

УДК 594.1:574.64

Г. Є. Киричук

**ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В
ОРГАНІЗМІ ВИТУШКИ ПУРПУРОВОЇ ЗА ДІЇ
ІОНІВ КАДМІЮ І ЦИНКУ**

Досліджено зміни вмісту окремих метаболітів (глюкоза, молочна кислота, піровиноградна кислота, відношення $[НАД^+]/[НАДН]$) в гемолімфі, (гепатопанкреасі та мантиї інтактних та інвазованих трематодами прісноводних молюсків *Planorbis purpura* за короткотривалої (2 доби) та довготривалої (14 діб) дії іонів кадмію і цинку в концентраціях, що відповідають LK_{25}^{48} , LK_{50}^{48} , LK_{75}^{48} та 0,5, 2, 5 і 10 ГДК.

Ключові слова: прісноводні молюски, вуглеводний обмін, метаболічні адаптації, трематоди, іони кадмію, іони цинку.

Відомо, що механізми надходження до клітин іонів кадмію та цинку однотипні, а закономірності депонування біологічно необхідного мінімуму цих іонів, формування резистентності до них у клітинах та видалення їх надлишку — різні [12]. Кадмій та його сполуки є політропними отрутами, що негативно впливають на всі органи гідробіонтів [11], бо його катіони справляють виразну тілотропну дію та утворюють міцніші зв'язки з сульфгідрильними групами молекул ферментів, ніж катіони цинку [10]. Крім того, його присутність в клітинах навіть у низьких концентраціях знижує вміст аскорбінової кислоти та відновленого глутатіону, інгібує активність окремих ферментних систем, викликає канцерогенну та мутагенну дії, впливає на метаболізм кальцію та цинку [11]. При цьому, стійкість до дії іонів кадмію забезпечується трьома шляхами: активним викачуванням кадмію з клітин за участю специфічної АТФ-залежної системи, функціонуванням мультибілкової хеміосмотичної системи антипорту видалення іонів металу та детоксикацією кадмію шляхом його зв'язування металотіонеїновою системою клітин [12].

На відміну від кадмію, цинк, як проміжна кислота Льюїса, належить до мікроелементів, що входять до складу багатьох ферментів, наприклад, активує аргіназу, амінопептидазу, карбоксилазу, інгібує лужну фосфатазу, бере участь у регуляції гліколізу, у синтезі порфіринів та гемопротеїнів, утворює комплекси з багатьма біологічно активними речовинами [19]. Отже, зазначені іони здатні справляти в організмі тварин багатоаспектний вплив, що в кінцевому випадку позначається на здатності організму підтримувати енер-

© Киричук Г. Є., 2009

гетичний гомеостаз, який у біомониторингових дослідженнях вважають одним із основних показників формування токсикорезистентності [2].

Не зважаючи на достатньо велику увагу до біологічної дії зазначених катіонів, дослідження їх впливу на метаболізм в організмі молюсків проводилися зрідка та несистемно [17, 18], а проблема забезпечення енергетичного гомеостазу в їх організмі за впливу кадмію і цинку взагалі не досліджена. Тому завданням цього дослідження було з'ясувати вплив цих іонів на особливості вуглеводного обміну в організмі витушки пурпурної в нормі та на тлі інвазії молюсків трематодами.

Матеріал та методика досліджень. Об'єкт дослідження — *Planorbarius purpura* (O. F. Müller, 1774) (707 особин), зібрані в червні — серпні 2002—2004 рр. у басейні р. Тетерів (м. Житомир). Тварин однієї і тієї ж розмірної групи утримували у дехлорованій відстоюванням протягом доби водопровідній воді (рН 7,3—7,7), температура якої становила 18—20°C. Вміст кисню у воді підтримували на рівні 7,0—8,2 мг/л. Тварин по 10 особин утримували в акваріумах об'ємом 5 л. Термін аклімації становив 14 діб, що вважається достатнім для формування у гідробіонтів адаптивних механізмів [20]. З метою запобігання впливу на піддослідних тварин їх власних екзотаболітів в акваріумах щодоби змінювали воду на свіжу тієї ж якості. Як токсиканти використано солі кадмію і цинку з однойменним аніоном: $ZnCl_2$, $CdCl_2 \cdot 2,5H_2O$ марки «ч.д.а». Розрахунок концентрацій проведено на катіон.

Короткотривалий токсикологічний дослід поставлено за методикою А. В. Алексеева [1] при експозиції протягом двох діб. Використано концентрації металів, що відповідають LK_{25}^{48} , LK_{50}^{48} , LK_{75}^{48} (табл. 1).

У довготривалому досліді експозиція становила 14 діб. Використано концентрації іонів, що відповідають 0,5, 2, 5 та 10 ГДК_{рибогосп.} (табл. 2).

Для дослідження відбирали гемолімфу та тканини гепатопанкреасу і мантиї. Гемолімфу отримували за методикою Таргетта в модифікації А. П. Стадниченко [16] безпосередньо перед дослідженням. Масу досліджуваних об'єктів вимірювали на електронних вагах WPS 1200/С.

