

УДК 599.323.4:547.533:615836.5

В.А. Гаврилов, В.И. Лузин**ВЛИЯНИЕ 60-ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПАРОВ ЭПИХЛОРГИДРИНА НА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ НИЖНЕГО РЕЗЦА У БЕЛЫХ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА***Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет»*

Гаврилов В.А., Лузин В.И. Влияние 60-дневного воздействия паров эпихлоргидрина на гистологическое строение нижнего резца у белых крыс различного возраста // Украинський морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 3. – С. 25-29.

60-дневное воздействие паров эпихлоргидрина с одноразовой экспозицией 5 часов в 10 ПДК сопровождается снижением морфо-функциональной активности денстинсекретирующих структур нижнего резца, выраженность и темпы восстановления которого зависят от возраста животных. Быстрее всего показатели восстанавливались у неполовозрелых крыс, в период инволютивных изменений восстановление было минимальным. Применение на фоне ингаляций эпихлоргидрина тиотриазолина в дозировке 117,4 мг/кг либо настойки эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы сопровождалось восстановлением гистологического строения нижнего резца. Использование тиотриазолина было более эффективным, чем применение эхинацеи.

Ключевые слова: нижний резец, дентин, гистологическое строение.

Гаврилов В.О., Лузин В.И. Вплив 60-денної дії парів епіхлоргідрину на гістологічну будову нижнього різця у білих щурів різного віку // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 3. – С. 25-29.

60-денний вплив парів епіхлоргідрину з одноразовою експозицією 5 годин в 10 ГДК супроводжується зниженням морфо-функціональної активності денстинсекретуючих структур нижнього різця, виразність і темпи відновлення якого залежать від віку тварин. Найшвидше показники відновлювалися у статевонезрілих щурів, в період інволютивних змін відновлення було мінімальним. Застосування на тлі інгаляцій епіхлоргідрину тиотриазоліну в дозуванні 117,4 мг/кг або настоянки ехінацеї пурпурової з розрахунку 0,1 мг сухої речовини на 100 г маси супроводжувалося відновленням гістологічної будови нижнього різця. Використання тиотриазоліну було більш ефективним, ніж застосування ехінацеї.

Ключові слова: нижній різець, дентин, гістологічна будова.

Gavrilov V.A., Luzin V.I. The influence of the 60-day inhalation of epichlorohydrin on the histological structure of lower incisor in white rats of different ages // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 3. – С. 25-29.

60-day inhalation of epichlorohydrin in dosage of 10 MPC as a single 5-hour exposure per day results in inhibition of morphological functional activities of dentin secreting structures of the lower incisor. Restoration of dentin secreting activities well depended on age of animals. Young animals exhibited faster restoration while in old animals such manifestations were scarce. Administration of thiotriazoline in dosage of 117.4 mg per kg or Echinaceae tinctura in dosage of 0.1 mg of active substance per 100 grams of body resulted in restoration of histological structure of the lower incisor. Thiotriazoline appeared to be more effective than Echinaceae tinctura.

Key words: lower incisor, dentin, epichlorohydrin, thiotriazoline, Echinaceae tinctura.

Введение. В настоящее время масштабы производства и использования эпоксидных смол постоянно возрастают, их летучие компоненты обладают высокой токсичностью, что позволяет отнести эпоксидные смолы к загрязнителям окружающей среды [8]. Они широко применяются в народном хозяйстве, в авто- и судостроении, нефтяной промышленности, используются для получения лакокрасочных покрытий и клеев [4, 9]. Главным сырьевым продуктом в производстве эпоксидных смол является эпихлоргидрин (ЭХГ), обладающий раздражающими и sensibilizing свойствами [11]. Мутагенность ЭХГ проявляется значительным повышением хромосомных aberrations белого лейкоцитарного ростка, что напрямую связано с продолжительностью действия токсического фактора [10].

