

Оригінальні дослідження

УДК: 616.155.3:615.28.099]-074-092.9

ЗМІНИ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО СПЕКТРА КРОВІ У СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ НІТРОКСОЛІНОМ МУРЧАКІВ В УМОВАХ ПРОВЕДЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ**Б.П. Кузьмінов, Г.І. Яськів, О.І. Грушка**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова:
нітроксолін,
лейкоцитарні
клітини, алергічна
реакція.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 4 (84). С. 68-74

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.4.84.2017.125

E-mail: annajaskiv@
ukr.net

Мета роботи — вивчити зміни популяційної структури лейкоцитів крові у мурчаків, сенсibilізованих нітроксоліном в умовах проведення токсикологічного експерименту.

Матеріал і методи. Дослідження популяційної структури лейкоцитів крові проведено в сенсibilізованих нітроксоліном та інтактних тварин. Сенсibilізацію мурчаків проводили шляхом внутрішньошкірного введення 200 мкг (0,02 мл) препарату в зовнішню поверхню вуха. Через 10 днів після первинного введення препарату тваринам повторно, внутрішньошкірно вводили нітроксолін у розведеннях: 1:100, 1:1000. Ступінь сенсibilізації оцінювали через 24 години після повторного введення нітроксоліну шляхом візуального огляду поверхні шкіри на місці введення з визначенням абсолютної та відносної кількості основних популяцій лейкоцитарних клітин та розрахунку лейкоцитарних індексів.

Результати. У сенсibilізованих тварин на місці введення проби у розведенні 1:1000 спостерігали незначне почервоніння діаметром 2-3 мм, у дозі 1:100 — почервоніння та набряк з утворенням папули розміром 3-6 мм. У крові — збільшення у 2 рази відносного та абсолютного числа базофільних гранулоцитів ($p > 0,05$) та еозинофілів ($p < 0,05$), зниження популяції лімфоцитарних клітин ($p < 0,05$) і показників лейкоцитарних індексів: співвідношення нейтрофілів до еозинофілів ($p < 0,05$) та співвідношення лімфоцитів до еозинофілів ($p < 0,05$).

Висновки. Нітроксолін проявляє алергогенні властивості: викликає перерозподіл спектра лейкоцитарних клітин із порушенням динамічної рівноваги між ними у бік зростання популяції еозинофільних та базофільних гранулоцитів, зменшення кількості лімфоцитів. В основі алергічної реакції лежить патолофізіологічний Ig E — залежний механізм розвитку.

Ключевые слова:
нітроксолін,
лейкоцитарные
клетки, аллергическая
реакция.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 4 (84). С. 68-74

ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО СПЕКТРА КРОВИ У СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ НИТРОКСОЛИНОМ МОРСКИХ СВИНОК В УСЛОВИЯХ ПРОВЕДЕНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА**Б.П. Кузьминов, Г.И. Яськив, О.И. Грушка**

Цель работы — изучить изменения популяционной структуры лейкоцитов крови морских свинок сенсibilизированных нитроксолином в условиях проведения токсикологического эксперимента.

Материал и методы. Исследование популяционной структуры лейкоцитов крови проведено у сенсibilизированных нитроксолином и интактных животных. Сенсibilизацию морских свинок проводили путем внутрикожного введения 200 мкг (0,02 мл)

препарата в наружную поверхность уха. Спустя 10 дней после первичного введения препарата животным повторно, внутрикожно вводили нитроксилин у пропорциях: 1:100, 1:1000. Степень сенсибилизации оценивали через 24 часа после повторного введения нитроксилина путем визуального осмотра поверхности кожи на месте введения препарата с определением абсолютного и относительного количества основных популяций лейкоцитарных клеток и расчета лейкоцитарных индексов.

Результаты. У сенсибилизированных животных на месте введения пробы в разведении 1: 1000 наблюдали незначительное покраснение диаметром 2-3 мм, в дозе 1:100 — покраснение и отек с образованием папулы размером 3-6 мм. В крови — увеличение в 2 раза относительного и абсолютного числа базофильных гранулоцитов ($p > 0,05$) и эозинофилов ($p < 0,05$), снижение популяции лимфоцитарных клеток ($p < 0,05$) и показателей лейкоцитарных индексов: соотношение нейтрофилов к эозинофилам ($p < 0,05$) и соотношение лимфоцитов к эозинофилам ($p < 0,05$).