Зараженість молюсків партенітами і личинками трематод виявляли шляхом мікроскопіювання (7×8) тимчасових гістологічних препаратів, виготовлених із тканин гепатопанкреасу. Видову приналежність трематод визначали тільки на живому матеріалі.

Для визначення вмісту метаболітів виготовляли тканинні екстракти. Для визначення кількості глюкози, молочної кислоти (МК) та піровиноградної кислоти (ПВК) тканини гомогенізували в 30%-ному розчині КОН (1:2). Для осадження білкових фракцій використовували 8%-ний розчин ТХОК (1:1). Вміст глюкози визначали глюкозооксидантним методом [5]; ПВК — методом Умбрайтта [5]; МК — за реакцією з параоксидифенілом [5]. Значення показника відношення $[НАД^+]/[НАДН]$ розраховували за модифікованою методикою [3]. Інтенсивність забарвлення кольорових екстрактів в усіх випадках визначали фотометрично на КФК-3. Всього виконано 3042 біохімічні аналізи

1. Токсикологічні показники води в короткотривалому (експозиція 48 год) експерименті з *Planorbarius purpura*

Токсичність	[Zn ²⁺], мг/дм ³	[Cd ²⁺], мг/дм ³
ЛК ₀	1	0.1
ЛК ₂₅	25	1
ЛК ₅₀	50	5
ЛК ₇₅	75	25
ЛК ₁₀₀	100	100

2. Основні токсикологічні показники води в довготривалому експерименті (експозиція 14 діб) з *Planorbarius purpura*

Токсиканти	Значення ГДК, мг/дм ³					
	0,5 ГДК	2 ГДК	5 ГДК	10 ГДК	ГДК _{сан-гігієн.} (мг/дм ³) [9]	ГДК _{рибогосп.} (мг/дм ³) [9]
Cd ²⁺	0,00025	0,001	0,0025	0,005	0,001	0,0005
Zn ²⁺	0,005	0,02	0,05	0,1	1,0	0,01

(у триразовій повторності). Отримані результати піддавали статистичній обробці за загальноприйнятою методикою з використанням *t*-критерію Стьюдента [13].

Результати досліджень та їх обговорення

Енергетичний статус організму тварин як інтегральної термодинамічної системи забезпечується за рахунок тканинного та метаболічного перерозподілу енергетичних субстратів, а також завдяки підтриманню гомеостатичного співвідношення інтенсивності процесів синтезу і утилізації основних резервних енергетичних компонентів клітин. Виходячи з цього, комплексність дослідження досягається вивченням основних найбільш метаболічно активних органів: гепатопанкреасу (функційна активність), мантії (депо енергетичних резервів), гемолімфи (основна тканина забезпечення взаємообміну метаболітами).

Крім того, оскільки активність ферментів дозволяє оцінювати лише стан окремих реакцій метаболічних ланцюгів, які каталізуються ними, а не їхню активність загалом, то за концентрацією метаболітів можна судити про спрямованість обміну речовин і здатність органів, тканин і організму в цілому підтримувати гомеостатичну рівновагу, а також здійснювати внутрішньоклітинний перерозподіл регуляторних чинників, у першу чергу нікотинамідних коферментів. З цих позицій здійснювали обговорення отриманих експериментальних даних.

