

УДК 599.323:661.16:577.118

ВМІСТ ФЕРУМУ ТА КУПРУМУ В ТКАНИНАХ РІЗНИХ ОРГАНІВ ЩУРІВ ЗА ІНТОКСИКАЦІЇ ХЛОРПІРИФОСОМ

Ю. Т. Салига, Є. О. Дзень, І. В. Лучка
y_salyha@inenbiol.com.ua

Інститут біології тварин НААН, Львів 79034, вул. В.Стуса 38, Україна

Хлорпірифос (О,О-Диетил-О-3,5,6-трихлор-2-піридилфосфотіоат, $C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$) є одним з найпоширеніших фосфорорганічних пестицидів. Як і інші фосфорорганічні сполуки, він інгібує ензим ацетилхолінестеразу, яка руйнує ацетилхолін, нейромедіатор, що активує холінергічні нейрони. Проте токсичність хлорпірифосу не обмежуються тільки вказаним вище механізмом, а може опосередковуватись іншими метаболічними шляхами. У тканинах організму можуть відбуватися зміни, які супроводжуються підвищенням, або навпаки, зниженням вмісту низки життєво важливих хімічних елементів, зокрема металів.

Метою роботи було дослідити вміст Феруму та Купруму у тканинах мозку, міокарду, печінки та нирок щурів через 1, 3, 6 і 10 діб після одноразової інтоксикації хлорпірифосом у дозі 30 мг/кг маси тіла.

Експерименти проводили на дорослих щурах-самцях лінії Вістар. Щурів утримували у стандартних умовах віварію з дотриманням 12-годинного режиму освітлення темнота/світло, необмеженим доступом до питної води та корму. Вміст досліджуваних

металів у тканинах тварин визначали методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії.

Встановлено вплив інтоксикації тварин хлорпірифосом на вміст Феруму і Купруму у досліджуваних органах, який був тканинно-специфічний і залежав від періоду експерименту. Найбільше накопичення Феруму встановлено у тканинах мозку, печінки і нирок інтоксикованих тварин, тоді як у тканинах міокарду його рівень був нижчим, ніж у контрольній групі.

Інтоксикація щурів хлорпірифосом призводить до зменшення вмісту Купруму у тканинах міокарду, печінки та нирок і майже не впливає на його вміст у мозку. Найбільш виражене зменшення вмісту Купруму в тканинах органів встановлено на 6-ту та 10-ту добу від початку введення хлорпірифосу.

Ключові слова: ХЛОРПІРИФОС, ТОКСИЧНІСТЬ, ФЕРУМ, КУПРУМ, МОЗОК, ПЕЧІНКА, НИРКИ, МІОКАРД, ЩУРИ

FERUM AND CUPRUM CONTENT IN TISSUES OF DIFFERENT ORGANS OF RATS INTOXICATED BY CHLORPYRIFOS

Y. T. Salyha, Ye. O. Dzen, I. V. Luchka
y_salyha@inenbiol.com.ua

Institute of Animal Biology, NAAS, V. Stus St., 38, Lviv 79034, Ukraine

Chlorpyrifos (O,O-diethyl-O-3,5,6-trichlor-2-pyridylphosphothioate, $C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$) is one of the most widely used organophosphate pesticides worldwide. Like other organophosphates, it causes inhibition of the acetylcholinesterase — an enzyme, which function is to degrade acetylcholine, a neuromediator activating cholinergic neurons.

However, chlorpyrifos toxicity is not limited by this mechanism, but can also be mediated by other metabolic pathways. In animal tissues specific changes can occur, manifested in increased or decreased content of some essential elements, particularly metals.

The aim of the study was to investigate changes in iron and copper concentrations in rat

brain, myocardium, liver, and kidney tissues after 1, 3, 6, and 10 days after single chlorpyrifos application at 30 mg/kg body weight.

