

ВПЛИВ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ З КОРЕНЯ ЕХІНАЦЕЇ, АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ В ЩУРІВ ІЗ ГОСТРИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Для вивчення впливу комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату на показники ендogenousної інтоксикації в щурів із гострим пародонтитом на тлі мерказоліліндукованого гіпотиреозу було визначено маркери ендogenousної інтоксикації, а також досліджено активність лізосомальних протеаз. Гіпотиреоз у тварин викликали введенням мерказолілу в дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби. Запальний процес у пародонті моделювали шляхом однократного направлено впливу коливаннями ультразвукової частоти 50 кГц при експозиції впливу 60 с. Запалення в щурів із гострою травмою ясен на тлі гіпотиреозу призводило до пригнічення активності лізосомальних ферментів – катепсину D і кислоти фосфатази у гомогенаті ясен та підвищення вмісту маркерів ендogenousної інтоксикації – молекул середньої маси й еритроцитарного індексу інтоксикації. Введення комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату позитивно впливало на стан лізосомальних гідролаз і сприяло нормалізації показників ендogenousної інтоксикації в уражених тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий пародонтит, гіпотиреоз, ендogenousна інтоксикація, корекція.

ВСТУП. На сьогодні порушення функціонального стану щитоподібної залози набули значного розповсюдження. Як свідчать літературні дані, тканини організму, в тому числі пародонт, часто уражаються при дисфункції щитоподібної залози, а ступінь і вираження патологічного процесу залежать від тяжкості та тривалості гіпотиреозу [5, 15, 17, 19, 20]. У зв'язку з тим, що роль гормонів щитоподібної залози в реалізації функціональної активності клітин імунної системи вивчено недостатньо, актуальним стало дослідження особливостей перебігу запалення на фоні гіпотиреозу [11, 18]. Запальний процес, що триває на тлі гіпотиреозу як системна відповідь організму, має певні особливості формування і перебігу. Ці зміни викликані зниженням функціональної активності клітин, що беруть участь у формуванні запальної відповіді [9, 11, 14, 16–19].

Сучасні напрямки лікування пародонтиту пов'язані з труднощами в підборі оптимального методу лікування, оскільки доводиться вибирати між ефективністю і безпекою. У цих випадках особливу увагу приділяють фітопрепаратам. На сьогодні на світовому ринку фарм-

препаратів зростає кількість засобів рослинного походження, і, за прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, протягом найближчих десяти років частка фітопрепаратів у загальному обсязі лікарських засобів складе понад 60 % [1]. Серед сучасних імуномодуючих препаратів велику кількість становлять синтетичні засоби, тоді як дотепер продовжується пошук рослинних препаратів, які б мали м'яку природну дію на організм та оптимальний лікувальний ефект за умов патологічного стану. Враховуючи те, що, за літературними даними, ехінацея проявляє імуномодуючі властивості шляхом стимуляції клітин імунної системи, аскорбінова кислота і цинк сприяють активації нейтрофілів і Т-лімфоцитів, у нашому дослідженні як коригувальні засоби ми використали комбіновані таблетки на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату під робочою назвою "Ехцивіт".

З огляду на те, що стан і динаміка ендogenousної інтоксикації залежать від інтенсивності катаболічних процесів в ураженій тканині й швидкості елімінації утворених продуктів [3, 13], метою даної роботи було дослідити вплив

комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти і цинку аспарагіату на стан ендogenous інтоксикації та активність лізосомальних ферментів в організмі тварин із гострим експериментальним пародонтитом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди виконували на білих безпородних щурах-самцях масою 180–200 г, отриманих з віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, згідно з вимогами Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин [6]. Тварини перебували на повноцінному раціоні віварію з вільним доступом до води. Гіпотиреоз моделювали, щоденно вводячи $per os$ за допомогою спеціального зонда фармакопейний тиреостатик мерказоліл (“Акрихин”, Росія) у дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби [15]. Контролювали рівень тироксину, трийодтироніну і тиреотропного гормону, а також масу щурів і їх рухову активність. Групу порівняння становили тварини, яким мерказоліл не вводили. Вплив гіпотиреозу на перебіг запального процесу при пародонтиті вивчали на моделі запалення, спричиненого гострою травмою м'яких тканин ясен [7]. Тваринам під тіопенталовим наркозом (30 мг/кг) з губної сторони до тканин пародонта нижнього різця підводили робочу головку ультразвукового генератора – випромінювач від ультразвукового скейлера ART (Великобританія), і впродовж 60 с здійснювали однократний направлений вплив коливаннями ультразвукової частоти при таких параметрах впливу, як: частота коливань – 50 кГц, потужність випромінювання – 1,2 Вт·см² при експозиції впливу 60 с. Операцію виконували на 14-ту добу після першого введення мерказолілу. Через 1 і 8 днів після неї щурів декапітували під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). Групами порівняння були тварини з експериментальним гіпотиреозом і щури з гострою механічною травмою м'яких тканин ясен. Контролем слугував матеріал від інтактних тварин.

