

УДК 577.1:612.015.3

В. О. Пахомова, Г. Ф. Білокліцька, О. О. Пахомова, В. А. Розанов,
О. О. Протункевич, І. Л. Грузова, Д. О. Мельничук

Компенсовані зміни кислотно-лужної рівноваги під впливом надлишку амонію хлориду, гіподинамії та стресу

Нами обнаружено два варианта альтернативных интегративных компенсаторных механизмов метаболических реакций в организме, развивающиеся при компенсированных сдвигах кислотно-щелочного равновесия под влиянием различных факторов риска. Компенсированный метаболический ацидоз возникает при избытке в рационе животных хлористого аммония, иммобилизационного стресса, гиподинамии, деафферентации и хирургического стресса. Активация липолиза и накопление недоокисленных продуктов при снижении функционирования трикарбонового цикла в тканях является пусковой реакцией ацидотического состояния. Ускорение, при этом, трансаминирования, реакций глюконеогенеза и образования аммиака, снижение активности реакций карбоксилирования, повышение восстановительных свойств тканей являются компенсаторными механизмами, направленными на связывание ионов водорода и предотвращение сдвига pH. Избыток в рационе углеводов, эмоциональный стресс («тревога ожидания») приводят к развитию метаболического алкалоза, при котором сниженное образование ионов водорода и ускоренное их расходование в активированных процессах перекисного окисления липидов компенсируются увеличенным образованием органических кислот в гликолизе и цикле трикарбоновых кислот, а также усилением окислительных свойств в тканях. Кроме адаптивного физиологического значения описанные механизмы могут быть причиной возникновения ряда патологических состояний. Выявление в популяции и устранение эндогенных факторов риска является принципиальной основой современной системы интегральной профилактики распространенных заболеваний человека и животных.

Вступ

Нині не виявлені загальні адаптивні інтегративні механізми на рівні метаболічних реакцій, що запускаються в організмі різноманітними чинниками ризику, зокрема так званими ендогенними чинниками ризику захворювань людини. Ці знання можна було б використати для оцінки стану здоров'я, ранньої (донозологічної) діагностики та первинної інтегральної профілактики основних розповсюджених хронічних захворювань людини, в першу чергу гіпертонічної хвороби, захворювання нирок, цукрового діабету, гепатиту, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, атеросклерозу, ревматизму, тиреотоксикозу, злоякісних пухлин тощо.

Узагальнюючи відомі літературні дані щодо впливу на організм людини та дослідних тварин факторів ризику, можна зробити висновок, що під впливом незбалансованого харчування, різноманітних стресів, гіпокінезії, відбувається ціла низка порушень фізіологічних і біохімічних процесів: кислотно-лужної

© В. О. Пахомова, Г. Ф. Білокліцька, О. О. Пахомова, В. А. Розанов,
О. О. Протункевич, І. Л. Грузова, Д. О. Мельничук, 1999

рівноваги, електрального балансу, порушення вуглеводних процесів.

Тригерне порушення належить модифікувати дисульфіді, регулюючи роль підсилювачів у стану метаболізмів, направлено на вищення утворення рН [6]. Так, діабетична кома характеризується в активації водню при утворенні бується гліколізу, прискорення функції нічних кислот до

У зв'язку з порушеннями кислотно-лужного балансу в тканинах шурів метаболічних порушень ризику (незбалансовані водили дослідження ментів гліколізу, вміст метаболітів балансу крові.

Методика

Дослідження проводили на контрольній групі тварин, вивчаючи харчування надлишком хлориду, що створювали за допомогою станків. У досліді використовували

При моделюванні змішаних нервів в формі «тривоги» крові визначали на). В гомогенаті кістю зменшення [8], піруваткінази, лежних дегідрогеніонредуктази [7], 6-фосфатази [5]. піруват, ізоцитрат за допомогою від

рівноваги, електролітного балансу, газообміну та інтенсивності дихання, гормонального балансу, роз'єднання окислювального фосфорилування, а також порушення вуглеводного, білкового та ліпідного обміну, активація вільно-радикальних процесів тощо.

Тригерне положення в каскаді регуляторів обмінних процесів у тканинах належить модифікаціям кислотно-лужного стану. Змінам співвідношення тіолі: дисульфіді, редокс-стану та іншим регуляторам обмінних процесів відводиться роль підсилювача регуляторних сигналів. Особлива увага приділяється вивченню стану метаболічної системи регулювання кислотно-лужного балансу в тканинах, направленої на зв'язування надлишку іонів водню при ацидозі та підвищення утворення органічних кислот при алкалозі, що спрямоване на зниження рН [6]. Так, діабетоподібне спрямування обмінних процесів при ацидозі виражається в активації реакцій глюконеогенезу, спрямованих на зв'язування іонів водню при утворенні такої нейтральної сполуки, як глюкоза. При цьому інгібується гліколіз і цикл Кребса. За умов метаболічного алкалозу, навпаки, прискорення функціонування гліколізу та циклу Кребса сприяє утворенню органічних кислот для підтримки рН у клітинах [3].

