

ного окисления липидов, что является весьма характерным следствием действия лазерного излучения на биологические объекты [1; 6]. Наряду с этим, установленная в последнее время деполяризация нейрональной мембраны, индуцированная НИЛИИД, с последующим развитием потенциала действия [9] свидетельствует о дополнительной возможности получения стойкой активации эпилептизированных нейронов за счет непосредственного влияния НИЛИИД на структуру мембраны.

Выводы

1. Средняя по своей продолжительности экспозиция НИЛИИД на головной мозг (10,0 мин) предупреждает формирование пенициллин-индуцированной генерализованной эпилептической активности.

2. Увеличение экспозиции НИЛИИД до 30,0 мин сопровождается увеличением интенсивности генерализованной эпилептической активности, индуцированной введением раствора пенициллина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Годлевский Л. С., Кобелев Е. В. Нейротропная активность факторов физической природы, как основа лечебно-

го действия // Вісн. мор. медицини. — 2002. — № 2 (18). — С. 84-90.

2. Антиэпилептическая система / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиол. наук. — 1992. — Т. 23, № 3. — С. 38-59.

3. Кортикоталамическая теория происхождения генерализованных пик-волновых разрядов / Х. К. Меерен, Е. Л. Дж. М. ван Луиджтлаар, Ф. Х. Лопес де Сильва и др. // Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35, № 1. — С. 3-19.

4. Нескоромная Н. В. Эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона на ЭЭГ у киндлинговых животных // Вісн. психіатрії та психофармако-терапії. — 2006. — № 1-2 (9-10). — С. 134-137.

5. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.

6. Якименко И. Л., Сидорик Е. П. Регулирующее действие низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние антиоксидантной системы организма // Укр. биохим. журнал. — 2001. — Т. 73, № 1. — С. 16-23.

7. Mrangoz C., Bagrici F. Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats // Jpn. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 86. — P. 297-301.

8. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — Sydney: Academic Press Inc., 1998.

9. Application of infrared light for *in vivo* neural stimulation / J. Wells, C. Kao, E. D. Janssen et al. // J. of Biomedical Optics. — 2005. — Vol. 10, Issue 6. — P. 611-623.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, канд. мед. наук,

В. Й. Кресюн, чл.-кор. АМНУ, д-р мед. наук, проф.

ГЕПАТОЗАХИСНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН — МІГУ-4 ТА МІГУ-5

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, В. И. Кресюн

ГЕПАТОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ — МИГУ-4 И МИГУ-5

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье приведены данные экспериментального исследования гепатопротекторной активности оксиэтилидендифосфонатогерманатов с различными биолигандами — МИГУ-4 (с никотиновой кислотой) и МИГУ-5 (с никотинамидом). Установлены дозы токсикантов (четырёххлористого углерода и галактозамина), составляющие ЛД₅₀. Морфогистологические исследования подтвердили, что введение токсикантов в этих дозах приводит к развитию острого гепатита. При этом галактозамин является менее токсичным, чем четырёххлористый углерод. Введение исследуемых биологически активных веществ увеличивает выживаемость животных в зависимости от типа гепатотоксина, условий введения соединений и дозового режима. Наиболее эффективным является введение соединений за 3 ч до применения токсикантов с последующим 7-дневным курсом. Наиболее оптимальны дозы веществ в 1/20 ЛД₅₀. Однако эти данные нуждаются в последующем исследовании гепатопротекторных свойств данных веществ. На основании изучения влияния МИГУ-4 и МИГУ-5 на выживаемость животных невозможно сделать вывод о преимуществах одного соединения перед другим. **Ключевые слова:** модели острых токсических гепатитов, оксиэтилидендифосфонатогерманаты, биолиганды, гепатопротекторная активность.