Adult male Wistar rats were studied. Animals were housed under standard vivarium conditions with 12-hour dark/light period and unlimited access to water and food. Studied metals content in animal tissues was determined by atomic absorption spectrophotometry.

We found a tissue-specific and experiment period-dependent effects of chlorpyrifos exposure on iron and copper content in the studied organs. The largest iron accumulation was observed in the brain, liver, and kidney tissues of intoxicated

animals, whereas myocardial tissue level was lower than in control group.

It was shown that chlorpyrifos intoxication caused a decrease in copper concentration in myocardium, liver, and kidney tissues, and almost no effect on brain tissue, and the most prominent decrease of copper concentration in these organs was observed on 6th and 10th days after chlorpyrifos exposure.

Keywords: CHLORPYRIFOS, TOXICITY, FERUM, CUPRUM, BRAIN, LIVER, KIDNEY, MYOCARDIUM, RATS

СОДЕРЖАНИЕ ЖЕЛЕЗА И МЕДИ В ТКАНЯХ РАЗНЫХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРПИРИФОСОМ

Ю. Т. Салыга, Е. А. Дзень, И. В. Лучка
y_salyha@inenbiol.com.ua

Институт биологии животных НААН, Львов 79034, ул. Стуса 38, Украина

Хлорпирифос (О,О-Диетил-О-3,5,6-трихлор-2-пиридилфосфоротиоат, $C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$) является одним из самых распространенных фосфорорганических пестицидов. Как и другие фосфорорганические соединения, он ингибирует активность ацетилхолинэстеразы, которая разрушает ацетилхолин, нейромедиатор, активирующий холинергические нейроны. Однако токсичность хлорпирифоса не ограничивается только указанным выше механизмом, а может опосредоваться другими метаболическими путями. В тканях организма могут происходить изменения, которые выражаются в повышении, или наоборот снижении в них содержания ряда жизненно важных химических элементов, в частности металлов.

Целью работы было исследовать содержание железа и меди в тканях мозга, миокарда, печени и почек крыс через 1, 3, 6 и 10 суток после их однократной интоксикации хлорпирифосом в дозе 30 мг/кг массы тела. Эксперименты проводили на взрослых крысах - самцах линии Вистар. Крыс содержали в стандартных условиях вивария с соблюдением 12- часового режима освещения темнота/свет, с неограниченным доступом к питьевой воде и корму. Содержание исследуемых металлов в тканях животных

определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

Установлено влияние интоксикации животных хлорпирифосом на содержание железа и меди в исследуемых органах, которое было тканево - специфическое и зависело от периода эксперимента. Существенное накопления железа наблюдали в тканях мозга, печени и почек интоксикованных животных, тогда как в тканях миокарда его уровень был ниже, чем в контрольной группе. Показано, что интоксикация крыс хлорпирифосом приводит к уменьшению содержания меди в тканях миокарда, печени и почек и почти не влияет на его содержание в мозге. Наиболее выраженное уменьшение содержания меди в указанных органах установлено на 6- и 10-е сутки от начала введения хлорпирифоса.

Ключевые слова: ХЛОРПИРИФОС, ТОКСИЧНОСТЬ, ФЕРУМ, КУПРУМ, МОЗГ, ПЕЧЕНЬ, ПОЧКИ, МИОКАРД, КРЫСЫ

Хлорпірифос (О,О-Диетил-О-3,5,6-трихлор-2-піридилфосфоротиоат, $C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$) є одним з найпоширеніших фосфорорганічних пестицидів. Як і інші фосфорорганічні

сполуки, він інгібує ензим ацетилхолінестеразу, яка руйнує ацетилхолін, нейромедіатор, що активує холінергічні нейрони [1–3].

Завдяки численним дослідженням, механізми токсичної дії фосфорорганічних сполук, в тому числі хлорпірифосу, все частіше розглядають значно ширше, ніж тільки антихолінестеразну дію [2–4]. Зокрема, доведено, що дуже суттєву роль у токсичності згаданих вище ксенобіотиків відіграє оксидативний стрес, який ними індукується [4]. Відомо також, що токсичний ефект переважної більшості отруйних речовин на організм тварин і людини тією чи іншою мірою пов'язаний з їх взаємодією *in vivo* з мікро- і макроелементами. Це доволі часто призводить до порушень їхнього гомеостазу в різних органах і системах. Таким чином, дослідження показників якісного й кількісного складу хімічних елементів, особливо металів, є надзвичайно актуальним. Це зумовлено і тим, що рівень багатьох металів у тканинах організму безпосередньо пов'язаний як з нормальними фізіологічними процесами, так і з різноманітними порушеннями та захворюваннями, які можуть виникати за дисбалансу металів, необхідних для багатьох метаболічних процесів [5]. Відомо, що іони металів можуть здійснювати поляризацію різних частин біологічних молекул, впливаючи на їх реакційну здатність, або виконувати роль матриці, що взаємно орієнтує субстрат і ензим. Такі комплексні сполуки, молекули яких зв'язані з так званим центральним іоном-комплексуютьовачем, роль которого переважно відіграє певний метал відомі під назвою лігандів. Їхню роль, крім ензимів, можуть виконувати також вітаміни, нуклеїнові кислоти та інші життєво необхідні сполуки. Порушення металолігандного гомеостазу організму, з одного боку можна розглядати, як передумову низки патологій, а з другого — як індикатор їх виявлення.

У даній роботі ми зупинилися на дослідженні Феруму і Купруму. Детальні дослідження останніх двох десятиліть показали, що саме ці метали володіють високою здатністю до утворення реакційноздатних вільних радикалів, внаслідок чого можуть виникати ушкодження ДНК, інтенсифікуватись перекисне окиснення ліпідів, виснажуватись протеїнові сульфгідрильні групи та інші порушення [6–7]. Опосередковане вільними радикалами пошкодження тканин є одним з основних механізмів, що лежить в основі розвитку ряду патологій, в тому числі і тих, які виникають при інтоксикаціях фосфорорганічними сполуками. Вільнорадикальні пошкодження клітинних компонентів можуть бути пов'язані зі зростанням в тканинах організму вмісту Феруму [5, 8]. Стосовно Купруму, слід наголосити, що, володіючи високим окисно-відновним потенціалом, цей метал служить кофактором протеїнів у різних біологічних реакціях і процесах, таких як дихання, формування сполучної тканини, обміні Феруму, знешкодженні вільних радикалів, бере участь у неврологічних функціях [9–10].

Загалом, клітини регулюють рух іонів перехідних металів, зокрема Феруму і Купруму, для забезпечення їх кількості, яка необхідна для біологічних функцій. Механізми регуляції іонного та металолігандного гомеостазу організму за дії на організм токсичних чинників різної природи вивчені недостатньо. Тому, метою роботи було дослідити зміни вмісту Феруму та Купруму у тканинах мозку, міокарду, печінки та нирок щурів через 1, 3, 6 і 10 діб після їх одноразової інтоксикації хлорпірифосом у дозі 30 мг/кг маси тіла.

Матеріали і методи

Дослідження проведені на 40 статевозрілих самцях білих лабораторних щурів лінії Вістар масою тіла 200–230 г, яких утримували у стандартних умовах віварію з дотриманням 12-годинного режиму освітлення темнота/світло,

необмеженим доступом до питної води та корму. Тваринам згодовували стандартний комбікорм для лабораторних щурів. Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей» від 18.03.1986 р., Директиви ЄС №609 від 24.11.1986 р. і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики у Києві 2001 р.