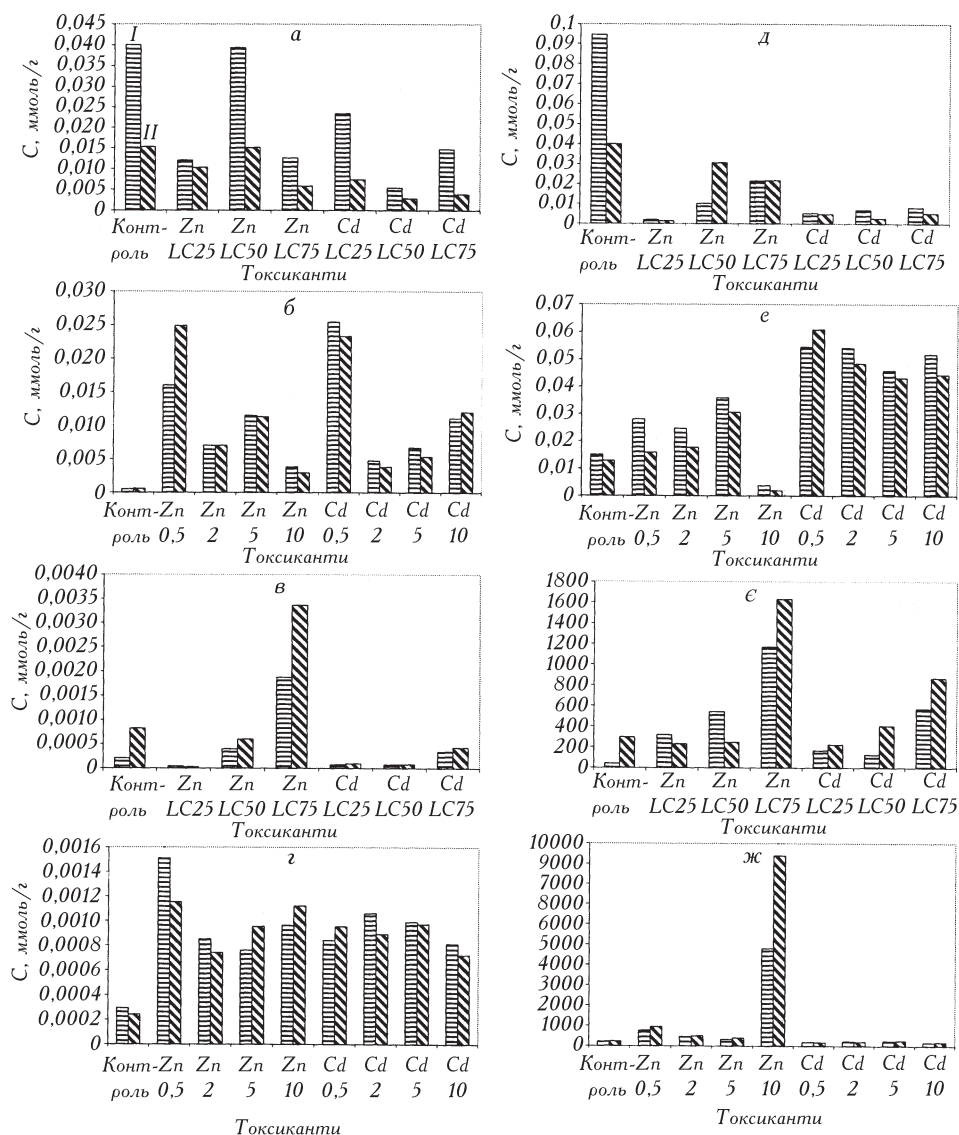
Одним із основних ефектів дії іонів важких металів є зміна ними окисно-відновного потенціалу мембран та вплив на обмін вуглеводів, насамперед, гліколіз та цикл трикарбонових кислот [21]. На підставі аналізу впливу

іонів кадмію на метаболізм в організмі витушки пурпурової встановлено, що вміст глюкози в організмі неінвазованих особин за дії LC_{25-75} знижується в гемолімфі на 26,3—67,9%, в мантиї — на 41,5—86,5%, за значень LC_{25-50} в гепатопанкреасі — на 41,3—80,8%. За дії іонів кадмію LC_{75} показники перебувають в межах значень, характерних для тварин контрольної групи. У інвазованих тварин вміст глюкози в мантиї незалежно від концентрації токсиканту зменшується на 51,7—81,5%, в той час як у гемолімфі та гепатопанкреасі за дії кадмію на рівні LC_{25} — зменшується на 54,3 та 59,8 % відповідно. Концентрація металу на рівні LC_{50} призводить до зниження вмісту глюкози в гепатопанкреасі (93,9%) та його зростання в гемолімфі (54,6%). Високі концентрації кадмію (LC_{75}) стимулюють обмінні процеси, що супроводжується збільшенням концентрації глюкози на 32,5% в гепатопанкреасі та на 57,7% в гемолімфі. Зниження концентрації глюкози в гемолімфі за низьких концентрацій іонів кадмію є свідченням її активного окиснення у зв'язку із зростанням енергетичних потреб організму для протидії токсиканту [2], про що свідчить також подальше зростання вмісту глюкози в гемолімфі і зниження в гепатопанкреасі, де вона утворюється із запасного глікогену. Крім того, за високих концентрацій кадмію є можливим утворення глюкози шляхом гліоконеогенезу із використовуваних на енергетичні потреби амінокислот, як це показано за токсичного стресу для інших гідробіонтів [6].

Рівноважний стан глюкози в гемолімфі за умови суттєвої активації гліколізу підтримується за рахунок глюкозо-аланінового циклу. Про активність останнього в організмі *P. purpura* судили на підставі рівня ПВК, МК та співвідношення вільних форм нікотинамідних коферментів $[NAD^+]/[NADH]$. Зазначимо, що вміст лактату незалежно від тканини та органу, який досліджувався, та наявності інвазії за дії всіх досліджених летальних концентрацій (48 год.) знижувався на 22,9—95,5% (рис. 1).

Отруєння іонами кадмію виявилось більш вагомим чинником, ніж трематодна інвазія. Найвагоміше зменшення величини досліджуваного показника мало місце в мантиї молюсків (на 91,4—94,4%), а найменше — у гемолімфі (22,9—89,3%). Вміст пірувату знижується за значень LC_{25} та LC_{50} для кадмію на 76,7—84,5% у всіх досліджених тканинах, органах та групах тварин, однак підвищення концентрації до значень LC_{75} призводить до зростання величини цього показника на 27,9% у гемолімфі, на 64,3% у мантиї, та у 2,3 разу в гепатопанкреасі неінвазованих особин. У інвазованих *P. purpura* дана концентрація іонів кадмію призводить до зниження вмісту ПВК в мантиї та збільшення в гемолімфі (2,6 разу) і гепатопанкреасі (3,8 разу). Активація гліколізу, як відомо, приводить до зростання вмісту його кінцевих продуктів — лактату і пірувату. За низьких концентрацій іонів кадмію можливе використання пірувату (утворюється з лактату) у мантиї для зв'язування аміаку, активно утворюваного за окисного дезамінування амінокислот. За високих концентрацій іонів кадмію (LC_{75}), очевидно, має місце остаточне зміщення рівноваги в системі гліколіз — глюкозо-аланіновий цикл у бік гліколізу. Тому цю концентрацію іонів кадмію можна вважати критичною, а стан організму — формування дезадаптації.

