

В.М. Мерецький

Особливості забезпечення тканинного метаболізму киснем в умовах черепно-мозкової травми та цукрового діабету

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: черепно-мозкова травма, цукровий діабет, кисень, тканинний метаболізм.

Наведено аналіз забезпечення тканинного метаболізму киснем в умовах черепно-мозкової травми та цукрового діабету. Показано, що порушення рівноваги між системним забезпеченням киснем і потребою в ньому в умовах черепно-мозкової травми зумовлене зниженням оксигенації артеріальної та змішаної венозної крові, сумарного вмісту кисню в артеріальній крові, підвищенням рівня метгемоглобіну, зростанням ступеня легеневої і гемічної гіпоксії, недостатнім для задовільної доставки кисню компенсаторним збільшенням об'єму серцевого викиду. За умов черепно-мозкової травми, ускладненої діабетом, виникають суттєвіші порушення оксигенації артеріальної і змішаної венозної крові зі сповільненням динаміки їх відновлення, в механізмі розвитку яких беруть участь як легеневий, так і гемічний гіпоксичні компоненти; визначають гемодинамічні розлади у вигляді відсутності зростання серцевого викиду і порушення швидкості доставки кисню, що призводить до дестабілізації кисневого балансу.

Особенности обеспечения тканевого метаболизма кислородом в условиях черепно-мозговой травмы и сахарного диабета

В.Н. Мерецкий

Приведен анализ обеспечения тканевого метаболизма кислородом в условиях черепно-мозговой травмы и сахарного диабета. Показано, что нарушение равновесия между системным обеспечением кислородом и потребностью в нем в условиях черепно-мозговой травмы обусловлено снижением оксигенации артериальной и смешанной венозной крови, суммарного содержания кислорода в артериальной крови, повышением уровня метгемоглобина, ростом степени легочной и гемической гипоксии, недостаточным для удовлетворительной доставки кислорода компенсаторным увеличением объема сердечного выброса. При черепно-мозговой травме, осложненной диабетом, возникают более выраженные нарушения оксигенации артериальной и смешанной венозной крови с замедлением динамики их восстановления, в механизме развития которых участвуют как легочный, так и гемический гипоксические компоненты; отмечают гемодинамические расстройства в виде отсутствия роста сердечного выброса и нарушение скорости доставки кислорода, что приводит к дестабилизации кислородного баланса.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сахарный диабет, кислород, тканевой метаболизм.**Патология.** – 2013. – №2 (28). – С. 40–44

Features of tissue oxygen metabolism in the traumatic brain injury and diabetes

V.M. Meretskyi

The paper presents the analysis of tissue oxygen metabolism in traumatic brain injury and diabetes. It was shown an imbalance between systemic oxygen supply and the need for it due to decreased oxygenation of arterial and mixed venous blood, the total content of oxygen in arterial blood, increased levels of methemoglobin, the trend of the degree of pulmonary and hemic hypoxia increase, compensatory volume increase of cardiac output insufficient for satisfactory oxygen delivery in a traumatic brain injury. Under conditions of the TBI complicated by diabetes, there was more pronounced disturbance in oxygenation of arterial and mixed venous blood with the slowdown of their recovery due to the participation of pulmonary and hemic hypoxic components. Hemodynamic disturbances in the absence of growth in cardiac output and oxygen delivery speed changes, leading to destabilization of the oxygen balance, were observed.

Key words: brain trauma, diabetes mellitus, oxygen, tissue metabolism.**Pathologia.** 2013; №2 (28): 40–44

Актуальність травматизму визначається неухильним збільшенням потерпілих, серед яких переважну більшість становлять люди молодого віку та діти. За даними ВООЗ, у світі щороку від травм гинуть до 2 млн осіб [1,2]. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) посідає одне з провідних місць у структурі летальності. Залежно від характеру уражень мозку і тяжкості потерпілих летальність за умов ЧМТ складає від 5 до 65% [3].

