності хімічних речовин. Були використані такі методи досліджень: визначення вмісту лейкоцитів у периферичній крові та їх якісного складу методом мікроскопії мазків крові; великих гранулярних лімфоцитів методом мікроскопії мазків крові [17, 18]; Т- і В-лімфоцитів; реакції фагоцитозу, преципітації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) розчином поліетиленгліколю 6000 [19], реакція гальмування розпластування макрофагів [20], дегрануляції базофілів периферичної крові (за Шеллі) [21].

Отримані дані обраховувались за загальноприйнятими методами статистичної обробки і включали визначення середньоарифметичних величин, стандартної похибки, квадратичного відхилення, *t*-кри-терія Ст'юдента [22].

Результати дослідження та їх обговорення

Як було встановлено попередніми дослідженнями [13], комбінована дія нітриту і нітрату натрію на рівні гігієнічних нормативів та 5 ГДК хлороформу на кінець 6 місяців експозиції приводила до вірогідних змін у всіх ланках імунної системи. Було встановлено значне зниження в крові тварин загального числа лейкоцитів, лімфоцитів та нейтрофілів. Фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів була пригнічена. Спостерігалося вірогідне зменшення як Т-, так і В-лімфоцитів. На фоні порушення клітинного складу білої крові визначався розвиток гіперчутливості негайного типу (ГНТ) та підвищення рівнів циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Через місяць після дії у щурів третьої групи спостерігалася спрямованість до нормалізації лейкоцитограм: більшість її показників були в межах контрольних величин (табл. 1). У той же час було встановлено підвищену кількість еозинофілів та сенсibiliзацію до нітросполук (табл. 2). Проте ефект аутосенсibiliзації та ГНТ до хлороформу зникав. Результати лабораторних досліджень вказують також на відсутність гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) та накопичення ЦІК у тварин. Вивчення імунограм в динаміці спостереження показало нормалізацію кількісних показників В-лімфоцитів через місяць відновного періоду, які були знижені в кінці 6-го місяця експозиції. Стосовно стану клітинного імунітету було встановлено реверсію пригнічення Т-лімфоцитів на їх виразну в кількісному плані стимуляцію.

Таблиця 1

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ ЧЕРЕЗ МІСЯЦЬ ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ НІТРАТУ, НІТРИТУ НАТРІЮ І ХЛОРОФОРМУ

Показники		Групи тварин				
		1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група	5-та група
Лейкоцити	10 ⁹ /л	18,24±1,45	12,72±2,31	17,56±1,95	16,02±0,80***	15,60±1,98
Паличкоядерні нейтрофіли	%	4,60±0,40	4,00±0,32	5,40±0,40**	4,40±0,68	4,00±0,55
Сегментоядерні нейтрофіли	%	29,60±3,08	25,00±2,07	24,00±2,00	20,60±2,20***	29,00±2,12
Еозинофіли	%	3,40±1,50	6,60±0,51	7,40±0,93	7,60±0,98	7,80±1,24
Моноцити	%	1,20±0,20	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,20±0,20
Нейтрофіли	%	34,20±2,76	29,00±1,90	29,40±1,99	25,00±2,55***	33,00±1,76
	10 ⁹ /л	6,30±0,90	3,55±0,42*	5,02±0,23**	3,94±0,23***	5,04±0,40
Лімфоцити	%	55,00±2,35	59,60±1,33	58,00±2,43	62,80±2,82	54,20±1,24***
	10 ⁹ /л	10,05±0,94	7,66±1,55	10,29±1,44	10,10±0,83***	8,55±1,23
Природні кілери	%	3,20±0,49	3,80±0,58	3,80±0,378	3,60±0,40	3,80±0,58
Т-лімфоцити	%	13,20±1,16	24,40±1,89*	25,80±1,11****	19,00±1,64****	17,20±1,56**
	10 ⁹ /л	1,31±0,15	1,98±0,48*	2,63±0,35*	1,88±0,15*	1,42±0,16
В-лімфоцити	%	21,00±1,97	15,00±1,58	16,20±2,80	16,80±1,59	14,40±0,93*
	10 ⁹ /л	2,15±0,32	1,17±0,28	1,53±0,13	1,74±0,29	1,22±0,18
Фагоцитуючі клітини	%	81,40±4,85	81,60±2,93	90,80±2,50	78,00±4,42***	75,40±2,14***
	10 ⁹ /л	5,27±1,02	2,86±0,86	4,51±0,24	3,08±0,37***	3,72±0,22