Важливе значення у функціонуванні окисно-відновних систем та регуляції спрямування метаболізму має вміст відновлених нікотинамідів [15], що



1. Вміст окремих продуктів метаболізму у мантиї інтактних (I) та інвазованих (II) *Planorbarius purpura*. Тут і на рис. 2, 3: а, б — глюкоза; в, г — ПВК; д, е — МК; ж — [НАД⁺]/[НАДН].

належать до регуляторних чинників, співвідношення окиснених та відновлених форм яких в певних субклітинних структурах є засобом зміни інтенсивності та спрямованості окремих ланцюгів вуглеводного, ліпідного, білкового та енергетичного обміну. Одночасно такі співвідношення є наслідком зміни окиснювально-відновного стану окремих дегідрогеназних ферментних реакцій та динаміки їх субстратів.

Щодо співвідношення вільних форм (окиснених і відновлених) нікотинамідних коферментів, то при збільшенні концентрації іонів кадмію у мантиї

та гепатопанкреасі відмічено їх зростання у 1,8—14,4 разу. Однак, за дії кадмію в кількості $ЛК_{25}$ спостерігається зниження величини цього показника у неінвазованих особин на 45,7%, а у інвазованих — на 28,9%. Зі зростанням концентрації відмічено збільшення співвідношення $НАД^+/НАДН$ у 1,6—2,5 разу у інтактних тварин та в 2—3 разу у інвазованих (рис. 2).

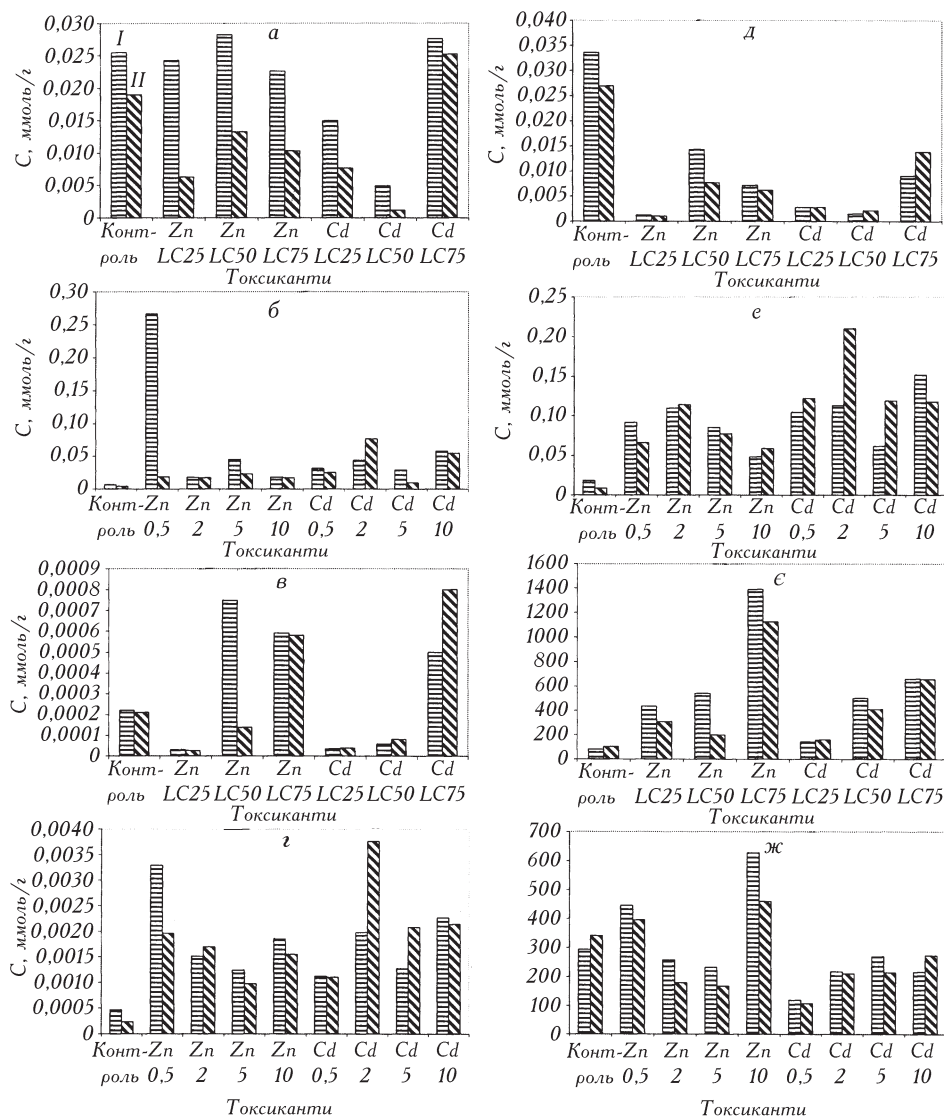
Зміщення вмісту нікотинамідів у бік окисненої форми свідчить, з одного боку, про зниження їх відновлення, насамперед, у циклі трикарбонових кислот та гліколітичним шляхом, а з іншого — про можливе інтенсивне використання відновленого [НАДН] для синтезу адаптивних метаболітів, як це має місце у гідробіонтів за інтоксикації аміаком [7].