У зв'язку з цим, метою нашої роботи було вивчення взаємопов'язаних зрушень кислотно-лужної рівноваги та метаболічної системи його регулювання в тканинах щурів під впливом факторів ризику. Для з'ясування закономірностей метаболічних порушень у щурів, які знаходилися під впливом деяких факторів ризику (незбалансованого харчування, гіпокінезії, різноманітних стресів) проводили дослідження деяких біохімічних показників: визначали активність ферментів гліколізу, глюконеогенезу, циклу Кребса, вміст малонового діальдегіду, вміст метаболітів гліколізу та циклу Кребса, а також стан кислотно-лужного балансу крові.

Методика

Дослідження проводили на 311 щурах лінії Вістар масою 110–130 г. Щури контрольної групи знаходилися на стандартному раціоні віварію. Незбалансоване харчування моделювали утриманням щурів протягом місяця на раціоні з надлишком хлориду амонію або сахарози [4, 14]. Імобілізаційний стрес відтворювали за допомогою фіксації щурів на спині на спеціальних маніпуляційних станках. У дослідженні з вивчення впливу гіпокінезії тривалістю один місяць, використовували клітки спеціальної конструкції [1].

При моделюванні хірургічного стресу проводили правосічний перетин змішаних нервів під ефірним наркозом. Емоційно-больовий стрес відтворювали в формі «тривоги чекання» за Дезидерато [13]. Стан кислотно-лужного балансу крові визначали на біологічному мікроаналізаторі фірми «Раделкис» (Угорщина). В гомогенатах тканин визначали спектрофотометричним методом за швидкістю зменшення або збільшення відповідних коферментів активність гексокінази [8], піруваткінази [11], глюкозо-6-фосфатдегідрогенази [8], НАД- і НАДФ-залежних дегідрогеназ ізоцитратдегідрогенази та малатдегідрогенази [10], глутатіонредуктази [7], глутатіонпероксидази [9], фруктозодифосфатази [8] і глюкозо-6-фосфатази [5]. Визначення вмісту метаболітів: лактату, пірувату, фосфоенолпірувату, ізоцитрату, α -кетоглутарату, оксалоацетату та малату — здійснювали за допомогою відповідних коферментів [12]. Кількість сульфогідрильних груп

(SH-групи) і дисульфідних зв'язків (SS-групи) в білках і низькомолекулярних сполученнях визначали за допомогою реактива Елмана [2]. Цифрові результати статистично обробляли з використанням критерію t Стюдента.

Результати та їх обговорення

Незбалансованість раціону з домінуванням білків або вуглеводів моделювали за допомогою дієти з підвищеним вмістом амонію або сахарози. Як показали проведені дослідження, надмір у раціоні амонію призводить до розвитку компенсованого метаболічного ацидозу, а надлишок сахарози — компенсованого метаболічного алкалозу (таблиця).

Показники кислотно-лужного стану крові щурів
при незбалансованому харчуванні

Показник	Збалансований раціон	Надлишок амонію хлористого	Надлишок сахарози
pH	7,37 ± 0,04	7,25 ± 0,04	7,45 ± 0,04
HCO ₃ ⁻ мкмоль/л	24,5 ± 2,80	12,7 ± 1,24*	32,6 ± 4,70
pCO ₂ мм рт.ст.	42,8 ± 1,90	30,0 ± 2,05*	54,2 ± 2,11*
pO ₂ мм рт.ст.	56,2 ± 2,71	45,3 ± 2,18*	74,2 ± 5,61*
Діагноз за номограмою	норма	компенсований метаболічний ацидоз	частково компенсований метаболічний алкалоз

*P < 0,001–0,05 порівняно з групою тварин зі збалансованим раціоном.

При утриманні щурів на раціоні з надлишком амонію в печінці, міокарді, кістковій та м'язовій тканинах спостерігали підвищення співвідношень тіолових груп до дисульфідних на 50–230 % порівняно з контролем, тоді як при сахарозному раціоні значення цих показників зменшувалися на 40–90 %, а вміст дисульфідів збільшувався (рис. 1). Зниження окислювальних і підвищення відновних властивостей у тканинах при ацидотичному стані під впливом хлориду амонію підтверджується також достовірним зменшенням вмісту окислених метаболітів (пірувату, α-кетоглутарату) на 50–90 % та їх відношень до відновлених (лактату, малату, ізоцитрату). На відміну від цього, сахарозний раціон спричинює значне достовірне накопичення окислених метаболітів (пірувату — у печінці на 275 % порівняно з контролем, у стегновій кістці на 327 %, у стегновому м'язі на 375 %; оксалоацетату — у печінці на 469 %, у стегновій кістці на 190 %, α-кетоглутарату — в печінці на 338 %, у міокарді на 400 %) і, відповідно, до збільшення відношень окислених метаболітів до відновлених (див. рис. 1).