Черепно-мозкова травма призводить до пошкодження головного мозку, що розвивається в два етапи. Первинне пошкодження зумовлене біомеханічним впливом сил, що впливають на череп і головний мозок у момент травми, причому розвивається воно протягом мілісекунд і включає струс і контузію головного мозку, розрив судин і утворення гематоми (епідуральної, субдуральної, субарахноїдальної або внутрішньомозкової). Вторинне ушкодження розвивається через кілька хвилин або годин

після отримання травми і являє собою складний комплекс патологічних змін, котрі виникають у результаті первинного ушкодження і призводять до ішемії, набухання і набряку мозку, внутрішньочерепних крововиливів, внутрішньочерепної гіпертензії і дислокації мозкових структур. До вторинних чинників, що посилюють первинну травму, належать гіпоксія, гіперкапнія, гіпотонія, анемія і гіперглікемія [4–6].

У даний час гіпоксією вважають всі стани організму, при яких із тих чи інших причин знижуються параметри доставки кисню до тканин. Порушення кисневого балансу на етапі надходження, транспортування та споживання кисню призводить до зменшення загального об'єму кисню, що транспортується до тканин, тобто до виникнення гіпоксичної, гемічної, циркуляторної, тканинної і змішаної гіпоксії [7].

Гіпоксія мозку призводить до формування ряду патогенетичних хибних кіл, внаслідок чого у мозковій тканині накопичуються недоокислені продукти, розвивається ацидоз, що поглиблює порушення мозкової гемодинаміки. Гіпоксія, зазвичай у поєднанні з підвищенням рівня вуглекислоти, є головною причиною набряку мозку [8]. Розвиток гіпоксії мозку викликає також розлади функціонування низки життєво важливих центрів, у тому числі порушення центральної регуляції серцевої діяльності, що, в свою чергу, позначається на мозковому кровообігу, а дихальна недостатність центрального походження посилює гіпоксію. Водночас, гіпоксія може викликати зміни активності гіпофізарно-адrenalової системи і призвести до порушення регуляції судинного тонуусу і кровотоку загалом [6].

Мільйони людей в усіх країнах світу страждають на цукровий діабет (ЦД) [9,10]. Гіперглікемія призводить до метаболічних порушень і розвитку діабетичної ангіо-, нефро- і ретинопатії. Одним із факторів, що впливають на розвиток цих ускладнень, є порушення доставки кисню до тканин.

Мета роботи

Вивчення показників системного кисневого балансу в умовах експериментальної ЧМТ, індукованого ЦД та поєднання ЧМТ і ЦД.

Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконано на білих нелінійних щурах-самцях, котрі були поділені на експериментальні групи: I – інтактні тварини (контроль), II – щури, яким моделювали черепно-мозкову травму, III – щури з експериментальним цукровим діабетом, IV – щури, яким моделювали ЧМТ на фоні ЦД. Тварин утримували у стандартних умовах віварію згідно з санітарно-гігієнічними нормами і вимогами GLP [11].

Експериментальний ЦД моделювали одномоментним введенням стрептозотозину («Sigma-Aldrich», США) в черевну порожнину в дозі 60 мг/кг [12]. Діабетиками вважали тварин із рівнем глюкози понад 14–16 ммоль/л. Закрити ЧМТ моделювали за допомогою розробленої нами методики [13]. Тварин виводили з експерименту через 3 і 24 години (період гострої реакції на травму), 5 і 14 діб (період ранніх проявів) після травми [14] в умовах тіопентало-натрієвого наркозу шляхом тотального кровопускання із серця.

У кожної тварини визначали ступінь насичення гемоглобіну киснем артеріальної крові SaO_2 за допомогою пульсоксиметра «Ютасокси-201» та венозної SvO_2 – за

допомогою оксиметра «Unistat» [15]. Обчислювали вміст кисню в артеріальній крові – CaO_2 [16], доставку кисню до тканин – DO_2 , величину серцевого викиду СВ [15]. Ступінь легеневої гіпоксії (СЛГ), ступінь циркуляторної гіпоксії (СЦГ), ступінь гемічної гіпоксії (СГГ), інтегральний показник кисневої недостатності (ІПКН) за методом В.В. Гнатіва [7].