Выводы. Нитроксилин проявляет аллергенные свойства: вызывает перераспределение спектра лейкоцитарных клеток с нарушением динамического равновесия между ними в сторону увеличения популяции эозинофильных и базофильных гранулоцитов, уменьшение количества лимфоцитов. В основе аллергической реакции лежит патофизиологический Ig E — зависимый механизм развития.

Key words: nitroxoline, leukocyte cells, allergic reaction.

Bukovinian Medical Herald. V.21, № 4 (84). P.68-74

CHANGES OF THE LEUKOCYTIC BLOOD SPECTRUM IN SENSIBILIZED NITROXOLINE MURCHAKES IN THE CONDITIONS OF TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

B.P. Kuzminov, G.I. Yaskiv, O.I. Grushka

Aim. The purpose of the work is to study the changes in the population structure of leukocytes in blood cells of the sensitized nitroxolin under conditions of toxicological experiment.

Material and methods. A study of the population structure of blood leukocytes was carried out in sensitized nitroxoline and intact animals. Sensitization of guinea pigs was carried out by intradermal injection of 200 μg (0.02 ml) of the drug into the outer surface of the ears. 10 days after the initial administration of the drug to the animals, nitroxoline was injected intramuscularly in the proportions: 1:100, 1:1000. The degree of sensitization was assessed 24 hours after repeated administration of nitroxoline by visual inspection of the skin surface at the site of administration with the determination of the absolute and relative number of major populations leukocyte cells and calculation of leukocyte indices.

Results. In sensitized animals, a slight reddening with a diameter of 2-3 mm was observed at the site of introduction of the sample at 1: 1000 dilution, redness and swelling in the dose of 1-100 with a papule size of 3-6 mm. In blood, a 2-fold increase in the relative and absolute number of basophilic granulocytes ($p > 0.05$) and eosinophils ($p < 0.05$), a decrease in the lymphocyte cell population ($p < 0.05$), and leukocyte indices: the ratio of neutrophils to eosinophils ($p < 0.05$) and

Оригінальні дослідження

the ratio of lymphocytes to eosinophils ($p < 0.05$).

Conclusions. *Nitroxolin exhibits allergenic properties: it causes redistribution of the spectrum of leukocyte cells with a disturbance of the dynamic equilibrium between them in the direction of the growth of the population of eosinophilic and basophilic granulocytes, a decrease in the number of lymphocytes. At the heart of the allergic reaction lies the pathophysiological IgE — dependent mechanism of development.*

Вступ. Виробничо-професійна діяльність людини в умовах впливу на організм хімічних, біологічних, фізичних чинників часто виступає активуючим фактором для розвитку імунопатологічних реакцій, які супроводжуються пошкодженням структури та функції власних клітин, тканин чи органів [1, 2]. В умовах виробництва, хімічні речовини, як гаптени, здатні викликати стан підвищеної чутливості дихальних шляхів, що призводить до виникнення респіраторної алергії, яка настає внаслідок стимуляції адаптивного імунітету [3, 4, 5, 6]. Виробництво нітроксоліну не виняток. В Україні його випуск здійснює одна з провідних фармацевтичних компаній — ПАТ «Київський вітамінний завод». Нітроксолін — синтетичний уроантисептик, що діє за механізмом хелатування. Препарат блокує функцію ферменту, зв'язуючи іони металів у ферментах мікроорганізмів, запобігаючи, таким чином, зв'язуванню цих ферментів із специфічним субстратом. Ця дія нітроксоліну лежить в основі бактеріостатичного, бактерицидного і фунгіцидного ефекту. За фізико-хімічними властивостями нітроксолін — дрібнокристалічний порошок від коричнево-жовтого до коричневого кольору, легко розчинний у лугах та кислотах. Речовина має низьку молекулярну масу, агрегатний стан у повітрі робочої зони — аерозоль дезінтеграції, тому в організм працюючих речовина може потрапити через дихальні шляхи та шкірні покриви [7]. Експериментальними дослідженнями доведено, що внутрішньошкірний, або місцевий вплив алергену на організм мурчаків, призводить до ефективної сенсibilізації дихальних шляхів. При сенсibilізації відбувається зміна імунологічного статусу після першого контакту з алергеном, яка протікає, зазвичай, без будь-яких клінічних проявів. У результаті повторного впливу алергену активуються клітинно-лейкоцитарні реакції, формується більш агресивна імунна відповідь, що клінічно проявляється симптомами алергії у вигляді дерматитів, ринітів, бронхітів, астми, що є важливою проблемою професійного здоров'я працюючих [2, 4-6].