Альтернативний стан внутрішньоклітинних регуляторів напрямку обмінних процесів при вживанні надлишку амонію сприяє посиленню реакцій глюконеогенезу, на що вказує активація його ключових ферментів — фруктозодифосфатази (в 7,2 раза в стегновому м'язі, в 3 рази в печінці), глюкозо-6-фосфатази (в 11 разів у стегновому м'язі і в 44 рази в печінці) та ліполізу (активність ліпази підвищувалася в 12 разів у стегновому м'язі і в 1,5 раза в печінці) порівняно з сахарозним раціоном (див. рис. 1). Надлишок у раціоні амонію призводить також до зниження активності гексокінази, піруваткінази, НАД-залежних ізоцитратдегідрогенази та малатдегідрогенази в досліджених тканинах, що вказує на зниження функціонування гліколізу та циклу Кребса. Навпаки, надмір у



Рис. 1. Біохімічні показники в тканинах щурів при незбалансованому харчуванні. III — стегновий м'яз, I — міокард, II — кістка. 1 — піруват/лактат, 6 — піруват/оксалоацетат, 9 — SH-групи, 10 — фатаза, 13 — ліпаза. Достовірно відрізняються від контролю (*).

раціоні сахарози спостерігали збільшення утворення метаболітів метаболізму за допомогою окислення малату в печінці, властивості: саме ацидозу. В міокарді відношень окислених до відновлених знижувалося в 3 рази, в печінці — в 3,8 раза, в стегновому м'язі — в 4 рази, у кістці — піруват/оксалоацетат в 11 разів, у стегновому м'язі — в 12 разів.

Проведення дослідження в печінці, кістковій

низокомолекулярних
]. Цифрові результа-
бюдента.

гледовід моделювали
карози. Як показали
ить до розвитку ком-
и — компенсованого

щурів

Надлишок сахарози
7,45 ± 0,04
32,6 ± 4,70
54,2 ± 2,11*
74,2 ± 5,61*

стково компенсований
метаболический алкалоз

тим раціоном.

в печінці, міокарді,
ввідношень тіолових

оді як при сахароз-
на 40–90 %, а вміст

льних і підвищення

під впливом хлори-
м вмісту окислених

ношень до відновле-
сахарозний раціон

болітів (пірувату —
і на 327 %, у стегно-

у стегновій кістці на
400 %) і, відповідно,

лених (див. рис. 1).