Визначення вмісту гемоглобіну (Hb) здійснювали за допомогою фотометричного портативного гемоглобінометра ГФП-01, метгемоглобіну (MetHb) – за методом [17].

Результати досліджень опрацьовували статистично із застосуванням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

Результати та їх обговорення

При дослідженні системного кисневого балансу в групі тварин з експериментальною ЧМТ виявляли різні ступені його порушення: на етапі надходження кисню у кров, поєднання його з гемоглобіном і транспортування до тканин (табл. 1).

Визначено зниження насиченості гемоглобіну артеріальної крові киснем уже через 3 години після травми на 14,4 і на 8,6% на 24 год та наближення до рівня інтактних щурів на 5 і 14 добу посттравматичного періоду. Аналогічні показники в динаміці визначено щодо насиченості гемоглобіну венозної крові киснем: найбільш вираженим було зменшення на 27,9% і 17,6% через 3 і 24 години після ЧМТ відповідно. Зазначені зміни супроводжувались збільшенням об'єму серцевого викиду на 13,3% через 3 години після травми.

Показник доставки кисню DO_2 не зазнавав вірогідних змін після отриманої ЧМТ. Сумарний вміст кисню в артеріальній крові CaO_2 статистично достовірно знизився через 3 години після травми на 16,9%, через 24 години – на 10,6%. У подальших термінах спостереження рівень кисню в крові наближався до нормальних значень.

Розвиток кисневої недостатності в організмі може бути зумовлений перетворенням гемоглобіну на метгемоглобін. Внаслідок постійного утворення та відновлення MetHb встановлюється його рівновага в крові і в кожний конкретний момент у нормі визначається 1–1,5% MetHb [6]. У фізіологічних умовах MetHb виконує захисну (утворюючи з певними речовинами комплексні нетоксичні сполуки) і антиоксидантну (сприяючи каталітичному розпаду перекису водню) функції. За умов експериментальної ЧМТ не виявлено статистично вірогідних змін кількості гемоглобіну та метгемоглобіну у крові щурів, проте вміст останнього був збільшеним на 15,3% і 12,2% після травми щодо показників інтактних тварин.

Таблиця 1

Показники гемодинаміки та кисневого забезпечення тканин за умов черепно-мозкової травми

Група	Показник							
	СВ, мл/хв	Hb, г/л	MetHb, г/л	CaO_2 , мл/л	DO_2 , мл/(хв×кг)	SaO_2 , %	SvO_2 , %	
Контроль	191,41±5,29	142,40±4,94	0,98±0,06	190,25±7,72	3,64±0,16	96,50±0,81	74,30±0,42	
Травма	3 год	216,86±9,06*	137,42±4,10	1,13±0,09	158,02±7,20**	3,47±0,27	82,60±1,40***	53,60±1,34***
	24 год	205,95±12,35	138,60±4,53	1,10±0,07	170,16±8,54	3,59±0,37	88,20±1,74***	61,20±1,87***
	5 діб	193,26±9,96	141,90±5,08	0,97±0,08	185,58±8,36	3,63±0,30	94,30±1,12	71,10±1,57
	14 діб	191,81±8,39	142,10±4,50	1,02±0,10	188,53±7,21	3,66±0,29	95,80±0,73	73,50±0,62

Примітки: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Показники гемодинаміки та кисневого забезпечення тканин за умов черепно-мозкової травми і цукрового діабету

