

Кислотно-основний стан крові та змішаної слини у щурів із захворюваннями пародонта

А. І. Березнякова, В. Ф. Черемісіна

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна; e-mail: chermishav@gmail.com

Проведено порівняльне дослідження динаміки рН крові і слини щурів, а також концентрації кальцію і неорганічного фосфату в змішаній слині при тестових навантаженнях. Виявлено тісний взаємозв'язок динаміки досліджуваних параметрів як при цукровому, так і при карбамідному навантаженні. Показана роль дисгомеостазу неорганічного фосфату в патогенезі запальних захворювань пародонта. Основним діагностичним показником порушення кислотно-основного стану (КОС) крові та слини щурів при захворюваннях пародонта є рН та надлишок чи дефіцит основ. При цукровому навантаженні відбувається накопичення кислих еквівалентів, зниження рН змішаної слини, концентрації неорганічного фосфату та збільшення концентрації кальцію. Найбільш виражені зміни у щурів з пародонтитом, найменші – у щурів з альвеолітом. При карбамідному навантаженні фосфатна буферна система слини залучається, переважно, для корекції КОС при значеннях рН нижче ніж 6,0. Зменшення активності секреції фосфату слинними залозами зумовлене розвитком алкалозу в ротовій порожнині щурів. В групі тварин з гінгівітом та альвеолітом динаміка часової залежності концентрації неорганічного фосфату не відрізнялася від контролю, а у щурів з пародонтитом виявлений попереджувальний характер стабілізації концентрації неорганічного фосфату порівняно із рН.

Ключові слова: кислотно-лужний стан; рН; гінгівіт; альвеоліт; пародонтит; тестові навантаження; щури.

ВСТУП

Підтримка гомеостазу в порожнині рота залежить від стабільності життєвих функцій організму в цілому. Порушення кислотно-лужного балансу є показником багатьох патологічних змін, які безпосередньо впливають на стан м'яких тканин пародонта, функції органів щелепно-лицьової ділянки, порожнини рота тощо [1, 2]. Від цього показника в крові та порожнині рота залежать нейтралізувальні та мінералізувальні властивості слини, активність мікрофлори рота, градієнт та швидкість іонообмінних процесів [3, 4]. Тому важливим є вивчення кислотно-основного стану (КОС) не тільки в крові, а також у змішаній слині ротової порожнини у щурів із захворюваннями м'яких тканин пародонта.

Слиновиділення забезпечується вегетативною нервовою системою, симпатичною

та парасимпатичною, за участю гіпоталамуса. Встановлено, що активація симпатичної нервової системи пригнічує генерацію слини (в основному, водної частини). При цьому її виділяється дуже мало та вона в'язка. Натомість активація парасимпатичної нервової системи підвищує активність слинних залоз з утворенням більшої кількості рідкої слини [5-7].

Вегетативна дисфункція проявляється в симпатико- та парасимпатикотонії з тенденцією до переважання останньої, що призводить до зміни мікроциркуляторного русла та показників коагуляції, порушення секреторної активності слинних залоз, активації перекисного окиснення ліпідів, індукції лізосомальних ферментів, інтенсифікації гліколізу, зниження енергетичного потенціалу клітин, послаблення колонізаційної резистентності тканин пародонта, що, в кінцевому рахунку, відображається на змінах базових біохіміч-

них показників ротової порожнини – КОС та кальцій-фосфорної рівноваги (КФР) [8, 9].

Основним показником КОС порожнини рота є рН слини, який в нормі коливається від 6,86 до 7,50 [10]. У субклінічний період запальних захворювань пародонта, коли контрольні значення рН змішаної слини (ЗС) ще не виходять за межі фізіологічної норми, тільки за допомогою тестових навантажень можливо виявити, чи здатні механізми утримувати цей показник у межах фізіологічних значень або адаптаційні резерви вичерпані [9]. При цьому відхилення рН змішаної слини відображає дисбаланс мікрофлори ротової порожнини, що сформувався і проявляється у зростанні активності кислотопродукувальної та уреазопозитивної мікрофлори [9, 11].

