

УДК 612.2-02:616.24-008.4-08]-092.9
DOI

©С. О. Савчук

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ КИСНЕВОГО ДИСБАЛАНСУ В ЩУРІВ ІЗ ГОСТРИМ РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ КИСНЕВОГО ДИСБАЛАНСУ В ЩУРІВ ІЗ ГОСТРИМ РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ – У статті наведено результати впливу інсуфляції киснем, похідного ксантину – солі 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл)пропаноату (субстанції “КД-234”) та реамберину на показники поглинання кисню та сатурації венозної крові на фоні експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому. Встановлено, що під впливом експериментального ГРДС у щурів, незалежно від стійкості до гіпоксії, показник поглинання кисню достовірно збільшується, сатурація кисню венозної крові – знижується, порівняно з контрольною групою, причому у середньостійких до гіпоксії тварин більше зростає PPO_2 та меншою мірою знижується SvO_2 , ніж у низькостійких до гіпоксії тварин. Застосування з корегувальною метою інсуфляції киснем, субстанції “КД-234” та реамберину супроводжується зниженням PPO_2 та підвищенням SvO_2 , проте найдієвішим засобом у тварин з ГРДС і різною стійкістю до гіпоксії виступає субстанція “КД-234”.

ЭФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ КИСЛОРОДНОГО ДИСБАЛАНСА У КРЫС С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ – В статье приведены результаты влияния инсуффляции кислорода, производной ксантина – соли 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1Н-пурин-7(6Н)-ил)пропаноату (субстанции “КД-234”) и реамберина на показатели поглощения кислорода и сатурации крови на фоне экспериментального острого респираторного дистресс-синдрома. Установлено, что под влиянием экспериментального ОРДС у крыс, независимо от устойчивости к гипоксии, показатель поглощения кислорода достоверно увеличивается, а сатурация кислорода венозной крови – снижается, в сравнении с контрольной группой, причем у среднеустойчивых к гипоксии животных больше возрастает PPO_2 и в меньшей степени снижается SvO_2 , чем у низкоустойчивых к гипоксии животных. Применение с корректирующей целью инсуффляции кислорода, субстанции “КД-234” и реамберина сопровождается снижением PPO_2 и возрастанием SvO_2 , но самым действенным средством у животных с ОРДС и разной устойчивостью к гипоксии выступает субстанция “КД-234”.

EFFICIENCY OF CORRECTION OF OXYGEN IMBALANCE IN RATS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME – The article considers the results of oxygen insufflation, xanthine derivative – salt 3-(8-brom-1,3-dymethyl-2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-purin-7(6H)-il) propanoat (substance “KD-234”) and reamberin influence on the parameters of oxygen absorption and blood saturation in conditions of acute respiratory distress syndrome. It was established, that during experimental acute respiratory distress syndrome in rats, independently to hypoxia stability, the parameters of oxygen absorption statistically reliably increases and venous blood oxygen saturation decreases, in comparing with control group, moreover in middle-steady to hypoxia animals the parameter of oxygen absorption increases more and the blood oxygen saturation decreases less, than in low-steady to hypoxia animals. The use of oxygen insufflation, xanthine derivative – (substance “KD-234”) and reamberin with corrective purpose is accompanied by decreasing of the parameter oxygen absorption (POA) and increasing of venous blood oxygen saturation (SvO_2), however the most effective agent in animals with acute respiratory distress syndrome and different hypoxia stability is substance “KD-234”.

Ключові слова: гострий респіраторний дистрес-синдром, кисневий баланс, корекція.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, кислородный баланс, коррекция.

Key words: acute respiratory distress syndrome, oxygen balance, correction.

ВСТУП Дослідження проблеми гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) у сучасній літературі є надзвичайно актуальним, оскільки він виступає одним із чинників високої летальності пацієнтів, що залежить від тяжкості дефіциту оксигенації [1]. Результати багатьох досліджень свідчать про те, що у 75 % пацієнтів діагностують помірний або тяжкий перебіг ГРДС (PaO_2 / FiO_2 – нижче 200) і тільки у 25 % – легкий ($PaO_2 / FiO_2 = 201-300$), який в третини пацієнтів прогресує [2, 3]. Захворюваність на ГРДС значно коливається, що деякі автори пов'язують з особливістю надання медичної допомоги [4].