Доказано, что длительное воздействие паров ЭХГ сопровождается негативным влиянием на морфогенез органов иммунной, половой и костной систем [2, 3, 7]. Однако, сведения о том, как длительное воздействие ЭХГ влияет на гистологическое строение нижнего резца у биологических объектов различного возраста, в доступной литературе отсутствуют.

Поэтому **целью** данного исследования явилось изучение гистологического строения нижнего резца у белых крыс различного возраста после 60-дневного воздействия паров ЭХГ и применения в качестве корректоров тиотриазолина и настойки эхинацеи пурпурной. Работа является фрагментом НИР кафедры анатомии человека ГУ «Луганский государственный медицинский университет» «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под хроническим влиянием летучих компонентов эпоксидных смол» (гос.регр. №0109U00461).

Материал и методы исследования. Экспериментальное исследование было проведено на 420 белых беспородных крысах-самцах трех возрастных групп (неполовозрелых, половозрелых и периода инволютивных изменений), полученных из вивария ГУ "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) [12].

Первую группу составили крысы (контрольная

группа), которым внутрибрюшинно вводили эквивалентное по объему количество изотонического физиологического раствора в течение 2 месяцев. Вторая группа – крысы, которые ежедневно на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции ЭХГ с единоразовой экспозицией 5 часов в 10 ПДК (ГОСТ 12. 1. 005 – 88) [5]. Третья группа – животные, которые на протяжении двух месяцев на фоне ингаляций ЭХГ получали внутрибрюшинно 2,5% раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг (АТ «Галичфарм», г. Львов). Четвертая группа – крысы, которые на протяжении двух месяцев ежедневно на фоне ингаляций ЭХГ получали внутривенно настойку эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы ("ЗАГ" "Виола", г. Запорожье).

Крыс выводили из эксперимента на 1, 7, 15, 30, 60 сутки после завершения двухмесячного воздействия ЭХГ посредством декапитации под эфирным наркозом. Выделяли нижнюю челюсть, производили ее распила на уровне второго большого коренного зуба, полученные фрагменты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали, обезвоживали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 6-8 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Исследование проводили с помощью микроскопа Olympus CX-41, цифрового фотоаппарата Olympus SP 500UZ. Морфометрическое исследование гистологических срезов проводили в лицензионной компьютерной программе «Morpholog» [1] (измеряли ширину слоя одонтобластов, прединтина, зрелого дентина и его общую ширину в лингвальных отделах, а также мезио-дистальный размер резца [13]).

Все полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [6].

Результаты и их обсуждение. Все полученные цифровые данные оценивались при обязательном сопоставлении с аналогичными показателями животных одновозрастной контрольной группы.

У неполовозрелых крыс контрольной группы дентинсекретирующие структуры резца характеризовались высокой морфо-функциональной активностью, которая по мере увеличения сроков наблюдения постепенно снижалась: с 1 по 60 день наблюдения ширина слоя одонтобластов уменьшилась с $61,94 \pm 0,78$ мкм до $55,56 \pm 0,64$ мкм, в результате чего ширина прединтина за тот же период уменьшилась с $47,72 \pm 0,55$ мкм до $43,31 \pm 0,52$ мкм. При этом ширина слоя минерализованного дентина в ходе наблюдения увеличивалась с $125,42 \pm 1,39$ мкм до $139,67 \pm 1,59$ мкм, а суммарная толщина всех слоев дентина – с $173,14 \pm 1,45$ мкм до $182,97 \pm 1,79$ мкм. Мезио-дистальный размер нижнего резца также увеличился с $916,64 \pm 8,92$ мкм до $1042,69 \pm 9,90$ мкм.