Тварин було розділено на дві групи: контрольну (К) і дослідну (Д) по 20 щурів у кожній. Тваринам дослідної групи одноразово внутрішньоочеревинно вводили хлорпірифос (Sigma-Aldrich, США) з розрахунку 30 мг/кг живої ваги. Інтактним тваринам контрольної групи замість хлорпірифосу вводили аналогічний об'єм 0,9 % NaCl. Через 1, 3, 6 та 10 діб після введення токсину з обох груп виводили з експерименту по 5 тварин. Евтаназію тварин здійснювали під легким етерним наркозом дислокацією шийних хребців. Одразу після евтаназії проводили трепанацію черепа й виділяли головний мозок, а також проводили розтин з метою відбору тканин міокарду, нирок і печінки.

Вміст металів у тканинах тварин визначали методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії [11]. Для визначення вмісту металів у тканинах дослідні зразки попередньо мінералізували методом сухого озолення згідно ГОСТ 286-87-85 [11]. Після озолення зразків проводили їх кислотну екстракцію за допомогою 3N HCl. У підготовлених зразках визначили вміст Феруму і Купруму методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на приладі С-115ПК (Селмі, Україна), з використанням ацетилен-повітряної суміші. Перерахунок одержаних результатів здійснювали на «суху» і «сиру» масу досліджуваного зразка у мікрограмах на 1 г тканини.

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики з використанням *t* критерію Стьюдента для незалежних груп даних. У всіх випадках

вірогідними вважали відмінності між групами за умови значення ймовірності *P*, менше 5 % ($P < 0,05$).

Результати й обговорення

Аналіз отриманих результатів показав вплив інтоксикації хлорпірифосом, шляхом його одноразового введення у дозі 30 мг/кг маси тіла дослідних тварин, на рівень Феруму у досліджуваних тканинах протягом експерименту (табл. 1).

Так, при дослідженні тканин мозку тварин дослідної групи, встановлено зниження вмісту Феруму на 22 % у першу добу експерименту порівняно з контролем. На третю добу відмічено протилежну тенденцію — збільшення вмісту елементу у тканинах мозку дослідних тварин, а на шосту добу — збільшення вмісту досліджуваного металу на 19,4 %, порівняно з контрольною групою. На десятю добу різниця була вірогідною ($p \leq 0,01$) і склала 26 % зростання у перерахунку на сиру масу тканини. Варто відзначити, що у перерахунку на суху масу достовірні зміни рівня Феруму у мозку дослідних тварин відмічено також і на шосту добу експерименту.

Що стосується впливу хлорпірифосу на вміст Феруму у тканинах міокарду, то у перерахунку на сиру масу, на першу добу експерименту він зменшувався на 42 % ($p \leq 0,01$), тоді як у дальші періоди досліджень спостерігали тенденцію до зростання його вмісту. На десятю добу експерименту різниця між контрольною і дослідною групами за вмістом Феруму у міокарді становила 16 %. Проведенні дослідження впливу інтоксикації щурів хлорпірифосом на рівень Феруму у печінці досліджуваних тварин показали зниження рівня цього елементу у дослідній групі тварин порівняно до контрольної на першу і третю доби, відповідно, на 31,6 % ($p \leq 0,01$) і 33 % ($p \leq 0,01$). Дослідження проведені на шосту і десятю добу експерименту виявили різке збільшення рівня Феруму у тканині печінки, відповідно, на 52,5 % ($p \leq 0,01$) і 67,8 % ($p \leq 0,01$).

Таблиця 1

Вміст Феруму в органах щурів за інтоксикації хлорпірифосом, мкг/г ($M \pm m$, $n=5$)