Характеристикою КФР ротової порожнини є кальцій-фосфорне співвідношення (КФС), яке в нормі становить 0,3–0,4 [12–14]. КФС дорівнює співвідношенню масових (грам на 1 л) чи молярних (моль на 1 л) концентрацій кальцію та неорганічного фосфату в змішаної слини, при якому останній переважає, оскільки характеризує стехіометрію КФР. Концентрація кальцію змішаної слини в нормі варіює в межах 0,6–2,8 ммоль/л, неорганічного фосфату – 2,9–6,4 ммоль/л [10–15].

Безумовно, всі вищеперераховані параметри взаємопов'язані, тому метою нашої роботи було вивчення рН, КОС крові та концентрації кальцію і неорганічного фосфату в ротовій рідині щурів при тестових навантаженнях.

МЕТОДИКА

Експерименти проводили на 80 нелінійних щурах-самцях масою 220–250 г, які були розподілені на 4 групи (по 20 тварин у кожній): 1-ша група – контрольні тварини; 2-га – тварини з експериментальним гінгівітом; 3-тя – з альвеолітом; 4-та – з пародонтитом.

Експериментальний гінгівіт моделювали в два етапи: спочатку викликали дисбактеріоз у ротовій порожнині (внутрішньошлун-

кове введення лінкоміцину в дозі 60 мг/кг протягом 5 днів) з наступним локальним пошкодженням ясен та передвір'я порожнини аплікаціями суспензії бджолоїної отрути (1 мг/кг) [20]. Альвеоліт моделювали за методом Гаврилова [21] після попередньої мікробної сенсибілізації бактеріями, які найчастіше виявляються в лунках видалених зубів, а пародонтит – за методом Пешкової [22]. КОС крові вивчали мікрометодом Аструпа з використанням номограм Зиггарда-Андерсена [23]. Значення КОС крові визначали на приладі «Аструп» (Данія). Кров із сонної артерії щурів забирали у три гепаринізовані капіляри. В одному із них вимірювали рН, два інших поміщали до еквалібраційної камери і насичували сумішшю кисню та вуглекислоти з відомим вмістом газів. Після еквалібрації вимірювали рН у цих двох пробах. Одержані результати відкладали на номограмі і визначали напруження вуглекислого газу ($p\text{CO}_2$) і кисню ($p\text{O}_2$). Дослідження біохімічних параметрів слини включало вивчення вихідних значень, а також їх динаміки при тестових навантаженнях. Цукрове навантаження проводили з використанням 40 %-го розчину сахарози, карбамідне – з 7 %-м розчином сечовини [16, 17]. Збір слини проводили протягом 2 год мікропіпеткою, фіксованою в порожнині рота з 10.00 по 12.00, оскільки в цей час доби показники слини найбільш стабільні [13]. рН вимірювали потенціометрично за допомогою портативного та стаціонарного рН-метрів Cherkery-Hanna (Німеччина). Для визначення рН рідини ясен у ділянці пошкодження пародонта використовували градуйований індикаторний папір БІО-ЛАР. Концентрації кальцію та неорганічного фосфату визначали на спектрофотометрі Perkin Elmer Lambda 25 (США). Вмісту кальцію вимірювали за поглинанням його комплексу з гліоксаль-біс-(20гідроксианілом) [18], а неорганічного фосфату – за методом Чанса, який базується на відновленні фосфорно-молібденової кислоти аскорбатом до зафарбованих продуктів [19].

У роботі з тваринами дотримувалися «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986) [24].

Статистичну обробку одержаних цифрових результатів проводили за допомогою програми Statistica 8.0. Показником достовірності змін між контрольною та інтактною групами використовували також критерій t Стьюдента [25] та програму Excel. Вірогідними вважали відмінності при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У разі експериментального гінгівіту, альвеоліту та пародонтиту у щурів на 1-шу добу експерименту спостерігали розвиток метаболічного ацидозу в крові зі зменшенням рН і зсувом буферних основ у кислий бік. Підтвердженням служать зниження рН крові на 0,2 (гінгівіт та альвеоліт) або на 0,3 (пародонтит) умовні одиниці потенціометра (таблиця). За даними літератури зсув значень рН на 0,1 або 0,2 у кислий або лужний бік є

сигналами значних порушень енергетичного обміну і пов'язаної з ним системи підтримки гомеостазу організму (основними властивостями для підтримки гомеостазу є баланс рідин і електролітів, регулювання кислотного середовища, терморегуляція і метаболічний контроль). Натомість зниження рН до 6,6 супроводжувалося пригніченням активності процесів перекисного окиснення ліпідів [26]. Зсув рН крові, за нашими результатами, викликав зміни і вміст стандартних бікарбонатів (SB) та буферних основ (BB) (див. таблицю). У венозній крові на 7-му добу експерименту спостерігали зниження ступеня ацидозу, котрий виступає як фактор компенсації і найбільш виражений при пародонтиті (див. таблицю).