в напрямку обмінних
реакцій глюкозо-

фруктозодифосфа-
козо-6-фосфатази (в

у (активність ліпази
печінці) порівняно з

амонію призводить
зи, НАД-залежних

х тканинах, що вка-

. Навпаки, надмір у

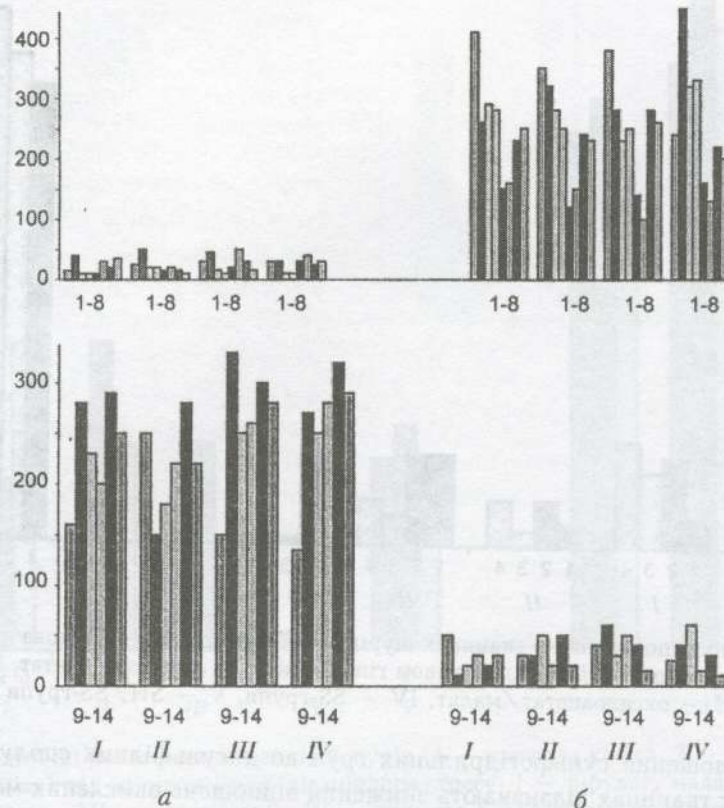


Рис. 1. Біохімічні показники в тканинах щурів (I — міокард, II — кісткова тканина, III — стегновий м'яз, IV — печінка) при надлишку в раціоні амонію (а) і сахарози (б): 1 — піруват/лактат, 2 — піруват/малат, 3 — оксалоацетат/малат, 4 — SS-групи, 5 — гексокіназа, 6 — піруваткіназа, 7 — ізоцитратдегідрогеназа, 8 — малатдегідрогеназа, 9 — SH-групи, 10 — SH/SS-групи, 11 — фруктозодифосфатаза, 12 — глюкозо-6-фосфатаза, 13 — ліпаза, 14 — ізоцитрат/оксалоацетат. Тут і на рис. 2–6 усі показники достовірно відрізняються від контролю ($P < 0,001-0,05$).

раціоні сахарози сприяє підвищенню активності дегідрогеназ (див. рис. 1) і збільшенню утворення органічних кислот. Викликані гіпокінезією зміни спрямування метаболічних процесів свідчать про утворення ацидотичного напрямку метаболізму за допомогою накопичення відновлених сполучень (ізоцитрату та малату в печінці, міокарді; лактату у кістці), у тканинах підвищуються відновлені властивості: саме такі спостерігаються при моделюванні у щурів метаболічного ацидозу. В міокарді, печінці та кістковій тканинах спостерігають зниження відношень окислених сполучень до відновлених (у міокарді — піруват/лактат знижувалося в 3,6 раза, піруват/малат у 6 разів, α -кетоглутарат/ізоцитрат у 3,8 раза, в печінці — піруват/малат у 7,2 раза, оксалоацетат/малат у 6,5 раза, у кістці — піруват/малат у 1,8 раза, оксалоацетат/малат у 1,4 раза) і підвищення відношень тіолових груп до дисульфідів (у печінці у 8,8 раза, в кістці в 25 разів, у стегновому м'язі 23 рази) (рис. 2).

Проведення хірургічного перетину змішаних нервів сприяє зниженню в печінці, кістковій і м'язовій тканинах вмісту дисульфідів, завдяки яким збіль-

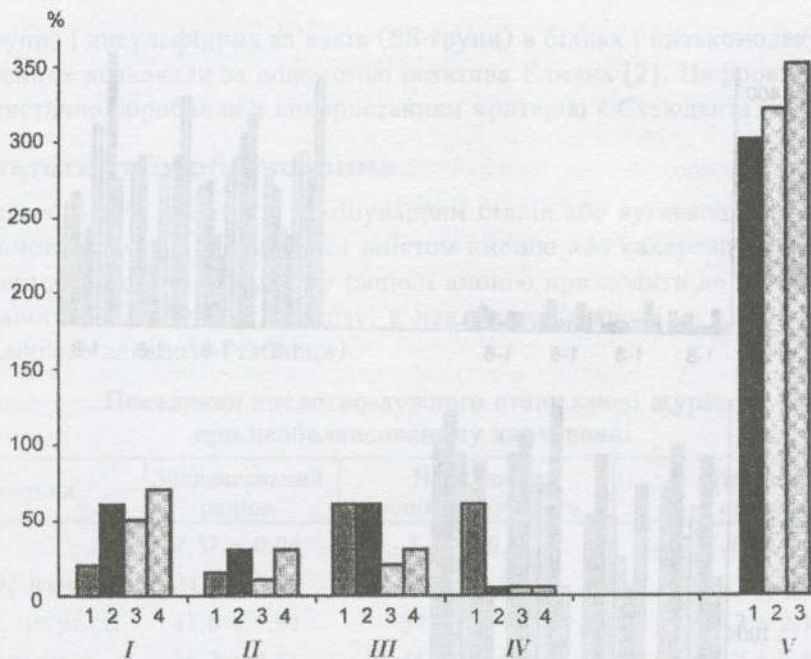


Рис. 2. Біохімічні показники в тканинах щурів (1 — міокард, 2 — стегнова кістка, 3 — печінка, 4 — стегновий м'яз) під впливом гіпокінезії: I — піруват/лактат, II — піруват/малат, III — оксалоацетат/малат, IV — SS-групи, V — SH/SS-групи.