Примітки: 1. * Вказана достовірна різниця показників порівняно з 1-ю (контрольною) групою ($p < 0,05$);
 2. ** Вказана достовірна різниця показників порівняно з 2-ю групою (ізолювано хлороформ) ($p < 0,05$);
 3. *** Вказана достовірна різниця показників порівняно з тваринами, що зазнали нітратно-нітритного навантаження ($p < 0,05$)

Таблиця 2

ВІДСОТOK ДЕГРАНУЛЬОВАНИХ БАЗОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ НІТРАТУ, НІТРИТУ НАТРІЮ ТА ХЛОРОФОРМУ*

Терміни післядії	Гаптени	Групи тварин				
		1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група	5-та група
1 місяць	нітрат+нітрит Na	6,0±1,15	-	12,80±2,33	12,80±2,33	12,80±1,50
	хлороформ	7,0±1,0	10,67±3,53	8,0±1,79	7,20±2,33	8,80±1,50
	тканьовий Ag	6,40±0,98	6,67±4,81	8,0±2,53	9,60±2,04	9,60±2,04
2 місяця	нітрат+нітрит Na	5,60±0,98	-	9,60±1,60	6,40±0,98	8,0±1,268
	хлороформ	5,60±0,98	4,80±1,50	7,20±1,50	6,40±0,98	6,0±2,58

	тканьовий Ag	6,40±0,98	11,20±1,50	12,0±1,26	9,60±1,60	11,20±2,33
--	--------------	-----------	------------	-----------	-----------	------------

Примітка. * Від 10 до 20 % — реакція слабопозитивна; від 20 до 30 % — реакція позитивна; > 30 % — реакція різко позитивна

При порівнянні лейкоцитограм щурів третьої групи з такими за ізольованої дії хлороформу (друга група) привертала увагу низка відмінностей. Так, вміст паличкоядерних нейтрофілів, абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів були вірогідно більшими при комбінованій дії вивчених сполук (див. табл. 1).

Визначувані показники у тварин третьої групи порівняно з такими, що зазнавали лише нітратно-нітритного навантаження [23], свідчать про більш значні у них зрушення, зокрема в Т-клітинній ланці імунної системи (див. табл. 1). Через 2 місяці відновного періоду у тварин відбувалася нормалізація кількості Т-лімфоцитів (табл. 3). Результати реакції Шеллі свідчили про слабку аутоенсибілізацію, тоді як у попередній термін визначалася сенсибілізація до нітриту і нітрату натрію (див. табл. 2). ГСТ, підвищення концентрації ЦК у крові тварин виявлено не було. Отже, через 2 місяці після дії нітрату і нітриту натрію на рівні ГДК у комбінації з хлороформом (5 ГДК) визначалося подальше відновлення імунного статусу щурів.

Таблиця 3

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ ЧЕРЕЗ 2 МІСЯЦІ ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ НІТРАТУ, НІТРИТУ НАТРІЮ І ХЛОРОФОРМУ

Показники		Групи тварин				
		1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
Лейкоцити	10 ⁹ /л	14,84±1,76	14,84±1,42	20,12±1,61***	16,18±2,63	14,64±1,93
Паличкоядерні нейтрофіли	%	5,20±0,20	5,40±0,75	5,20±0,37	4,20±0,58	4,80±0,37
Сегментоядерні нейтрофіли	%	23,00±1,22	26,00±2,53	21,60±3,56	23,20±0,83	21,20±1,56
Еозинофіли	%	5,00±1,05	4,20±1,20	5,80±1,20	4,40±0,87	8,00±0,84** ***
Моноцити	%	1,20±0,20	1,00±0,00	1,20±0,20	1,00±0,00	1,00±0,00
Нейтрофіли	%	28,20±1,07	31,20±2,42	26,80±3,38	27,80±1,11	26,00±1,58
	10 ⁹ /л	4,20±0,57	4,59±0,52	5,33±0,71	4,56±0,80	3,82±0,58
Лімфоцити	%	62,00±1,10	59,40±2,04	62,20±3,53	63,20±1,39	61,40±2,16
	10 ⁹ /л	9,22±1,15	8,85±1,00	12,56±1,32***	10,10±1,49	9,01±1,24
Природні кілери	%	3,60±0,24	4,20±0,37	4,00±0,45	3,60±0,24	3,60±0,40
	Т-лімфоцити	%	15,20±1,46	13,80±2,18	13,60±1,81	13,50±1,19***
В-лімфоцити	10 ⁹ /л	1,46±0,33	1,27±0,30	1,69±0,27	1,49±0,20***	1,15±0,16
	%	13,40±0,68	13,20±0,97	10,40±1,03	9,40±0,68	14,50±1,66***
Фагоцитуючі клітини	10 ⁹ /л	1,22±0,13	1,18±0,17	1,29±0,16***	0,93±0,12	1,46±0,32
	%	92,60±1,29	93,00±1,45	94,80±1,24	93,20±1,02	93,40±2,54
	10 ⁹ /л	3,89±0,55	4,25±0,45	5,06±0,69	4,24±0,74	3,59±0,57

