

Kozak D. Антиоксидантно-прооксидантний баланс внутрішніх органів і цитокіновий статус у динаміці політравми в експерименті = Antioxidant-prooxidant balance of the internal organs and cytokine status in the experiment polytrauma. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(8):507-520. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.32162> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%288%29%3A507-520> <https://pbn.nauka.gov.pl/works/657188>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.
Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.
The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).
© The Author (s) 2015;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 26.07.2015. Revised 05.08.2015. Accepted: 24.08.2015.

УДК 616.1/9-092.19-097-02:616-001.3/6]-092.9

АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ БАЛАНС ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ І ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС У ДИНАМІЦІ ПОЛІТРАВМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ANTIOXIDANT-PROOXIDANT BALANCE OF THE INTERNAL ORGANS AND CYTOKINE STATUS IN THE EXPERIMENT POLYTRAUMA

Д.В. Козак
D. Kozak

Державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”
State Higher Educational Establishment “I. Horbachevsky Ternopil State Medical
University of the Ministry of Public Health of Ukraine”

Summary

The results of research content of pro- and anti-inflammatory cytokines in serum and antioxidant-prooxidant balance of heart tissue, lung and liver in the dynamics of the acute period, the early and late manifestations of traumatic disease (within 28 days) after causing trauma. Found that the post-traumatic period, an increase in pro-inflammatory cytokines content. Defining feature of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β were two periods of maximum growth - at 3 and 21 days. Antioxidant-prooxidant balance in the tissue of the heart, lungs and liver in all periods of observation was shifted towards predominance of oxidative mechanisms characterized by the same two periods of major violations: after 3 and 21 days. The results suggest that the dynamics of trauma exists matching the largest manifestations of

systemic inflammatory response of the body to the maximum intensification of lipid peroxidation in internal organs.

Key words: polytrauma, cytokines, antioxidant-prooxidant balance.

Резюме

У статті наведено результати досліджень вмісту про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові, а також антиоксидантно-прооксидантного балансу тканини серця, легень і печінки в динаміці гострого періоду, періодів ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби (протягом 28 діб) після нанесення політравми. Встановлено, що у посттравматичному періоді спостерігалось збільшення вмісту прозапальних цитокінів. Характерною особливістю динаміки туморнекротичного фактора- α та інтерлейкіну- 1β було 2 періоди максимального зростання – через 3 і 21 доби. Антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканині серця, легень і печінки у всі терміни спостереження був зміщений в бік переважання прооксидантних механізмів, що характеризувалося так само двома періодами найбільших порушень: через 3 і 21 доби. Отримані результати дозволяють стверджувати, що в динаміці політравми існує відповідність найбільших проявів системної відповіді організму на запалення максимуму інтенсифікації процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах.

Ключові слова: політравма, цитокіни, антиоксидантно-прооксидантний баланс.

Вступ. Травматизм на даний час є важливою проблемою в Україні та світі. У загальному переліку причин смертності він посідає третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань, а серед осіб працездатного віку – належить до основних причин смерті [1, 2].

Незважаючи на значні здобутки в діагностиці та лікуванні травмованих осіб, наслідки лікування залишаються невтішними, що зумовлено значною інвалідизацією і смертністю [3]. Тому актуальним напрямком теоретичної і практичної медицини є поглиблене вивчення патогенезу тяжкої травми і розробка на його основі патогенетично обґрунтованих засобів корекції.

В основі патогенезу травматичної хвороби лежить розвиток поліорганної недостатності, зумовлений патологічними змінами клітинних мембран [4]. В цьому процесі провідну роль відіграє утворення прозапальних медіаторів, які розповсюджуються з кров'ю від місця безпосередньої травми і стимулюють розвиток

системних порушень [5, 6]. На сьогодні вважається, що основними сигнальними молекулами, які виникають в умовах політравми і які викликають системну відповідь організму на запалення є про- і протизапальні цитокіни. Однак, їх динаміка в період ранніх і пізніх проявів політравми в експерименті вивчена недостатньо.

Антиоксидантно-прооксидантний баланс є важливим елементом забезпечення тканинного гомеостазу на клітинному і субклітинному рівні. В умовах тяжкої травми одним із провідних патогенетичних механізмів є інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та виснаження антиоксидантного захисту [7]. Розвиток гіпоксемії, стимуляція ліпідної пероксидації, активація процесів цитолізу негативно відбивається на тканинах й органах і замикає патологічне “хибне” коло, що призводить до розвитку поліорганної недостатності з втягненням у патологічний процес серця, легень, печінки, нирок, центральної і периферичної нервової системи [8]. На сьогодні залишається дискусійним наскільки найбільші порушення в системі “ПОЛ – антиоксидантний захист” відповідають періоду максимальних проявів системної відповіді організму на запалення. Враховуючи цей факт, визначення прооксидантно-антиоксидантного балансу у внутрішніх органах та динаміки про- і протизапальних цитокінів може стати важливим критерієм розвитку поліорганної дисфункції і недостатності.

Мета роботи: з’ясувати антиоксидантно-прооксидантний баланс у внутрішніх органах і цитокіновий статус в динаміці політравми в експерименті.

Матеріали та методи. В експериментах використано 68 нелінійних білих щурів, які утримувалися на стандартному раціоні віварію і 20 тварин склали контрольну групу.

Політравму моделювали за методикою Д.В. Козак (2011) [9] в умовах тіопентало-натрієвого знечулення ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ маси тіла тварини). Зміст моделі полягав у тому, що в наркотизованого щура спершу викликали зовнішню кровотечу зі стегнової вени, яка в середньому становила 20–22 % об’єму циркулюючої крові. Аутокров у дозі 0,5 мл на 100 г маси тварини вводили шприцом внутрішньоочеревинно для формування гемоперитонеуму. Далі ламали стегнову кістку. Рану на стегні зашивали.

Тварин, що залишились живими, виводили з експерименту через 2 год, 1, 3, 7, 14, 21 і 28 доби методом тотального кровопускання із серця в умовах знечулення. Цитокіновий профіль у сироватці крові оцінювали за концентрацією туморнекротичного фактора- α (TNF α), інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та інтерлейкінів 6 і 10 (відповідно IL-6 та IL-10) імуноферментним методом за допомогою набору реагентів

фірми «USCN, Life Science Inc», адаптованих до виду піддослідних тварин, на аналізаторі STAT-FAX.

Антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканині серця, легень і печінки оцінювали за співвідношенням активності каталази до вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ (антиоксидантно-прооксидантний індекс, АПІ) [10].

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою” (European Convention, 1984); методичних рекомендацій Державного фармцентру МОЗ України про “Доклінічні дослідження лікарських засобів”.

Одержаний цифровий матеріал обробляли у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” у програмному пакеті STATISTICA (“StatSoft Inc.”, США) з використанням критерію Стьюдента в разі нормального розподілу порівнюваних статистичних сукупностей та непараметричного критерію Манна–Уїтні при відсутності нормального розподілу. Відмінності вважали достовірними при вірогідності нульової гіпотези не більше 5 % ($p \leq 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення. Як видно з рис. 1, у відповідь на політравму вміст у сироватці крові TNF α в усі терміни спостереження посттравматичного періоду був істотно більшим, ніж у контрольній групі. Аналіз його динаміки показав, що цьому цитокіну властиві два періоди збільшення – через 3 і 21 доби (відповідно, на 40,0 і 48,1 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) і в середньому на 18,1 % стосовно інших термінів спостереження ($p < 0,05$)).

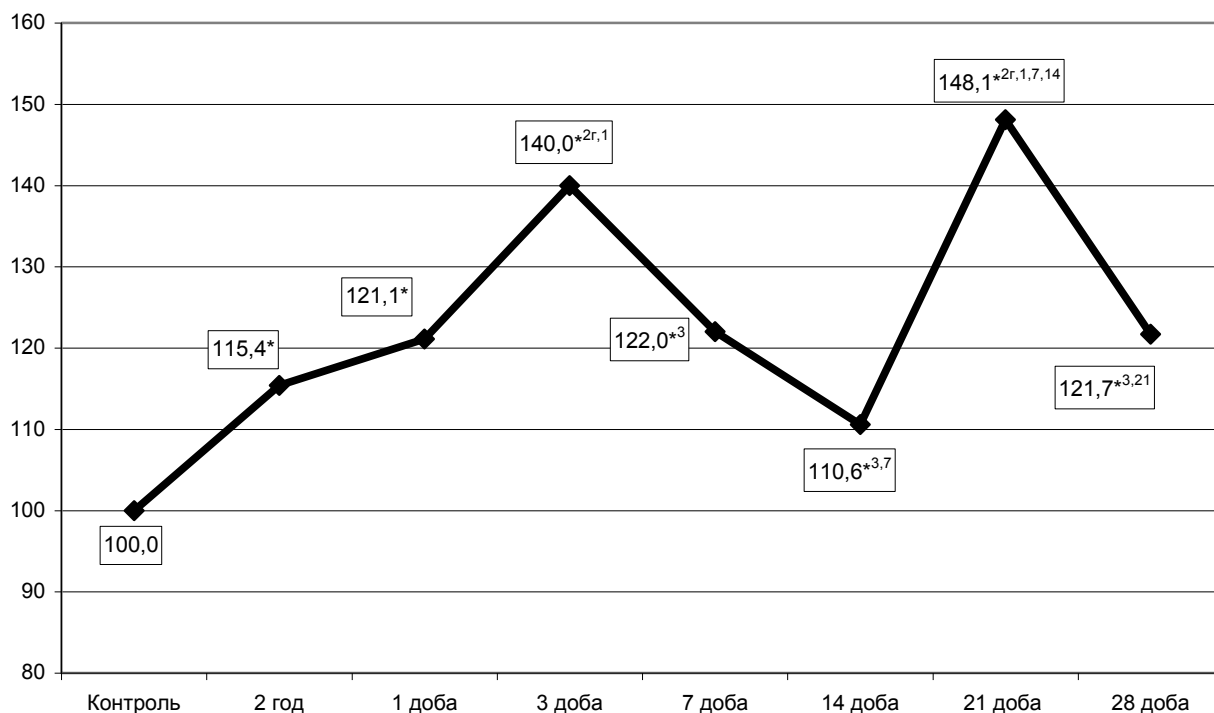


Рисунок 1 – Вміст у сироватці крові TNFα в динаміці політравми (у відсотках до рівня контролю). (Тут і на рисунках 2-7: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні ($p < 0,05$); ^{2r, 1, 3, 7, 14, 21 і 28 діб} – відмінності стосовно показника тварин, відповідно, через 2 год, 1, 3, 7, 14, 21 і 28 доби після нанесення політравми статистично достовірні ($p < 0,05$))

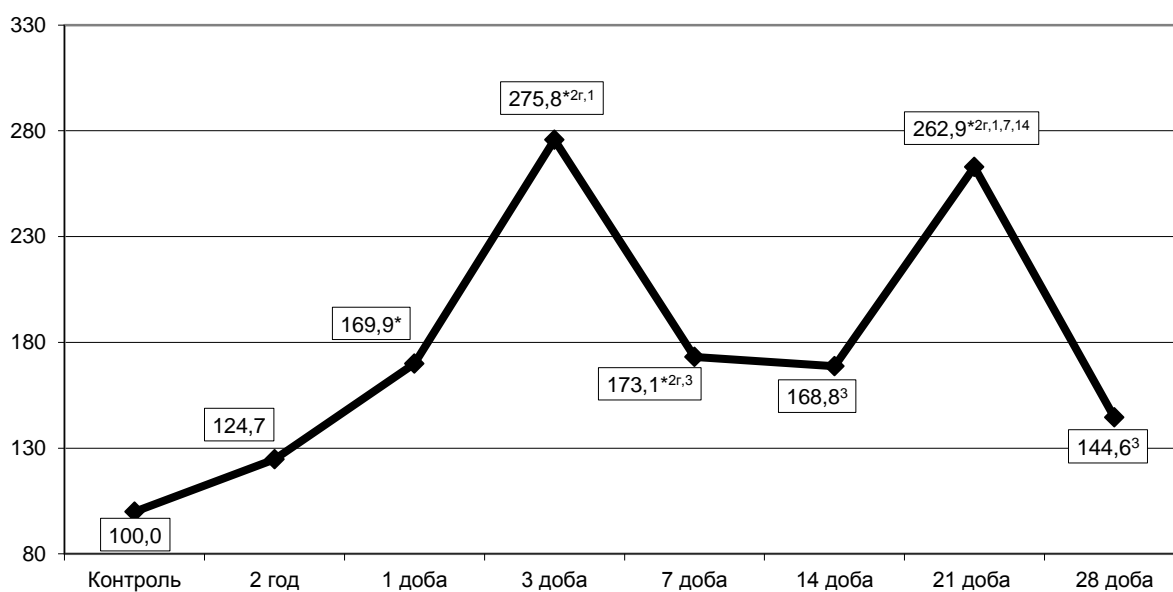


Рисунок 2 – Вміст у сироватці крові IL-1β в динаміці політравми (у відсотках до рівня контролю)

Динаміка вмісту в сироватці крові ІЛ-1 β була аналогічною (рис. 2). На 3 і 21 доби досліджуваний показник перевищував рівень контролю у 2,8 і 2,6 раза ($p < 0,05$) та аналогічні величини в інші терміни спостереження. Звертає на себе увагу той факт, що через 28 діб після травмування вміст у сироватці крові ІЛ-1 β досягав рівня контролю та істотно від нього не відрізнявся ($p > 0,05$).

У свою чергу, вміст у сироватці крові ІЛ-6 у динаміці політравми зазнавав коливальних змін (рис. 3). Стосовно контрольної групи через 2 год після травмування його величина суттєво знижувалася (на 13,8 %, $p < 0,05$), через 1 добу – поверталася до рівня контролю, через 3 доби – повторно зменшувалася (на 19,3 %, $p < 0,05$). Через 7 діб вона значно зростала і перевищувала рівень контролю на 44,3 % ($p < 0,05$). В подальшому наставала нормалізація вмісту ІЛ-6 у сироватці крові.

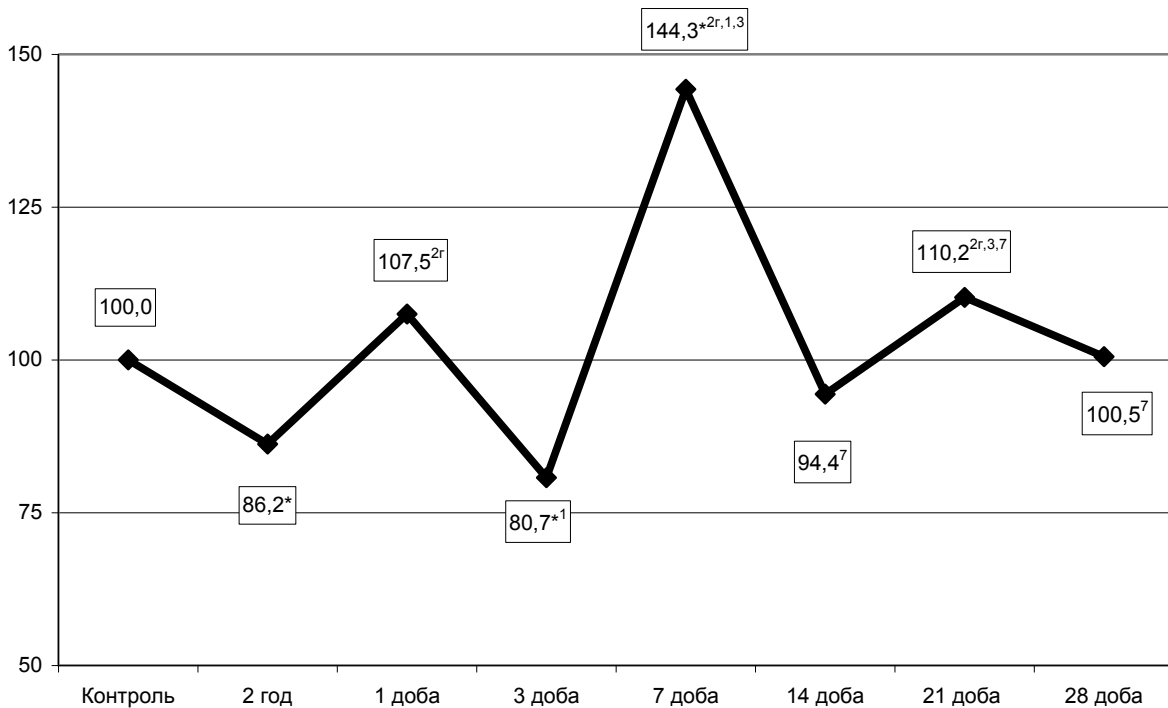


Рисунок 3 – Вміст у сироватці крові ІЛ-6 в динаміці політравми (у відсотках до рівня контролю)

Вміст ІЛ-10 у відповідь на модельовану політравму (рис. 4) мав лише тенденцію до зменшення через 1 добу (на 24,5 %, $p < 0,10$), проте через 3 доби ставав істотно нижчим порівняно з контролем (на 25,4 %, $p < 0,05$). В інші терміни посттравматичного періоду відхилення показника були статистично не достовірними, за винятком 14 доби,

коли вміст ІЛ-10 був на 33,9 % меншим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

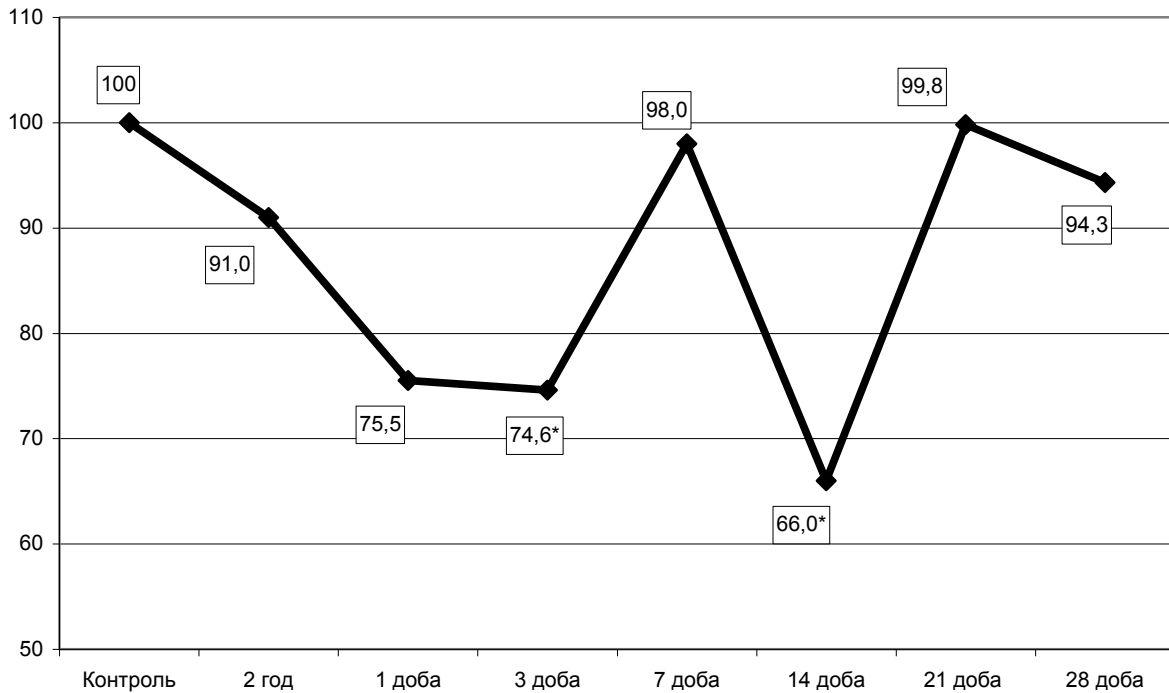


Рисунок 4 – Вміст у сироватці крові ІЛ-10 у динаміці політравми (у відсотках до рівня контролю)

Таким чином, у відповідь на модельовану політравму істотно зростав вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів $TNF\alpha$ та $IL-1\beta$, концентрація яких була підвищена впродовж періоду гострої реакції на травму та періодів ранніх і пізніх проявів ТХ. Тільки вміст $IL-1\beta$ нормалізувався до 28 доби експерименту. Характерною особливістю динаміки цих цитокінів було 2 періоди підвищення – через 3 і 21 доби.

Вміст у сироватці крові ІЛ-6 зазнавав виражених коливальних змін зі зниженням до 3 доби, значним зростанням через 7 діб та нормалізацією через 14–28 діб. Зазначена динаміка, очевидно, пов'язана з його як про-, так і протизапальними властивостями, які проявляються пригнічення секреції $TNF\alpha$ та $IL-1\beta$, активацією продукції печінкою білків гострої фази і стимуляцією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи [11], що сприяє регуляції запальної відповіді.

Колівальну динаміку у відповідь на політравму проявив і вміст у сироватці крові ІЛ-10, збільшення якого відмічали через 7 і 21 доби, однак результат був статистично не достовірним у зв'язку зі значною мінливістю даного показника в дослідних групах.

Зазначена динаміка вмісту про- і протизапальних цитокінів була подібною до аналогічної динаміки за клінічних умов, коли через 7 діб після нанесення тяжкої травми вміст прозапальних цитокінів знижувався, а протизапальних – зростав [12]. Автори ці відхилення трактують як компенсаторну антизапальну відповідь, яка лежить в основі зниження імунного захисту і розвитку вторинних інфекцій.

У свою чергу величина АПІ в досліджуваних органах (рис. 5-7) практично у всі терміни спостереження статистично достовірно знижувалася стосовно рівня контролю ($p < 0,05$). Проте характер динаміки АПІ в досліджуваних органах був коливальним. У тканині серця (рис. 5) цей показник через 2 год після нанесення травми знизився на 58,1 % стосовно контролю ($p < 0,05$). Через 1 добу від незначно підвищився, що було статистично не достовірно порівняно із попереднім терміном спостереження. Через 3 доби він повторно знизився, досягнувши мінімального рівня й на 43,3 і 50,5 % був нижчим, ніж у попередні терміни спостереження ($p < 0,05$). В подальшому досліджуваній показник збільшувався й через 14 і 28 діб статистично достовірно перевищував попередні терміни спостереження ($p < 0,05$), залишаючись у середньому на 37,0 % меншими, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

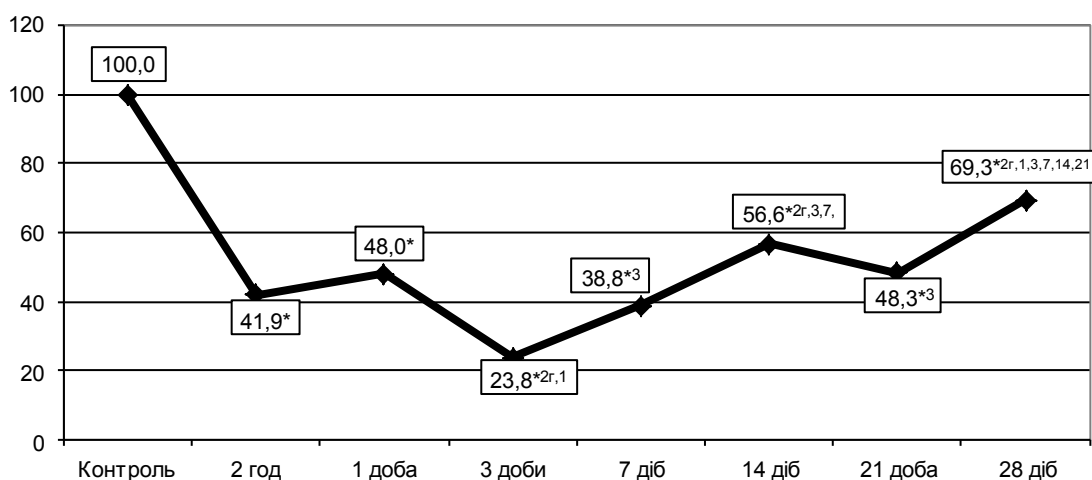


Рисунок 5 – Антиоксидантно-прооксидантний індекс тканини серця в динаміці політравми (у відсотках до рівня контролю)

У тканині легень (рис. 6) величина АПІ у всі терміни спостереження виявилася статистично достовірно меншою, ніж у контролі ($p < 0,05$). Показник поступово знижувався до 3 доби й відповідно на 54,5 і 43,7 % був меншою, ніж у попередні терміни спостереження ($p < 0,05$). До 14 доби цей показник зростав, що виявилось статистично достовірно більшим ніж через 3 і 7 діб (відповідно на 85,5 і 42,8 %, $p < 0,05$).

$p < 0,05$). Через 21 добу наставав повторний період зниження величини АПІ, який на 40,2 % ставав меншим, ніж у попередній термін спостереження ($p < 0,05$). Через 28 діб даний показник знову зростав, досягаючи рівня 14 доби, проте на 23,6 % був меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

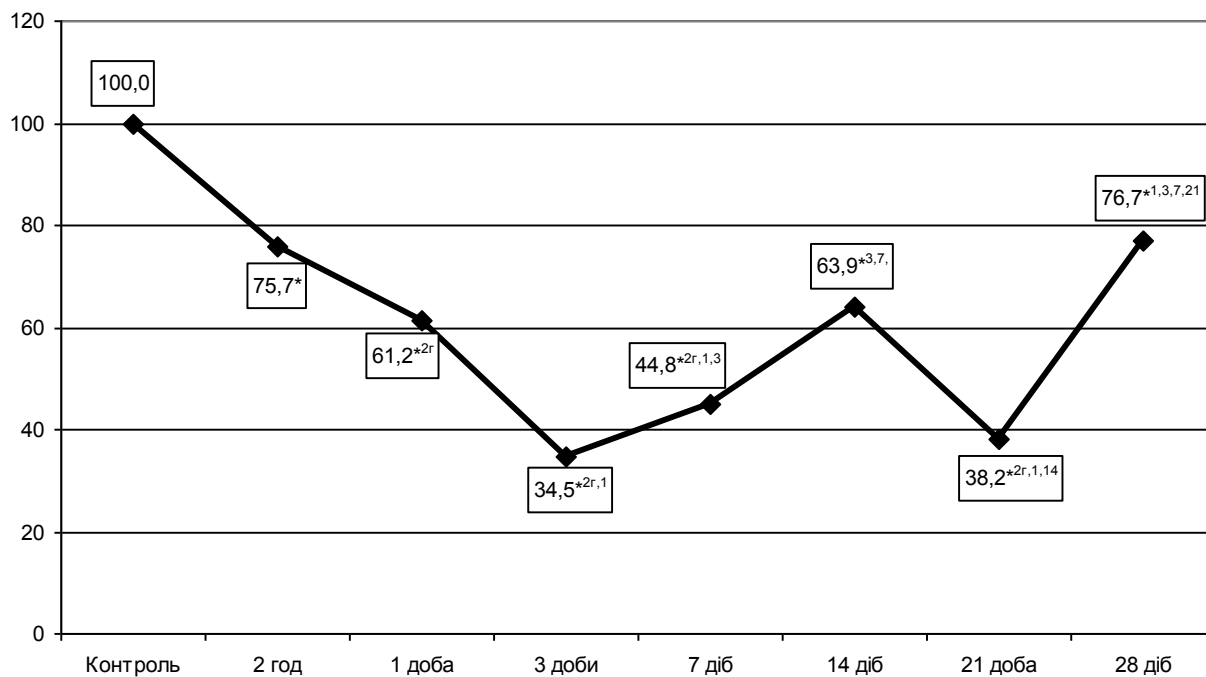


Рисунок 6 – Антиоксидантно-прооксидантний індекс тканини легень у динаміці політравми (у відсотках до рівня контролю)

У тканині печінки (рис. 7) через 2 год величина АПІ мала тенденцію до більшої величини стосовно контрольної групи (на 10,6 %, $p < 0,10$).

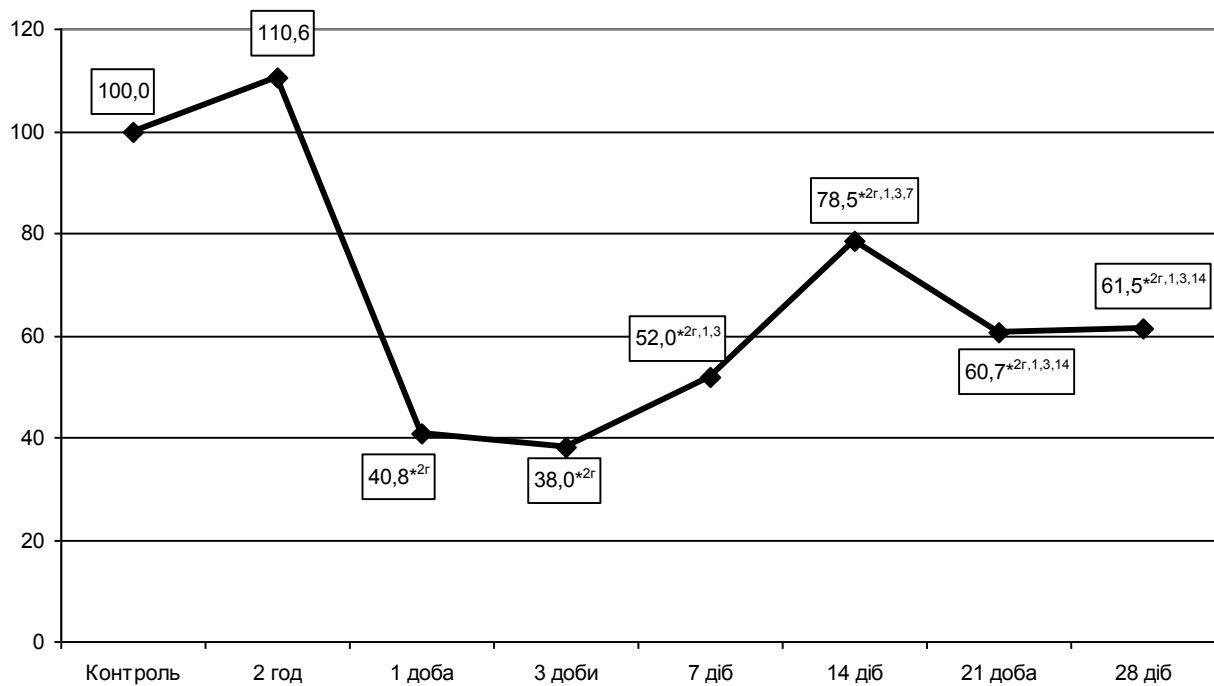


Рисунок 7 – Антиоксидантно-прооксидантний індекс тканини печінки у динаміці політравми (у відсотках до рівня контролю)

У подальшому через 1 добу стрімко падала (у 2,7 рази стосовно попереднього терміну спостереження, $p < 0,05$) й знаходилася на такому ж рівні до 3 доби. До 14 доби цей показник поступово зростав й статистично достовірно ставав більшим, ніж у попередні терміни посттравматичного періоду ($p < 0,05$). Через 21 добу він повторно знижувався (на 22,7 %, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 28 доби.

Порівняльний аналіз величини АПІ між досліджуваними органами показав (табл. 1, 2), що вже у контрольній групі він виявився практично однаковим у серці і легенях та статистично достовірно меншим, ніж у печінці ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Антиоксидантно-прооксидантний індекс у тканині серця, легень та печінки в динаміці політравми ($M \pm m$)

2 год (n=6)	1 доба (n=8)	3 доба (n=5)	7 доба (n=6)	14 доба (n=6)	21 доба (n=6)	28 доба (n=6)
Серце						
Контроль = (6,06±2,28) ум.од. (n=20)						
2,54± 0,04*	2,91± 0,25*	1,44± 0,03*	2,35± 0,26*	3,43± 0,30*	2,93± 0,24*	4,20± 0,18*
Легені						
Контроль = (6,21±0,30) ум.од. (n=20)						

4,70± 0,17*	3,80± 0,19*	2,14± 0,15*	2,78± 0,19*	3,97± 0,48*	2,37± 0,10*	4,77± 0,34*
Печінка Контроль = (9,11±0,38) ум.од. (n=20)						
10,08± 0,41	3,72± 0,27*	3,46± 0,09*	4,74± 0,42*	7,15± 0,53*	5,53± 0,47*	5,60± 0,29*

Примітка: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05).

Таблиця 2 – Достовірність відмінностей антиоксидантно-прооксидантного індексу серця, легень і печінки в динаміці політравми

	Конт- роль (n=20)	2 год (n=6)	1 доба (n=8)	3 доба (n=5)	7 доба (n=6)	14 доба (n=6)	21 доба (n=6)	28 доба (n=6)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,10	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,10	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,10

Примітки:

p₁₋₂ – вірогідність відмінностей величини АПІ тканини серця і легень;

p₁₋₃ – вірогідність відмінностей величини АПІ тканини серця і печінки;

p₂₋₃ – вірогідність відмінностей величини АПІ тканини легень і печінки.

Через 2 год після травми ця закономірність порушувалася й величина АПІ була найменшою в серці, середньою – в легенях та найбільшою в печінці. Через 1 добу даний показник в легенях і печінці був практично однаковим і більшим, ніж у серці. Через 3 доби, в період найбільшого розпалу травматичної хвороби, знову прослідковувалася виявлена через 2 год посттравматичного періоду закономірність: АПІ печінки > АПІ легень > АПІ серця.

У подальшому величина АПІ у тканині серця і легень в основному була практично однаковою, в той час, як у печінці – статистично достовірно більшою.

Отримані результати свідчать про те, що у нормі вищим антиоксидантний резерв відмічається у тканині печінки й меншим – у тканинах серця і легень. Цей феномен, очевидно, пов'язаний із високим метаболізмом даного органу, підвищеним обміном кисню, розвитком макрофагальної системи, що сприяє утворенню активних форм кисню.

В динаміці травми в досліджуваних органах відмічаються коливальні відхилення

величини АПІ, яким характерна певна закономірність: значного зниження величини через 3 доби, збільшення через 14 діб і повторного зниження через 21-28 діб. Подібна закономірність виявлена нами у наших попередніх роботах, в яких вивчалось антиоксидантно-прооксидантний баланс у крові [13]. Можна припустити, що виявлені порушення є наслідком складних процесів компенсації і адаптації організму в умовах травми. Разом із тим, результати наших досліджень вказують на те, що підвищення вмісту прозапальних цитокінів за термінами максимального зростання відповідало найбільшим порушенням величини АПІ у тканині серця, легень і печінки. Це дозволяє стверджувати, що найбільша інтенсифікація ліпідної пероксидації на тлі тяжкої травми відповідає максимальній системній відповіді організму на запалення.

Висновки: 1. У патогенезі системних порушень за умов експериментальної політравми провідне значення має зростання вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів туморнекротичного фактора- α та інтерлейкіну-1 β . Характерною особливістю їх динаміки є 2 періоди підвищення – на 3 і 21 доби. Водночас вміст у сироватці крові інтерлейкінів 6 і 10 у гострий період травми (через 3 доби), навпаки, виявився істотно меншим, ніж у контрольній групі. В подальшому через 7 діб вміст у сироватці крові інтерлейкіну-6 значно зростає в порівнянні із контрольною групою та нормалізується через 14–28 діб. Інтерлейкіну-10 характерним є повторне суттєве зниження через 14 діб з наступною нормалізацією через 21-28 діб.

2. Антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканині серця, легень і печінки в динаміці періодів раннього і пізнього проявів травматичної хвороби зміщений в бік переважання прооксидантних механізмів, що характеризується двома періодами найбільших порушень: через 3 і 21 доби.

3. Отримані нами результати дозволяють стверджувати, що в динаміці політравми максимум накопичення у крові прозапальних цитокінів супроводжується найбільшим зниженням антиоксидантно-прооксидантного індексу тканини серця, легень і печінки, що вказує на відповідність найбільших проявів системної відповіді організму на запалення максимуму інтенсифікації процесів ліпідної пероксидації у внутрішніх органах.

Література

1. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.

2. A critical review of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury / I. J. Baguley, R. E. Heriseanu, I. D. Cameron [et al.] // *A. Neurocrit. Care.* – 2008. – Vol. 8. – P. 293–300.
3. Политравма. Септические осложнения / [В. В. Агаджанян, И. М. Устьянцева, А. А. Пронских и др.]. – Новосибирск : Наука, 2005. – 391 с.
4. Ельский В. Н. Патопфизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, А. М. Кардаш, Г. А. Городник ; под ред. В. И. Черния. – Донецк : Новый мир, 2004. – 200 с.
5. Малыш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // *Цитокины и воспаление.* – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 49–56.
6. Coagulopathy in multiple trauma: new aspects of therapy / O. Grottke, D. Henzler, D. R. Spahn, R. Rossaint // *Anaesthesist.* – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 95–108.
7. Петухова О. В. Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы / О. В. Петухова, И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян // *Политравма.* – 2006. – № 3. – С. 65–68.
8. Малыш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // *Цитокины и воспаление.* – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 49–56.
9. Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання політравми / Козак Д. В.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського.– № u 201104110 ; заявл. 05.04.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. 20.
10. Левицкий А.П. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А.П. Левицкий, В.М. Почтар, О.А. Макаренко, Л.І. Гридїна // *Одеський мед. журн.* - 2006. - №1. - С.22-25.
11. Lyson K. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro / K. Lyson, S. M. McCann // *Neuroendocrinology.* – 1991. – Vol. 54. – P. 262—266.
12. Малыш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с

политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 49–56.

13. Козак Д. В. Динаміка показнк ів антиоксидантного захисту у відповідь на політравму / Д. В. Козак // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 3. – С. 60-64.