шується відношення сульфогідрильних груп до дисульфідних сполук. У всіх досліджених тканинах відзначають зниження відношень окислених метаболітів (пірувату, оксалоацетату) до відновлених (лактату, малату), активності гексокінази (на 70% у м'язі порівняно з контролем, на 60 % у кістці) і НАД-залежної малатдегідрогенази (на 30% у м'язах порівняно з контролем, на 80 % у кістці), що характерно для розвитку явищ метаболічного ацидозу (рис. 3).

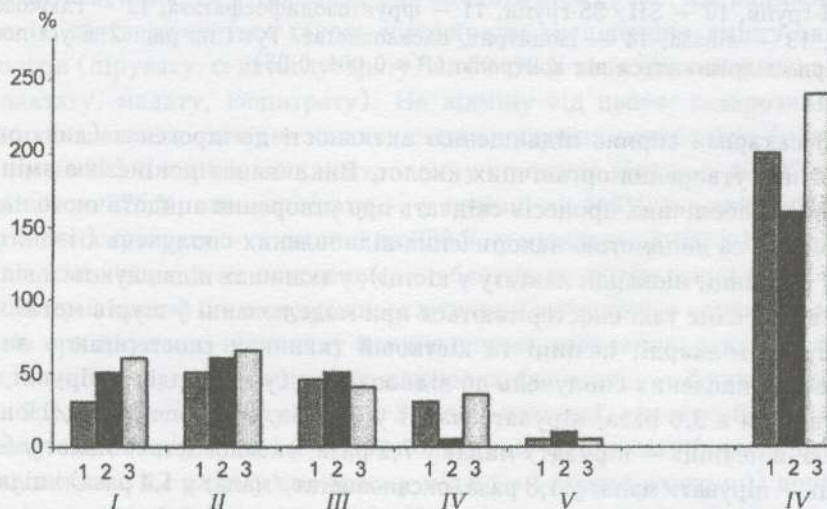


Рис. 3. Біохімічні показники в тканинах щурів (1 — стегнова кістка, 2 — печінка, 3 — стегновий м'яз) під впливом перетину змішаних нервів: I — піруват/лактат, II — піруват/малат, III — оксалоацетат/малат, IV — гексокіназа, V — малатдегідрогеназа, VI — SH/SS-групи.

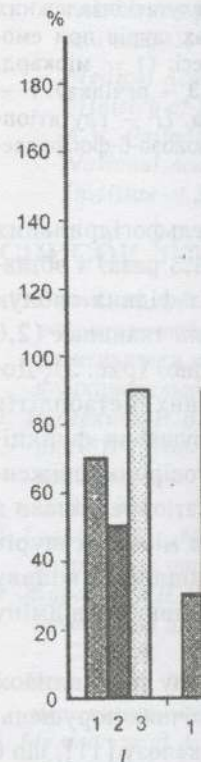
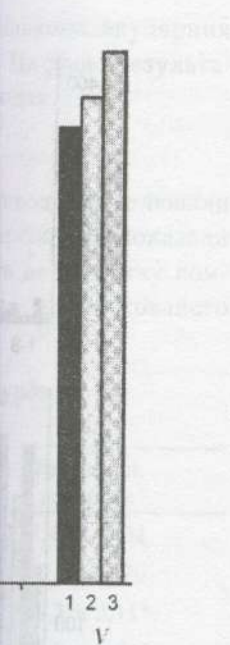


Рис. 4. Біохімічні показники в тканинах щурів (1 — стегнова кістка, 2 — печінка, 3 — стегновий м'яз) під впливом гіпокінезії: I — піруват/лактат, II — піруват/малат, III — оксалоацетат/малат, IV — гексокіназа, VI — SH/SS-групи.

Вплив іммобілізації щурів проявляється в зниженні активності ферментів гліколізу (гексокінази, фосфофруктозазифери, піруваткінази), а також в зниженні вмісту сульфогідрильних груп (у печінці в 2 рази, у м'язах в 1,5 рази).

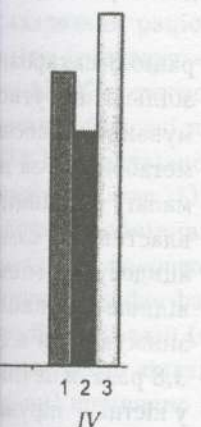
Вплив емоційно-стресу — «тривожного» на організм щурів відраховується до іншого фактора, який впливає, передусім, на метаболізм.

Рис. 5. Біохімічні показники в тканинах щурів (1 — м'яз, 2 — печінка, 3 — стегновий м'яз) під впливом емоційно-стресу: I — піруват/лактат, II — піруват/малат, III — оксалоацетат/малат, IV — гексокіназа, V — малатдегідрогеназа, VI — SH/SS-групи.



тегнова кістка, 3 —
/лактат, II — піру-
SS-групи.

их сполук. У всіх
лених метаболітів
активності гексо-
) і НАД-залежної
на 80 % у кістці),
с. 3).