Система кров'яного гомеостазу, будучи внутрішнім середовищем організму, першою реагує на вплив шкідливих факторів зміною біохімічних

параметрів, перерозподілом лейкоцитарних клітинних фракцій і є відображенням стану систем і органів на дію чужорідних чинників [2, 4-6, 8].

Тому вивчення алергенної дії нітроксоліну, його впливу на лейкоцитарний склад крові, розвиток механізмів алергічної сенсibilізації у людей зайнятих на виробництві, визначення безпечних рівнів впливу речовини у повітрі робочої зони на підприємствах хіміко-фармацевтичної промисловості є вкрай важливим і актуальним.

Мета роботи. Вивчити зміни популяційної структури лейкоцитів крові в мурчаків, сенсibilізованих нітроксоліном в умовах проведення токсикологічного експерименту.

Матеріал і методи. Дослідження проводили згідно з методичними рекомендаціями [9] у двох групах статевозрілих мурчаків по 8 особин у кожній, масою 300-350 г при дотриманні принципів біоетики відповідно до положення Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Тварин розподілили на дві групи. До дослідної групи увійшли мурчаки, сенсibilізацію яких проводили згідно з методом О. Г. Алексеевої, А. І. Петкевич, шляхом внутрішньошкірного введення 200 мкг (0,02 мл) препарату в зовнішню поверхню вуха. До контрольної — інтактні тварини з аналогічним введенням 0,02 мл 0,9% натрію хлориду (NaCl). Через 10 днів після первинного введення препарату тваринам повторно, внутрішньошкірно вводили нітроксолін у розведеннях: 1:100, 1:1000. Ступінь сенсibilізації оцінювали через 24 години після повторного введення нітроксоліну шляхом візуального огляду поверхні шкіри на місці введення з визначенням абсолютної та відносної кількості основних популяцій лейкоцитарних клітин та розрахунку лейкоцитарних індексів.

Підрахунок загальної кількості лейкоцитів проводили уніфікованим методом у камері Горяєва. Пули лейкоцитарних клітин визначали уніфікованим методом морфологічного дослі-

дження формених елементів крові з диференційним підрахунком лейкоцитарної формули. Отримані показники виражали у відносних та абсолютних одиницях у перерахунку на 1 літр крові, $\times 10^9/\text{л}$. Обчислення співвідношення окремих пулів лейкоцитів, зокрема: індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ), індексу співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ), індексу співвідношення нейтрофілів та еозинофілів (ІСНЕ), індексу співвідношення моноцитів та еозинофілів (ІСМЕ), індексу співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ), індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ) проводили для оцінки загальної характеристики та напрямку клітинних реакцій [10, 11].

Статистичну обробку даних здійснювали методом варіаційної статистики з обчисленням середніх величин (M), похибки вибіркового дослідження (m), середньоквадратичного відхилення (σ), коефіцієнта (t) та різниці вірогідності (p) за таблицею Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Візуальний огляд шкіри сенсibilізованих тварин на місці введення проби у розведенні 1:1000 виявив незначне почервоніння діаметром 2-3 мм, у дозі 1:100 — почервоніння та набряк з утво-

ренням папули розміром 3-6 мм. У мурчаків контрольної групи змін на шкірі не виявлено. Слід відзначити, що локальна шкірна реакція, викликана нітроксоліном, супроводжувалася порушенням динамічної рівноваги між лейкоцитарними фракціями клітин у бік збільшення у 2 рази відносного та абсолютного числа базофільних гранулоцитів — $0,50 \pm 0,19\%$ і $0,06 \pm 0,02$ Г/л проти $0,25 \pm 0,16\%$ і $0,03 \pm 0,02$ Г/л у групі контролю, $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$ та еозинофілів — $3,25 \pm 0,36\%$ і $0,36 \pm 0,06$ Г/л проти $1,88 \pm 0,35\%$ і $0,18 \pm 0,03$ Г/л відповідно, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$. Натомість, популяція лімфоцитарних клітин, її відносне значення, зменшувалася і становила $69,88 \pm 0,79\%$ проти $73,50 \pm 1,04\%$ у групі контролю, $p < 0,05$. Вміст інших фракцій лейкоцитарних клітин достовірно не відрізнявся у порівнюваних групах тварин (табл. 1).