Група	Показник							
	СВ, мл/хв.	Hb, г/л	MetHb, г/л	CaO ₂ , мл/л	DO ₂ , мл/(хв.×кг)	SaO ₂ %	SvO ₂ %	
Контроль	191,41±5,29	142,40±4,94	0,98±0,06	190,25±7,72	3,64±0,16	96,50±0,81	74,30±0,42	
Діабет	161,34±7,19**	139,40±4,73	1,20±0,08*	172,64±10,32	2,80±0,25*	88,70±2,65*	64,80±2,81**	
Травма + Діабет	3 год.	176,89±10,29 §§	131,60±4,08	1,55±0,13 §	129,04±5,92 §§	2,33±0,24 §§	70,10±1,18 §§§	41,20±1,27 §§§
	24 год.	175,27±12,73	133,10±3,87	1,50±0,11 §§	136,79±6,06 §§	2,46±0,27 §	73,60±1,25 §§§	45,30±1,56 §§§
	5 діб	172,84±8,11	135,60±5,10	1,34±0,14 §	150,17±7,72 §§	2,65±0,25 §	79,40±1,32 §§§	52,80±1,47 §§§
	14 діб	167,61±3,82 §	138,60±4,75	1,28±0,12	164,96±9,42	2,77±0,19 §	85,30±2,11 §§§	60,70±1,75 §§§

Примітки: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; § – достовірність змін щодо показників у тварин із ЧМТ; | – достовірність змін щодо показників у тварин із ЦД (* § | – p<0,05; ** §§ || – p<0,01; *** §§§ ||| – p<0,001).

Динаміку показників різних типів гіпоксій та інтегрального показника кисневої недостатності за умов ЧМТ наведено на рис. 1–4.

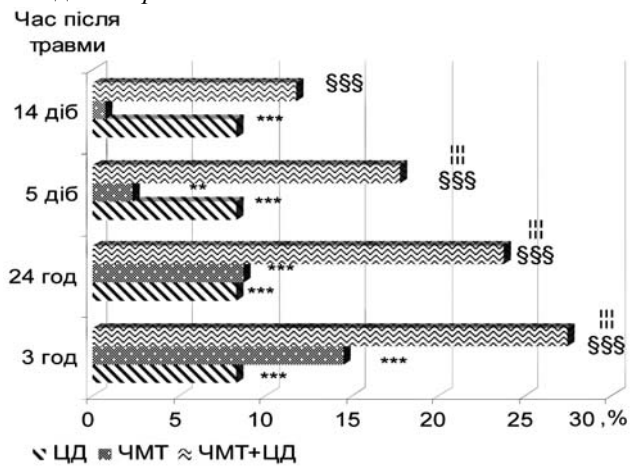


Рис. 1. Ступінь легеневої гіпоксії за умов ЧМТ і ЦД.
Примітки: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; § – достовірність змін щодо показників у тварин із ЧМТ; | – достовірність змін щодо показників у тварин із ЦД (* § | – p<0,05; ** §§ || – p<0,01; *** §§§ ||| – p<0,001).

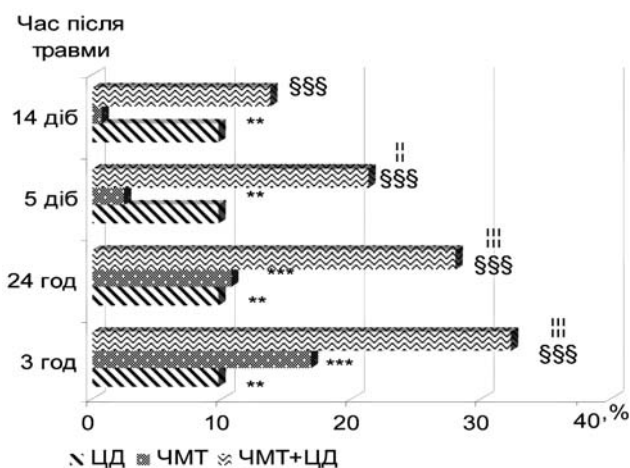


Рис. 2. Ступінь гемічної гіпоксії за умов ЧМТ і ЦД.
Примітки: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; § – достовірність змін щодо показників у тварин із ЧМТ; | – достовірність змін щодо показників у тварин із ЦД (* § | – p<0,05; ** §§ || – p<0,01; *** §§§ ||| – p<0,001).