, 2 — печінка, 3 —
уват/лактат, II —
малатдегідрогена-

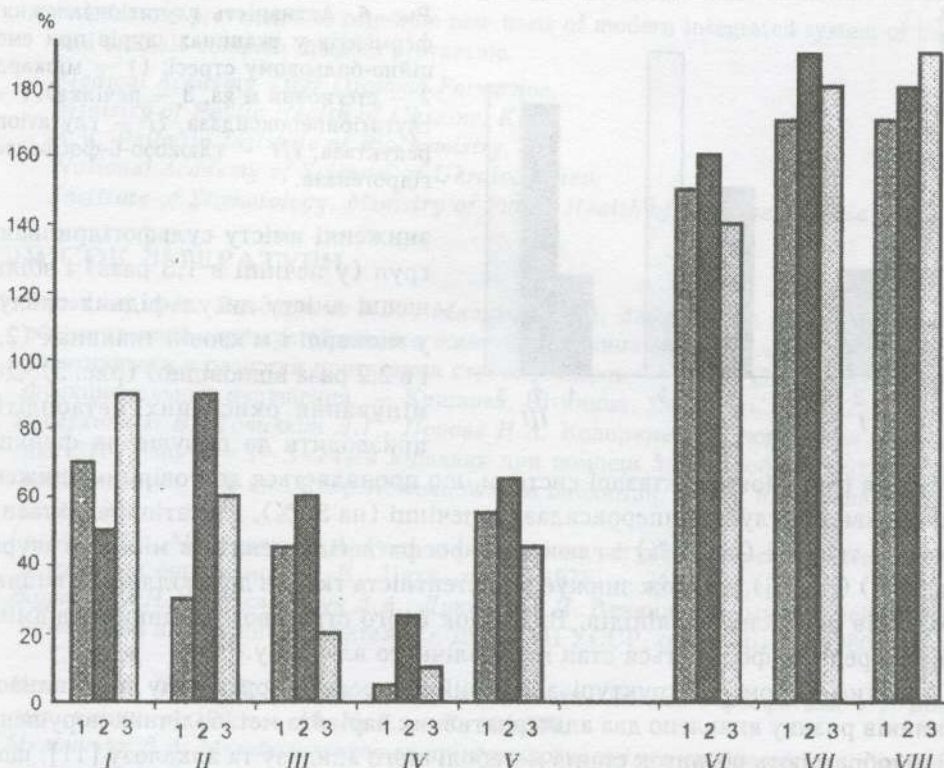


Рис. 4. Біохімічні показники в тканинах щурів (1 — стегнова кістка, 2 — печінка, 3 — стегновий м'яз) під впливом іммобілізаційного стресу: I — піруват/малат, II — оксалоацетат/малат, III — гексокіназа, IV — глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, V — піруваткіназа, VI — SH-групи, VII — фруктозодифосфатаза, VIII — фосфоенолпіруват.

Вплив іммобілізаційного стресу на показники обмінних процесів у тканинах щурів проявляється зниженням у м'язовій і кістковій тканинах активності ферментів гліколізу (гексокінази — на 50 і 75% відповідно) і вмісту метаболітів циклу Кребса. Водночас спостерігається достовірне збільшення активності ключового ферменту глікогеногенезу — фруктозодифосфатази (у м'язах на 75 %) і накопичення субстратів і метаболітів глікогеногенезу, а також достовірне підвищення вмісту сульфогідрильних груп (у печінці в 1,4 раза) (рис. 4).

Вплив емоційно-больового стресу — «тривоги чекання» на організм щурів відрізняється від стресів іншого походження і проявляється, передусім, у достовірному

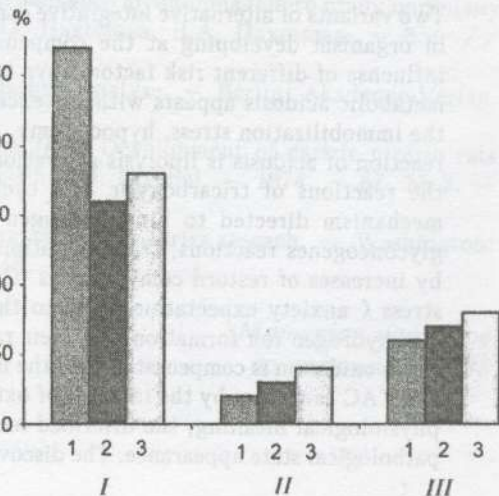


Рис. 5. Біохімічні показники в тканинах щурів (1 — міокард, 2 — стегновий м'яз, 3 — печінка) під впливом емоційно-больового стресу: I — SS-групи, II — SH/SS-групи, III — SH-групи.