Щодо комбінованих таблеток “Ехцивіт”, які ми застосовували 1 раз на добу, умовно-терапевтичну дозу для лабораторних тварин визначали за сумарним вмістом активних речовин (екстракту з кореня ехінацеї – 100 мг/таблетку, кислоти аскорбінової – 300 мг/таблетку і цинку аспарагіату – 25 мг/таблетку, всього – 425 мг/таблетку), яка становить для щурів 37 мг/кг, але якщо визначати цю дозу за вмістом екстракту з кореня ехінацеї, то вона складає 10 мг/кг [9]. Досліджувані зразки сус-

пендували з дистильованою водою і вводили протягом 2-х тижнів після першого введення мерказолілу та впродовж наступних 1-ї і 8-ми днів моделювання гострого пародонтиту внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда з розрахунку 1 мл/кг.

Ступінь вираження ендотоксемії оцінювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові (МСМ₁ – вміст молекул середньої маси, визначений при довжині хвилі 254 нм, а МСМ₂ – при довжині хвилі 280 нм) [1], а за вираженням пошкодження еритроцитарної мембрани розраховували еритроцитарний індекс інтоксикації (EII) [4].

Для того, щоб приготувати гомогенат, зразки тканини ясен розтирали за допомогою гомогенізатора при 4 °С і суспендували в 9 об'ємах 0,25 М розчину цукрози з 0,001 М етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА), рН 7,4. Сполучнотканинні елементи, які залишились у середовищі, видаляли шляхом центрифугування (1000 об./хв протягом 3 хв) при охолодженні. Надосадову частину гомогенату ясен застосовували для визначення. Активність катепсину D у гомогенаті тканини ясен визначали за методом Дингла у модифікації [20] по гідролізу гемоглобіну при рН 3,2. Інкубацію проводили при 37 °С протягом 60 хв, часто струшуючи. Реакцію зупиняли, додаючи 5 % ТХУ, потім проби центрифугували впродовж 15 хв. До 1 мл супернатанту додавали 0,5 N NaOH для нейтралізації ТХУ і 0,5 мл реактиву Фоліна. Активність ферменту виражали в мкМ тирозину/(мг білка·год). Концентрацію білка визначали за методом Лоурі.

Активність кислій фосфатази (КФ) визначали за методом Bodansky [10] з використанням набору реагентів фірми “Hospitex Diagnostix”. Кисла фосфатаза каталізує гідроліз 1-нафтилфосфату до 1-нафтолу і фосфату. 1-Нафтол дає в реакції з 2-амінотолуолом комплексну сполуку – діазобарвник. Зміна забарвлення при довжині хвилі $\lambda=405$ нм пропорційна активності КФ у зразку. Результати виражали у мкМ/(мг білка·год).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Для того, щоб оцінити функціональний стан щитоподібної залози при моделюванні гіпотиреозу, було визначено концентрацію тиреоїдних гормонів у крові. Рівень тироксину в здорових щурів склав (18,39±0,61) пмоль/л, а у тварин, яким протягом 14-ти днів вводили мерказоліл, був нижчим у 2,2 рази і становив (8,51±0,35) пмоль/л. Вміст T₃ в інтактних щурів становив (6,27±0,23) пмоль/л, а через 14 днів з моменту початку експерименту був в 1,9 рази

меншим від показників у інтактних тварин і склав $(3,2 \pm 0,086)$ пмоль/л. Показник ТТГ в нормі становив $(1,77 \pm 0,06)$ мМО/л, після введення мерказолілу – $(3,2 \pm 0,09)$ мМО/л. Це вказує на розвиток у тварин вираженого гіпотиреозу при введенні мерказолілу в дозі 25 мг/кг.