Information on experimental research of hepatoprotective activity of oxyethylidendiphosphonate germanates with different bioligands — MIGU-4 (with nicotinic acid), MIGU-5 (with nicotinamid) is resulted in the article. The LD₅₀ doses of toxins (galactosamine, carbon tetrachloride) are established. Morphohistological research confirmed, that introduction of the toxins in these doses resulted in development of acute hepatitis. Thus, galactosamine is less toxic than carbon tetrachloride. Introduction of the explored biologically active substances increases the survivability of animals depending on the type of hepatotoxins, conditions of administration of the compounds and dose mode. Introduction of the compounds 3 h before the application of toxins with a subsequent 7-day course is the most effective. The 1/20 LD₅₀ dose is the most optimal. However, these finding need subsequent research of hepatoprotective properties of these substances. On the basis of study of MIGU-4 and MIGU-5 influence on animals survivability it is not possible to do the conclusion about advantages of one compound over another one.

Key words: models of acute toxic hepatitis, oxyethylidendiphosphonate germanates, bioligands, hepatoprotective activity.

Захворювання печінки та гепатобіліарної системи посідають перше місце в патології всього шлунково-кишкового тракту. Різні за етіологічними факторами ураження печінки, як показали широкі дослідження, характеризуються загальними механізмами розвитку цієї патології, а саме: порушенням жовчоутворення та жовчовиділення, бар'єрної функції печінки і метаболізму [1; 2].

До лікарських засобів (ЛЗ), які володіють гепатопротекторними властивостями, в першу чергу, висуваються вимоги нормалізації структурно-функціональної цілісності клітинних мембран гепатоцитів і метаболічних процесів, серед яких найважливішою є її білоксинтезуюча складова [3; 4]. Незважаючи на значну кількість гепатопротекторних ЛЗ, їх ефективність у клінічній практиці невисока, тому що вони впливають на якийсь один патогенетичний ланцюг розвитку захворювання печінки, тимчасом як останні мають поліетіологічний характер і впливають на значну кількість її функцій [5; 6].

Виходячи з викладеного, актуальною є проблема пошуку, створення й апробації цілком нових субстанцій із гепатопротекторними властивостями. З літератури відомо, що нікотинова кислота (НК) середньотерапевтичними дозами має гепатозахисну дію, а високими — гепатотоксичну, широко використовується як фармакотерапевтичний засіб [7; 8]. Метаболізм НК багатоступеневий. Частина НК (понад 40 %) взаємодіє з гліцином за допомогою ацетил-коензиму-А, з утворенням нікотин-сечової кислоти, яка виділяється з сечею. Решта НК використовується організмом для синтезу НАД, біологічна роль якого достатньо досліджена й відома [9; 10]. Катаболізм НАД проходить стадію утворення нікотинаміду (НА), який володіє біологічною активністю в організмі й використовується самостійно як ЛЗ. У подальшому НА метилюється з утворенням N-метилнікотинаміду, який, окиснюючись, перетворюється на N-1-метил-2-піридин-5-карбоксамід. Це головний ендogenous продукт метаболізму НК, який виділяється з сечею. З іншого боку, відомо, що дифосфонові кислоти

включаються в структуру клітинних мембран і забезпечують їхню стійкість до токсичного, імунного та інших шкідливих впливів. З одного боку, вони замінюють ушкоджені структурні компоненти біологічних мембран і сприяють нормалізації їхніх функцій, а з другого — пригнічують активність ферментів, які ушкоджують мембранні структури. Ці ефекти залежать не тільки від комплексоутворювальних властивостей дифосфонових кислот, але й від спорідненості цих сполук до молекулярних структурних компонентів клітинних мембран [11; 12]. Одним із доказів мембраностабілізуючої дії дифосфонатів є їхня властивість інгібувати фосфоліпази — ферменти, які гідролізують мембранні фосфоліпіди й ліпопротеїди [13]. Ці факти дозволяють припустити можливість використання дифосфонатів для синтезу нових біологічно активних речовин (БАР), які володіли б стабілізуючою дією на клітинні мембрани при різних захворюваннях, що супроводжуються мембранодеструкцією. Ще один компонент нових БАР — германій — має антигіпоксичний ефект [14; 15]. З літератури відомо застосування сполук германію для лікування гепатитів, цирозів печінки, її жирової дистрофії [16; 17]. Важливими є роботи, які свідчать про антиоксидантні властивості германію, подібні до токоферолу [18], та детоксикаційні [19]. Виходячи з цього, під керівництвом проф. І. Й. Сейфуліної були синтезовані нові БАР на основі дифосфонових кислот, германію та різних біолігандів (нікотинової кислоти, нікотинаміду) — ніациноксиетилідендифосфонатогерманат (МІГУ-4, або нікогерм) та нікотинамідоксиетилідендифосфонатогерманат (МІГУ-5, або гермамід) відповідно.