Група тварин	У перерахунку на масу	Доба експерименту			
		1	3	6	10
Мозок					
Контрольна Дослідна	суху	350,22± 21,10	355,95 ± 25,43	345,01 ± 21,22	353,27 ± 31,20
		305,24 ± 30,54	356,45 ± 39,11	419,21 ± 26,11*	427,35 ± 43,26
Контрольна Дослідна	сиру	79,29 ± 7,15	76,25 ± 7,11	77,24 ± 7,15	79,29 ± 7,53
		61,52 ± 6,34	72,64 ± 7,53	92,23 ± 5,14	100,13 ± 4,63*
Міокард					
Контрольна Дослідна	суху	705,5±48,8	760,3±54,7	773,4±40,2	778,2±67,7
		571,5±54,6	740,3±33,3	751,2±40,3	754,9±75,4
Контрольна Дослідна	сиру	196,7±15,9	205,6±21,2	213,1±12,2	216,7±22,9
		114,0±9,8**	167,8 ±6,7	183,8 ±17,1	182,0 ±16,6
Печінка					
Контрольна Дослідна	суху	501,1± 33,9	520,0± 36,7	549,6± 53,5	551,6±42,5
		440,5± 35,5	342,6± 32,6**	501,7± 39,4	744,7± 71,6*
Контрольна Дослідна	сиру	153,2± 10,1	167,8± 9,3	173,2± 17,1	206,5± 11,2
		104,8 ± 8,1**	112,3± 10,1**	264,1± 24,7*	346,6± 30,1**
Нирки					
Контрольна Дослідна	суху	405,4±33,1	409,6±36,0	411,2±27,3	512,6±28,0
		367,6 ± 13,4	524,1± 13,8*	847,4± 27,1***	1191,8±118,0***
Контрольна Дослідна	сиру	120,00±10,1	121,3±4,1	131,3±9,1	143,3±6,7
		125,9± 6,6	160,1±10,6**	240,5±14,2***	331,6±32,3***

Інтоксикація тварин дослідної групи хлорпірифосом також чинила вплив на рівень Феруму у тканинах нирок, що проявилось зростанням його вмісту у всі періоди досліджень. На третю добу різниця між рівнем Феруму у дослідній і контрольній групах була 31,9 % ($p \leq 0,01$), на шосту добу — 83,2 % ($p \leq 0,001$) і на десяту добу експерименту складала 131,4 % ($p \leq 0,01$).

Загалом, за інтоксикації тварин хлорпірифосом значне накопичення Феруму відбувалося у тканинах мозку, печінки і нирок дослідної групи тварин, тоді як у тканинах міокарду його рівень був нижчим, ніж у контролі. Аналізуючи результати необхідно враховувати загальновідомий факт, що обмін Феруму у головному мозку відбувається не так інтенсивно, як в інших органах. Однією з причин цього може бути наявність гематоенцефалічного бар'єру. Здатність мозку до накопичення цього металу виражена значно менше, ніж, наприклад, у печінки, яка, крім того, характеризується вищим вмістом Феруму. З другого боку, нервова тканина краще утримує Ферум і,

за певних обставин, зниження його рівня у печінці відбувається значно швидше ніж у мозку. Незважаючи на сказане вище, результати наших досліджень засвідчили статистично вірогідне збільшення вмісту Феруму у більшості досліджуваних органів у тварин отруєних токсикантом. Таке зростання може бути пов'язаним із оксидативним стресом [12–13] та інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, що спостерігається при інтоксикаціях хлорпірифосом [14].

У результаті проведених досліджень встановлено, що інтоксикація щурів хлорпірифосом впливає на вміст Купруму у тканинах органів тварин (табл. 2). Зокрема, у міокарді вміст Купруму зменшувався з 1-ї по 10-ту добу експерименту, а вірогідні різниці ($p < 0,05$ – $0,01$) відмічені на 3-, 6- та 10-ту доби після введення токсиканту тваринам дослідної групи, що становить, відповідно, 29, 29,1 та 33,7 % порівняно до контролю.

Інтоксикація щурів хлорпірифосом знижувала вміст Купруму в печінці протягом експерименту. Найбільше

($p < 0,05-0,01$) зниження вмісту Купруму встановлено у дослідній групі, порівняно до контрольної, на 6-ту та 10-ту добу досліді, а саме на 33,3 та 32,5 %. Треба зазначити, що протягом експерименту вміст Купруму у печінці тварин контрольної групи дещо зменшувався, тоді як в міокарді залишався на однаковому рівні.