За период с 1 по 60 день наблюдения у половозрелых контрольных животных ширина слоя одонтобластов уменьшилась с $55,06 \pm 0,61$

мкм до $49,03 \pm 0,62$ мкм, а ширина слоя прединтина – с $45,36 \pm 0,55$ мкм до $41,39 \pm 0,52$ мкм. При этом ширина слоя минерализованного дентина с 1 по 60 день наблюдения увеличилась с $140,92 \pm 1,69$ мкм до $154,83 \pm 1,66$ мкм, а суммарная ширина всех его слоев – с $186,28 \pm 1,70$ мкм до $196,22 \pm 1,89$ мкм. В ходе наблюдения продолжал увеличиваться и мезио-дистальный размер резца – с $1055,89 \pm 8,39$ мкм до $1136,78 \pm 9,56$ мкм.

Наконец, в инволютивный возрастной период с 1 по 60 день наблюдения ширина слоя одонтобластов уменьшилась с $44,56 \pm 0,49$ мкм до $40,89 \pm 0,53$ мкм, а ширина слоя прединтина – с $33,94 \pm 0,41$ мкм до $32,47 \pm 0,37$ мкм. Уменьшилась в ходе наблюдения и ширина слоя минерализованного дентина – с $168,78 \pm 1,87$ мкм до $163,19 \pm 1,89$ мкм, в результате чего суммарная ширина всех слоев дентина в ходе наблюдения также уменьшилась – с $202,72 \pm 1,91$ мкм до $195,67 \pm 1,85$ мкм. Мезио-дистальный размер резца у контрольных животных инволютивного возраста в ходе наблюдения практически не изменялся и составлял на 1 день $1213,33 \pm 10,90$ мкм и $1183,58 \pm 10,11$ мкм на 60 день.

Таким образом, нижний резец у неполовозрелых и половозрелых контрольных животных характеризуется высокой интенсивностью как процессов дентиногенеза, так и роста, которая по мере увеличения возраста животных постепенно снижается. У контрольных животных инволютивного возрастного периода активность дентинсекретирующих структур резца и процессов его роста крайне низка, что может быть отражением сенильного генерализованного пародонтоза.

Воздействие паров ЭХГ в течение 60 дней с единоразовой экспозицией 5 часов в 10 ПДК сопровождалось угнетением морфо-функциональной активности дентинсекретирующих структур нижнего резца у подопытных животных всех возрастных групп.

На 1 день после окончания воздействия паров ЭХГ на организм неполовозрелых крыс ширина слоя одонтобластов была меньше значений 1-й группы на 12,83%, ширина слоя прединтина – на 11,35%, а ширина слоя минерализованного дентина – на 11,47% (рис 1). Также, меньше значений 1-й группы был мезио-дистальный размер нижнего резца – на 10,70%.

В период реадaptации после воздействия паров ЭХГ на неполовозрелых животных ширина слоя одонтобластов была меньше значений 1-й группы с 7 по 30 день на 12,52%, 11,12% и 6,60%, а ширина слоя прединтина во все сроки наблюдения – на 11,98%, 9,41%, 6,23% и 6,41%. Также, ширина слоя дентина во все сроки была меньше значений 1-й группы на 11,19%, 9,08%, 8,55% и 5,99%, а общая ширина всех слоев дентина – на 11,86%, 9,16%, 7,99% и 6,09%. Наконец, мезио-дистальный размер резца во все сроки наблюдения был меньше значений 1-й группы на 10,26%, 9,61%, 8,46% и 6,44%.

На 1 день после окончания 60-дневного цикла затравки ЭХГ у половозрелых крыс ши-

рина слоя одонтобластов была меньше значений 1-й группы на 12,56%, ширина слоя пре-дентина – на 9,74%, ширина слоя минерализо-

ванного дентина – на 9,56%, общая ширина всех слоев дентина – на 9,60%, а мезио-дистальный размер резца – на 9,56%.