Метою даної роботи було вивчення їх детоксикаційних властивостей при застосуванні гепатотоксинів — чотирихлористого вуглецю та галактозаміну.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на щурах лінії Вістар вагою 180–200 г, які знаходились у стандартних умовах віварію. Поряд із контрольною групою, в якій

тільки викликали гепатит, тварини були поділені на 3 групи, у кожній із яких виділяли 4 підгрупи (n=12). Першу групу становили тварини, у двох підгрупах яких за 3 год до введення CCl_4 та галактозаміну вводили МІГУ-4; у двох інших — МІГУ-5; II та III групи були аналогічні, за винятком режиму введення: так, у II групі БАР вводили відповідно за 3 год до та через 2 год після введення токсикантів, а у III групі сполуки вводили за 3 год до введення гепатотоксинів і протягом 7 днів після (тобто 7-денний лікувальний курс). Як токсиканти використовували одноразове внутрішньошлункове введення вуглецю (CCl_4) дозою 5 мл/кг маси тварин у вигляді 50%-го олійного розчину що виключало або суттєво зменшувало його подразливі властивості. Ця доза дорівнювала LD_{50} CCl_4 . Галактозамін у вигляді 20%-го водного розчину вводили внутрішньоочеревинно (в/о) дозою 400 мг/кг, що становило його LD_{50} . Вводили БАР в/о трьома дозами: 1/10, 1/20, 1/40 LD_{50} (LD_{50} МІГУ-4 при в/о введенні дорівнює 339,0 мг/кг, МІГУ-5 — 560,5 мг/кг). Розрахунок виживаності тварин проводили за методом пробіт-аналізу Літчфілда — Уілкоксона [20]. Морфологічні дослідження тканини печінки проводили при забарвленні гістологічних зрізів гематоксилін-еозином; заморожені зрізи забарвлювали на ліпіди суданом III і нільським блакитним; гістохімічне виявлення PAS-позитивних речовин проводилося за допомогою методу А. Л. Шабадаша з використанням стандартних методів контролю [21].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті метаболізму чотирихлористого вуглецю, який найчастіше використовується

для моделювання токсичних уражень печінки, утворюються високотоксичні продукти [22]. З одного боку, дехлорування у мікросомах печінки призводить до гетеролітичного розпаду CCl_4 з утворенням фосгену, а надалі — його розпаду до CO_2 [23]. Водночас, незважаючи на загальновідомі дані про токсичність фосгену, вони не посилюють усі патогенетичні механізми ушкоджуючої дії CCl_4 . З іншого боку, більшість авторів схиляються до того, що провідну роль у гомолітичному механізмі метаболізму CCl_4 , його вільнорадикальній активації в мітохондріальній системі відіграє цитохром P-450 [24]. Розчиняючись у мембранах цитоплазматичного ретикулу печінки, CCl_4 сполучається з гідрофобною ланкою коферменту цитохрому P-450 і безпосередньо із залізом гему. Саме двовалентне залізо гему віддає електрони для гомолітичного розпаду чотирихлористого вуглецю з утворенням досить токсичного радикалу CCl_3 , який розглядається сьогодні як «пусковий механізм» гепатотоксичності, за яким розвиваються морфофункціональні зміни мембран, активація процесів пероксидації ліпідів тощо. Водночас, у неактивну форму (P-420) трансформується цитохром P-450, що призводить до суттєвого зменшення детоксикації ксенобіотиків, і як наслідок — до посилення токсичної дії даного гепатотоксину [25]. З цих причин ураження печінки CCl_4 не може бути універсальною моделлю для вивчення гепатозахисної дії щойно синтезованих БАР, особливо якщо одним із провідних механізмів цієї дії є мембранотропна активність [26].