В артеріальній крові значення pO_2 зросло як при гінгівіті, так і при альвеоліті та пародонтиті, а pCO_2 , навпаки, знижувалося.

Наступним етапом експерименту було визначення рН та КОС у ротовій рідині щурів, де зосереджується патологія пародонта, при тестових навантаженнях. Проведення таких експериментів зумовлено тим, що оцінка

Зміни показників кислотно-основного стану крові (КОС) у щурів із захворюваннями м'яких тканин пародонта ($X \pm S_x$; $n=20$)

Показники	Інтактні щури (контроль)	Через добу після початку експерименту			Через 7 діб експерименту		
		Гінгівіт	Альвеоліт	Пародонтит	Гінгівіт	Альвеоліт	Пародонтит
рН	7,5±0,01	7,3±0,01*	7,3±0,01*	7,2±0,01*	7,4±0,02*	7,4±0,02*	7,3±0,01*
Буферні основи, ммоль/л	46,3±0,25	40,4±0,45*	40,1±0,02*	36,1±0,02*	45,8±0,03	46,1±0,26	45,2±0,03*
Стандартний бікарбонат, ммоль/л	23,7±0,50	19,2±0,24*	19,1±0,09*	18,8±0,08*	22,6±0,42	23,0±0,6	22,2±0,42
Надлишок або дефіцит основ, ммоль/л	+0,9±0,02	-8,6±0,07*	-8,3±0,67*	-8,1±0,71*	+0,9±0,06	+0,9±0,04	+8,9±0,04
Напруження вуглекислого газу, мм рт. ст.	42,2±0,44	40,3±0,41*	40,2±0,80*	40,2±0,80*	40,1±0,79*	41,9±1,0	42,1±0,5
Напруження кисню, мм рт. ст.	92,8±0,66	97,5±0,54*	97,2±1,2*	98,1±1,11*	94,0±2,4	93,2±2,3	96,2±1,8

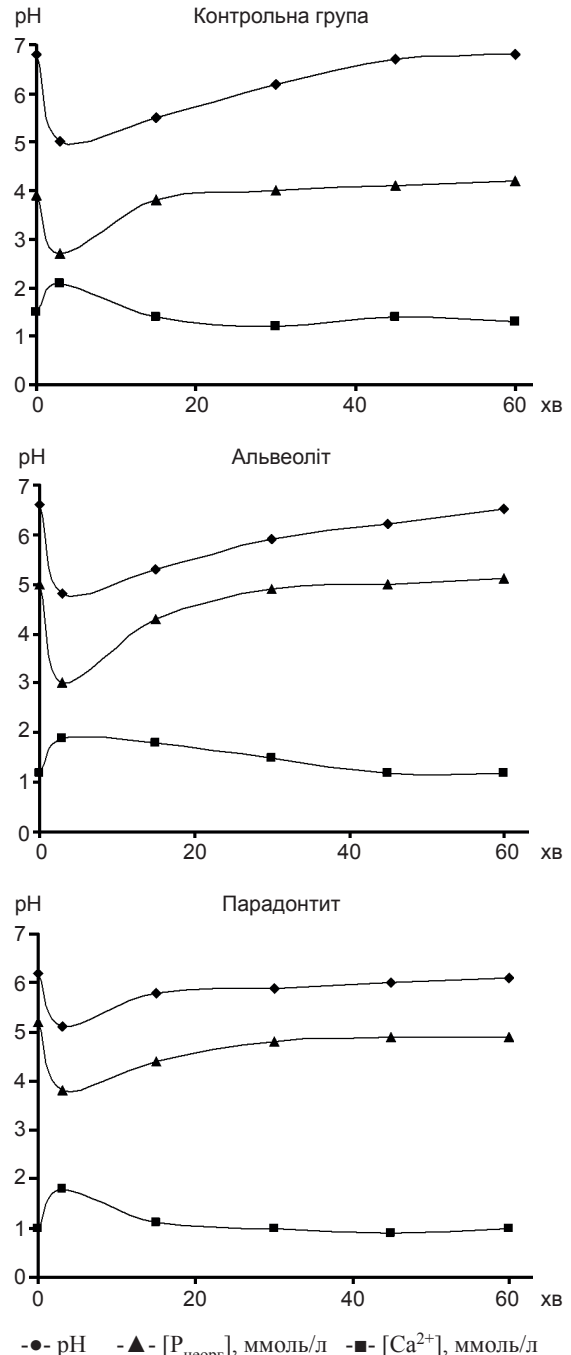
* $P < 0,05$ відносно контролю.