Збільшення терміну експозиції (14 діб) навіть при зменшенні концентрації іонів кадмію (0,5—10 ГДК) призводить до однотипної перебудови метаболічних процесів. Так, вміст глюкози знижується від 18,8—87,9% у гемолімфі та зростає у мантиї (у 6,3—50,8 разу) і в гепатопанкреасі (у 2,4—19,2 разу) в обох піддослідних групах тварин. Концентрація пірувату як у інвазованих, так і у інтактних тварин, збільшується в гемолімфі (у 2,9—4,3 разу), в мантиї (у 2,8—4,1 разу) та в гепатопанкреасі (2,4—16,3 разу). Вміст лактату незалежно від наявності трематодної інвазії зростає в мантиї (у 3,1—4,8 разу) та гепатопанкреасі (в 3,4—24,0 разу). Однак у гемолімфі інвазованих особин в спостерігається зниження величини цього показника на 24,3—86,2%, а у неінвазованих витушок за дії 0,5 ГДК є тенденція до збільшення концентрації лактату (на 11,5%), за 2—5 ГДК — його зниження (на 55,6—81,1%) та за дії 10 ГДК — стабілізацією на рівні контрольних значень.

Надлишок лактату вказує на ймовірне накопичення недоокиснених продуктів обміну і активацію анаеробних процесів. Водночас підвищення концентрації пірувату свідчить про гальмування процесів розпаду глюкози на стадії окиснення ПВК. Це пов'язано з можливістю блокування піруваткінази іонами кадмію як алостеричного інгібітора [21]. Співвідношення нікотинамідних коферментів зростає в гемолімфі у 2,9—61,7 разу та знижується в гепатопанкреасі на 20,1—68,5% (рис. 3).

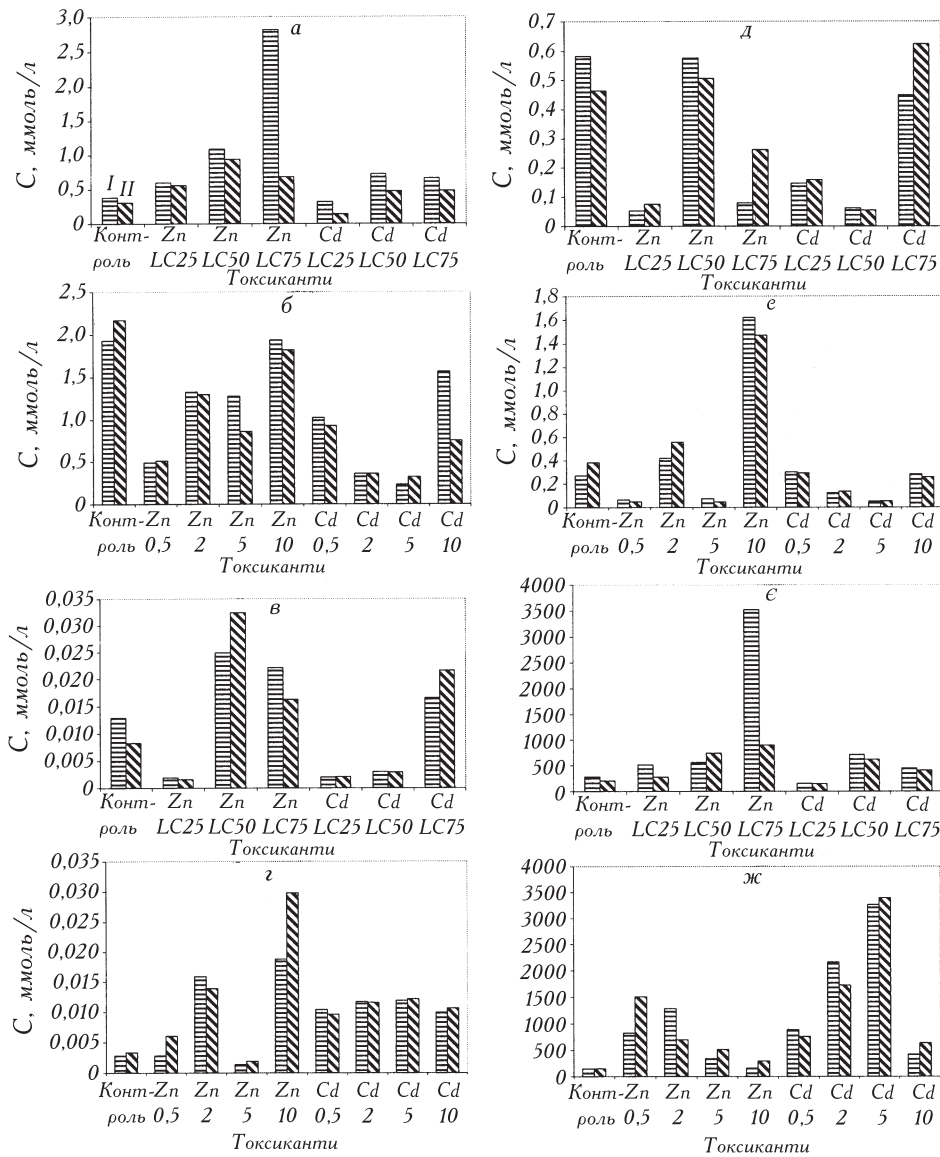
У мантиї не відмічено статистично вірогідної відмінності у зміні співвідношення нікотинамідних коферментів. Різноманітні зміни величини цього показника пояснюються тканинною та субклітинною специфікою процесів, які протікають в організмі молюсків. Висока відновленість $НАД$ -пар узгоджується з низьким вмістом пірувату у гепатопанкреасі дослідних тварин. Одночасно збільшення величини показника відношення $[НАД^+]/[НАДН]$ є свідченням інтенсивного використання відновленої форми в процесах біосинтезу ліпідів, що може мати адаптивне значення для перебудови (ущільнення) мембран клітин як механізму їх протидії надходженню токсиканта [14].

