

Біологічна активність низькомолекулярної фракції, отриманої з кордової та периферичної крові корів різного віку

О.К. Гулевський, О.С. Абакумова, І.Й. Щенявський

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків; e-mail: ivanhou11@gmail.com

Досліджували біологічну активність низькомолекулярної (до 5 кДа) фракції, отриманої методом ультрафільтрації з кордової та периферичної крові корів і молочних телят. Показано, що ін'єкції фракції, отриманої з кордової крові корів або з крові молочних телят достовірно підвищували стійкість до гіпоксії і фізичну витривалість у мишей. Про антигіпоксичну дію цих фракцій достовірно свідчить більш високе співвідношення часу виживання та часу реституції ($7,4 \pm 0,7$ та $6,9 \pm 0,8$ відповідно, щодо $5,2 \pm 0,7$ в контролі). Ще більш переконливо доводять антигіпоксичні властивості низькомолекулярних фракцій з кордової крові та з крові молочних телят результати, отримані після попереднього 5-добового курсу ін'єкції. Тривалість плавання з обтяжуючим навантаженням мишей, яким перед тестами робили ін'єкції низькомолекулярної фракції з кордової крові або з крові молочних телят, збільшувалася з кожним днем, і на четвертий день це збільшення вже було вірогідним не тільки щодо контролю, а й щодо показників першої доби експерименту. Низькомолекулярна фракція, отримана з крові дорослих корів, у жодному з тестів не чинила ніякого позитивного впливу. Таким чином, висока на ранніх етапах онтогенезу біологічна активність низькомолекулярної фракції крові з віком знижується.

Ключові слова: фракція гемодіалізату до 5 кДа; кордова кров; актовегін; біологічна активність; онтогенез; стійкість до гіпоксії; фізична витривалість

ВСТУП

Стабільні показники системи крові встановлюються поступово з дорослішанням організму. Відомо, що на ранніх стадіях постембріонального розвитку кров істотно відрізняється від крові дорослого організму за багатьма показниками: вмістом у плазмі різних білків, ростових і гемопоетичних факторів, нейропептидів, інтерлейкінів, гормонів, вітамінів, мікроелементів, низькомолекулярних сполук тощо [1-5]. Висока біологічна активність низькомолекулярних речовин, що містяться в крові молодих тварин, давно привертає увагу багатьох дослідників. Широко відомі фармацевтичні препарати, створені на основі безбілкових гемодіалізатів, що отримуються методом ультрафільтрації з крові молочних телят. Одним з таких є актовегін – пре-

© О.К. Гулевський, О.М. Абакумова, І.Й. Щенявський

парат, розроблений австрійською фірмою «Nusomed». Молекулярна маса його компонентів не перевищує 5 кДа. Терапевтичні ефекти препарату, очевидно, значною мірою визначаються здатністю компонентів, які входять до його складу, стимулювати споживання клітинами кисню і глюкози, що має велике значення при багатьох патологічних станах [6-9]. Також показано, що пуповинно-плацентарна або кордова кров багатша на біологічно активні фактори порівняно з кров'ю іншого походження [1-5, 10]. Була отримана фракція до 5 кДа з кордової крові великої рогатої худоби та продемонстровано її цукрознижувальну і репаративну дію [11, 12].

Метою нашої роботи було порівняльне дослідження спектрів молекулярних мас та біологічної активності фракцій до 5 кДа з ге-

молізату крові великої рогатої худоби, взятої на різних стадіях онтогенезу.

МЕТОДИКА

У роботі використовували три види низькомолекулярної фракції (до 5 кДа): з кордової крові (ФКК), з крові молочних телят віком до двох міс. (ФТ) і з крові дорослих корів (ФК). Як препарат порівняння використовували актовегін.

Виділення з кордової крові великої рогатої худоби, з крові молочних телят і з крові дорослих корів фракції, що містить компоненти, молекулярна маса яких не перевищує 5 кДа, проводили методом ультрафільтрації з використанням мембранного модуля Vivaflow 200 фірми «Sartorius» (Німеччина). Перед ультрафільтрацією кров механічно дефібриували, а потім, для досягнення найбільш повного руйнування клітинних елементів, повільно заморожували до -80°C і розморожували при кімнатній температурі.

Спектри молекулярних мас речовин, які містяться у фракції до 5 кДа крові і препараті актовегін оцінювали за допомогою гель-проникаючої хроматографії на пластиковій колонці (1,6 x 40 см), заповненій полівініловим гелем Toyoceas IHW-40 Fine («Toyo Soda», Японія). Як елюент використовували фосфатно-сольовий буфер (30 ммоль натрій-фосфат, 200 ммоль NaCl; рН 7,6), який подавали у колонку за допомогою перистальтичного насоса Місрорегрех 2132 («ЛКВ», Швеція) зі швидкістю потоку 1,7 мл у хв. В колонку вводився зразок фракції в об'ємі 0,1 мл (4мг сухої речовини). Субфракції низькомолекулярних компонентів, які виходили з колонки, реєструвалися ультрафіолетовим оптичним монітором LKB 2238 Unicord s11 з потенціометром-самописцем LKB 2210 Recoder при довжині хвилі 260 нм сигналом в двох діапазонах відносних оптичних одиниць (AUFS) – 0–2 і 0–0,02. При даній довжині хвилі реєстрували пептиди, амінокислоти, нуклеозиди, вуглеводи, гуморальні речовини.

Відносний кількісний вміст низькомолекулярних компонентів визначався за площею під піками ($h \times a$, де h – висота піка, a – ширина на піввисоті), віднесеною до суми площ під усіма піками. Біологічну активність одержаної фракції та актовегіну порівнювали за їх впливом на стійкість до гіпоксії і фізичну витривалість мишей. Дослідження проведено на білих нелінійних мишах-самцях масою 29,5–30,5 г, яких утримували на стандартній дієті. Оцінку впливу фракції на стійкість мишей до гіпоксії проводили за допомогою моделі гіпоксії в замкнутому об'ємі («бляшанкова гіпоксія») [13]. Їх попередньо поділяли за резистентністю до гіпоксичної гіпоксії [14]. Для подальших досліджень відбирали тварин з середніми значеннями резистентності до гіпоксії. Досліджувані фракції вводили тваринам за 1 год до експерименту в дозі 4 мг (у перерахунку на суху речовину) на 1 кг маси тварини. Антигіпоксичні ефекти фракції оцінювали за часом виживання (ЧВ) та часом реституції (ЧР). Як інтегральний показник, що дає змогу оцінити антигіпоксичну дію фракцій, що вводили тваринам, використовували співвідношення ЧВ/ЧР [15]. В одній серії експериментів тестуванню передував 5-добовий курс ін'єкцій досліджуваних фракцій. Контролем слугували тварини, яким замість препаратів вводили фізіологічний розчин. Мишей поміщали в банку об'ємом 250 мл, щільно закриту скляною кришкою, змащеною герметиком. Для зменшення дії гіперкапнії в камери клали мішечки з нещільної тканини, наповнені 50 г суміші $\text{Ca}(\text{OH})_2$ і NaOH у співвідношенні 2:1, яка широко використовується як поглинач CO_2 . Температура повітря в камерах становила $+20,0$ – $20,5^{\circ}\text{C}$. ЧВ реєстрували за другим агональним вдихом (після чого надходження атмосферного повітря в камеру відновлювали), ЧР – за відновленням здатності підтримувати нормальну фізіологічну позу.

Для дослідження впливу фракції на фізичну витривалість використовували тест вимушеного плавання з обтяжуючим наван-

таженням. Тварин попередньо поділяли на поведінково низькоактивних – прогностично високочутливих до екзогенних впливів, високоактивних – прогностично низькочутливих і середньоактивних – імовірно середньочутливих [16]. Для експерименту відбирали середньоактивних мишей, які складали переважну більшість протестованих тварин. Досліджувані фракції вводили тваринам за 0,5 год до експерименту в дозі 4 мг (у перерахунку на суху речовину) на 1 кг ваги тварини. В якості препарату порівняння використовували препарат актовегін. Контролем слугували тварини, яким замість препаратів вводили фізіологічний розчин.

Фізичне навантаження створювали методом плавання мишей з обтяжуючим навантаженням в знеповітреній водопровідній воді [17]. Температура води і повітря становила 20°C. Мишам на корінь хвоста закріплювали вантаж, що становив до 5 % від маси тіла. Враховували тривалість плавання до повного стомлення. Критерієм стомлення слугувало занурення носових ходів у воду більше ніж на 10 с. Не допускаючи загибелі, мишей витягували з води, висушували, відігрівали і використовували для повторних тестів протягом 5 днів.

В іншому експерименті досліджували вплив введення фракції на стійкість до фізичного навантаження на фоні хронічної перетомі. Для цього мишей протягом 5 діб щоденно піддавали вимушеному 3-годинному плаванню без навантаження. На шостий день на даній групі тварин проводили тест вимушеного плавання з обтяжуючим навантаженням (як описано раніше).

Вплив на статико-силову витривалість вивчали, реєструючи час висіння мишей дослідних і контрольної груп на вертикальній сітці (модель статичної роботи). Критерієм виснаження статичної сили вважали час, коли миша вже не могла утримувати вагу свого тіла і падала з сітки вниз [17]. Всі маніпуляції з тваринами проводили згідно з «Загальними принципами експериментів на

тваринах», схваленими I, II та III Національними конгресами з біоетики і в відповідності до положень «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1096).

Статистичну обробку експериментальних даних проводили за тестами критерію *t* Стьюдента та Манна-Уїтні з використанням статистичного програмного пакету «STATGRAPHIC plus for Windows версії 2.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

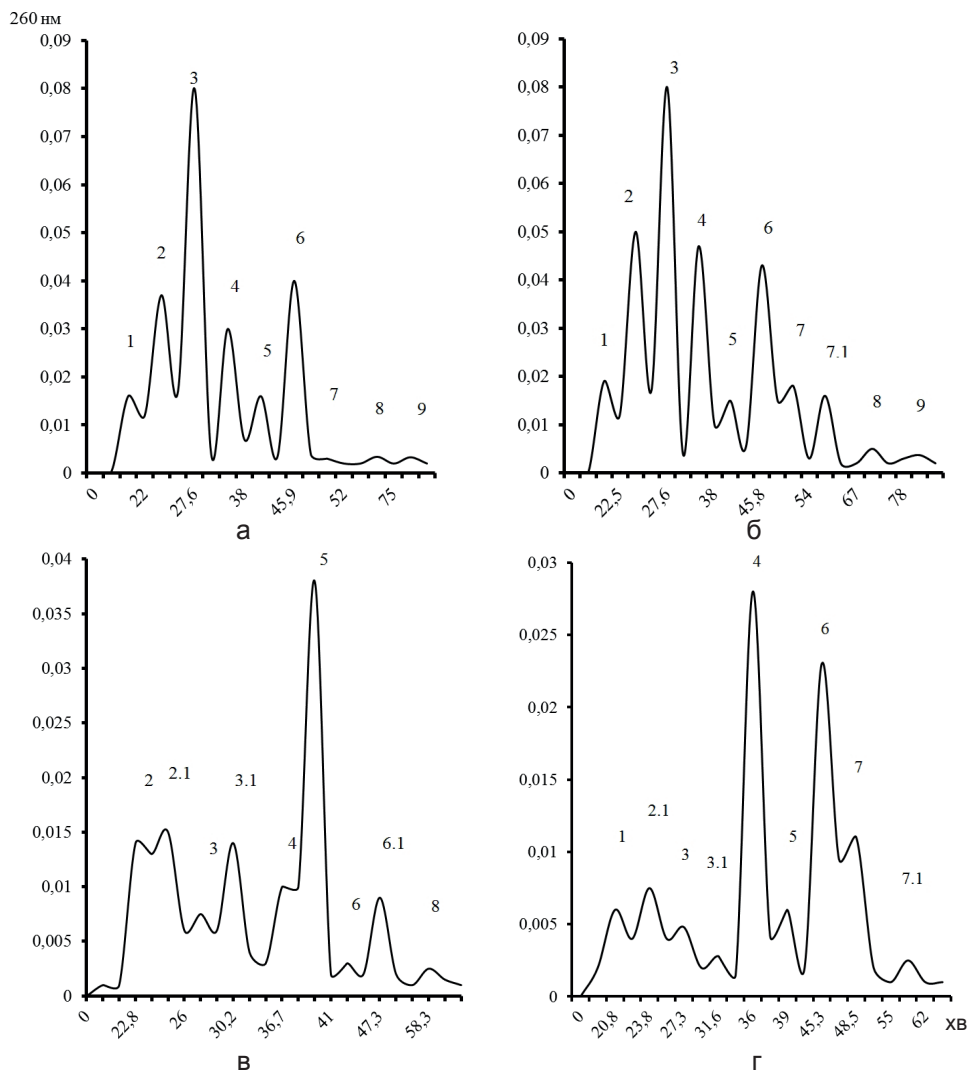
Отримані хроматографічні спектри відображають вміст у фракції речовин різної хімічної природи з молекулярною масою від 0,3 до 5 кДа. У актовегіні це прості і складні пептиди, які, в основному, є продуктами деградації білків сироватки (β -ланцюгів фібриногену, β 2-мікроглобуліну), глікопротеїдів, нуклеозидів, гуморальних речовин, олігосахаридів і ряду інших речовин, які мають високу біологічну активність [5]. З рисунка видно, що актовегін і фракція з крові молочних телят мають практично ідентичний склад: 9 основних субфракцій. Більшу частину їх компонентів складають субфракція 3 (34,9 і 30, 2 % відповідно) і субфракція 6 (24,7 і 19,7 % відповідно).

Схожість хроматограм ФТ та актовегіну, який за походженням також є фракцією до 5 кДа з крові молочних телят, свідчить про те, що використана методика дає змогу виділити біологічно активні речовини, характерні для «Актовегіну» з будь-якого іншого джерела, якщо вони там є. Спектр низькомолекулярних речовин ФКК відрізняється від спектру компонентів ФТ і препарату актовегін як за якісним, так і за кількісним складом (див. рис. в). У ФКК відсутні властиві ФТ і актовегіну субфракції 1 і 7. Основну частину низькомолекулярних компонентів кордової крові (39,4 %) становить субфракція 5, вміст якої у ФТ і в актовегіні лише 4,4%. Також в ФКК наявні субфракції 2.1, 3.1 та 6.1, не характерні для ФТ та актовегіну. Є також не настільки значні

кількісні відмінності у вмісті субфракцій 2, 3, 4, 6. Спектр низькомолекулярних складових крові корів містить 9 основних субфракцій, але за формою хроматограми (див. рис. г) ФК сильно відрізняється як від ФКК, так і від ФТ та актовегіну. Основну частину компонентів ФК складають субфракції 6 і 4 (36,07 і 24,9 % відповідно); вміст субфракції 4 в інших фракціях низький. Субфракція 3, вміст якої в ФТ і в актовегіні найвищий, у ФК становить лише 3,96 %.

Дослідження біологічної активності показало, що ФК не впливала на досліджувані

показники, а активність ФКК була на рівні активності актовегіну і ФТ або навіть трохи вище (табл. 1, 2). Слід зазначити, що навіть одноразова ін'єкція ФКК викликала достовірне підвищення стійкості мишей до гіпоксії, тоді як у групах тварин, яким вводили ФТ і актовегін, спостерігалось недостовірне збільшення ЧВ в умовах гіпоксії та недостовірне зниження ЧР, за рахунок чого достовірно підвищується співвідношення ЧВ/ЧР. Особливо помітний ефект цих препаратів після 5-добового курсу їх ін'єкцій тваринам (див. табл. 1).



Хроматографічні профілі актовегіну (а) і фракцій до 5 кДа з крові молочних телят (б), кордової крові (в) і крові дорослих корів (г)

Таблиця 1. Вплив введення низькомолекулярної фракції (до 5 кДа) з крові великої рогатої худоби, отриманої на різних стадіях онтогенезу, на витривалість мишей до гіпоксії (M±m, n=10)

Умови експерименту	Після одноразового введення			Після п'ятиденного курсу ін'єкцій		
	Час виживання (ЧВ), хв	Час реституції (ЧР), хв	Співвідношення ЧР/ЧВ	Час виживання, хв	Час реституції, хв	Співвідношення ЧР/ЧВ
Контроль	21,9±0,9	4,2±0,5	5,2±0,7	21,0±0,9	4,1±0,4	5,2±0,6
Актовегін	23,4±0,8	3,3±0,5	7,1±0,6 **	25,0±0,8**	3,0±0,4**	8,3±0,9**
Фракція						
з крові молочних телят	23,5±0,8	3,4±0,4	6,9±0,8 #	25,1±0,8#	3,1±0,4*	8,1±0,7**
з кордової крові	23,7±0,8*	3,2±0,4*	7,4±0,9**	25,2±0,8#	3,1±0,5*	8,1±0,6**
з крові дорослих корів	21,1±0,9	4,3±0,5	4,9±0,4	20,4±0,8	4,1±0,3	5,0±0,8

Примітки: тут і табл. 2 * P<0,5 у порівнянні з контролем, ** P<0,05 у порівнянні з показниками даної групи в перший день експерименту

Тривалість плавання мишей з обтяжувачем навантаженням в групах, яким перед тестами робили ін'єкції ФКК, ФТ і актовегін, підвищувалася з кожним днем, і на 4-ту добу це збільшення вже було достовірним не тільки щодо контролю, а й відносно показників відповідних груп у перший день експерименту (див. табл. 2).

Ще більш помітним був вплив ФТ і ФКК на стійкість мишей до фізичного навантаження на фоні хронічної перевтоми (див. табл. 2), а також на статико-силову витривалість експериментальних тварин. Навіть одноразова ін'єкція цих фракцій призводила до достовірного збільшення часу висіння мишей на вертикальній сітці. У тварин, яким вводили актовегін, ФТ і ФКК, цей показник становив 102,2±3,4, 105,1±4,1 та 105,4±4,9 хв відповідно, тоді як у групі мишей, яким вводили ФК, він не відрізнявся від конт-

рольного (87,0±5,2 щодо 87,5±6,7 хв).

Очевидно активність фракції до 5 кДа з пуповинної крові корів і з крові молочних телят, зумовлена тим, що вони містять біологічно активні компоненти, які в умовах гіпоксії та дефіциту енергетичних субстратів сприяють транспорту глюкози з крові в клітини і одночасно покращують постачання тканин киснем, тим самим, стимулюючи аеробний шлях метаболізму вуглеводів [18, 19].

Таким чином, з наших результатів видно, що хроматографічні спектри низькомолекулярних компонентів фракції крові до 5 кДа великої рогатої худоби, отриманої на різних стадіях онтогенезу, відрізняються, що свідчить про якісні і кількісні відмінності їх молекулярного складу. Біологічна активність низькомолекулярної фракції до 5 кДа з крові корів на ранніх стадіях онтогенезу є найвищою. Фракція до 5 кДа з кордової крові великої рогатої худоби, яка

Таблиця 2. Вплив введення низькомолекулярної фракції (до 5 кДа) з крові великої рогатої худоби, отриманої на різних стадіях онтогенезу, на фізичну витривалість мишей (M±m, n=10)

Умови експерименту	Час плавання мишей с обтяжувачем навантаженням, с					
	1-ша доба	2-га доба	3-я доба	4-га доба	5-та доба	На фоні хронічного перевантаження
Контроль	154,8±4,2	154,9±5,8	155,3±5,4	155,6±4,5	158,0±4,0	149,2±4,0
Актовегін	162,9±3,4	167,4±3,0*	170,3±4,6*	176,5±3,5*, **	180,2±3,4*, **	158,2±3,0*
Фракція						
з крові молочних телят	164,3±5,1	167,9±2,9*	169,9±3,7*	173,9±4,1*, **	177,6±1,7*, **	157,9±4,1*
з кордової крові	164,4±5,8	167,8±4,9*	171,3±5,4*	175,1±4,3*, **	178,0±3,6*, **	158,5±4,9*
з крові дорослих корів	153,3±5,2	155,0±5,6	156,6±5,1	157,9±4,5	158,4±4,9	148,2±4,4

за складом і способом отримання подібна до актовегіну, може бути використана для створення і впровадження в клінічну практику препарату, який сприятиме поліпшенню енергетичного забезпечення клітин при багатьох патологічних станах, що супроводжуються гіпоксією, а також при хронічній перевтомі.

**А.К. Гулевский, Е.С. Абакумова,
И.И. Щенявский**

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ, ПОЛУЧЕННОЙ ИЗ КОРДОВОЙ КРОВИ КОРОВ И ИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Исследовали биологическую активность низкомолекулярной (до 5 кДа) фракции, полученной методом ультрафильтрации из кордовой и периферической крови коров и молочных телят. Показано, что инъекции фракции, полученной из кордовой крови коров или крови молочных телят достоверно повышали устойчивость к гипоксии и физическую выносливость у мышей. О антигипоксическом действии этих фракций достоверно свидетельствует более высокое соотношение времени выживания и времени реституции ($7,4 \pm 0,7$ и $6,9 \pm 0,8$ соответственно относительно $5,2 \pm 0,7$ в контроле). Еще более убедительно доказывают антигипоксические свойства низкомолекулярных фракций из кордовой крови и из крови молочных телят результаты, полученные после предварительного 5-суточного курса инъекций. Продолжительность плавания с отягощенным нагрузкой мышей, которым перед тестами делали инъекции низкомолекулярной фракции из кордовой крови или из крови молочных телят, увеличивалась с каждым днем и на четвертый день это увеличение уже было достоверным не только относительно контроля, но и относительно показателей первых суток эксперимента. Низкомолекулярная фракция, полученная из крови взрослых коров, ни в одном из тестов не оказала никакого положительного влияния. Таким образом, высокая на ранних этапах онтогенеза биологическая активность низкомолекулярной фракции крови с возрастом снижается.

Ключевые слова: фракция гемодиализата до 5 кДа; кордовая кровь; актовегин; биологическая активность; онтогенез; устойчивость к гипоксии; физическая выносливость

A.K. Gulevsky, E.S. Abakumowa, I.I. Shenyavsky

BIOLOGICAL ACTIVITY OF LOW MOLECULAR WEIGHT FRACTION OBTAINED FROM CORD AND PERIPHERAL BLOOD IN COWS OF DIFFERENT AGES

We investigate the biological activity of low molecular weight

(<5 kDa) fraction, obtained by ultrafiltration from cord and peripheral blood from cows and dairy calves. It is shown that the injection of fraction obtained from cows cord blood and dairy calves blood significantly increased the resistance to hypoxia and physical endurance in experimental mice. A higher ratio of survival time and restitution time (respectively, $7,4 \pm 0,7$ and $6,9 \pm 0,8$ vs. $5,2 \pm 0,7$ in control) demonstrates significant ($P < 0,05$) antihypoxic action of these fractions. The results obtained after the preceding five-day course of injections proved the antihypoxant properties of low molecular fraction from cord blood and from dairy calves blood. The duration of mice swimming with aggravating load, which before the tests were given injections of low-molecular fraction from cord blood and from dairy calves blood, was increased each day and on the fourth day. The increase has already been reliable not only in relation to the control group of animals data's ($P < 0,05$), but also to the data's of the relevant group on the first day of the experiment ($P < 0,05$). The low molecular weight fraction obtained from blood of adult cows did not show positive effects in any tests. Based on the obtained results it is concluded that being high in the early stages of ontogenesis the biological activity of blood low-molecular fraction (up to 5 kDa) decreases with age.

Key words: fraction to 5 kDa of hemodialysates; cord blood; actovegin; biological activity; ontogenesis; resistance to hypoxia; physical endurance

Institute for problems of cryobiology and cryomedicine of the NAS of Ukraine, Kharkov.

REFERENCES

1. Yoon KC. Use of umbilical cord serum in ophthalmology. Chonnam Med J. 2014; 50(3): 82-5.
2. Erdem E, Yagmur M, Harbiyeli I, Taylan-Sekeroglu H, Ersoz R. Umbilical cord blood serum therapy for the management of persistent corneal epithelial defects. Int J Ophthalmol. 2014; 18;7(5): 807-10.
3. Versura P, Buzzi M, Giannaccare G, Grillini M, Terzi A, Pagliaro P, et al. Cord blood serum-based eye drops: the impact of donor haematological and obstetric factors on the variability of epidermal growth factor levels. Blood Transfus. 2014; 12 (1): 44-50.
4. Kędzia A, Petriczko E, Tarka A. Placental growth hormone, pituitary growth hormone, insulin-like growth factor, and ghrelin in umbilical cord blood serum and amniotic fluid. Endokrynol Pol. 2013; 64(4): 293-9.
5. Gulevs'kyj OK, Gryshhenko VI, Nikol'chenko AJu, Mojsjejeva NM. Properties and prospects of cord bloods application in clinical practices. Ukr Zhurn Gematol Transfuz. 2005; 1 (5): 5-14. [Ukrainian].
6. Rumjanceva S. A., editors. Actovegin. New Aspects Clinical Application. Moscow; 2002. 280 p. [Russian].
7. Shavlovskaya OA. New Aspects of the Use of Actovegin: from Mechanisms to the Effects. Effectiv Pharmacotherap. Neurolog Psihiatr. 2016; 2 (9): 4-6. [Russian].
8. Dieckmann A, Kriebel M, Andriambelosen E, Ziegler

- D, Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012; 120 (3): 132-8.
9. Meilin S, Machicao F, Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med*. 2014; 18 (8): 1623-30.
 10. Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF. Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53 (11): 861-4.
 11. Gulevskij AK, Grishhenko VI, Moiseeva NN, Nikol'chenko AJu, Shhenjavskij I.J, et al. The influence of reparative processes stimulations under influence of the fraction of 5 kDa from umbilical-cord blood of cattle. *Dop NAN Ukr*. 2008; (2): 157-60. [Russian].
 12. Gulevskij AK, Nikol'chenko AJu, Shchenjavskij II. Anti-hyperglycemic effect of a fraction up to 5 kDa from cord blood of cattle. *Veterinar Med*. 2008; 89: 144-7. [Russian].
 13. Gazenko O.G., editors. Guide to the physiology. Ecological physiology of humans. Human adaptation to extreme environment conditions. Moskow: Nauka; 1979. [Russian].
 14. Berezovskij VA, editors. Hypoxia and the individual peculiarities of resistance. Kyi'v: Nauk. Dumka; 1978. [Russian].
 15. Berezovskij VA. Personality trait in response to hypoxia. *Fiziol Zhurn*. 1975; 21 (3): 371-6. [Ukrainian].
 16. Seredenin SB, Badystov BA, Neznamov GG, Mahnycheva AL, Kolotilinskaja IV, Nadorov SN. Prediction of individual responses to emotional stress and benzodiazepine tranquilizers. *J Exper Clin Farmakol*. 2001; 64 (1): 3-12. [Russian].
 17. Brehman II. Ginseng. Leningrad; Medgiz; 1957. [Russian].
 18. Gulevskij AK, Nikol'chenko AJu, Somov AJu, Shchenjavskij II, Petrenko AJu. Influence of the fraction below 5 kDa from cattle cord blood on respiratory activity of rat liver homogenates. *Visn Probl Biol Med*. 2012; 91 (1): 104-6. [Russian].
 19. Shhenjavskij IJ. Influence of the fraction under 5 kDa from the cattle cord blood on glucose, lactate and piruvate contents in burn wound tissues. *Exper Clin Fiziol Biochem*. 2010; 1 (49): 50-3. [Ukrainian].

*Матеріал надійшов
до редакції 23.05.2016*