Як відомо, продукт проміжного метаболізму D-глюкозаміну — галактозамін — спричинює

Таблиця

Вплив МІГУ-4 і МІГУ-5 на виживаність щурів при гострих токсичних гепатитах, n=12

Умови експерименту	МІГУ-4		МІГУ-5	
	Доза, мг/кг	Вживаність тварин, %	Доза, мг/кг	Вживаність тварин, %
1. За 3 год до введення CCl_4	8,5	40,0	14,0	45,5
	17,0	55,5	28,0	60,0
	34,0	75,7	56,0	80,8
2. За 3 год до введення галактозаміну	8,5	50,0	14,0	60,5
	17,0	77,5	28,0	80,7
	34,0	85,7	56,0	85,4
3. За 3 год до і 2 год після введення CCl_4	8,5	50,0	14,0	61,1
	17,0	65,5	28,0	70,2
	34,0	77,8	56,0	80,5
4. За 3 год до і 2 год після введення галактозаміну	8,5	65,5	14,0	75,4
	17,0	95,7	28,0	95,7
	34,0	100,0	56,0	100,0
5. За 3 год до і 2 год після введення CCl_4 , потім протягом 7 днів	8,5	50,0	14,0	61,1
	17,0	65,5	28,0	70,2
	34,0	80,0	56,0	85,4
6. За 3 год до і 2 год після введення галактозаміну, потім протягом 7 днів	8,5	95,7	14,0	100,0
	17,0	100,0	28,0	100,0
	34,0	100,0	56,0	100,0

стабільно виражений гепатоподібний патологічний процес із порушенням функції мембран гепатоцитів [27]. Механізм ушкоджувальної дії галактозаміну багатогранний. Порушується вуглеводний і особливо ліпідний обмін, що спричинює у фосфоліпідному складі мембран, їх проникності й активності маркерних ферментів [28].

Усі ці аргументи послужили підставою для вивчення гепатозахисної дії двох нових БАР. На першому етапі вивчався вплив нових БАР — МІГУ-4 та МІГУ-5 — на виживаність тварин при гострих гепатитах, спричинених чотирихлористим вуглецем і галактозаміном (таблиця). Введення токсикантів у групі контролю призводило до загибелі 50 % тварин. У щурів, які залишилися живими, через 24 год розвивався гострий гепатит. Тварини мало рухалися, не споживали води та їжі, волосяний покрив був брудним, скуйовдженим. Остаточо про гострий гепатит судили за результатами гістоморфологічного дослідження. При введенні чотирихлористого вуглецю гострий гепатит характеризувався вираженим повнокров'ям судин із дрібноосередковою дистрофією гепатоцитів та осередками коліквацийного некрозу з крововиливами (рис. 1). При введенні галактозаміну патологічний процес характеризувався стовщенням портальних полів, значною інфільтрацією лімфогістоцитарними елементами, появою дрібних крапель, які містять ліпіди (рис. 2). Причому глибокі PAS-позитивні речовини практично повністю зникали з цитоплазми гепатоцитів, а інтенсивність забарвлення PAS-позитивних речовин, які розташовуються дифузно, значно знижується (рис. 3). Це є доказом вираженості дистрофічних змін у паренхімі печінки при обох експериментальних гепатитах. Однак слід зазначити, що чотирихлористий вуглець має більш виражений токсичний ефект.

Одноразове введення БАР дозою $1/40$ ЛД₅₀ за 3 год до затруєння токсикантами суттєво зменшувало смертність. Виживаність тварин при ССІ₄-гепатиті становила при застосуванні МІГУ-4 40,0 % і МІГУ-5 — 45,5 %, а при галактозаміновому гепатиті — 50,0 і 60,5 % відповідно. Збільшення дози БАР удвічі ($1/20$ ЛД₅₀) підвищувало виживаність тварин при ССІ₄-гепатиті до 55,5 і 60,0 % і при галактозаміновому — до 77,5 і 80,7 %. Нарешті, при введенні дози $1/10$ ЛД₅₀ виживаність щурів становила: при чотирихлористому ураженні печінки 75,7 і 80,8 %, а при галактозаміновому — 85,7 і 85,4 % відповідно. Таким чином, попереднє введення МІГУ-4 і МІГУ-5 (за 3 год до введення гепатотоксинів) суттєво збільшувало виживаність тварин, причому при галактозаміновому гепатиті дія БАР була виразнішою. За ефективністю дії БАР мало відрізнялися. Слід зазначити, що доза $1/40$ ЛД₅₀ була менш ефективною, а дози $1/10$ та $1/20$ ЛД₅₀ суттєво не відрізнялися. Виходячи з викладеного, найдоцільнішими