На відміну від іонів кадмію, дія іонів цинку в концентрації $ЛК_{25}$ призводить до зниження вмісту глюкози лише у неінвазованих особин на 38,9%. Однак, вже за дії токсиканту в концентрації, що відповідає $ЛК_{50}$, спостерігається стабілізація величини цього показника на рівні контролю з тенденцією до підвищення (на 11,1%), а подальший ріст концентрації призво-



2. Вміст окремих продуктів метаболізму у гепатопанкреасі інтактних (I) та інвазованих (II) *Planorbis purpurus*.

дять до вивільнення глюкози, що перевищує контрольні величини в 2,9 разу. Дія іонів цинку на фоні трематодної інвазії призводить до вивільнення енергетичних субстратів, у першу чергу глюкози. Саме тому адаптаційним чинником на дію токсиканту є збільшення вмісту глюкози у 1,8—3,1 разу. Отже, іони цинку очевидно пришвидшують інтенсивність розщеплення глікогену в гепатопанкреасі молюсків за рахунок незначного, порівняно з дією іонів кадмію, підвищення активності гліколізу. Зазначені ефекти ще раз підтверджують антагоністичний ефект дій іону кадмію та цинку. У мантиї та гепатопанкреасі піддослідних тварин спостерігається неоднакове зниження її



3. Вміст окремих продуктів метаболізму у гемолімфі інтактних (I) та інвазованих (II) *Planorbarius purpura*.

вмісту. Так, концентрація іонів цинку ЛК₂₅ викликає зниження у інвазованих та інтактних тварин на 32,8 і 69,9% відповідно, в той час, як за дії іонів в концентрації ЛК₅₀ відмічено лише тенденція до зниження (1,1—1,8%), а при ЛК₇₅ нестача енергетичних субстратів стає глибокою (зниження на 61,8—68,5%). Отже, як і у випадку дії іонів кадмію, за дії іонів цинку критичною концентрацією металу є ЛК₇₅.

Цікавим є той факт, що трематодна інвазія призводить до посилення прояву інтоксикації, а це відображається в першу чергу на процесах обміну

в гепатопанкреасі. У всіх інвазованих особин за дії іонів цинку відмічено зниження рівня глюкози на 30,4—66,9%, а у неінвазованих тварин за дії ЛК₂₅ величини показників перебувають на рівні контрольної групи (–4,7%). З підвищенням концентрації токсиканту вміст глюкози в гепатопанкреасі зростає на 10,6—11,3%.

Дещо інша картина спостерігається при вивченні вмісту пірувату та лактату. Так, вміст лактату в усіх досліджених тканинах та органах неінвазованих тварин зменшується на 11,5—97,99%. У заражених молюсків в мантиї та гепатопанкреасі спостерігається зменшення концентрації лактату на 23,6—96,3%, в той час як у гемолімфі за концентрації іонів цинку, що відповідає ЛК₅₀, вміст лактату не змінюється порівняно з контролем. Щодо інших концентрацій іонів цинку, то вони знижують його рівень на 43,5—83,9%. Вміст пірувату за дії ЛК₇₅ у всіх піддослідних групах зростає (1,7—8,9 рази), а за дії ЛК₂₅ — знижується (81,2—96,8%). Така закономірність відображається на співвідношенні нікотинамідних коферментів, яке зі збільшенням концентрації токсиканту пропорційно зростає (у 1,8—12,7 рази). Виняток складає мантия інвазованих тварин, у якій спостерігається інгібування відновних процесів за дії ЛК_{25–50} та їх активація при ЛК₇₅. Можна передбачити, що роль інвазії, що виступає свого роду також стресовим чинником, сприяє постійному підтриманню високого енергетичного статусу організму молюсків, який виявляється метаболічно більше готовим до додаткового стресу (інтоксикація іонами металів). Щодо високих (неадаптивних) концентрацій іонів металів, то їх значний стресорний вплив на організм молюсків скоріш за все нівелює адаптивні можливості як у неінвазованих, так і у інвазованих тварин.