Примітки: 1.* Достовірна різниця показників порівняно з 1-ю (контрольною) групою ($p < 0,05$);
 2.** Достовірна різниця показників порівняно з 2-ю групою (ізольовано хлороформ) ($p < 0,05$);
 3.*** Достовірна різниця показників порівняно з тваринами, що зазнали нітратно-нітритного навантаження ($p < 0,05$) хлороформом на кінець 2-го місяця післядії були вірогідно вищі загальна кількість лейкоцитів ($20,12 \pm 1,61 \times 10^9/\text{л}$ проти $13,88 \pm 0,84 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) та абсолютний вміст лімфоцитів (відповідно $12,56 \pm 1,32 \times 10^9/\text{л}$ і $7,65 \pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). У той же час, абсолютне число В-лімфоцитів було значно нижчим ($1,29 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ порівняно з $1,99 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) (див. табл. 3 і [23])

Порівняльний аналіз імунограм показав, що за комбінованої дії нітрату і нітриту натрію (на рівні ГДК) та хлороформу (5 ГДК) в імунній системі тварин у 2-місячний термін післядії мали місце дещо інші зрушення, ніж після тільки відповідного нітратно-нітритного навантаження: в третьої групі було встановлено наявність аутоенсибілізації, тоді як в групі порівняння — збільшення кількості Т-клітин та зменшення — В-лімфоцитів.

У четвертій групі тварин через місяць післядії вірогідно був зменшений рівень гемоглобіну крові ($112,8 \pm 3,77$, в інтактному контролі — $127,60 \pm 3,87$ г/л, $p < 0,05$), що може вказувати на наявність гі-поксичного стану. Пригнічена на кінець комбінованої дії нітрату, нітриту натрію та хлороформу на рівні 5 ГДК клітинна ланка імунної системи [13] зазнавала активації, про що свідчить зростання відносного та абсолютного вмісту Т-лімфоцитів ($p < 0,05$) (див. табл. 1). Кількісні показники гуморальної ланки імунітету нормалізувались. Слабко виражені аутоенсибілізація та сенсибілізація до хлороформу зникали. Проте зберігалася слабка ГНТ до нітросполук на тлі еозинофілії (див. табл. 1, 2). У цей час у щурів не було виявлено ознак ГСТ та

підвищення рівнів ЦІК. Таким чином, через місяць після комбінованої дії чинників на рівні 5 ГДК в імунній системі тварин простежувалися процеси, спрямовані на нормалізацію гомеостазу, але повного відновлення гематологічних та імунологічних показників не відбувалось.

Порівняльний аналіз імунотоксичних ефектів після дії тільки нітратно-нітритного навантаження на рівні 5 ГДК та комбінованого впливу цих сполук з хлороформом дав можливість встановити, що відносний вміст нейтрофілів в крові тварин після дії трикомпонентної системи був суттєво меншим та їх фагоцитарна активність нижча. Відсоток Т-лімфоцитів ($19,0 \pm 1,64\%$) перевищував такий у групі порівняння ($12,80 \pm 1,39\%$, $p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що через місяць відновного періоду у тварин четвертої групи ще визначалися зрушення в імунній системі.

Через 2 місяці післядії клітинний склад білої крові у тварин четвертої групи вірогідно не відрізнявся від контролю (див. табл. 3). Разом з тим, як відносний, так і абсолютний вміст Т-клітин порівняно з групою тварин, що підлягала дії лише нітрату і нітриту натрію на рівні 5 ГДК, був вірогідно нижчим [23].