Виходячи з гіпоксемії, яка розвивається при ГРДС, більшість наукових досліджень спрямовано на оптимізацію штучної вентиляції легень, яка є основним методом терапії. Проте доведено, що ШВЛ має пошкоджувальний ефект, який проявляється вентиляційно-індукованим пошкодженням легень і сприяє розвитку системного запалення [5]. Це свідчить про необхідність пошуку додаткових методів лікування [6]. На сьогодні залишається невирішеною проблема порушення транспорту кисню і його споживання тканинами поряд із наростанням процесів перекисного окиснення ліпідів при ГРДС. Тому важливим напрямком у підвищенні ефективності лікування ГРДС, поряд з респіраторним, є консервативний (фармакотерапевтичний). Це зумовлює зростання мотивації науковців до пошуку засобів медикаментозної терапії, що направлена на зменшення ефектів синдрому системного запальної відповіді. Серед медикаментозних засобів вищезазваної групи актуальним є застосування антигіпоксантів-антиоксидантів, особливо при синдромі поліорганної недостатності, які можуть попереджувати розвиток незворотних змін в органах і вносити вирішальний внесок у порятунок хворого. Пошукам даних ефективних метаболічних препаратів з метою лікування та профілактики ГРДС присвячені окремі дослідження [7, 8, 21].

Тому метою роботи було дослідити вплив інсуфляції кисню, “КД-234” та реамберину на показники поглинання кисню та сатурації венозної крові, як найінформативнішого при дослідженні гіпоксичних станів, на фоні експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому та порівняти їх ефективність.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 106 білих нелінійних самцях-щурах, яких утримували на стандартному раціоні віварію ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”. Експеримент з оцінки дії інсуфляції киснем, “КД-234” та реамберину проводили з урахуванням індивідуальної резистентності тварин до гіпоксії, яку визначали за методикою В. Я. Березовського [9]. Для подальших досліджень були взяті тварини з групи середньостійких щурів (ССГ) з часом виживання 240–360 с і низькостійких до гіпоксії щурів (НСГ) з часом виживання менше 180 с. Тварин поділили на 5 груп: перша – контрольна група (n=12; ССГ/НСГ=6/6), друга – моделювання ГРДС без корекції, спостереження через 2 год (n=24; 12/12), третя – моделювання ГРДС, корекція інсуфляцією киснем, спостереження через 2 год (n=24; 12/12), четверта – моделювання ГРДС, корекція “КД-234”, спостереження через 2 год (n=24; 12/12), п'ята – моделювання ГРДС, корек-

ція реамберином, спостереження через 2 год (n=22; 11/11). Тваринам моделювали ГРДС за методикою G. Matute-Bello в авторській модифікації [10, 11]. Тварин за 20 хв до початку операції анестезували внутрішньочеревним введенням тіопенталу натрію (40 мг/кг маси щура). Вентральну сторону шиї обробляли хлоргексидином і проводили цервікотомію довжиною до 1,5–2 см для візуалізації трахеї. Після цього всім тваринам встановлювали трахеостомічну трубку шляхом розрізу шкіри, підшкірної жирової клітковини та трахеї у верхній третині, яку герметизували шовковою лігатурою. Розміщуючи щурів горизонтально під кутом 45°, інсуліновим шприцом вводили в трахею 0,1 Н розчин хлоридної кислоти з розрахунку 2 мл/кг на вдиху. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в аналогічній дозі. Операції на тваринах виконували з дотриманням всіх правил асептики й антисептики. Смертність у дослідних групах становила: у другій (ССГ/НСГ=5/7), у третій (ССГ/НСГ=4/5), четвертій (ССГ/НСГ=3/6) і п'ятій (ССГ/НСГ=4/5) щурів. Тварин виводили з експерименту на другу годину після моделювання ГРДС.

Від моменту введення хлоридної кислоти третій дослідній групі проводили інсуфляцію кисню спеціально розробленим пристроєм, який дозволяє подачу кисню здійснювати над отвором трахеостомічної трубки на висоті 10–30 мм від її зовнішнього кінця до вихідного кінця кисневого резервуару. Для корекції у четвертій дослідній групі застосували субстанцію "КД-234", яку розводили у дистильованій воді для ін'єкцій і вводили інтрагастрально через зонд в дозі 50 мг/кг та у п'ятій дослідній групі – реамберин, який в дозі 10 мл/кг внутрішньочеревно вводили тваринам за 1 годину до моделювання ГРДС.

Через 2 год від початку розвитку досліджуваної патології в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг/кг) у тварин забирали венозну кров, яка проходила дослідження на аналізаторі "ЕЦ-60Э" (ТОВ "Кверти-Мед", Росія) з автоматичним визначенням показника сатурації венозної крові (ступеня насичення гемоглобіну киснем венозної крові) (SvO₂). Перед цим проводили визначення поглинання кисню організмом тварини авторським способом [20], що полягає у вимірюванні перепаду тиску газу водним манометром в дихальному контурі закритого типу, відповідно до корисної моделі (із застосуванням

натронного вапна в якості адсорбенту під час проведення вентиляції у режимі закритого контуру протягом 1 хв).