Наявність виявлених порушень вказувала на формування алергонебезпечних реакцій з участю еозинофільних та базофільних гранулоцитів, які відіграють ключову роль в активуванні Ig E — залежних механізмів гіперчутливості негайного типу. Разом із цим, враховуючи фактор міжклітинної взаємодії цілісної системи імунного гомеостазу, еозинофільні та базофільні лейкоцити

Таблиця 2

Показники лейкоцитарних індексів мурчаків, сенсibilізованих нітроксоліном

Індекси співвідношення / Значення	Контрольна група (n=8) M±m	Дослідна група (n=8) M±m
Нейтрофілів та лімфоцитів	0,30±0,02	0,34±0,01
Нейтрофілів та моноцитів	9,16±0,91	10,48±2,05
Нейтрофілів та еозинофілів	14,54±2,51	8,10±1,10*
Моноцитів та еозинофілів	1,66±0,32	0,92±0,13
Лімфоцитів та моноцитів	30,69±2,40	30,81±6,12
Лімфоцитів та еозинофілів	48,36±7,94	23,73±2,88*

Примітка: * різниця достовірна відносно групи контролю, $p < 0,05$.

також беруть участь у формуванні гіперчутливості сповільненого типу.

На порушення рівноваги в популяційній структурі лейкоцитарних клітин у сенсibilізованих нітроксоліном тварин із формуванням патофізіологічних реакцій вказують окремі розрахункові лейкоцитарні індекси, у формулі яких враховувався показник еозинофільних лейкоцитів: індекси ІСНЕ, ІСЛЕ. Індекси ІСНЕ та ІСЛЕ у тварин дослідної групи були в 1,8 та у 2,0 рази нижчі порівняно з показниками, отриманими

у тварин контрольної групи, які дорівнювали $8,10 \pm 1,10$ та $23,73 \pm 2,88$ проти $14,54 \pm 2,51$ та $48,36 \pm 7,94$ ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). У сенсibilізованих мурчаків відзначено також чітку тенденцію до зниження в 1,8 рази індексу ІСМЕ ($p > 0,05$). Зниження показників ІСНЕ, ІСЛЕ та ІСМЕ у мурчаків дослідної групи, внаслідок зростання пулу еозинофільних лейкоцитів, вказує на зміщення міжклітинної рівноваги у бік клітин, що беруть участь у реакціях гіперчутливості негайного типу; на зростання настороженості організму щодо дії

Оригінальні дослідження

етіологічного фактору й відповідно активування механізмів імунно-алергічних реакцій (табл. 2).

Водночас, у сенсibilізованих нітроксоліном мурчаків утримувався баланс між показниками неспецифічного та специфічного захисту, афекторної та ефекторної імунної відповіді, на що вказували лейкоцитарні індекси ІСНЛ та ІСЛМ, значення яких у тварин контрольної та дослідної групи були практично рівнозначні. У мурчаків дослідної групи відзначали тенденцію до незначного зростання показників ІСНМ, що свідчило про посилення активності нейтрофілів у мікрофагально-макрофагальній системі клітинної відповіді.

Отже, сенсibilізація мурчаків шляхом внутрішньошкірного введення 200 мкг нітроксоліну викликає перерозподіл спектра лейкоцитарних клітин внаслідок зростання у 2 рази пулу еозинофільних ($p < 0,05$) та базофільних гранулоцитів ($p > 0,05$), зменшення лімфоцитів ($p < 0,05$) та порушення динамічної рівноваги між ними, зокрема: зниження в 1,8 раза індексу співвідношення нейтрофілів до еозинофілів ($p < 0,05$) і моноцитів до еозинофілів ($p > 0,05$), у 2,0 раза індексу співвідношення лімфоцитів до еозинофілів ($p < 0,05$) на тлі збереження клітинного балансу між показниками неспецифічної та специфічної (ІСНЛ), афекторної

Таблиця 1

Показники лейкоцитограми крові мурчаків, сенсibilізованих нітроксоліном

Популяції	Контрольна група (n=8)	Дослідна група (n=8)
	M±m	M±m
Лейкоцити, Г/л	9,40±0,52	10,70±0,53
Базофіли, %	0,25±0,16	0,50±0,19
Базофіли, Г/л	0,03±0,02	0,06±0,02
Еозинофіли, %	1,88±0,35	3,25±0,36*
Еозинофіли, Г/л	0,18±0,03	0,36±0,06*
Нейтрофіли, %	21,88±1,20	23,63±0,73
Нейтрофіли, Г/л	2,06±0,16	2,52±0,15
Моноцити, %	2,50±0,19	2,75±0,37
Моноцити, Г/л	0,24±0,02	0,28±0,03
Лімфоцити, %	73,50±1,04	69,88±0,79*
Лімфоцити, Г/л	6,90±0,40	7,49±0,39

Примітка: * різниця достовірна відносно групи контролю, $p < 0,05$.