Гематологічні та імунологічні показники через місяць післядії у щурів п'ятої групи мали деякі достовірні відмінності порівняно з контролем (див. табл. 1). Результати реакції Шеллі вказують на наявність ГНТ до нітросполук слабого ступеню виразності (табл.2). Сенсibilізуючий ефект виявлявся на тлі зниження кількісних показників гуморальної ланки імунної системи: відносний вміст В-лімфоцитів був суттєво зменшений ($p < 0,05$) (див. табл. 1). Результати РТММ свідчили про відсутність ГСТ; рівні сироваткових ЦІК коливались у межах нормальних величин (контроль).

Порівняно з групою тварин, що ізолювано отримували хлороформ, у п'ятій групі визначався менший відсоток лімфоцитів, у тому числі і Т-клітин ($p < 0,05$) (див. табл. 1). Якщо в другій групі через місяць післядії відбувалася стимуляція клітинної ланки імунітету, то за комбінованої його дії з нітратом і нітритом натрію на рівні 10 ГДК такий ефект не спостерігався. Порівнюючи показники тварин через місяць після експозиції нітрату і нітриту натрію (10 ГДК) з такими за додаткової комбінованої дії їх з хлороформом у відповідних дозах встановили значно менший вміст лімфоцитів в останній групі (відповідно $63,40 \pm 1,33$ та $54,20 \pm 1,24 \%$) (див. табл. 1 та [23]).

Таким чином, за 10-кратного перевищення ГДК за нітратом і нітритом натрію при комбінованій їх дії з хлороформом через місяць післядії на тлі процесів відновлення зберігались порушення в гуморальній ланці імунної системи і визначався розвиток ГНТ до нітрату і нітриту натрію.

Через 2 місяці після закінчення впливу не було виявлено вірогідних відмінностей показників клітинного складу крові та вмісту окремих популяцій лімфоцитів порівняно з інтактним контролем (див. табл. 3), а також ознак ГСТ та накопичення ЦІК. Проте продовжувала реєструватися еозинофілія ($8,0 \pm 0,84\%$) та, як і після ізолюваного впливу хлороформу, слабо виражена аутосенсibilізація, якої після дії таких же рівнів тільки нітрату і нітриту натрію не спостерігалось (див. табл. 2 та [23]).

Порівнюючи характер і виразність відхилень в імунній системі тварин у весь період після дії різних доз нітрату і нітриту натрію у комбінації з хлороформом можна відзначити дещо інший характер зрушень, ніж після комбінованої дії лише нітрату і нітриту натрію або ізолюваної — хлороформу. Відхилення у динаміці спостереження проходили такі етапи: від пригнічення на кінець тривалої експозиції до стимуляції та спрямованості до нормалізації у відновний період. Для встановлення значення для організму змін в імунній системі, які відбувались за комбінованої дії вивчених чинників, у подальших дослідженнях буде використаний навантажувальний тест.

Висновок

Встановлено, що через 2 місяці відновного періоду після комбінованої дії різних доз нітриту і нітрату натрію та хлороформу (5 ГДК) відбувалася нормалізація переважної частини показників клітинного складу крові. Лише в групі, що підлягала дії найбільшого навантаження ксенобіотиками виявлялася еозинофілія. У тварин третьої і п'ятої дослідних груп визначалась слабковиражена аутосенсibilізація.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сердюк А. М. Науково-практична конференція «Вода України: сучасний стан, проблеми, шляхи вирішення» // Довкілля та здоров'я. — 2002. — № 1. — С. 70—71.
2. Відкритий лист Президенту України Леоніду Даниловичу Кучмі учасників науково-практичної конференції «Вода України: сучасний стан, проблеми, шляхи вирішення» // Довкілля та здоров'я. — 2002. — № 1. — С. 71.
3. Жуков В., Щербань М., Курської Ю. Вода — життя, вода — здоров'я // Стандартизація, сертифікація, якість. — 2003. — № 4(23). — С. 5—11.
4. Прокопов В.О. Питна вода України: сучасний стан, проблеми, актуальні завдання // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України: Збірка тез доповідей науково-практичної конференції. — Київ, 2002. — Вип. 4. — С. 40—42.