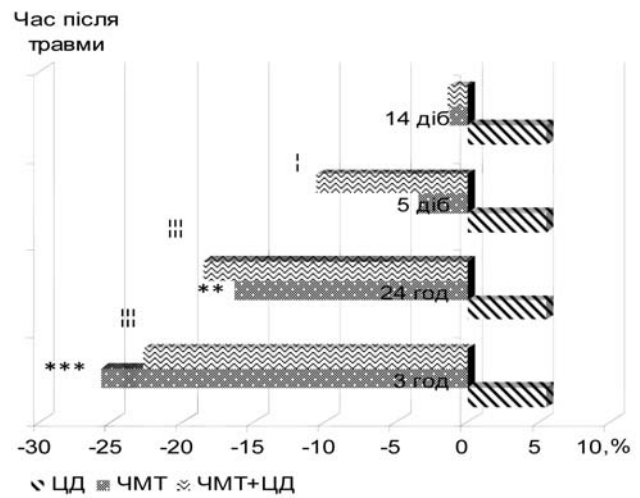


Рис. 3. Ступінь циркуляторної гіпоксії за умов ЧМТ і ЦД.
Примітки: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; § – достовірність змін щодо показників у тварин із ЧМТ; | – достовірність змін щодо показників у тварин із ЦД (* § | – p<0,05; ** §§ || – p<0,01; *** §§§ ||| – p<0,001).

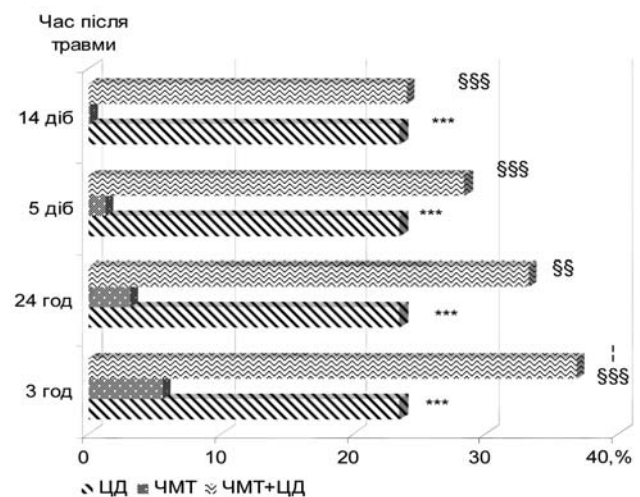


Рис. 4. Інтегральний показник кисневої недостатності за умов ЧМТ і ЦД.
Примітки: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; § – достовірність змін щодо показників у тварин із ЧМТ; | – достовірність змін щодо показників у тварин із ЦД (* § | – p<0,05; ** §§ || – p<0,01; *** §§§ ||| – p<0,001).

Слід відзначити, що для показників СЛГ, СЦГ, СГГ і ПКН нормою вважали відсутність цих патологічних станів у інтактних тварин.

Експериментальна ЧМТ супроводжувалась різноспрямованими змінами різних видів гіпоксії. Зокрема, встановлено підвищення показників СЛГ на 14,5%, 8,7%, 2,3%, СГГ – на 17%, 10,8%, 2,5% через 3, 24 год, 5 дів після травми і зменшення СЦГ на 25,7%, 16,3%, 3,4% щодо контролю стосовно термінів експерименту.

Інтегральний показник кисневої недостатності не зазнавав статистично вірогідних змін у тварин після експериментальної ЧМТ (рис. 4).

Слід відзначити, що цифри з від'ємним знаком свідчать про задовільну компенсаторну реакцію системи гемодинаміки, яка відновлює стан циркуляторної ланки кисневого забезпечення організму.

Оксигенація артеріальної крові за умов стрептозотозинного ЦД була зниженою за рівнем показника SaO_2 на 8,1%, а вміст кисню у змішаній венозній крові зменшився на 12,8% (табл. 2). Визначено тенденцію до зниження показника вмісту кисню в артеріальній крові у тварин-діабетиків. Експериментальний діабет супроводжувався статистично вірогідним зменшенням значення СВ на 15,7, що, в свою чергу, призвело до зниження швидкості транспорту кисню артеріальною кров'ю на 23,1%.