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

Обчислювали середню арифметичну варіаційного ряду (M), стандартну похибку середньої арифметичної (m) та достовірність відмінностей (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, у групі контрольних тварин із різною стійкістю до гіпоксії відмічали практично однакові величини ППО₂ і SvO₂ (p>0,05).

В умовах експериментального ГРДС величина ППО₂ в обох дослідних групах, порівняно з контрольною групою, зростала: у ССГ-тварин – на 48,7 % (p<0,05), у НСГ-тварин – на 57,7 % (p<0,05). У цих умовах показник виявився статистично достовірно більшим у ССГ-тварин (на 13,0 %, p<0,05). Після застосування інсуфляції кисню величина ППО₂ у ССГ-тварин статистично достовірно знижувалася, порівняно з тваринами без корекції (на 20,9 %, p<0,05), проте продовжувала бути істотно більшою від рівня контролю (на 17,6 %, p<0,05). У НСГ-тварин після застосування інсуфляції кисню показник залишався на рівні тварин без корекції (p>0,05) і продовжував залишатися істотно більшим, ніж у контролі (на 47,4 %, p<0,05).

В цих експериментальних умовах не відмічалось істотних відмінностей між групами тварин з різною стійкістю до гіпоксії (p>0,05).

У свою чергу, величина SvO₂ під впливом експериментального ГРДС, порівняно з контрольною групою, знижувалася в обох дослідних групах: у ССГ-тварин – на 48,0 % (p<0,05), у НСГ-тварин – на 51,9 % (p<0,05). В цих умовах вона була істотно більшою у групі ССГ-тварин (на 16,7 %, p<0,01). Після інсуфляції киснем в обох дослідних групах показник зростає: у ССГ-тварин – на 47,1 % (p<0,05), у НСГ-тварин – на 35,3 % (p<0,05). Незважаючи на це, у групі ССГ-тварин показник продовжував залишатися більшим – на 26,8 % (p<0,01).

Після застосування з метою корекції ГРДС субстанції "КД-234" (табл. 2) величина ППО₂ у ССГ-тварин знижувалася, порівняно з аналогічними тваринами без корекції, – на 31,6 % (p<0,05) й досягала рівня контрольних тварин

Таблиця 1. Показники поглинання кисню та сатурації крові в умовах ГРДС та його корекції інсуфляцією киснем (M±m)

Показник	Стойкість до гіпоксії	Контроль (n=6/6)	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + кисень (n=8/7)
ППО ₂ , мл·хв ⁻¹ ·100 г ⁻¹	ССГ	1,87±0,10	2,78±0,05*	2,20±0,05**
	НСГ	1,56±0,10	2,46±0,11*	2,30±0,05*
p		>0,05	<0,05	>0,05
SvO ₂ , %	ССГ	63,67±2,91	33,14±0,96*	48,75±0,73**
	НСГ	59,00±2,24	28,40±0,51*	38,43±0,75**
p		>0,05	<0,01	<0,01

Примітки. Тут і в інших таблицях: 1) * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні (p≤0,05);

2) # – відмінності стосовно групи тварин із ГРДС статистично достовірні (p≤0,05);

3) p – достовірність відмінностей між групами ССГ- і НСГ-тварин;

4) n – кількість спостережень: у чисельнику ССГ-тварин, у знаменнику НСГ-тварин.

Таблиця 2. Показники поглинання кисню та сатурації крові в умовах ГРДС та його корекції субстанцією "КД-234" (M±m)

Показник	Стойкість до гіпоксії	Контроль (n=6/6)	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + КД-234 (n=9/6)
ППО ₂ , мл·хв ⁻¹ ·100 г ⁻¹	ССГ	1,87±0,10	2,78±0,05*	1,90±0,06#
	НСГ	1,56±0,10	2,46±0,11*	1,82±0,06**
p		>0,05	<0,05	>0,05
SvO ₂ , %	ССГ	63,67±2,91	33,14±0,96*	54,17±0,65**
	НСГ	59,00±2,24	28,40±0,51*	50,17±0,98**
p		>0,05	<0,01	<0,05

($p > 0,05$). У групі НСГ-тварин, порівняно з тваринами без корекції, показник теж знижувався – на 26,0 % ($p < 0,05$), проте продовжував залишатися істотно більшим, ніж у контрольній групі (на 16,7 %, $p < 0,05$). Слід зауважити, що на тлі корекції субстанцією “КД-234” відмінності між групами ССГ- і НСГ-тварин виявилися статистично не достовірними ($p > 0,05$).