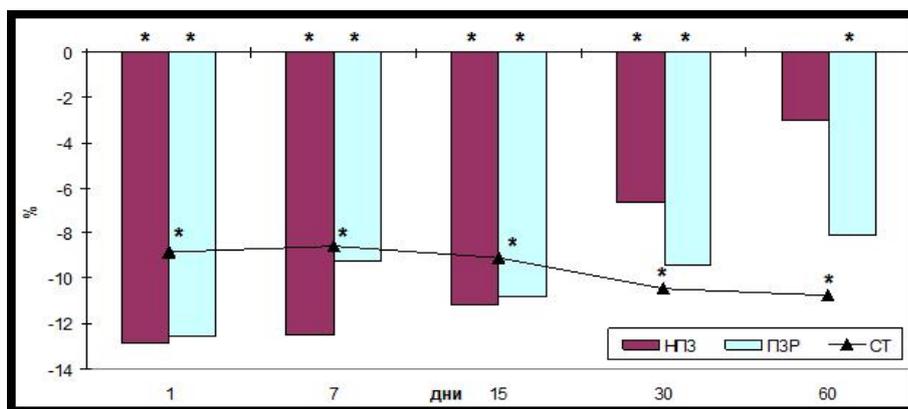


Рис. 1. Динамика ширины слоя одонтобластов нижнего резца белых крыс после воздействия паров этилхлоргидрина в зависимости от возраста животных и длительности периода реадaptации (в % по отношению к контрольной группе).

Примечание: * - здесь и далее обозначает достоверное отличие от группы сравнения ($p < 0,05$);

НПЗ – неполовозрелые животные;

ПЗР – половозрелые животные;

СТ – крысы периода инволютивных изменений.

В период реадaptации после воздействия ЭХГ на половозрелых крыс во все сроки наблюдения ширина слоя одонтобластов была меньше значений 1-й группы соответственно на 9,26%, 10,78%, 8,38% и 9,05%, а ширина слоя пре-дентина – на 10,31%, 9,33%, 8,99% и 6,38%. Также, ширина слоя минерализованного дентина во все сроки наблюдения была меньше значений 1-й группы соответственно на 9,22%, 8,99%, 8,06% и 6,82%, а общая ширина слоев дентина – на 9,48%, 9,07%, 8,26% и 6,72%. Мезио-дистальный размер резца был меньше значений 1-й группы с 7 по 60 день наблюдения соответственно на 9,30%, 9,35%, 8,82% и 8,01%.

У инволютивных животных на 1 день после окончания затравки ЭХГ ширина слоя одонтобластов была меньше контрольной на 8,85%, ширина слоя пре-дентина – на 8,67%, ширина слоя минерализованного дентина – на 7,37%, а общая ширина всех слоев дентина – на 7,59%. Также, мезио-дистальный размер резца был меньше значений 1-й группы на 8,95%.

В период реадaptации ширина слоя одонтобластов была меньше значений 1-й группы во все сроки наблюдения на 8,60%, 8,09%, 10,46% и 10,73%, а ширина слоя пре-дентина – на 8,55%, 9,73%, 10,11% и 10,86%. В то же время ширина слоя минерализованного дентина была меньше аналогичных значений 1-й группы на 7,67%, 8,65%, 9,24% и 10,13%, а общая ширина всех слоев дентина – соответственно на 7,97%, 8,83%, 9,39% и 10,25%. Мезио-дистальный размер нижнего резца был меньше значений 1-й группы также с 7 по 60 день на 8,63%, 9,20%, 10,85% и 12,27%.

Таким образом, 60-дневное воздействие на организм подопытных животных паров ЭХГ в дальнейшем сопровождается угнетением активности дентинсекретирующих структур нижнего резца, выраженность которого зависит от воз-

раста. У неполовозрелых и половозрелых крыс выявленные изменения медленно сглаживались, но и на 60 день наблюдения сохранялись достоверные отличия большинства показателей от аналогичных значений 1-й группы. В инволютивный возрастной период явления восстановления практически не наблюдались.

В том случае, когда подопытные животные на протяжении двух месяцев на фоне ингаляций ЭХГ получали внутривенно 2,5% раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг, изменения гистологического строения нижнего резца у животных всех возрастных групп сглаживалось.