КОС необхідна у клініці для своєчасної діагностики порушень тканинного метаболізму і адекватної корекції їх буферними розчинами. Успіх проведених лікувальних засобів залежить від правильної діагностики причинних і наслідкових змін КОС. Отримані експериментальні дані, присвячені цій темі, вкрай нечисленні і суперечливі [26], а в науковій і практичній роботі стоматологів вони не обговорювалися.

Надалі ми вивчали динаміку рН, концентрацію кальцію та неорганічного фосфату в змішаній слюні при тестових навантаженнях. Порівняно з контрольною групою у щурів із гінгівітом спостерігали вірогідне підвищення концентрації неорганічного фосфату, що на тлі відсутності достовірних відмінностей концентрації кальцію призводило до зниження КФС та порушення ремінералізуючої функції слини. Наші результати узгоджуються з даними інших дослідників [1, 2]. У групі щурів з пародонтитом статистично вірогідно зростала вираженість цих змін. Окрім цього спостерігали зниження рН та концентрації кальцію в змішаній слюні. Це свідчить про єдність низки патогенетичних механізмів порушення мінерального обміну порожнини рота та нерозривності переходу запальних захворювань пародонта [1]. Останнє відображається у зміні секреторної діяльності слинних залоз, що запускає каскад біохімічних порушень гомеостазу порожнини рота та призводить до порушення антагоністичних взаємовідношень між кислотопродукуючою та пародонтопатогенною мікрофлорою. Зміни балансу мікрофлори ротової порожнини проявляються у динаміці рН, концентрації кальцію та неорганічного фосфату при тестових навантаженнях (див. рис 1,2).

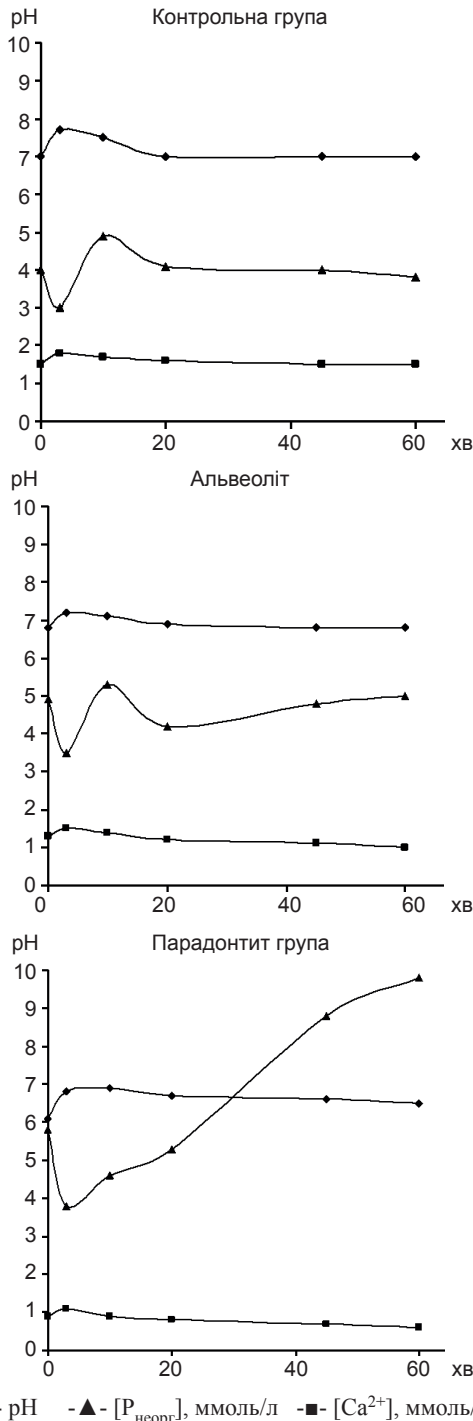
При цукровому навантаженні в результаті ферментації вуглеводів відбувається накопичення кислих еквівалентів – зниження рН змішаної слини. В групі щурів з гінгівітом та альвеолітом не виявлено вірогідних відмінностей значень рН, натомість у щурів з пародонтитом вони були вірогідно нижчими ($P < 0,05$).