Вмісту Купруму у нирках щурів контрольної групи незначно підвищувався, а у щурів дослідної групи зменшувався на всіх етапах експерименту. Вірогідні різниці ($p < 0,05-0,01$) встановлено на 6-ту та 10-ту добу досліді, що становило відповідно 26,1 та 50,1 %, порівняно до контрольної групи.

Таблиця 2

Вміст Купруму в органах щурів за інтоксикації хлорпірифосом, мкг/г ($M \pm m$, $n=5$)

Групи тварин	У перерахунку на масу	Доба експерименту			
		1	3	6	10
Мозок					
Контрольна Дослідна	суху	2,95 ± 0,10	3,01 ± 0,16	3,02 ± 0,12	3,01 ± 0,17
		2,64 ± 0,28	2,81 ± 0,13	2,85 ± 0,28	2,94 ± 0,16
Контрольна Дослідна	сиру	0,72 ± 0,04	0,70 ± 0,06	0,64 ± 0,06	0,65 ± 0,06
		0,75 ± 0,06	0,77 ± 0,08	0,71 ± 0,07	0,73 ± 0,07
Міокард					
Контрольна	суху	7,72±0,54	7,57± 0,33	7,62±0,54	6,40±0,37
Дослідна		7,55±0,18	7,30±0,16	7,36±0,20	7,55±0,18*
Контрольна	сиру	2,23 ±0,18	2,31 ±0,11	2,34 ±0,17	2,34 ±0,25
Дослідна		1,96±0,04	1,64±0,09**	1,66 ±0,08**	1,55±0,18*
Печінка					
Контрольна Дослідна	суху	3,02± 0,20	2,90 ± 0,13	2,91±0,17	2,71±0, 14
		3,99± 0,34*	2,54±0,18	1,93± 0,20**	1,94± 0,11**
Контрольна Дослідна	сиру	1,01± 0,09	0,95± 0,10	0,93± 0,07	0,83± 0,08
		1,20± 0,12	0,74± 0,05	0,62± 0,05**	0,56± 0,04*
Нирки					
Контрольна	суху	4,81±0,44	4,72±0,17	4,76±0,39	4,90±0,44
Дослідна		4,19±0,31	4,23±0,43	3,26 ±0,26*	2,20 ±0,21***
Контрольна	сиру	1,23±0,11	1,25±0,11	1,30±0,10	1,36±0,13
Дослідна		1,12±0,12	1,14 ±0,11	0,95±0,09*	0,67±0,07**

Інтоксикація щурів хлорпірифосом призводила до збільшення вмісту Купруму у тканинах мозку на всіх етапах експерименту у тварин дослідної групи, проте вірогідних різниць при цьому встановлено не було ($p < 0,5$).

Загалом, дослідженнями встановлено, що інтоксикація щурів хлорпірифосом призводить до зменшення вмісту Купруму у тканинах міокарду, печінки та нирок і майже не впливає на його вміст у мозку, а найбільш виражене зменшення вмісту Купруму у зазначених органах встановлено на 6-ту та 10-ту добу від початку введення хлорпірифосу.

Метаболізм Купруму у тваринному організмі слід розглядати у взаємозв'язку з обміном Феруму. Купрум анологічно до

Феруму також виступає посередником утворення вільних радикалів, а також окиснення ліпідів, протеїнів і ДНК. Баланс між внутрішньоклітинним і позаклітинним вмістом Купруму підтримується за допомогою систем клітинного транспорту, які регулюють її поглинання, експорт та внутрішньоклітинну компартменталізацію. Результати нашої роботи свідчить про зниження вмісту Купруму у більшості тканин, що своєю чергою може збільшити сприйнятливність клітин до токсичної дії вільних радикалів. Зменшення вмісту Купруму призводить до зниження здатності клітин синтезувати ключовий антиоксидантний ензим — супероксиддисмутаза, тим самим

збільшуючи їх чутливість до окисного ушкодження.