При довготривалому впливі (14 діб) низьких рівнів іонів цинку (0,5, 2, 5 та 10 ГДК) на молюсків концентрація глюкози збільшується у мантиї (у 4,8—41,5 рази) та гепатопанкреасі (у 2,6—38,0 рази). Для гемолімфи відмічено поступове зниження величини досліджуваного показника, що гостро виражене при концентрації іонів цинку, яка відповідає 0,5 ГДК (на 74,7—76,6%) та слабшає зі зростанням рівня токсиканту у воді (у інтактних тварин на рівні контрольної групи; у інвазованих на 16,2% менше). При цьому зафіксовано зростання вмісту пірувату та лактату у мантиї. Однак концентрація останнього зростає повільніше, про що свідчить збільшення відновленої форми нікотинаміду в 1,5—42,0 рази. У гемолімфі відмічено синусоїдну закономірність щодо зміни вмісту лактату та пірувату (див. рис. 3). Однак співвідношення нікотинамідних коферментів у ній більше в 2,0—10,4 рази, ніж у особин контрольної групи. У тканинах гепатопанкреасу відмічено зростання як пірувату (у 2,6—8,5 рази), так і лактату (у 2,7—13,1 рази) при відсутності змін НАД⁺/НАДН.

Щодо відношення НАД⁺/НАДН, то воно може регулювати електрохімічний потенціал на мембранах мітохондрій [4], який в свою чергу контролює трансмембранні процеси. Різкі, протилежно спрямовані зміни відношення НАД⁺/НАДН свідчать про порушення транспорту метаболітів через мембрани [22]. Тому зміни вмісту лактату і пірувату можуть бути як результатом швидкості їх утворення, так і відобразити стан окиснення у першій стадії циклу трикарбонових кислот, локалізованого в мітохондріях. Флукту-

аційність процесу окиснення-накопичення цих кислот за активного використання глюкози може призводити до змін кислотності (рН) внутрішнього середовища в широкому діапазоні, а отже, фізіологічного гомеостазу в клітинах тканин молюсків, що є ще небезпечнішим, ніж метаболічні «стрибки» концентрації метаболітів у клітинах і крові (гемолімфі) тварин [8].

Висновки

Оцінюючи отримані результати в цілому, відзначаємо, що надлишок іонів металів (особливо вище ЛК₇₅) у водному середовищі та в організмі молюсків змінює спрямованість та швидкість перетворення вуглеводів у ключових ланках їх метаболізму. Пошкоджуючі механізми у системах енергозабезпечення полягають у:

— вибіркового вилученні з метаболічних ланцюгів проміжних метаболітів (наприклад, пірувату), що використовується у процесах детоксикації та для підтримання кислотно-основного і метаболічного гомеостазу;

— збільшенні енерговитрат, спрямованих на підтримання енергозабезпечення систем детоксикації;

— зниженні активності аеробних ланок енергозабезпечення та посиленні функціонування гліколізу;

— зміні співвідношення регуляторних чинників енергетичного обміну, що проявляється у збільшенні загального вмісту відновлених форм нікотинамідних коферментів за дії іонів цинку та зворотної залежності за дії іонів кадмію, що в свою чергу призводить до зміни складу та перерозподілу основних енергетичних компонентів тканин;

— встановленні специфічного співвідношення інтенсивності окремих ланок метаболізму вуглеводів, який полягає в активуванні гліколізу та гліоконеогенезу з можливим одночасним функціонуванням гліукозоаланінового циклу.

Більшість виявлених закономірностей має місце за дії на гідробіонтів інших токсикантів (ДДТ, токсинів синьо-зелених водоростей, СПАВ і ін.) [2]. Тому, можна зробити висновок, що в організмі молюсків у відповідь на інтоксикацію формується своєрідний стан систем енергозабезпечення. Окремі з виявлених біохімічних змін можна вважати адаптивними, оскільки вони забезпечують виживання гідробіонтів за хронічної дії порогових рівнів токсикантів.