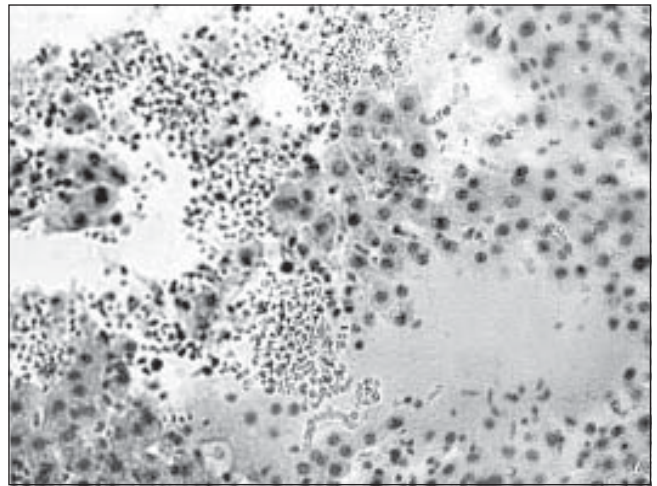


Рис. 1. Коліквацийний некроз із крововиливом у печінку щурів через 3 доби після введення чотирихлористого вуглецю. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. 10, об. 20

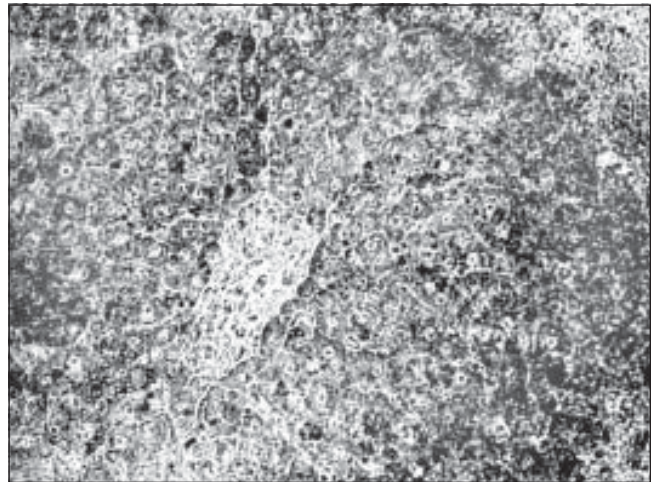


Рис. 2. Дрібнокрапельна осередкова жирова дистрофія у гепатоцитах периферичних відділів печінкової часточки щурів при введенні галактозаміну (72 год), забарвлених суданом III. Ок. 10, об. 20

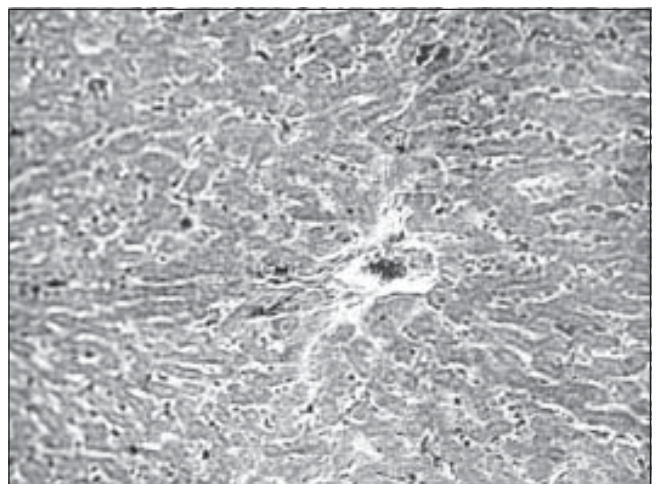


Рис. 3. Відсутність глибоких PAS-позитивних речовин у цитоплазмі гепатоцитів за А. Л. Шабадашем. Ок. 10, об. 20

є дози 17,0 мг/кг для МІГУ-4 і 28,0 мг/кг — для МІГУ-5, тобто 1/20 ЛД₅₀.