Висновки

1. Встановлено вплив інтоксикації тварин хлорпірифосом на вміст Феруму і Купруму у тканинах головного мозку, міокарду, печінки і нирок. Виявлені зміни є тканинно-специфічними і залежать від тривалості постінтоксикаційного періоду.

2. Найінтенсивніше накопичення Феруму спостерігали у тканинах мозку, печінки і нирок інтоксикованих тварин, тоді як у тканинах міокарду його рівень був нижчим, ніж у контрольній групі.

3. Інтоксикація щурів хлорпірофосом призводить до зменшення вмісту Купруму у тканинах міокарду, печінки та нирок. Найбільш виражене зменшення вмісту Купруму у зазначених органах встановлено на 6-ту та 10-ту добу від початку введення хлорпірифосу.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно провести дослідження вмісту хімічних елементів у крові на різних етапах інтоксикації організму хлорпірифосом, а також протягом постінтоксикаційного періоду, розширивши при цьому спектр досліджуваних хімічних елементів.

1. Vlizlo V. V., Salyha Yu. T. Problemy biologichnoi bezpeky zastosuvannya pestytsydiv v Ukraini [Some problems of biological safety of application of pesticides in Ukraine]. *Visnyk agrarnoyi nauky — Herald of Agrarian Science*, 2012, no 1, pp. 24–27. (in Ukrainian).

2. Salyha Y. Biological effects assessment of chlorpyrifos and some aspects of its neurotoxicity. *Visnyk Lvivsko Universytetu, Seriya Biologichna — Visnyk of Lviv Univ. Biology Series*, 2010, Is. 54, pp. 3–14.

3. Gupta R. C., Malik J. K., Milatovic D. Organophosphate and carbamate pesticides. *Reproductive and Developmental Toxicology*, 2011, pp. 471–486.

4. Salyha Y. Chlorpyrifos leads to oxidative stress-induced death of hippocampal cells in vitro. *Neurophysiology*, 2013, vol. 45, no. 3, pp. 193–199.

5. Valko M., Morris H., Cronin M. T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, vol. 12, pp. 1161–1208.

6. Toyokuni S. Iron and carcinogenesis: from Fenton reaction to target genes. *Redox Rep.*, 2002, vol. 7, no. 4, pp. 189–197.

7. Bucher J. R., Tien M., Aust S. D. The requirement for ferric in the initiation of lipid peroxidation by chelated ferrous iron. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1983, vol. 111, no. 3, pp. 777–784.

8. Fraga C. G., Oteiza P. I. Iron toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology*, 2002, vol. 180, no.1, pp. 23–32.

9. Andrews N. C. Mining copper transport genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, no. 12, pp. 6543–6545.

10. Gaetke L. M., Chow C. K. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*, 2003, vol. 189, no. 1–2, pp. 147–163.

11. Vlizlo V. V., Fedoruk R. S., Ratych I. B. Laboratorni metody doslidzhen' u biolohiyi, tvarynnystvi ta veterynarniy medytsyni: dovidnyk. [Laboratory methods of research in biology, and veterinary medicine: a guide], SPOLOM, 2012, 764 s. (in Ukrainian).

12. Batista-Nascimento L., Pimentel C., Andrade-Menezes R. Iron and neurodegeneration: from cellular homeostasis to disease. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2012, vol. 2012, pp. 1–8. doi:10.1155/2012/128647

13. Greenough M. A., Camakaris J., Bush A. I. Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.*, 2013, vol. 62, no. 5, pp. 540–555.

14. Salyha Yu. T. Vplyv khlorpiryfosu na hlutationovu systemu ta vmist produktiv peroksydnoho okysnennya lipidiv u riznykh orhanakh shchuriv [Effect of chlorpyrifos on glutathione system and lipid peroxidation products content in various organs of rats]. *Biologiya tvaryn — The Animal Biology*, 2013, vol. 15, no. 2, pp. 122–130. (in Ukrainian).