На тлі зниження рН при цукровому навантаженні в результаті активації слинних залоз спостерігали підвищення концентрації кальцію з наступним поступовим поверненням до фонових значень. При цьому час повернення



●- рН ▲- $[P_{неорг}]$, ммоль/л ■- $[Ca^{2+}]$, ммоль/л
Рис. 1. Динаміка рН, концентрацій кальцію і неорганічного фосфату в ротовій рідині щурів при цукровому навантаженні

в групі щурів з гінгівітом та пародонтитом вірогідно більший, ніж у щурів з альвеолітом ($P < 0,05$). У відповідь на активацію слинних



●- рН ▲- $[P_{\text{неорг}}]$, ммоль/л ■- $[Ca^{2+}]$, ммоль/л
Рис. 2. Динаміка рН, концентрацій кальцію і неорганічного фосфату в ротовій рідині щурів при карбамідному навантаженні

залоз, на відміну від кальцію, секреція неорганічного фосфату не змінювалася при збільшенні об'єму слини, яка секретується, що призводило до зниження його концентрації (див. рис.1). Надалі, для компенсації зсуву КОС порожнини рота в бік ацидозу рівень секреції фосфату підвищувався, при цьому переважно секретувався гідрофосфат-аніон. При співвідношенні показників рН та концентрації неорганічного фосфату (див. рис.1) виявилось, що стабілізація концентрації неорганічного фосфату в контрольній групі відбувалася раніше, ніж рН. В групі щурів з гінгівітом та альвеолітом стабілізація концентрації неорганічного фосфату також випереджала рН, а у групі щурів з пародонтитом - відбувалася одночасно. Вищезазначене відображається в підвищенні ступеня кореляції динаміки рН та концентрації неорганічного фосфату при цукровому навантаженні: $r^2=0,86$ – контрольна група, $r^2=0,93$ – група щурів з гінгівітом, $r^2=0,99$ – з пародонтитом.

У разі карбамідного навантаження (див. рис.2) за рахунок гідролізу сечовини при дії мікробної уреазі спостерігали зміни рН змішаної слини у лужний бік. У всіх досліджуваних групах тварин не було вірогідних відмінностей, а час повернення рН до початкового значення у щурів з гінгівітом, альвеолітом та пародонтитом вірогідно вищий ($P < 0,05$). Значних змін концентрації кальцію при такому навантаженні ми не спостерігали, однак кореляція між його динамікою та рН, на відміну від цукрового навантаження ($r^2=-0,73$ – контрольна група, $r^2=-0,98$ – група щурів з пародонтитом, $r^2=-0,90$ – група з гінгівітом) із негативного трансформується в позитивний ($r^2=0,92$, $r^2=0,89$, $r^2=0,86$ відповідно). Значення КОС при карбамідному навантаженні залежать від рН та концентрації кальцію. Водночас чітко відстежувалася фазність фосфатних показників: збільшувалася швидкість секреції та об'єму слини у відповідь на стимуляцію, при цьому рівень першочергової секреції фосфату залишався на початковому рівні. Зменшення активності секреції фосфа-

ту слинними залозами зумовлена розвитком алкалозу в ротовій порожнині, при цьому переважно секретується дигідрофосфат. У контрольній групі секреція кислого фосфату поступово знижувалася, концентрація неорганічного фосфату стабілізувалася на рівні контрольних значень. У щурів з гінгівітом та альвеолітом характер часової залежності концентрації неорганічного фосфату практично не відрізнявся від контрольної групи, а у щурів з пародонтитом спостерігали зменшення часу, а потім стабілізацію концентрації на рівні контрольних значень (див. рис. 2).