Вважають, що головним токсичним субстратом, який відповідає за виникнення стадії автоагресії ендотоксикозу, можуть стати продукти клітинної дезорганізації, неповного розпаду і неферментного перетворення білків крові й тканин. Вони представлені в основному класом середньомолекулярних продуктів протеолізу й оксидативних процесів або молекул середньої маси. Зростання рівня МСМ у крові зумовлене порушенням їх елімінації з організму, посиленням утворення в тканинах або поєднанням обох механізмів. Середньомолекулярні олігопептиди, будучи продуктами розпаду білків, діють як вторинні ендотоксини, спричиняючи розлад різних фізіологічних процесів [1].

Як свідчать результати наших досліджень (табл. 1), у щурів зі змодельованою травмою пародонта на тлі гіпотиреозу спостерігали зростання вмісту МСМ в організмі тварин, що вказує на посилення катаболічних процесів. Застосування ехцивіту мало сприятливий вплив на ці показники. Зокрема, концентрація МСМ₁ на 1-шу добу від моделювання гострого пародонтиту тваринам зі зниженою функцією щитоподібної залози була меншою в 1,3 раза, ніж у щурів, яким корекцію не проводили, а до 8-ї доби цей показник знизився у 2,1 раза, наблизившись до показника здорових тварин. Аналогічну тенденцію зафіксовано і щодо концентрації МСМ₂ – зниження, відповідно, у 1,7 та 2,6 раза.

Позитивну динаміку відмічено при визначенні еритроцитарного індексу інтоксикації. За результатами попередніх досліджень, ЕІІ в

еутиреоїдних щурів зріс в 1,5 раза з поступовим зниженням до 8-ї доби, а гіпотиреоїдний стан спричинив більш суттєве підвищення ЕІІ після нанесення травми ясен. Застосування ехцивіту, що супроводжувалось нормалізацією інтенсивності процесів ліпопероксидації та імунного статусу, позначилось і на ступені проникності еритроцитарних мембран. Зокрема, на 1-шу добу після нанесення травми тваринам з гіпотиреозом і корекції ехцивітом ЕІІ був нижчим від показника щурів, яким корекцію не проводили, на 23 %, а на 8-му – на 41 %.

Таким чином, зниження продукування тиреоїдних гормонів призводило до посилення ендогенної інтоксикації внаслідок надмірного розпаду окисномодифікованих білків, а також порушення їх метаболізму, зокрема за участі лізосомальних гідролаз, і виведення цих продуктів, а застосування коригувального чинника ехцивіту, нормалізуючи ці процеси, сприяло зменшенню накопичення продуктів, що викликають ендогенну інтоксикацію.

Ми вивчали також активність лізосомальних ферментів – катепсину D і кислій фосфатази у гомогенаті ясен, щоб перевірити одне з цих припущень (табл. 2). Одержані результати вказують на те, що після нанесення травми тваринам з гіпотиреозом активність катепсину D у гомогенаті ясен зростала. Застосування ехцивіту сприяло нормалізації цих процесів. Зокрема, через добу від моменту нанесення травми щурам з гіпотиреозом, яким проводили корекцію ехцивітом, активність катепсину D на 8-му добу була нижчою від аналогічного показника тварин без корекції на 13 %, хоча на 1-шу добу показник був дещо вищим від аналогічного в попередній групі.

Аналогічні зміни відмічено в динаміці кислій фосфатази. У щурів з гіпотиреозом нанесення травми супроводжувалось значно меншими змінами активності ферменту, ніж в еутиреоїдних. Застосування ехцивіту супрово-

Таблиця 1 – Показники ендогенної інтоксикації в щурів із гострим пародонтитом на тлі мерказоліліндукованого гіпотиреозу та за корекції ехцивітом ($M \pm m$)