У неполовозрелых крыс 3-й группы эксперимента на 1 день после окончания воздействия ширина слоя одонтобластов была больше значений 2-й группы на 5,56%, ширина слоя минерализованного дентина – на 4,45%, а общая ширина всех слоев дентина – на 4,44% (рис. 2).

В период реадaptации после воздействия условий 3-й группы эксперимента на неполовозрелых белых крыс ширина слоя минерализованного дентина с 7 по 60 день была больше значений 2-й группы на 5,88%, 4,65%, 6,70% и 6,11%, ширина слоя одонтобластов с 7 по 30 день – на 6,32%, 5,32% и 4,62%, а ширина слоя пре-дентина на 7, 15 и 60 день – на 5,70%, 6,22% и 4,80%. Также мезио-дистальный размер резца во все сроки наблюдения был больше значений 2-й группы на 4,62%, 5,88%, 4,72% и 5,94%.

У половозрелых крыс на 1 день после окончания воздействия условий 3-й группы эксперимента ширина слоя одонтобластов была больше значений 2-й группы на 4,44%, а ширина слоя пре-дентина – на 4,34%.

В период реадaptации после воздействия условий 3-й группы эксперимента на половозрелых животных ширина слоя пре-дентина во все сроки наблюдения была больше значений 2-й группы на 4,84%, 5,97%, 5,81% и 5,16%, а ме-

зико-дистальный размер резца – на 5,13%, 4,46%, 5,74% и 6,45%. Также, ширина слоя одонтобластов с 15 по 60 день была больше значений 2-й

группы соответственно на 6,36%, 5,34% и 7,52%, а ширина слоя минерализованного дентина – на 5,03%, 5,11% и 6,37%.

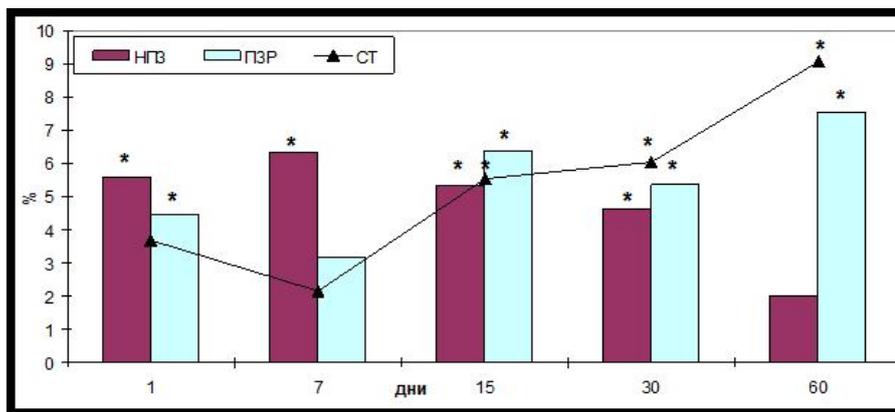


Рис. 2. Динамика ширины слоя одонтобластов нижнего резца белых крыс после применения тиотриазолина на фоне воздействия паров эпихлоргидрина в зависимости от возраста животных и длительности периода реадaptации (в % по отношению к 2-й группе).

Сравнение результатов гистоморфометрии поперечного среза нижнего резца инволютивных белых крыс 3-й группы эксперимента с аналогичными показателями 2-й группы показало, что достоверные отличия от контрольных показателей определялись с 7 дня наблюдения.

Мезио-дистальный размер резца был больше значений 2-й группы с 7 по 60 день на 3,09%, 4,86%, 6,67% и 9,86%, а общая ширина всех слоев дентина с 15 по 60 день – на 5,57%, 6,37% и 8,56%. Также, ширина слоя одонтобластов с 15 по 60 день была больше значений 2-й группы на 5,53%, 6,03% и 9,06%, ширина слоя предентина – на 4,88%, 5,86% и 9,12%, а ширина слоя дентина – на 5,70%, 6,47% и 8,45%.