Виявлений нами попереджувальний характер стабілізації концентрації неорганічного фосфату в змішаній слині порівняно з рН свідчить, що фосфатна буферна система слини підключається переважно для корекції КОС при значеннях рН нижче ніж 6,0. У групі щурів з пародонтитом фонові значення рН змішаної слини знаходилися в межах 6,2–6,5, тому при цукровому навантаженні роль фосфатної буферної системи збільшується, що являє собою один із механізмів підтримки більш високої концентрації неорганічного фосфату в змішаній слині.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження нами встановлено кореляцію між рН крові змішаної слини, а також фазність змін при тестових навантаженнях.

ВИСНОВКИ

1. Основним діагностичним показником порушення КОС крові та змішаної слини щурів при захворюваннях пародонта є рН та надлишок чи дефіцит основ.

2. При цукровому навантаженні відбувається накопичення кислих еквівалентів, зниження рН ротової рідини, концентрації неорганічного фосфату та підвищення концентрації кальцію. Найбільш виражені зміни у щурів з пародонтитом, найменші – у щурів з альвеолітом.

3. При карбамідному навантаженні фосфатна буферна система слини підключається, переважно, для корекції КОС при значеннях рН

нижче ніж 6,0. Зменшення активності секреції фосфату слинними залозами зумовлене розвитком алкалозу в ротовій порожнині щурів.

4. У тварин з гінгівітом та альвеолітом характер часової залежності концентрації неорганічного фосфату не відрізнявся від контролю, а у щурів з пародонтитом виявлений попереджувальний характер стабілізації концентрації неорганічного фосфату порівняно зі стабілізацією рН.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co authors of the article.

А.И. Березнякова, В.Ф. Черемисина

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ И СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ У КРЫС С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

Проведено сравнительное исследование динамики рН крови и слюны крыс, а также концентрации кальция и неорганического фосфата в смешанной слюне при тестовых нагрузках. Выявлена тесная взаимосвязь динамики изучаемых параметров как при сахарной, так и при карбамидной нагрузках. Показана роль дисгомеостаза неорганического фосфата в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Основным диагностическим показателем нарушения кислотно-основного состояния (КОС) крови и слюны крыс при заболеваниях пародонта является рН и избыток или дефицит оснований. При сахарной нагрузке происходит накопление кислых эквивалентов, снижение рН смешанной слюны, концентрации неорганического фосфата и повышение концентрации кальция. Наиболее выраженные изменения у крыс с пародонтитом, наименьшие - у крыс с альвеолитом. При карбамидной нагрузке фосфатная буферная система слюны подключается преимущественно для коррекции КОС при значениях рН ниже чем 6,0. Уменьшение активности секреции фосфата слюнными железами обусловлено развитием алкалоза в ротовой полости крыс. В группе животных с гингивитом и альвеолитом характер временной зависимости концентрации неорганического фосфата не отличался от группы контрольных крыс, а у крыс с пародонтитом выявлен предупредительный характер стабилизации концентрации неорганического фосфата по сравнению со стабилизацией рН.

Ключевые слова: кислотно-основное состояние; рН; гингивит; альвеолит; пародонтит; тестовые нагрузки; крысы.

A. I. Berezhnyakova, V. F. Cheremisina

ACID-BASED STATE OF BLOOD AND MIXTURE FOLDS IN RATS WITH PARODONTAL DISEASES

A comparative study of the dynamics of pH of blood and saliva of rats, as well as the concentration of calcium and inorganic phosphate in mixed saliva during test loading is carried out. A close correlation between the dynamics of the investigated parameters was found in both sugar and carbamide loading. The role of dismomeostasis of inorganic phosphate in the pathogenesis of periodontal inflammatory diseases is shown. The main diagnostic indicator of the violation of the acid-base state (COS) of blood and saliva of rats during periodontal diseases is the pH and excess or deficiency of the bases. With sugar loading, there is an accumulation of acidic equivalents, a decrease in the pH of the mixed saliva, the concentration of inorganic phosphate and an increase in calcium concentration. The most pronounced changes in rats with periodontitis, the smallest - in rats with alveolitis. At urea loading, the phosphate buffer system of saliva is involved, preferably, for correction of COS at pH values lower than 6.0. The decrease in the activity of phosphate secretion by salivary glands is due to the development of alkalosis in the oral cavity of rats. In the group of animals with gingivitis and alveolitis, the dynamics of the time dependence of the concentration of inorganic phosphate did not differ from the control, and in rats with periodontitis, the preventive character of the stabilization of the concentration of inorganic phosphate compared with the pH was found.

Key words: acid-alkaline state; pH; gingivitis; alveoli periodontitis; test loads; rats.