Показник	Група тварин				
	інтактні тварини (n=10)	гострий пародонтит+гіпотиреоз		гострий пародонтит+гіпотиреоз+корекція	
		1-ша доба (n=7)	8-ма доба (n=7)	1-ша доба (n=7)	8-ма доба (n=7)
МСМ ₁ , ум. од.	351,3±14,6	832,2±17,7 p ₁ <0,001	827,3±11,1 p ₁ <0,001	648,8±17,0 p<0,001 p ₁ <0,001	412,3±16,1 p<0,02 p ₁ <0,001
МСМ ₂ , ум. од.	204,3±11,2	641,5±12,6 p ₁ <0,02	668,3±5,8 p ₁ <0,001	391,5±15,4 p<0,001 p ₁ <0,001	258,3±4,53 p<0,001 p ₁ <0,001
ЕІІ, %	29,9±1,2	54,1±1,3 p ₁ <0,001	51,9±1,4 p ₁ <0,02	44,1±1,33 p<0,001 p ₁ <0,001	36,9±1,49 p<0,01 p ₁ <0,001

Таблиця 2 – Показники активності лізосомальних ферментів у гомогенаті ясен щурів з гострим пародонтитом на тлі мерказоліндукованого гіпотиреозу та за корекції ехцивітом ($M \pm m$)

Показник	Група тварин				
	інтактні тварини (n=10)	гострий пародонтит+ гіпотиреоз		гострий пародонтит+ гіпотиреоз+корекція	
		1-ша доба (n=7)	8-ма доба (n=7)	1-ша доба (n=7)	8-ма доба (n=7)
Катепсин D, мкМ/(мг білка·год)	0,209±0,015	0,287±0,011 $p_1 < 0,01$	0,264±0,014 $p_1 < 0,02$	0,295±0,008 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	0,234±0,006 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
Кисла фосфатаза, мкМ/(мг білка·год)	27,03±1,63	32,61±1,62 $p_1 < 0,05$	30,05±1,60 $p_1 > 0,05$	30,91±1,10 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	29,45±1,32 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

джувалось незначним зниженням активності ферменту, хоча показники і не відрізнялись від таких у щурів без корекції, а також інтактних тварин.

ВИСНОВОК. Зниження рівня тиреоїдних гормонів супроводжується пригніченням лізо-

сомального апарату клітин, впливає на синтез і деградацію лізосомальних ферментів, що може спричинити накопичення молекул середньої маси внаслідок порушення їх подальшої деградації та виведення. Корекція ехцивітом нормалізує лізосомальний апарат клітин, що впливає на ступінь ендогенної інтоксикації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адекенов С. М. Современное состояние и перспективы производства фитопрепаратов в Казахстане / С. М. Адекенов // Российские аптеки. – 2003. – № 5. – С. 61–64.
2. Габриэлян Н. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.
3. Леонтьева Е. А. Влияние лизосомальных соединений на функциональную активность лизосомального аппарата клетки : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. биол. наук / Е. Ф. Леонтьева. – СПб., 2003. – 26 с.
4. Метод определения эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун, Р. М. Карибжанова // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
5. Москвина Т. С. Эффективность лечения пародонтита у больных с нарушением функции щитовидной железы / Т. С. Москвина // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 47–50.
6. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.]. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
7. Пат. на корисну модель 65771. Спосіб моделювання пародонтиту / Мачоган В. Р., Авдеев О. В. – 2011. – Бюл. № 23.
8. Подунай Ю. А. Возрастная динамика активности катепсинов и содержания среднемолекуляр-

- ных пептидов в мышцах морского ерша / Ю. А. Подунай, И. Н. Залевская, И. И. Руднева // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия "Биология, химия". – 2009. – **22** (61), № 4. – С. 128–134.
9. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – **247**, № 6. – С. 1513–1516.
10. Bodansky O., Acid phosphatase / O. Bodansky // Adv. Clin. Chem. – 1972. – **15**. – P. 143–147.
11. Cellular metabolism as a basis for immune privilege / M. K. Newell, E. Villalobos-Menuety, S. C. Schweitzer [et al.] // J. Immune Based Ther Vaccines. – 2006. – № 4. – P. 1.
12. Hypothyroidism attenuates protein tyrosine nitration, oxidative stress and renal damage induced by ischemia and reperfusion: effect unrelated to antioxidant enzymesactivities / V. M. Tenorio-Velazquez, D. Barrera, M. Franco [et al.] // BMC Nephrol. – 2005. – № 6. – P. 12.
13. Influence of membrane physical state on the lysosomal proton permeability / G. J. Zhang, H. W. Liu, L. Yang [et al.] // J. Membr. Biol. – 2000. – **175** (1). – P. 53–62.
14. Interleukin-18, a proinflammatory cytokine, contributes to the pathogenesis of non-thyroidal illness mainly via the central part of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis / A. Boelen, J. Kwakkel, M. Platvoet-ter Schiphorst [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – **151**, № 4. – P. 497–502.

15. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis / C. A. Isman, B. C. Yegen, I. Alican // J. Endocrinol. – 2003. – **177**, № 3. – P. 471–476.
16. Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism / K. Asayama, K. Dobashi, H. Hayashibe [et al.] // Endocrinology. – 1987. – **121**, № 2. – P. 112–118.
17. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes / E. Mezosi, J. Szabo, E. V. Nagy [et al.] // J. Endocrinol. – 2005. – **185**, № 1. – P. 121–129.
18. Rao M. K. Extracellular metabolism of thyroid hormones by stimulated granulocytes / M. K. Rao, A. L. Sagone // Infect Immun. – 1984. – **43**, № 3. – P. 846–849.
19. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy / F. Marino, L. Guasti, M. Cosentino [et al.] // Life Sci. – 2006. – **78**, №10. – P. 1071–1077.
20. Wiederanders B. Accumulation of inactive cathepsin D in old rats / B. Wiederanders, B. Oelke // Mech. Ageing Dev. – 1982. – **24**, № 3. – P. 265–271.

Т. И. Дзецюх, И. Н. Клищ

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЯ ЭХИНАЦЕИ, АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЦИНКА АСПАРАГИНАТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС С ОСТРЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ МЕРКАЗОЛИЛИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОТИРЕОЗА

Резюме

С целью изучения влияния комбинированных таблеток на основе экстракта из корня эхинацеи, аскорбиновой кислоты и цинка аспарагината на показатели эндогенной интоксикации у крыс с острым пародонтитом на фоне мерказолилиндуцированного гипотиреоза было определено маркеры эндогенной интоксикации, а также исследовано активность лизосомальных ферментов. Гипотиреоз у животных вызывали введением мерказолила в дозе 25 мг/кг в течение 21-х суток. Воспалительный процесс в пародонте моделировали путем однократного направленного воздействия колебаниями ультразвуковой частоты 50 кГц при экспозиции воздействия 60 с. Воспаление у крыс с острой травмой десен на фоне гипотиреоза приводило к угнетению активности лизосомальных ферментов – катепсина D и кислой фосфатазы в гомогенате десен и повышению содержания маркеров эндогенной интоксикации – молекул средней массы и эритроцитарного индекса интоксикации. Введение комбинированных таблеток на основе экстракта из корня эхинацеи, аскорбиновой кислоты и цинка аспарагината положительно влияло на состояние лизосомальных гидролаз и содействовало нормализации показателей эндогенной интоксикации в пораженных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспаление пародонта, гипотиреоз, эндогенная интоксикация.

T. I. Dzetsiukh, I. M. Klishch

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

INFLUENCE OF COMBINED PILLS FROM ECHINACEA ROOT EXTRACT, ASCORBIC ACID AND ZINK ASPARAGINATE ON INDICATORS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN RATS WITH ACUTE PARODONTITIS ON THE BACKGROUND OF MERCAZOLIL-INDUCED HYPOTHYROIDISM

Summary

In order to study the influence of combined pills from echinacea root extract, ascorbic acid and zink asparaginate on indicators of en endogenous intoxication in rats with acute parodontitis on the background of mercazolil-

induced hypothyroidism was conducted the determination of endogenous intoxication markers and also the activity of lysosomal enzymes was analyzed. Hypothyroidism in rats was caused by the injection of mercazolil in dose of 25 mg / kg over a 21-day period. Inflammation in parodontium was modelled by a single directed influence with the vibrations of ultrasonic frequency of 50 kHz at the exposure of influence of 60 sec. Inflammation in rats with acute injury of the gum tissues on the background of hypothyroidism resulted in the decreased activity of lysosomal enzymes – cathepsin D and acid phosphatase in gum homogenate and the increased content of endogenous intoxication markers – molecules of average weight and erythrocytic index of intoxication. The injection of combined pills from echinacea root extract, ascorbic acid and zink asparaginate had positive effect on the state lysosomal hydrolases and promoted normalization of endogenous intoxication affected animals.

KEY WORDS: parodontal inflammation, hypothyroidism, endogenous intoxication.

Отримано 24.10.13

Адреса для листування: Т. І. Дзецюх, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.