Таким образом, применение тиотриазолина на фоне воздействия паров ЭХГ на белых крыс различного возраста сопровождается сглаживанием влияния условий эксперимента на морфофункциональную активность дентинсекретирующих структур резца. У неполовозрелых крыс эти явления выражены преимущественно с 1 по 30 день наблюдения, у половозрелых – с 1 по 60 день, а у инволютивных – с 7 по 60 день.

В том случае, когда подопытные животные на фоне ингаляций ЭХГ получали настойку эхинацеи пурпурной, изменения гистологического строения нижнего резца также сглаживались, но в несколько меньшей степени, чем при использовании тиотриазолина.

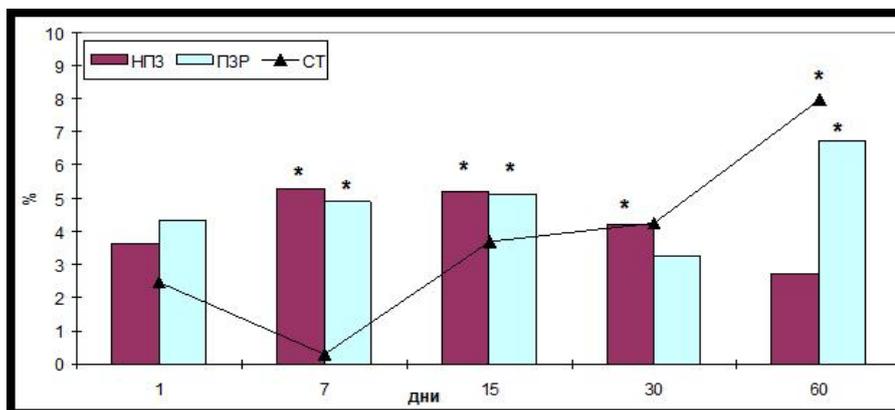


Рис. 3. Динамика ширины слоя одонтобластов нижнего резца белых крыс после применения настойки эхинацеи пурпурной на фоне воздействия паров эпихлоргидрина в зависимости от возраста животных и длительности периода реадaptации (в % по отношению к 2-й группе).

У неполовозрелых крыс 4-й группы эксперимента достоверные отличия от показателей гистоморфометрии нижнего резца животных 2-й группы регистрировались с 7 дня наблюдения.

Ширина слоя дентина была больше значений 2-й группы во все установленные сроки наблюдения на 5,81%, 4,34%, 5,96% и 4,29%, ширина слоя одонтобластов с 7 по 30 день - на 5,27%, 5,21% и 4,20%, а ширина слоя предентина с 15 по 60 день – на 4,30%, 4,22% и 5,21%

(рис. 3). Мезио-дистальный размер нижнего резца был больше значений 2-й группы с 15 по 60 день наблюдения на 4,73%, 6,21% и 4,30%.

У половозрелых белых крыс 3-й группы эксперимента достоверные отличия от показателей гистоморфометрии нижнего резца одновозрастных животных 2-й группы также определялись с 7 дня наблюдения.

Ширина слоя одонтобластов была больше значений 2-й группы на 7, 15 и 60 день соответ-

венно на 4,89%, 5,13% и 6,72%, ширина слоя предентина на 15 и 60 день – на 4,24% и 4,80%, а ширина слоя минерализованного дентина на 60 день – на 4,95%. Мезио-дистальный размер резца был больше значений 2-й группы с 15 по 60 день соответственно на 4,40%, 4,29% и 5,73%.

Сравнение показателей гистоморфометрии у инволютивных белых крыс 4-й группы с аналогичными значениями 2-й группы показало, что в период реадaptации после воздействия условий эксперимента достоверные отличия от контроля регистрировались лишь с 15 дня наблюдения.

Ширина слоя минерализованного дентина была больше значений 2-й группы с 15 по 60 день соответственно на 3,96%, 5,43% и 4,96%, общая ширина всех слоев дентина – на 3,90%, 5,33% и 5,39%, а мезио-дистальный размер резца – на 3,35%, 4,88% и 8,72%. Наконец, ширина слоя предентина была больше значений 2-й группы на 3 и 60 день наблюдения на 4,83% и 7,58%, а ширина слоя одонтобластов на 60 день – на 7,99%.