Введення БАР за 3 год до та через 2 год після введення токсикантів докорінно не відрізнялося від результатів, одержаних у попередніх дослідженнях з одноразовим профілактичним застосуванням сполук, водночас їхня ефективність при галактозаміновому гепатиті була значно вищою. Введення 1/20 ЛД₅₀ БАР приводило до збільшення виживаності тварин (97,5 %), а 1/10 ЛД₅₀ — до 100,0 %. Дані сполуки були досить ефективними і при СС₁₄-гепатиті: доза у 1/20 ЛД₅₀ БАР сприяла виживаності відповідно у 77,5 і 80,7 % випадків, а 1/10 ЛД₅₀ — 85,7 і 85,4 %. У цій серії досліджень дані дози не мали переваг між собою.

Нарешті, дослідження у III групі, де БАР поряд з одноразовим профілактичним введенням за 3 год до прийому гепатотоксинів застосовували протягом 7 днів (курсом), показали таке. При галактозаміновому гепатиті всі дози спричинювали 100%-ну виживаність тварин, а при СС₁₄-гепатиті найефективнішою була доза 1/10 ЛД₅₀ обох сполук.

Отже, було виявлено виражений лікувальний ефект даних БАР. Проте остаточні висновки можна буде зробити на підставі дослідження морфофункціонального стану печінки в динаміці як довільного відновлення показників, так і застосування досліджуваних сполук, що буде представлено у наступних роботах.

Висновки

1. Встановлено дози токсикантів (чотиріхлористого вуглецю та галактозаміну), які становлять ЛД₅₀, тобто при їх введенні гине 50 % тварин.

2. Морфогістологічні дослідження підтвердили, що введення токсикантів зазначеними дозами призводить до розвитку гострого гепатиту.

3. Галактозамін є менш токсичним, ніж чотиріхлористий вуглець, при їх введенні дозою ЛД₅₀.

4. Застосування нових БАР збільшує виживаність тварин залежно від типу гепатотоксину, умов введення сполук і дозового режиму.

5. Найефективнішим є введення досліджуваних БАР за 3 год до застосування токсикантів із наступним 7-денним курсовим введенням.

6. Можна припустити, що дози 17,0 мг/кг для МІГУ-4 і 28,0 мг/кг для МІГУ-5 є оптимальними. Проте ці припущення потребують подальшого дослідження.

7. На підставі вивчення впливу МІГУ-4 і МІГУ-5 на виживаність тварин неможливо зробити висновок про переваги одного БАР перед іншим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Schiff L. E., Schiff R. Disease of the liver: 6-th Edit. — Philadelphia: Lipincot Company, 1987. — 1506 p.

2. Ивушкин В. Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — Т. 8, № 5. — С. 13-17.

3. Richter C., Gorvadze V., Laffranchi R. Oxidants in mitochondria: from physiology to disease // Biochim. Biophys. Acta. — 1995. — Vol. 1271. — P. 67-74.

4. Скакун М. Н. Основні здобутки наукової школи тернопільських гепатологів // Фармаколог. вісник. — 1997. — № 4. — С. 60-62.

5. Логинов А. С., Матюшин Б. Н., Якимчук Г. Н. Эффективность фармакотерапии у больных хронической патологией печени и состояние ферментов антиокислительной защиты // Тер. архив. — 1995. — № 2. — С. 3-6.

6. Утешев Б. С., Байбурун Ф. Я., Прокопенко Л. Г. Иммуномодулирующее и антиоксидантное действие β-каротина и эссенциале при нарушении липидного обмена // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 2. — С. 41-44.

7. Скакун Н. П., Писько Г. Т., Мосейчук И. П. Поражение печени четыреххлористым углеродом. — М.: НИИТЭХИМ, 1989. — 107 с.

8. Максимович М. Я. Анализ гепатопротективных свойств никотиновой кислоты // Труды 5 съезда фармакологов Украины. — Запорожье, 1985. — С. 98.

9. Коррекция диэтилникотинамидом (кордиамином) нарушенной функции монооксигеназной системы при тетрахлорметановом и вирусном гепатитах / Л. В. Заводник, П. И. Лукиенко, М. И. Бушма и др. // Вопр. мед. химии. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 45-47.