5. *Нитраты* в воде — распространённость и санитарно-гигиеническое значение // Центр. Инфо. Мед., Р. 25. — 2002. — № 1—2. — С. 29—37.
6. *Laturnus F., Lauritsen F.R., Gron C.* Biological origin of chloroform in clean water-pump stratum // *Water Resour. Res.* — 2000. — Vol. 36. — № 10. — P. 2999—3009.
7. *Утворення та видалення галогенметанів при застосуванні хлорних технологій підготовки питної води з поверхневих водойм* / В. О. Прокопов, Ю. В. Бардик, Г. В. Чичковська та ін. // *Довкілля іа здоров'я.* — 2003. — № 1. — С. 14—18.
8. *Горішина О. В.* Екологія довкілля і стан здоров'я дітей. Антропогенна дія нітратів // *Перинатологія та педіатрія.* — 2001. — № 1. — С. 60—63.
9. *Пікуль К. В.* Висока захворюваність як відображення стану імунітету у дітей із нітратнозабруднених територій // *Проблеми екології та медицини.* — 2002. — Т. 6. — № 3—4. — С. 36.
10. *Вплив хлороформу хлорованої питної води на здоров'я людини* / О. В. Прокопов, Г. В. Чичковська, Ю. В. Бардик та ін. // *Гігієна населених місць: Збірник наукових праць.* — Київ, 2002. — Вип. 40. — С. 70—73.
11. *Красовский Г. Н., Егорова Н. А.* Хлорирование воды как фактор повышенной опасности для здоровья населения // *Гигиена и санитария.* — 2003. — № 1. — С. 17—21.
12. *До питання про канцерогенний ризик комбінованої дії побічних продуктів хлорування води* / І. О. Черниченко, Н. В. Баленко, О. М. Литвиченко та ін. // *Гігієна населених місць: Збірник наукових праць.* — Київ, 2003. — Вип. 42. — С. 149—154.
13. *Вплив комбінованої дії нітратно-нітритного навантаження та хлороформу на імунну систему лабораторних тварин* / О. І. Винарська, Л. Є. Григоренко, Н. О. Ніконова та ін. // *Гігієна населених місць: Збірник наукових праць.* — Київ, 2003. — Вип. 42. — С. 100—107.
14. *Квашиніна Л. В.* Поняття адаптації та адаптованість як інтегральний показник здоров'я (огляд літератури) // *Перинатологія та педіатрія.* — 2000. — № 1. — С. 33—36.
15. *Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals.* — Geneva: WHO, 1996. — 390 p.
16. *Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: Метод. рекомендації.* / Ін-т екології і токсикології ім. Л. І. Медведя МОЗ України. — К. : МОЗ України // *Збірник нормативних документів з охорони здоров'я.* — 2003. — № 8. — С. 149—168.
17. *Зак К.Г., Бутенко А.К.* Большие гранулярные лимфоциты: новое понятие в гематологии и иммунологии // *Гематология и трансфузиология.* — 1985. — Т. 30. — № 9. — С. 45—53.
18. *Большие гранулярные лимфоциты в периферической крови здоровых людей* // А. С. Зверкова, В. И. Мироненко, Н. П. Гашук, А. Л. Киндзельский // *Врачебное дело.* — 1988. — № 4. — С. 78—79.
19. *Оценка влияния факторов окружающей среды на иммунологическую реактивность организма : Методические рекомендации* / НИИ общей и коммунальной гигиены им. А. Н. Марзеева. — Киев, 1988. — 23 с.
20. *Макрофагальный тест в диагностике аллергических состояний* / А. Д. Адо, Е. М. Кипервассер, Т. А. Алексеева и др. // *Клиника и лабораторная диагностика аллергических заболеваний.* — Киев—Ужгород, 1974. — С. 4—5.
21. *Виноградов Г. И., Винарская Е. И., Науменко Г. М.* Реакция дегрануляции базофилов как метод выявления аллергии и аутоаллергии к простым химическим соединениям // *Лабораторное дело.* — 1989. — № 6. — С. 339—341.
22. *Лакин Г. Ф.* Биометрия. — М. : Высш. шк., 1980. — С. 96—220.
23. *Оцінка значущості змін в імунній системі за комбінованої дії нітрата та нітрита натрію* / О. І. Винарська, Н. О. Ніконова, Л. Є. Григоренко, І. В. Кононко // *Гігієна населених місць: Збірник наукових праць.* — Київ, 2004. — Вип. 44 (у друці).