та ефекторної імунної відповіді (ІСНЛ).

Висновки

1. Синтетичний уроантисептик нітроксолін проявляє алергогенні властивості, викликаючи перерозподіл спектра лейкоцитарних клітин у бік зростання у 2 рази пулів еозинофільних ($p < 0,05$) та базофільних ($p > 0,05$) гранулоцитів, зменшення кількості лімфоцитів ($p < 0,05$).

2. Достовірне зниження показників індексу співвідношення нейтрофілів та еозинофілів та ін-

дексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів у мурчаків дослідної групи вказує на зміщення міжклітинної рівноваги у бік клітин, що беруть участь у реакціях гіперчутливості негайного типу; на зростання настороженості організму щодо дії етіологічного фактору; на активування механізмів алергонебезпечних реакцій.

Перспективи подальших досліджень.

Актуальною є токсикологічна оцінка нітроксоліну з визначенням його безпечних рівнів впливу

на робітників, зайнятих на його виробництві та необхідність розробки гігієнічного регламенту допустимого вмісту речовини в повітрі робочої зони на підприємствах хіміко-фармацевтичної промисловості, що дозволить розробити та науково обґрунтувати профілактичні заходи.

Список літератури

1. Cochrane SA, Josje HE, Arts, Ehnes C, Hindle S, Hollnagel HM, Poole A. Thresholds in chemical respiratory sensitization. *Toxicology*. 2015;333:179-94. doi: 10.1016/j.tox.2015.04.010.
2. Kimber I, Basketter DA, Gerberick GF, Ryan CA, Dearman RJ. Chemical Allergy: Translating Biology into Hazard Characterization. *Toxicol. Sci.* [Internet]. 2011;120(1):238-68. Available from: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq346>.
3. Dobrzyńska E, Pośniak M. Niebezpieczne substancje chemiczne — narzędzia wspomagające ocenę ryzyka zawodowego. *Medycyna Pracy*. 2014;65(5):683-92.
4. Lalko JF, Kimber I, Gerberick GF, Foertsch LM, Api AM, Dearman RJ. The direct peptide reactivity assay: Selectivity of Chemical Respiratory Allergens. *Toxicol. Sci.* 2012;129(2):421-31. doi: 10.1093/toxsci/kfs205.
5. Lalko JF, Kimber I, Dearman RJ, Gerberick GF, Sarlo K, Api AM. Chemical reactivity measurements: potential for characterization of respiratory chemical allergens. *Toxicol In Vitro*. 2011;25(2):433-45. doi: 10.1016/j.tiv.2010.11.007.
6. Dearman RJ, Basketter DA, Kimber I. Inter-relationships between different classes of chemical allergens. *J. Appl. Toxicol.* 2013;33(7):558-65. doi: 10.1002/jat.1758.
7. Кузьмін БП, Зазуляк ТС, Яськів ГІ, Туркіна ВА. Обґрунтування орієнтовно безпечного рівня впливу нітроксоліну у повітрі робочої зони виробничих приміщень. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2016;3(75):39-42.
8. Demirkol S, Balta S, Kucuk U, et al. The neutrophil lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator before applying other expensive and invasive procedures. *Indian J. Ophthalmol.* 2013;61(11):685. doi: 10.4103/0301-4738.123150.
9. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: МР 8.1.4.104-2003 [Затв. МОЗ України 25.07.2003]. К., 2003. 30 с.
10. Иванова АС, Мастернак ТБ, Мартинов АМ. Принципы изучения иммунотоксического действия фармакологических препаратов. *Токсикологический вестник*. 2010;5(104):25-31.
11. Меньшиков ВВ, Делекторская ЛН, Золотницкая РП, и др. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М.: Медицина; 1987.106-26.

Відомості про авторів:

Кузьмін Борис Павлович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гігієни та профілактичної токсикології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Україна.

Яськів Ганна Ігорівна — науковий співробітник ЦНДЛ та лабораторії промислової токсикології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Україна.