Таким образом, применение настойки эхинацеи пурпурной на фоне воздействия паров ЭХГ на сопровождается смягчением негативного влияния условий эксперимента на гистологическое строение нижнего резца. У неполовозрелых и половозрелых крыс эти явления были выражены с 7 по 60 день наблюдения, а у инволютивных – с 15 по 60 день. Эффективность применения настойки эхинацеи пурпурной в целом была ниже, чем при применении тиотриазолина.

Выводы.

1. После 60-дневного ингаляционного воздействия паров ЭХГ наблюдалось угнетение структурно-функциональной активности дентинсекретирующих структур нижнего резца у белых крыс различного возраста.

2. В период реадaptации после воздействия паров ЭХГ темпы восстановления гистологического строения нижнего резца зависели от возраста подопытных животных. В большей степени строение нижнего резца восстанавливалось у неполовозрелых крыс, в период инволютивных изменений эти явления были минимальными.

3. Применение на фоне ингаляций ЭХГ тиотриазолина либо настойки эхинацеи пурпурной сопровождалось смягчением негативного влияния ЭХГ структурно-функциональное состояние дентинсекретирующих структур нижнего резца. Использование тиотриазолина было более эффективным, чем применение эхинацеи.

Перспективы дальнейших исследований.

Для подтверждения полученных результатов и выяснения возможных механизмов нарушения гистологического строения нижнего резца после воздействия паров ЭХГ в дальнейшем планируется провести исследование химического состава дентина нижнего резца у белых крыс различного возраста в условиях нашего эксперимента.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Волошин В.М. Эффекты тиотриазолину та становки ехінацеї на гістоморфометричні показ-

ники селезінки щурів, які зазнавали інгаляційного впливу толуолу / В.М. Волошин // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 59-61.

2. Волошин В.М. Морфологічні зміни тимусу статевонезрілих білих щурів після інгаляційного впливу епіхлоргідрину та можливість їх корекції тиотриазоліном / В.М. Волошин // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 118-121.

3. Волошина І.С. Ефекти інгаляційного впливу епіхлоргідрину на сім'яники статевонезрілих щурів / І.С. Волошина // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 62-64.

4. Давыдова Н. С. Роль генетических маркеров крови АВО-НЛА-систем в формировании повышенной чувствительности организма к производственному аллергену эпихлоргидрину / Н. С. Давыдова, Г. М. Боденкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. - №11. – С. 16-19.

5. К вопросу о нормировании модифицированной эпоксиной смолы марки УП-666-4 в воздухе рабочей зоны / Т. Е. Теплова, Е. В. Богатырева, Я. Б. Ли, И. В. Василенко, В. В. Мухин // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2005. - № 2. – С.84-88.

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

7. 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.

8. Майданюк О.О. Вплив побутової хімії та шкідливих речовин на організм людини / О.О. Майданюк // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – № 1. – С. 166-167.

9. Состояние перекисного окисления липидов в организме животных при воздействии летучих компонентов эпоксиных смол / К. Г. Каликин, И. Ю. Высоцкий, Т. Ф. Гречишкина, М. О. Сиротина // Український медичний альманах. – 2008. - Том 11, № 6(додаток). – С. 136.

10. Draft for NIOSH review. Skin Notation (SK) Profile for Epichlorohydrin, 1997. - 23 p.

11. Epichlorohydrin in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. - World Health Organization, 2004. –15 p.

12. 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.

13. Kuijpers M. H. Review article. The rat incisor in toxicologic pathology / M. H. Kuijpers, A. J. van de Kooij, P. J. Sloodweg // Toxicol. Pathol. – 1996. – V. 24, № 3. – P. 346–360.

Надійшла 22.03.2014 р.

Рецензент: проф. В.М. Волошин