**

*Исследовано изменения содержания отдельных метаболитов (глюкоза, молочная кислота, пировиноградная кислота, соотношение $[НАД^+]/[НАДН]$) в гемолимфе, гепатопанкреасе и мантии неинвазированных и инвазированных пресноводных моллюсков *Planorbis purpurina* при кратковременном (2 сут) и длительном (14 сут) действия ионов кадмия и цинка в концентрациях, которые соответствуют ЛК₂₅⁴⁸, ЛК₅₀⁴⁸, ЛК₇₅⁴⁸ и 0,5, 2, 5 и 10 ПДК.*

**

*The modifications of the content of individual metabolites (glucose, lactic acid, pyretic acid, ratio $NAD^+/NADH$) in hemolymph, hepatopancreas and mantle of invaded and non-invaded trematoda of freshwater mollusks *Planorbarius purpura* during short-time (2 days) and long-time (14 days) effect of zinc and cadmium ions in the concentration, that correspond to LC_{25}^{48} , LC_{50}^{48} , LC_{75}^{48} and 0.5, 2, 5 and 10 GDC were studied.*

**

1. Алексеев В.А. Основные принципы сравнительно-токсикологического эксперимента // Гидробиол. журн. — 1981. — Т. 17, № 3. — С. 92—100.
2. Арсан О.М. Состояние и перспективы развития водной экотоксикологии // Там же. — 2007. — Т. 43, № 6. — С. 50—64.
3. Великий Н.Н., Пархомец П.К. Роль окислительно-восстановительного состояния никотинамидных коферментов в регуляции клеточного метаболизма // Витамины. — 1976. — № 9. — С. 3—15.
4. Винников А.И. Образование разности электрических потенциалов в мембранных везикулах *Staphylococcus aureus* // Биохимия. — 1984. — Т. 49, № 12. — С. 2041—2044.
5. Горячковский А.М. Справочное пособие по клинической биохимии. — Одесса: ОКФА, 1994. — 415 с.
6. Грубинко В.В., Жигенко А.А., Явоненко А.Ф. Роль глюкозо-аланинового цикла в обеспечении гомеостаза у рыб в экстремальных условиях // Экологическая физиология и биохим. рыб. — Петрозаводск: Изд-во Кар. науч. центра РАН, 1992. — Т. 1. — С. 76—78.
7. Грубинко В.В., Арсан В.О., Коновець І.М. Енергетичний статус організму риб за інтоксикації аміаком // Наук. зап. Терноп. держ. пед. ун-ту. Сер. Біологія. — 2001. — № 2 (13). — С. 19—37.
8. Грубинко В.В., Смольський О.С., Явоненко О.Ф. Зміни морфо-функціональних характеристик крові корошових риб за інтоксикації аміаком // Фізіол. журн. — 1996. — Т. 42, № 1—2. — С. 40—46.
9. Гусева Т.В., Молчанова Я.П., Заша Э.А. и др. Гидрохимические показатели состояния окружающей среды. — М.: Эколайн, 2000. — 127 с.
10. Івашків Л.Я., Целевич М.В., Бойко Н.М., Санагурський Д.І. Дисперсійний аналіз впливу Cd^{2+} , Zn^{2+} та Mn^{2+} на активність Na^+ , K^+ -АТФ-ази мембран зародків в'юна // Укр. біохим. журн. — 2005. — Т. 77, № 3. — С. 44—48.
11. Кадмий // Научные обзоры советской литературы по токсичности и опасности химических веществ. — Москва, 1984. — Вып. 69. — 59 с.
12. Кушкевич І., Гнатуш С., Вугзь С. Вплив важких металів на клітини мікроорганізмів // Вісник Львів. ун-ту. — 2007 — Вип. 45. — С. 3—28.
13. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк, 1973. — 343 с.
14. Маньора Г.Б., Грубинко В.В. Динамика липидного состава мозга рыб при интоксикации ионами тяжелых металлов // Гидробиол. журн. — 2004. — Т. 40, № 5. — С. 49—56.
15. Мельников Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.

16. Стагниченко А.П. Изменения белкового спектра крови *Viviparus contectus* (Millet, 1813) (Gastropoda, Prosobranchia) при инвазии личиночными формами трематод // Паразитология. — 1970. — № 5. — С. 484—488.
17. Стагниченко А.П., Иваненко Л.Д., Киричук А.М. и др. Влияние трематодной инвазии и различных концентраций бромистого кадмия на физико-химические свойства гемолимфы роговой катушки. — Киев, 1992. — 11 с. — Рукопись деп. в УкрИНТЭИ, № 552-Ук92.
18. Столяр О.Б. Вплив іонів цинку, марганцю та свинцю на термостабільні білки печінки коропа // Укр. біохим. журн. — 2003. — Т. 75, вип. 1. — С. 85—89.
19. Угрис Г.А., Нейланг Я.А. Биологическая роль цинка. — Рига, 1981. — 180 с.
20. Хлебович В.В. Акклимация животных организмов. — Л.: Наука, 1981. — 135 с.
21. Шепельова І.А., Деркач Є.А., Мельникова Н.М. Вплив кадмію сульфату на вуглеводний обмін в організмі щурів різного віку // Укр. біохим. журн. — 2007. — Т. 79, № 2. — С. 92—96.
22. *Metabolic compartmentation* / Ed. by H. Sies. — New-York: Acad. press, 1982. — P. 205—226.