Розвиток гіперглікемії відбувався на фоні статистично вірогідного зростання концентрації метгемоглобіну в крові на 22,4%. Кількість гемоглобіну у тварин із ЦД практично не відрізнялась від контрольних показників.

При вимірюванні питомої частки легеневої, гемічної і циркуляторної гіпоксії у щурів-діабетиків виявлено недонасичення крові (рис. 1–3). Ступінь легеневої гіпоксії становив 8,23%, гемічної – 9,78%, циркуляторної – 5,48%. Стрептозотозин-індукований ЦД призводить до статистично вірогідного зростання показника ПКН на 23,5 %.

В умовах ЧМТ, поєднаної зі стрептозотозин-індукованим ЦД, спостерігали виражені розлади надходження і транспортування кисню до тканин (табл. 2). Привертає увагу порушення гемодинаміки у вигляді зниження об'єму серцевого викиду на 18,4, 14,9, 10,6 і 12,6% через 3 год, 1, 5 і 14 дів після травми порівняно з травмованими щурами без діабету. У експериментальних тварин після ЧМТ на фоні ЦД система гемодинаміки не забезпечує компенсації, а, навпаки, може зробити негативний внесок у загальний процес дестабілізації кисневого балансу. Зниження СВ у цій експериментальній групі частково зумовлює порушення швидкості доставки кисню на 32,9, 31,5, 27 і 24,3% щодо показників травмованих тварин. Сумарний вміст кисню в артеріальній крові знижувався і був меншим від показників тварин після ЧМТ із нормоглікемією на 18,3, 19,6, 19 і 12,5% щодо термінів спостереження. Моделювання ЧМТ у тварин-діабетиків супроводжувалось статистично вірогідним зменшенням показника SaO_2 і SvO_2 на 15, 16,6, 15,8, 11% і на 23, 26, 25,7 і 17,4% через 3, 24 год, 5 і 14 дів після ЧМТ відповідно.

Рівень кисню в крові та його доставка для тканинного метаболізму залежать від безлічі факторів, серед яких суттєву роль відіграє киснево-транспортна функція гемоглобіну. Про порушення цієї функції свідчить статистично вірогідне зростання фракції метгемоглобіну через 3, 24 год, 5 і 14 дів після ЧМТ у поєднанні з ЦД на 37,2, 36,4, 38,1 та 25,5% відповідно.

Кисневе забезпечення клітин на етапі надходження кисню в організм оцінювали за ступенем легеневої гіпоксії, котра у тварин із ЧМТ і ЦД була найбільш вираженою через 24 год і 5 дів після травми, зокрема, визначено її збільшення на 13, 15, 15,5 і 11% через 3 год, 1, 5 і 14 дів після ЧМТ на фоні ЦД. Ступінь гемічної гіпоксії у тварин цієї експериментальної групи становив 32,22, 28,06, 21,30 і 13,67% у зазначені терміни спостереження. Експериментальна ЧМТ у тварин-діабетиків супроводжувалась порушенням кисневого забезпечення тканин внаслідок гемодинамічних розладів. При цьому СЦГ складав -22,8, -18,58, -10,66 і -1,36% і дещо відрізнявся від аналогічних показників у травмованих тварин без діабету, що може свідчити про менші компенсаторні можливості серцево-судинної системи у тварин-діабетиків. Значення ПКН у цій експериментальній серії статистично достовірно перевищували показники щурів після травми на 31,2, 20,1, 27,1 і 23,8% через 3, 24 год, 5 і 14 дів після ЧМТ.

Отримані результати свідчать про зниження забезпечення тканин киснем, при якому встановлено комплексне порушення доставки кисню до тканин, зумовлене гемічною і легеневою гіпоксіями та недостатнім компенсаторним реагуванням системи гемодинаміки, яка за умов ЧМТ, поєднаної з цукровим діабетом, функціонує у гіподинамічному режимі, що знижує ефективність кисневого забезпечення тканинного метаболізму.