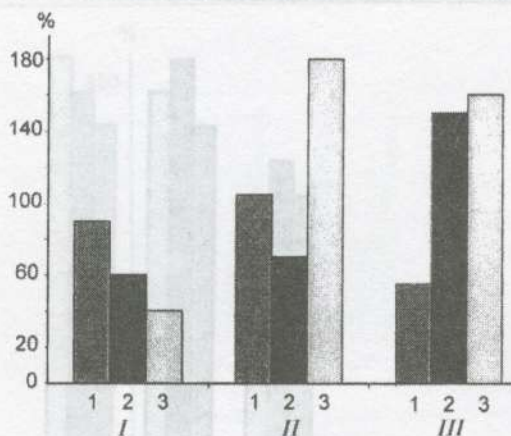


Рис. 6. Активність глутатіонзалежних ферментів у тканинах щурів при емоційно-больовому стресі: (1 — міокард, 2 — стегновий м'яз, 3 — печінка): I — глутатіонпероксидаза, II — глутатіонредуктаза, III — глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа.

зниженні вмісту сульфогідрильних груп (у печінці в 1,3 раза) і збільшенні вмісту дисульфідних сполук у міокарді і м'язовій тканинах (2,6 і в 2,2 раза відповідно) (рис. 5). Домінування окислених метаболітів призводить до порушення функціонування глутатіонредуктазної системи, що проявляється достовірним зниженням активності глутатіонпероксидази в печінці (на 30 %), глутатіонредуктази в м'язовій тканині (на 20 %) і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в міокарді щурів (на 50 %) (рис. 6), а також знижує резистентність тканин до шкідливого впливу продуктів пероксидації ліпідів. Внаслідок цього стресового впливу на відміну від попередніх, формується стан метаболічного алкалозу.

Таким чином, у структурі адаптаційних реакцій організму під впливом чинників ризику виявлено два альтернативних варіанта метаболічних порушень, які відображають розвиток станів метаболічного ацидозу та алкалозу [11], що є ендогенними чинниками ризику розповсюджених хронічних неінфекційних захворювань людини. Супутні ацидозу та алкалозу модифікації обміну речовин створюють метаболічний фон, який внаслідок порушень компенсаторних механізмів клітин сприяє розвитку в організмі різноманітних патологічних станів.

V.A. Pachkomova, G. P. Beloklitskaya, E. O. Pachkomova,
V.A. Rozanov, O.O. Protunkevich, I.L. Grusova, D.A. Melnichuk

INTEGRATIVE REGULATORY MECHANISMS OF ACID-BASE HOMEOSTASIS AT RISK FACTORS INFLUENCE

Two variants of alternative integrative compensatory mechanisms of metabolic reactions in organism developing at the compensated shifts of acid-base balance under the influence of different risk factors have been discovered by the authors. Compensated metabolic acidosis appears with the excess of salt ammonia in the animals ration, at the immobilization stress, hypodynamy, deafferentation and surgical stress. The start reaction of acidosis is lipolysis activation and nonacidified products accumulation at the reactions of tricarboxylic acid cycle are (TAC) inhibited. The compensatory mechanism directed to bind hydrogen ions and prevent pH shifts is activity of glyconeogenes reactions, transamination, increase the contents ammonia, as well as by increases of restord combinations. Carbohydrates excess in the ration, emotional stress (anxiety expectation) lead to the metabolic alkalosis development at which low hydrogen ion formation and their rapid use in the activated process of peroxide lipids oxidation is compensated with the increase of organic acids formation in glycolysis and TAC as well as by the increase of oxidation properties in tissues. Besides adaptive physiological meaning, the described mechanisms may be the reason for a number of pathological state appearance. The discovery in population and prevention of endogenic

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вальдман А. Обусловленные реактивностью функциональные нарушения SH-групп (иной) кислот. С. 223-231.
2. Верёвкина И. ния SH-групп (иной) кислот. С. 223-231.
3. Гулий М. Ф., ротрофных к.
4. Журавский Н. лоты крови п. — С.65-68.
5. Исок М. Э., мед. химии.
6. Мельничук Д. ме человека
7. Методы биох. цина, 1982.
8. Практикум п. Медицина, 1
9. А.с. 922637 С. онпероксидаз. кова. — Опу
10. А.с. 930122 С. гидрогеназы. нина. — Опу
11. Пат. 17360 А. на людину та / Д.О. Мел. Открытия. И
12. Bergmeyer H. 1970. — 2187
13. Desiderato O. following stre. S. 208-214.
14. Stephan R.M. Ed. by R.F. S.

Київ. мед. акад.
М-ва охорони з
Ин-т біохімії ім
НАН України,
Одес. наук-дос.
М-ва охорони з

ість глутатіонзалежних
анинах щурів при емо-
у стресі: (1 — міокард,
'яз, 3 — печінка): I —
идаза, II — глутатіон-
— глюкозо-6-фосфатде-

гу сульфогідрильних
і в 1,3 раза) і збіль-
исульфідних сполук
язовій тканинах (2,6
овідно) (рис. 5). До-
слених метаболітів
порушення функці-
достовірним знижен-
глутатіонредуктази в
зи в міокарді щурів
о шкідливого впливу
о впливу на відміну

анізму під впливом
оболічних порушень,
алкалозу [11], що є
к неінфекційних за-
ації обміну речовин
мпенсаторних меха-
ологічних станів.

nova,
Melnichuk

S INFLUENCE

s of metabolic reactions
ase balance under the
authors. Compensated
the animals ration, at
rgical stress. The start
ducts accumulation at
ed. The compensatory
shifts is activity of
s ammonia, as well as
the ration, emotional
development at which
ed process of peroxide
formation in glycolysis
sues. Besides adaptive
reason for a number of
revention of endogenic

н., 1999, Т. 45, № 5

risk factors prevention is principle new basis of modern integrated system of human and animals common diseases prevention.

Medical Academy After Diploma Formation,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev;

A.V. Palladin Institute of Biochemistry,

National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev;

Institute of Stomatology, Ministry of Public Health of Ukraine, Odessa

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вальдман А.В., Бондаренко Н.А., Маликова Л.А. Зависимость фармакологически обусловленной стрессустойчивости животных от типа эмоционально-поведенческой реактивности и разности протекания стресс-реакции. — В кн.: Стресс, адаптация и функциональные нарушения. — Кишинев: Щтиница, 1984. — С. 322-323.
2. Верёвкина И.В., Точилкин Л.Г., Попова Н.А. Колориметрический метод определения SH-групп и —S—S-связей в белках при помощи 5,5-дитиобис(2-нитробензойной) кислоты. — В кн.: Современные методы биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 223-231.
3. Гулый М.Ф., Мельничук Д.А. Роль углекислоты в регуляции обмена веществ у гетеротрофных организмов. — К.: Наук. думка, 1978. — 243 с.
4. Журавский Н.И., Мельничук Д.А., Лукинов Д.И. Влияние разных уровней углекислоты крови на биосинтез антител // Докл. АН УССР, серия «Б». — 1980. — № 1. — С. 65-68.
5. Исок М.Э., Терас Л.Э. Определение активности глюкозо-6-фосфатазы // Вопр. мед. химии. — 1973. — 19, № 6. — С. 568-570.
6. Мельничук Д.А. Метаболическая система кислотно-щелочного гомеостаза в организме человека и животных // Укр. биохим. журн. 1989. — 65, № 3. — С. 3-21.
7. Методы биохимических исследований / Под ред. М.Н. Прохоровой. — Л.: Медицина, 1982. — 428 с.
8. Практикум по биохимии / Под ред. проф. Н.П. Мешковой, С.Е. Северина. — М.: Медицина, 1979. — С. 259-260.
9. А.с. 922637 СССР МКИ 3 G 01 № 33/48. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях / В.А. Пахомова, Н.П. Козлянина, Г.Н. Крюкова. — Оpubл. 25.04.82, Бюл. № 15.
10. А.с. 930122 СССР МКИ 3 G 01 № 33/48. Способ определения активности малатдегидрогеназы в биологических тканях / В.А. Пахомова, Г.Н. Крюкова, Н.П. Козлянина. — Оpubл. 23.05.82, Бюл. № 19.
11. Пат. 17360 А Україна МКИ 6 А 61 В 5/00. Спосіб оцінки впливу чинників ризику на людину та тварин шляхом оцінки інтегрального функціонального стану організму / Д.О. Мельничук, В.А. Розанов, О.О. Пахомова, В.А. Пахомова. — 8 с. // Открытия. Изобрет. — № 5.
12. Bergmeyer H.Y. Methoden der enzymatischen Analyse. — Berlin: Akademie-Verlag, 1970. — 2187 s.
13. Desiderato O., Mac Kinnon G.R., Hisom H.G. Development of gastric ulcerin rats following stress termination // J.Comp. Physiol. Psychol. — 1974. — 87, № 2. — S. 208-214.
14. Stephan R.M., Harris M.R. Advances experimental caries reseach. — Washington: Ed. by R.F. Soegnaes. — 1955. — P. 47-48.

Київ. мед. академія післядип. освіти
М-ва охорони здоров'я України;
Ін-т біохімії ім. О.В.Палладіна
НАН України, Київ
Одес. наук-дос. ін-т стоматології
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 2.04.98