10. Влияние никотинамида на процессы перекисного окисления липидов / Г. З. Абакумов, М. И. Бушма, П. И. Лукиенко и др. // Вопр. мед. химии. — 1988. — Т. 34, № 1. — С. 39-41.

11. Юрьева Э. А., Матковская Т. А. О биофосфонатах как о лекарственных соединениях (по материалам международного конгресса в Нидерландах 2001 г.) // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 3. — С. 59.

12. Clinical application of bisphosphonate's pharmacokinetic principles / E. J. Roldan, O. Quattrocchi, G. L. Araujo, E. Piccinni // Medicina (B Aires). — 1997. — Vol. 57, Suppl 1. — P. 76-82.

13. Мембраностабилизирующие препараты в детской терапевтической практике / Э. А. Юрьева, В. В. Длин, И. М. Османов и др. // Рос. мед. журнал. — 2001. — № 2. — С. 15-17.

14. Синтез, нейротропная и противоопухолевая активность ряда герматранов, гермескквиоксанов и их оловоорганических аналогов / Э. Лукевиц, С. Германе, А. А. Зидермане и др. // Хим.-фарм. журнал. — 1984. — Т. 18, № 2. — С. 154-159.

15. Pat. 55-167222 Jpn. (1980). Organic germanium polymers as therapeutic agents / Sato T. (Япония). — С. А. — 1981. — Vol. 94. — 185729 b.

16. Pat. 4309412 US (1982). Organogermanium-containing organic polymers and its use the treatment of liver disorders / A. Ishikawa, Y. Ishida, S. Ikegami (США) // РЖ Хим. — 1982. — 21028П.

17. Hongo R. Clinical usage of the new hepatoprotector Securion: Review. — Masao Ohrishi Medical Information department, 1998. — 32 p.

18. *Pat.* 3514659 Ger. (1985). Organogermanium compounds useful as antioxidants / N. Kakimoto, M. Namiki, T. Osawa, K. Miyao (Японія). — С. А. — 1986. — Vol. 105. — 191402 b.

19. *Goodman S.* Therapeutical effects of organic germanium // *Med. Hypotheses.* — 1988. — N 25. — P. 207-215.

20. *Lichfield J. T., Wilcoxon F.* A simplified method of evaluating dose-effect experiments // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1949. — Vol. 96. — P. 99-115.

21. *Лутта Х.* Основы гистохимии. — М.: Мир, 1980. — 343 с.

22. *Коваленко В. М.* Експериментальні моделі в скринінгу гепатопротекторів: порівняльний аналіз // *Фармаколог. вісник.* — 1998. — № 2. — С. 19-23.

23. *Губский Ю. И.* Коррекция химического поражения печени. — К.: Здоров'я, 1989. — 168 с.

24. *Губский Ю. И., Чекман И. С.* Роль индукторов микросомального окисления в процессах биотрансформации

лекарственных веществ в организме // *Фармац. журнал.* — 1985. — № 2. — С. 50-54.

25. *Differential alterations of cytochrome P 450 proteins in liver from patient with severe chronic liver disease / G. Jacob, M. Murray, K. Byth et al.* // *Hepatology.* — 1995. — Vol. 21, N 1. — P. 120-128.

26. *Evidence of plasmalemmal vesicles from livers of phenobarbital-induced CCl₄-intoxicated / J. Tsokos-Kuhn, Ch. Smith, J. Mitchell, Ch. Tate* // *Mol. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 30, N 5. — P. 444-451.

27. *Годован В. В., Кресюн Н. В.* Галактозаміновий гепатит як модель вивчення морфофункціональних порушень клітинних мембран // *Одес. мед. журнал.* — 2005. — № 3. — С. 11-15.

28. *An anesthetized model of lethal canine galactozamine fulminant hepatic failare / T. Sielaff, M. Y. Hu, M. D. Rollins et al.* // *Hepatology.* — 1995. — Vol. 21, N 3. — P. 796-804.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії

Передплатні індекси:

— для підприємств
та організацій — 08210;

— для індивідуальних
передплатників — 08207

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті