

## **ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ЛЕТУЧИМИ КОМПОНЕНТАМИ ЭПОКСИДНОЙ СМОЛЫ ЭД–20**

**И.Ю. Высоцкий, Е.И. Высоцкая\***

*Медицинский институт Сумского государственного университета, г. Сумы;*

*\*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев*

*В опытах на белых крысах–самцах линии Вистар массой 180–230 г установлено, что острая токсическая гепатопатия, вызванная летучими компонентами эпоксидной смолы (ЭС) марки ЭД–20 в концентрации, составляющей 120–140 мг/м<sup>3</sup> по эпихлоргидрину, характеризуется значительным дисбалансом в системе интегральных показателей энергетического гомеостаза печени.*

*Лечебно–профилактическое применение флавина (4мг/кг), в меньшей мере, кверцетина (350 мг/кг) существенно сдерживали падение энергетического заряда, энергетического потенциала, термодинамического контроля дыхания, степени фосфорилирования и индекса фосфорилирования в гепатоцитах. Эффективность липина (0,8 ммоль/кг) была низкой.*

*По–видимому, в реализации гепатопротекторного эффекта флавина и кверцетина, но не липина, существенное значение имеет их влияние на энергетический обмен в печени, что особенно важно при поражении этого органа ЭС и другими химическими соединениями, имеющими в своей структуре эпоксигруппу.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Известно, что адениловая система служит важным источником энергии для всех органов и тканей организма и наиболее динамично реагирует на различные патологические процессы в миокарде и гепатоцитах [1–4]. Так, при токсических гепатопатиях, в том числе вызванных эпоксидными соединениями, нарушение энергетического обмена в печени является ведущим патогенетическим фактором в формировании патологического процесса [3, 4]. Исходя из этого, коррекция биоэнергетики должна представлять собой фундаментальную базисную терапию поражений печени химической этиологии. Проведенные нами исследования показали, что лечебно–профилактическое применение флавина и кверцетина оказывает протекторное действие в отношении адениловых нуклеотидов и фосфора неорганического в условиях острой динамической интоксикации летучими компонентами эпоксидной смолы (ЭС) ЭД–20 [5]. Настоящая работа является продолжением этих исследований в плане более глубокой оценки полученных ранее результатов.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить влияние метаболитотропных препаратов на ряд интегральных показателей, характеризующих состояние энергетического гомеостаза в печени экспериментальных животных в условиях острой интоксикации летучими компонентами ЭС марки ЭД–20.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Опыты проведены на белых крысах–самцах линии Вистар массой 180–230 г. Острое токсическое поражение печени вызывали путем однократного 4–часового ингаляционного динамического влияния летучими компонентами ЭС ЭД–20 в концентрации, составляющей 1/3 LC<sub>50</sub> (120–140 мг/м<sup>3</sup>) по эпихлоргидрину (ЭХГ). Ингаляционное отравление осуществляли в затравочной камере общего назначения [6, 7, 8] в нашей модификации [9].

Навески ЭС ЭД–20, которые создавали в камере эффективные концентрации летучих композиций, подбирали опытным путем и нагревали в паранасыщающей камере до температуры 90–100<sup>0</sup> С. Как ведущий и характерный компонент летучих

комплексов ЭС ЭД–20 был взят ЭХГ. Это соединение является постоянным и наиболее токсичным компонентом летучих комплексов ЭС ЭД–20, выделяется в воздушное пространство пропорционально другим сопутствующим компонентам и специфически характеризует ЭС [10]. Все затравки проводили натощак в одно и то же время суток – в 10 часов утра. Части животных вводили кверцетин внутривенно в дозе 350 мг/кг (ED<sub>50</sub>), флавианат – внутримышечно в дозе 4 мг/кг (ED<sub>50</sub>), липин – внутривенно 0,8 ммоль/кг (ED<sub>30</sub>) по лечебно–профилактической схеме соответственно за 3, 1 и 0,5 часа до начала интоксикации и через 5 мин после ее окончания. ED<sub>50</sub> и ED<sub>30</sub> используемых лекарственных средств определяли в условиях их профилактического введения по проценту выживания животных на модели острой ингаляционной статической интоксикации (в течение 30 мин) наиболее токсическим и опасным летучим компонентом ЭС – ЭХГ (LC<sub>50</sub>–LC<sub>100</sub>) по методике [11].

Содержание аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ) определяли методом электрофореза на бумаге NF–1 с последующей спектрофотометрией на спектрофотометре СФ–4а при длине волны 260 и 290 нм [12]. Концентрацию адениловых нуклеотидов выражали в ммоль/кг влажной ткани, приняв за коэффициент молярной экстинкции 14300.

На основании полученных данных рассчитывали показатели энергетического обмена в изучаемых условиях эксперимента: энергетический заряд (ЭЗ) по формуле

$$\text{ЭЗ}=(\text{АТФ}+1/2\text{АДФ})/(\text{АТФ}+\text{АДФ}+\text{АМФ}) [13],$$

энергетический потенциал (ЭП) по соотношению

$$\text{ЭП}=\text{АТФ}/\text{АДФ},$$

термодинамический контроль дыхания (ТКД) по соотношению

$$\text{ТКД}=\text{АДФ}/\text{АМФ},$$

степень фосфорилирования (СФ) по формуле

$$\text{СФ}=\text{АТФ}/(\text{АДФ}\cdot\Phi_n) [14],$$

коэффициент сравнения (К<sub>сравн</sub>) по соотношению

$$\text{К}_{\text{сравн}}=(\text{АТФ}\cdot\text{АМФ})/\text{АДФ} [15]$$

и индекс фосфорилирования (ИФ) по формуле

$$\text{ИФ}=\text{АТФ}/(\text{АДФ}+\text{АМФ}) [14].$$

Неорганический фосфор (Φ<sub>n</sub>) в ткани печени определяли по методу Delori в модификации В.А. Григорьевой [16]. Концентрацию выражали в ммоль/кг влажной ткани. Пробы печени для исследования забирали через 24, 72 и 120 часов после окончания ингаляционного воздействия летучими компонентами ЭС ЭД–20.

Полученные в эксперименте результаты обрабатывали статистически общеизвестным методом (t-критерий Стьюдента) при помощи программы Microsoft Excel–2003 для Windows [17].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в таблице 1 результаты свидетельствуют о том, что при острой динамической ингаляционной интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД–20 в печени происходят значительные нарушения ЭП, ТКД, ЭЗ, ИФ и СФ. Это свидетельствует об угнетении процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях гепатоцитов.

Таблица 1 – Влияние кверцетина, липина и флавинола на биоэнергетические процессы в печени крыс при острой динамической ингаляционной интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД–20 (n=8–10)

Группа животных	Стат. показатель	Интакт. животные	Сроки исследования (в часах после воздействия повреждающих факторов)		
			24	72	120
1	2	3	4	5	6
Энергетический потенциал					
Контроль	M	2,43	1,62	0,96	0,91
	±m	0,17	0,07	0,09	0,10
	p <sub>1</sub>		<0,01	<0,001	<0,001
ЭС + кверцетин	M	–	1,68	1,43	2,12
	±m		0,12	0,20	0,23
	p <sub>1</sub>		<0,01	<0,05	>0,25
	p <sub>2</sub>		>0,5	>0,05	<0,001
ЭС + липин	M	–	1,89	0,92	1,11
	±m		0,21	0,03	0,10
	p <sub>1</sub>		>0,05	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>		>0,25	>0,05	>0,05
ЭС + флавинол	M	–	1,92	1,71	2,47
	±m		0,14	0,16	0,20
	p <sub>1</sub>		<0,05	<0,01	>0,5
	p <sub>2</sub>		>0,05	<0,002	<0,002
Термодинамический контроль дыхания					
Контроль	M	3,74	2,53	2,00	2,38
	±m	0,39	0,35	0,16	0,31
	p <sub>1</sub>		<0,05	<0,01	<0,05
ЭС + кверцетин	M	–	6,03	2,96	2,36
	±m		0,99	0,34	0,53
	p <sub>1</sub>		>0,05	>0,1	>0,05
	p <sub>2</sub>		<0,01	<0,05	>0,5
ЭС + липин	M	–	2,21	3,03	1,88
	±m		0,38	0,37	0,18
	p <sub>1</sub>		<0,02	>0,1	<0,01
	p <sub>2</sub>		>0,5	<0,05	>0,1
ЭС + флавинол	M	–	3,53	3,76	3,41
	±m		0,44	0,45	0,12
	p <sub>1</sub>		>0,5	>0,5	>0,5
	p <sub>2</sub>		>0,05	<0,01	>0,1
Энергетический заряд					
Контроль	M	0,79	0,69	0,58	0,59
	±m	0,01	0,02	0,01	0,02
	p <sub>1</sub>		<0,01	<0,001	<0,001
ЭС + кверцетин	M	–	0,75	0,68	0,72
	±m		0,01	0,02	0,02
	p <sub>1</sub>		>0,05	<0,001	<0,01
	p <sub>2</sub>		<0,05	<0,002	<0,01
ЭС + липин	M	–	0,69	0,62	0,60
	±m		0,02	0,02	0,01
	p <sub>1</sub>		<0,002	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>		>0,5	>0,05	>0,5
ЭС + флавинол	M	–	0,75	0,73	0,77
	±m		0,01	0,01	0,01
	p <sub>1</sub>		<0,02	<0,01	>0,25
	p <sub>2</sub>		<0,05	<0,001	<0,001

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
Индекс фосфорилирования					
Контроль	M	1,90	1,15	0,64	0,63
	±m	0,15	0,08	0,07	0,08
	p <sub>1</sub>		<0,01	<0,001	<0,001
ЭС + кверцетин	M	–	1,39	1,03	1,37
	±m		0,11	0,12	0,13
	p <sub>1</sub>		<0,02	<0,001	<0,05
	p <sub>2</sub>		>0,05	<0,02	<0,001
ЭС + липин	M	–	1,22	0,69	0,70
	±m		0,12	0,04	0,03
	p <sub>1</sub>		<0,01	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>		>0,5	>0,5	>0,25
ЭС + флавинат	M	–	1,46	1,32	1,78
	±m		0,09	0,11	0,10
	p <sub>1</sub>		<0,05	<0,02	>0,5
	p <sub>2</sub>		<0,05	<0,001	<0,001
Степень фосфорилирования					
Контроль	M	0,38	0,18	0,09	0,09
	±m	0,03	0,01	0,10	0,01
	p <sub>1</sub>		<0,001	<0,001	<0,001
ЭС + кверцетин	M	–	0,23	0,17	0,27
	±m		0,02	0,03	0,03
	p <sub>1</sub>		<0,01	<0,001	<0,05
	p <sub>2</sub>		>0,1	<0,02	<0,001
ЭС + липин	M	–	0,20	0,08	0,13
	±m		0,03	0,002	0,02
	p <sub>1</sub>		<0,002	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>		>0,25	>0,25	>0,05
ЭС + флавинат	M	–	0,29	0,23	0,38
	±m		0,02	0,03	0,04
	p <sub>1</sub>		<0,05	<0,01	>0,05
	p <sub>2</sub>		<0,001	<0,001	<0,001
Коэффициент сравнения					
Контроль	M	0,96	1,08	0,97	0,80
	±m	0,10	0,12	0,09	0,14
	p <sub>1</sub>		>0,25	>0,5	>0,25
ЭС + кверцетин	M	–	0,59	0,92	1,52
	±m		0,13	0,19	0,20
	p <sub>1</sub>		<0,05	>0,5	<0,05
	p <sub>2</sub>		<0,02	>0,5	<0,01
ЭС + липин	M	–	1,38	0,76	1,12
	±m		0,24	0,08	0,20
	p <sub>1</sub>		>0,1	>0,1	>0,25
	p <sub>2</sub>		>0,25	>0,1	>0,1
ЭС + флавинат	M	–	1,00	0,82	1,36
	±m		0,14	0,09	0,20
	p <sub>1</sub>		>0,5	>0,25	>0,05
	p <sub>2</sub>		>0,5	>0,1	<0,05
<i>Примечание.</i>					
p <sub>1</sub> – в сравнении с интактными животными.					
p <sub>2</sub> – в сравнении с контролем					

На фоне лечебно-профилактического применения кверцетина ЭП клетки, представляющий собой соотношение АТФ/АДФ и характеризующий скорость

дыхания в печени животных, увеличивается по сравнению с контролем в 1,5 и 2,3 раза на 72 и 120 часах после завершения ингаляционного воздействия летучими компонентами ЭС ЭД–20 соответственно (табл. 1). При этом в первые два срока ЭП остается достоверно сниженным в сравнении с интактной группой животных и лишь к концу пятых суток приближается к величинам, регистрируемым у интактных крыс ( $p_1 > 0,25$ ).

Применение в этих же условиях липина не обеспечивает столь выраженного эффекта, как это имеет место в случае использования кверцетина. Действие флавинола при остром ингаляционном отравлении летучими компонентами ЭС ЭД–20 характеризуется значительно большим увеличением показателя ЭП по сравнению с кверцетином во все сроки наблюдения. В сравнении с контрольной группой крыс флавинол монотонно повышает уровень ЭП через 24 часа на 19%, 72 часа – на 78% и 120 часов – на 171%. При этом полная нормализация изучаемого показателя наблюдается только лишь через 120 часов после завершения моделирования патологического процесса.

Необходимость анализа ТКД обусловлена тем, что этот показатель устанавливает зависимость скорости дыхания не от концентрации отдельных компонентов, а от состояния фосфорилирования системы в целом. Как следует из табл. 1, применение в моделируемых условиях кверцетина приводит к значительному и достоверному (по сравнению с контролем) увеличению показателя ТКД через 24 и 72 часа и не влияет на него через 5 суток с момента завершения ингаляционного воздействия. Наиболее высокая эффективность кверцетина прослеживается на отметке 24 часа, когда величина изучаемого показателя превышает таковую в контроле в 2,4 раза, а в интактной группе – в 1,6 раза, что в полной мере согласуется с результатами по определению концентрации в печени АМФ. Введение животным липина восстанавливает показатель ТКД до величин, регистрируемых у интактных крыс только на третьи сутки исследования. На 1-е и 5-е сутки отмечается снижение изучаемого показателя по сравнению с контролем в среднем на 12–21%. Использование флавинола при моделируемой патологии полностью нормализует параметры ТКД во все сроки наблюдения. Имеющиеся отличия с группой интактных животных не носят статистически значимого характера (см. табл. 1).

При анализе динамики изменения ЭЗ клетки в условиях интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД–20 и лечебно–профилактическом применении изучаемых лекарственных средств еще раз доказана выраженная протекторная активность кверцетина и флавинола и практически отсутствие таковой у липина (см. табл. 1). Характерно, что как кверцетин, так и флавинол не оказывали влияния на ЭЗ клетки при острой интоксикации ЭС ЭД–20 на 24-м часу исследований и достоверно повышали его на 17–22% и 26–31% на 72-м и 120-м часах соответственно. Тем не менее полученные при применении кверцетина и флавинола результаты все же не достигают величин, фиксируемых у интактных крыс, и сохраняют по отношению к последним достоверный характер.

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о том, что под влиянием как кверцетина, так и флавинола у отравленных животных происходит заметное увеличение степени «заполнения» системы АТФ–АДФ–АМФ высокоэнергетическими фосфатными связями, в частности АТФ, при сохраняющемся преобладании процессов расходования АТФ над его синтезом.

Как видно из табл. 1, защитный эффект кверцетина в условиях моделируемой патологии проявляется также в значительном повышении ИФ, который отражает соотношение АТФ к сумме АДФ и АМФ. Подобный только гораздо более выраженный эффект (в 1,5 раза) наблюдается и при исследовании влияния флавинола на динамику изменения величины ИФ. Так, изучаемый метаболитный препарат приводит к существенному увеличению уровня ИФ во все сроки исследования, а к концу пятых суток достоверных различий в сравнении с интактной группой крыс не выявлено. Что касается липина, то его эффект не превышает 6–11%.

Известно, что клетка может изменять скорость синтеза АТФ, сопровождающего окисление, чтобы удовлетворять изменяющиеся потребности в энергии. Фактором, определяющим способность к такой адаптации, является СФ, представляющая собой внутриклеточное соотношение АТФ и (АДФ+Ф<sub>н</sub>), которое играет существенную роль в регуляции энергетического метаболизма. Применение в изучаемых условиях кверцетина достоверно повышает СФ через 24, 72 и 120 часов после окончания моделирования патологического состояния на 28, 89 и 200% соответственно. Обращают на себя внимание сохраняющиеся, статистически значимые различия при применении данного препарата в сравнении с группой интактных крыс на протяжении всего эксперимента. Сходная динамика изменения СФ отмечается и у животных, которым до и после интоксикации вводили флавионат. Однако абсолютные значения исследуемого показателя в этом случае были значительно выше, чем под влиянием кверцетина. Так, флавионат повышает СФ через 24 часа после изъятия животных из камеры на 61%, 72 часа – на 156% и 120 часов – на 322%, нормализуя его к концу пятых суток наблюдения. Липин, используемый при интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД–20, увеличивает СФ на 44% (5-е сутки опыта) относительно этого же показателя у контрольной группы крыс и не влияет на него в остальные сроки эксперимента (см. табл. 1).

Проведенные расчеты  $K_{сравн}$ , который характеризует соотношение прямой и обратной реакций превращения АДФ, показали, что при острой интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД–20 его величина не выходит за рамки нормальных границ, фиксируемых у интактных крыс. Как видно из табл. 1, применение кверцетина приводит к снижению  $K_{сравн}$  через 24 часа после интоксикации на 38% по сравнению с интактными животными и на 45% по сравнению с животными контрольной группы. У крыс, получавших в качестве лечебно–профилактического средства флавионат, характер изменений подобен таковым при использовании кверцетина. Липин же, применяемый в аналогичных условиях эксперимента, увеличивает  $K_{сравн}$  по отношению к контролю через 24 часа после завершения ингаляционного воздействия на 28%, через 120 часов – на 40%, но уменьшает его на 22% через 72 часа. Однако, несмотря на это, полученные величины изучаемого коэффициента не достоверны как в сравнении с контрольной, так и интактной группами животных.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что флавионат, в несколько меньшей степени кверцетин, применяемые по лечебно–профилактической схеме в условиях острой токсической гепатопатии, вызванной летучими компонентами ЭС ЭД–20, существенно сдерживают падение в гепатоцитах ЭЗ, ЭП, ТКД, СФ и ИФ, которые являются основными показателями энергетического обмена в печени. Липин оказывает весьма слабое влияние на энергетические процессы при изучаемой патологии, что совпадает с данными предыдущих наших экспериментов [5]. По–видимому, в реализации гепатопротекторного эффекта флавионата и кверцетина существенное значение имеет их влияние на энергетический обмен в печени.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF METABOLYTOTROPIC MEDICINES ON SOME INDICES OF ENERGETIC EXCHANGE IN THE CONDITIONS OF ACUTE TOXIC LIVER DAMAGE BY FLOWING COMPONENTS OF EPOXYDE TAR ED–20

*Vysotsky I.Yu., Vysotskaya E.I.\**

*Sumy State University, Medical Institute;*

*\*National Medical University named after A.A. Bogomolets*

*In the experiments conducted on white male rats line Wistar weight 180–230 gr it was showed that the acute toxic hepatopathy, which was caused by the flowing components of epoxyde tar (ET) ED–20 in the concentration of*

120–140 mg/m<sup>3</sup> (by epichlorohydrine) is characterized by significant disbalance in the system of integral indices of liver's energetic disbalance.

The medicinal and prophylactic usage of flavinate (4 mg/kg), less quercetine (350 mg/kg) significantly retented the declination of energetic charge, thermodynamic breath control, the grade of phosphorylation and phosphorylation index in hepatocytes. The effectivity of lipine (0.8 mmol/kg) was low.

Maybe, in realisation of hepatoprotective effects of flavinate and quercetine, but not lipine, the most significance is in their influence on the energetic exchange in liver, which is mostly important in this organ's damage by ET and other chemical jointments, which have an epoxy group in their maintenance.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галенко–Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. – М.: Меидцина, 2001. – 240 с.
2. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и др. – Запорожье, 2007. – 309 с.
3. Витришак В.Я. Гепатотоксические и иммунные нарушения у работающих с эпоксидными композициями, их раннее выявление, коррекция и первичная профилактика: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Ростов–на–Дону, 1990. – 26 с.
4. Висоцкий И.Ю. Зміна рівня аденілових нуклеотидів в печінці щурів під впливом летких компонентів эпоксидних смол // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини: Матеріали Міжнародної науково–практичної конференції (25–26 квітня 2007 р.). – Суми: СумДУ, 2007. – Ч. 2. – С. 7–8.
5. Висоцкий И.Ю. Влияние некоторых лекарственных средств на уровень адениловых нуклеотидов в условиях острой токсической гепатопатии, вызванной летучими компонентами эпоксидных смол // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, №4. – С. 36–39.
6. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / Под ред. И.В. Санюцкого. – М.: Медицина, 1970. – 344 с.
7. Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов / Под ред. И.М. Трахтенберга. – К.: Здоров'я, 1968. – 196 с.
8. Яворовский А.П. Гигиена труда при получении и переработке эпоксидных смол и пластических масс: Дис... д-ра мед. наук: 14.00.07. – К., 1990. – 494 с.
9. Висоцкий И.Ю. Патоморфологические критерии эффективности ацетилцистеина и липина при токсическом поражении печени летучими компонентами эпоксидной смолы ЭД–20 // Вісник СумДУ. – 1999. – № 2(13). – С. 142–149.
10. Шумская Н.И., Толгская М.С. Токсикологические и морфологические исследования при воздействии эпоксидных смол и их исходных продуктов // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М.: Медицина, 1965. – Вып. 7. – С. 79–90.
11. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Б.М. Штабский, М.И. Гжегоцкий, М.Р. Гжегоцкий и др. // Гиг. и сан. – 1980. – № 10. – С. 49–51.
12. Sato T.K., Thomson J.F., Danforth W.T. Electrochromatographic separation of inorganic phosphate, adenosine monophosphate, adenosine diphosphate and adenosine triphosphate // Analit. Biochem. – 1963. – № 5. – P. 542–547.
13. Fosslien E. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal system // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1988. – № 2. – P. 67–81.
14. Стайер Л. Биохимия. – М.: Мир, 1983. – Т. 2. – 312 с.
15. Чобитько В.Г., Захарова Н.Б., Губин В.И. Взаимосвязь нарушений обмена тиамина и энергетических процессов в эритроцитах больных сахарным диабетом и пути их лекарственной коррекции // Вопр. мед. химии. – 1986. – Вып. 3. – С. 118–121.
16. Григорьева В.А. Интенсивность обновления фосфорных соединений в мышцах при денервировании // Укр. биохим. журн. – 1958. – Т. 30, № 3. – С. 356–367.
17. Додж М., Кината К., Стинсон К. Эффективная работа с Microsoft Excel 97. – СПб.: ЗАО «Издательство Питер», 1999. – 1027 с.

**Висоцкий И.Ю.**, д-р мед. наук, профессор;  
**Висоцкая Е.И.**, студентка

Поступила в редакцию 15 января 2009 г.