REFERENCES

- Cepov LM, Nikolaev AI, Miheeva EA. Diagnostic, treatment and prevention diseases of periodontal. M.:MED-pressinform.2008. [Russian].
- Cepov LM, Goleva NA. The role of microflora in the development of inflammatory diseases of periodontal. Parodontology.2009;1:7-11. [Russian].
- Levitskiy AP, Denga OV, Makarenko OA. Biochemical markers the inflammatory of oral cavity tissues. Odessa.2010;16. [Russian].
- Azizov RF, Agaeva NA, Sulcimanova TG. Bacteriological factor in the etiology of inflammatory paradontis.Georgian Med.News. 2009;174:13-18.
- Denisov AB. Salivary glands. Saliva.M.2000;362. [Russian].
- Lesovaya IG, Tkach TG, Hasanova GB. The state of the vegetative nervous system and secretory activity of salivary glands in patients with chronic sialoadenitis.X Congress of Association stomatologists of Ukraine:«Innovation technology – in stomatological practice».Poltava.2008;303. [Russian].
- Abert OA. Xerostomia. Causes and effect.Prosthet. Dent.2006;84(1):77-81.
- Kolobkova LN, Nilolaev IV, Karlov VA. The investigation of vegetative status during diseases of periodontal. Abstracts of Sc.Res. «Neurology the term during the life».M.:MGMSU.2006;141-8. [Russian].
- Rumancev VA, Petricas AG. Acid-base balance in the oral cavity.Tver.TMIN «VVV».1997;8. [Russian].
- Petrichev NN, Orehova LYu. Clinical pathophysiology for stomatologists.N.Novgorod:NGMA.2002;110. [Russian].
- Zelenova EG, Zaslavskay MI, Salina EV, Rassanov SP. Microflora of oral cavity: normal and pathology.N. Novgorod:NGMA.2004;158. [Russian].
- Denisov AB. Salivary glands. Saliva. Part I. M.:RAMN. 2003;136. [Russian].
- Denisov AB. Salivary glands. Saliva. Part II. Methods of model physiological and pathological processes.M.:RAMN.2003;60. [Russian].
- Dolgih VT. Clinical pathophysiology for stomatologists.N.Novgorod:NGMA.2000;195. [Russian].
- Borovskiy EV, Leontiev VK. Biology of oral cavity. N.Novgorod:NGMA.2001;304. [Russian].
- Rumancev VA, Petricas AG. The practical using in stomatology the stimulation changes pH and debris. New in Stomatology.1998;7:36-46. [Russian].
- Rumancev VA. The graphs of pH after stimulation of proteolytic microflora of oral cavity by carbamide.New in Stomatology.1998;62(2):29-34. [Russian].
- Umland F, Mackenstock KZ.Anal.Chem.1960:176-96.
- Severin SE, Soloveva GA.Workshop on biochemistry M:MGU.1989. [Russian].
- Levitskiy AP, Selivanska TO, Makarenko OA. Method simulation of gingivitis, Patent 31011 Ukraine, MPK (2006) A61P 31/00A 61K35/66A 61C7/00.2006.Bul.6;3. [Ukrainian]
- Gavrilov VA, Luzin VI, Gaydash DI. Modeling method alveolitis mandible in laboratory animals (rats): The patent for utility model number 61486 21815 Ukraine, IPC (2011.01) A61K6/00.LDMU.2010;appl. 29.11.10; publ.07.27.11.Bull.14:10. [Ukrainian].
- Peshkova LV. Spontaneous affection of periodontal tissues in rats in the conditions of the vivarium as a model of periodontitis. News of Stomatology.1997;2:163-8. [Russian].
- Astrup PA. Simple electrometric technique for the Determination of Carbon Dioxide Tension.Scand.J.Din. Lab.Invest.1956;8:33.
- General ethical principles of animal experiments: materials of the First National Congress on Bioethics. K.:NASU.2001;16. [Russian].
- Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistic methods in medical-biological investigations with using Exel. K.:MORION.2000;320. [Russian].
- Kim LB, Kulikov VY, Styukhlyayev VP. Acid-base blood state in experimental myocardial infarction in the background of dithizine diabetes. Bulletin of SB RAMS.2003; 1 (107): 68-72. [Russian].

Матеріал надійшов до редакції 30.05.2017