Висновки

1. Порушення рівноваги між системним забезпеченням киснем і потребою в ньому в умовах ЧМТ зумовлене зниженням оксигенації артеріальної та змішаної венозної крові, сумарного вмісту кисню в артеріальній крові, зростанням ступеня легеневої і гемічної гіпоксії, недостатнім для задовільної доставки кисню компенсаторним збільшенням об'єму серцевого викиду.

2. За умов ЧМТ, ускладненої ЦД, виникають суттєвіші порушення оксигенації артеріальної і змішаної венозної крові з сповільненням динаміки їхнього відновлення, в механізмі розвитку яких беруть участь як легеневої, так і гемічний гіпоксичні компоненти; спостерігають гемодинамічні розлади у вигляді відсутності зростання серцевого викиду і порушення швидкості доставки кисню, що призводить до дестабілізації кисневого балансу.

3. Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення особливостей порушень тканинного дихання у тварин із ЧМТ у поєднанні з ЦД.

Список літератури

1. Гришанова Т.Г. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров / Т.Г. Гришанова, А.В. Будаев, Е.В. Григорьев

- // Медицина неотложных состояний. – 2011. – №1–2 (32–33). – С. 86–90.
2. Busl K.M. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology, and mechanisms / K.M. Busl, D.M. Greer // *Neurorehab.* – 2010. – №26 (1). – P. 5–13.
 3. Пурас Ю.С. Факторы вторичного ишемического повреждения олового мозга при черепно-мозговой травме / Пурас Ю.С. // Неотложная медицинская помощь. – 2012. – №1. – С. 56–65.
 4. Боброва В.И. Оксигенотерапия при острых поражениях головного мозга и ее значение на догоспитальном этапе / В.И. Боброва, С.Н. Никифоров // Медицина неотложных состояний. – 2007. – №4 (11). – С. 58–61.
 5. Posttraumatic brain vulnerability to hypoxia-hypotension: the importance of the delay between brain trauma and secondary insult / T. Geeraerts, A. Friggeri, J-X. Mazoit [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2008. – №34. – P. 551–560.
 6. Zaslter N. Brain Injury Medicine: Principles and Practice / N. Zaslter, D. Katz, R.D. Zafonte – Demos Medical Publishing, 2007 – 1275 p.
 7. Пат. 1673041 СССР, МПК А61В5/00, А61В5/0205. Способ диагностики гипоксии / Гнатив В.В., Лысенко В.И.; заявитель В.В. Гнатив, В.И. Лысенко. – № 4379437; заявл. 16.02.1988; опубл. 30.08.1991, Бюл. №32.
 8. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А. Рябов – М.: Книга по Требованию, 2012. – 288 с.
 9. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2012. – 480 с.
 10. Prasenjit M. Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, IκBα/NF-κB, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid / M. Prasenjit, D. Joydeep, G. Jyotirmoy, C.S. Parames // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2010. – Vol. 48, №11. – P. 1465–1484.
 11. Резников О.Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О.Г. Резников // *Ендокринологія.* – 2003. – Т. 8, №1. – С. 142–145.
 12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Мет. реком. / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
 13. Пат. 74935 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / Мерецький В.М.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – № u2012 06594; заявл. 30.05.2012; опубл. 12.11.2012, Бюл. №21.
 14. Ельський В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельський, С.В. Зяблицев. – Донецк: Изд-во «Новый мир», 2008. – 140 с.
 15. Марино П. Интенсивная терапия / П. Марино; пер. с англ. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.
 16. Хірургічні ускладнення цукрового діабету: практ. посіб. / І.І. Чонка, А.Д. Беденюк, В.В. Гнатів [та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2012. – 136 с.
 17. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

Відомості про автора:

Мерецький В.М., к. мед. н., доцент каф. фармакології з клінічною фармакологією ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Надійшла в редакцію 26.06.2013 р.