Грушка Оксана Іванівна — кандидат медичних наук, науковий співробітник ЦНДЛ та лабораторії промислової токсикології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Україна.

References

1. Cochrane SA, Josje HE, Arts, Ehnes C, Hindle S, Hollnagel HM, Poole A. Thresholds in chemical respiratory sensitization. *Toxicology*. 2015;333:179-94. doi: 10.1016/j.tox.2015.04.010.
2. Kimber I, Basketter DA, Gerberick GF, Ryan CA, Dearman RJ. Chemical Allergy: Translating Biology into Hazard Characterization. *Toxicol. Sci.* [Internet]. 2011;120(1):238-68. Available from: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq346>.
3. Dobrzyńska E, Pośniak M. Niebezpieczne substancje chemiczne — narzędzia wspomagające ocenę ryzyka zawodowego. *Medycyna Pracy*. 2014;65(5):683-92.
4. Lalko JF, Kimber I, Gerberick GF, Foertsch LM, Api AM, Dearman RJ. The direct peptide reactivity assay: Selectivity of Chemical Respiratory Allergens. *Toxicol. Sci.* 2012;129(2):421-31. doi: 10.1093/toxsci/kfs205.
5. Lalko JF, Kimber I, Dearman RJ, Gerberick GF, Sarlo K, Api AM. Chemical reactivity measurements: potential for characterization of respiratory chemical allergens. *Toxicol In Vitro*. 2011;25(2):433-45. doi: 10.1016/j.tiv.2010.11.007.
6. Dearman RJ, Basketter DA, Kimber I. Inter-relationships between different classes of chemical allergens. *J. Appl. Toxicol.* 2013;33(7):558-65. doi: 10.1002/jat.1758.
7. Kuzminov BP, Zazuliak TS, Yaskiv GI, Turkina VA. Obhruntuvannya oriientovno bezpechnoho rivnia vplyvu nitroksolinu u povitri robochoi zony vyrobnychkykh pry-mishchen [Justification estimated safe level of exposure Nitroxoline in the air of the working area of industrial premises]. *Suchasni problemy toksykologhii, kharchovoi ta khimichnoi bezpeky*. 2016;3(75):39-42 (in Ukrainian).
8. Demirkol S, Balta S, Kucuk U, et al. The neutrophil lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator before applying other expensive and invasive procedures. *Indian J. Ophthalmol.* 2013;61(11):685. doi: 10.4103/0301-4738.123150.
9. Doslidzhennia imunotoksychnoi dii potentsiino nebezpechnykh khimichnykh rehovyn pry yikh gigienichnykh reglamentatsiyi [Investigation of the immunotoxic activity of potentially hazardous chemicals under their hygienic regulation]: MR8.1.4.104-2003 [Zatv. MOZ Ukraine 25.07.2003]. K.; 2003. 30 s (in Ukrainian).
10. Ivanova AS, Masternak TB, Martinov AM. Printsipy izucheniya immunotoksicheskogo deystviya farmakologicheskikh preparatov [Principles of study of immunotoxic action of pharmacological preparations]. *Toksikologicheskii vestnik*. 2010;5(104):25-31 (in Russian).
11. Menshikov VV, Delektorskaya LN, Zolotnitskaya RP. Laboratornyye metody issledovaniya v klinike [Laboratory methods of research in a clinic]: spravochnik. M.: Meditsyna; 1987. 106-26. (in Russian).

Оригінальні дослідження

Сведения об авторах:

Кузьминов Борис Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены и профилактической токсикологии Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого, Украина.

Яскив Анна Игоревна — научный сотрудник ЦНИЛ и лаборатории промышленной токсикологии Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого, Украина.

Грушка Оксана Ивановна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ЦНИЛ и лаборатории промышленной токсикологии Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого, Украина.

Information about the authors:

Kuzminov Boris Pavlovich — MD, Dr. Sc., Full Professor, Head of the Department of Hygiene and Prophylactic Toxicology of Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Yaskiv Ganna Ihorivna — a researcher at the Central Research Laboratory and Laboratory of Industrial Toxicology of Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Grushka Oksana Ivanivna — Ph.D., researcher at the Central Laboratory of Medicine and Laboratory of Industrial Toxicology of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Ukraine.

Надійшла до редакції 11.09.2017

Рецензент – проф. Сидорчук І.Й.

© Б.П. Кузьмінов, Г.І. Яськів, О.І. Грушка, 2017.