У свою чергу, величина SvO_2 після застосування субстанції “КД-234” в обох дослідних групах зростала: у ССГ-тварин – на 63,4 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 76,6 % ($p < 0,05$). Незважаючи на це, величина SPO_2 в обох дослідних групах не досягала рівня контролю і продовжувала залишатися статистично достовірно меншою: у ССГ-тварин – на 14,9 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 15,0 % ($p < 0,05$). Порівнюючи дослідні групи між собою після застосування субстанції “КД-234”, з’ясувалося, що у групі ССГ-тварин величина SPO_2 виявилася статистично достовірно більшою ($p < 0,05$).

Після застосування з метою корекції ГРДС реамберину (табл. 3), величина $PPPO_2$ істотно знижувалася стосовно групи тварин без корекції (на 23,0 %, $p < 0,05$) й досягала рівня контрольної групи ($p > 0,05$). У групі НСГ-тварин показник теж знижувався – на 14,2 % ($p < 0,05$), проте продовжував залишатися істотно більшим, ніж у контролі (на 36,5 %, $p < 0,05$). Порівнюючи дослідні групи між собою в умовах застосування реамберину, з’ясувалося, що результат ставав практично однаковим й достовірно між групами не відрізнявся ($p > 0,05$).

У свою чергу, величина SvO_2 в обох дослідних групах внаслідок застосування реамберину, порівняно з групою тварин без корекції, статистично достовірно збільшувалася: у ССГ-тварин – на 40,9 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 61,1 % ($p < 0,05$). Таке зростання не призвело до істотних відмінностей в обох дослідних групах та тлі корекції реамберином ($p > 0,05$).

Для порівняння ефективності корегувальних засобів групу з ГРДС було прирівняно до 100 %. Встановлено, що найкращим препаратом для нормалізації рівня погли-

нання кисню та сатурації кисню венозної крові за умови ГРДС у тварин з різною стійкістю до гіпоксії виступає субстанція “КД-234”. Найнижча ефективність за умови ГРДС у тварин з різною стійкістю до гіпоксії виявилася при корекції інсуфляцією киснем. Ефективність реамберину наближалася до такої субстанції у “КД-234” щодо показника $PPPO_2$, проте досліджуваній засіб незначно впливав на нормалізацію рівня SvO_2 (рис. 1).

Таким чином, у контрольних ССГ- і НСГ-тварин немає істотних відмінностей за величинами $PPPO_2$ і SvO_2 . В умовах модельованого ГРДС у ССГ-тварин більше зростає $PPPO_2$ та меншою мірою знижується SvO_2 , ніж у НСГ-тварин. Внаслідок застосування інсуфляції киснем, субстанції “КД-234” та реамберину відмічається зниження $PPPO_2$ та підвищення SvO_2 . При цьому після введення субстанції “КД-234” та реамберину в ССГ-тварин величина $PPPO_2$ досягає рівня контрольної групи. У цій же групі тварин величина SvO_2 істотно перевищує НСГ-тварин після інсуфляції киснем та введення субстанції “КД-234”.

На думку багатьох авторів, антигіпоксантом вважається речовина, яка забезпечує кращу утилізацію організмом кисню і зниження потреби в ньому органів і тканин, підвищуючи тим самим стійкість до гіпоксії [12]. Дослідники з нашого університету довели антигіпоксичні властивості похідного ксантину – “КД-234”, використовуючи модель гострої гіпоксичної гіпоксії [13]. Результати нашого дослідження також підтверджують антигіпоксичну дію даної субстанції на моделі респіраторного дистрес-синдрому. Слід зазначити, що згідно з результатами численних досліджень 90-х років [14], циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ) виступає одним з ендогенних протекторів гіпоксії будь-якого генезу, а похідні ксантину є класичними інгібіторами фосфодіестерази (ФДЕ) цАМФ, що обґрунтовує їх перспективність при гіпоксичному синдромі [15].

Враховуючи результати окремих дослідників, які вказують на те, що гострий респіраторний дистрес-синдром супроводжується активацією ліпопероксидації, прогресуючою ендогенною інтоксикацією [16, 17], в якості

Таблиця 3. Показники поглинання кисню та сатурації венозної крові в умовах ГРДС та його корекції реамберином ($M \pm m$)

Показник	Стойкість до гіпоксії	Контроль (n=6/6)	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + реамберин (n=7/6)
		$PPPO_2$, мл·хв ⁻¹ ·100 г ⁻¹	ССГ	1,87±0,10
	НСГ	1,56±0,10	2,46±0,11*	2,11±0,06#
p		>0,05	<0,05	>0,05
SvO_2 , %	ССГ	63,67±2,91	33,14±0,96*	46,71±0,92*#
	НСГ	59,00±2,24	28,14±0,51*	45,33±1,26*#
p		>0,05	<0,01	>0,05

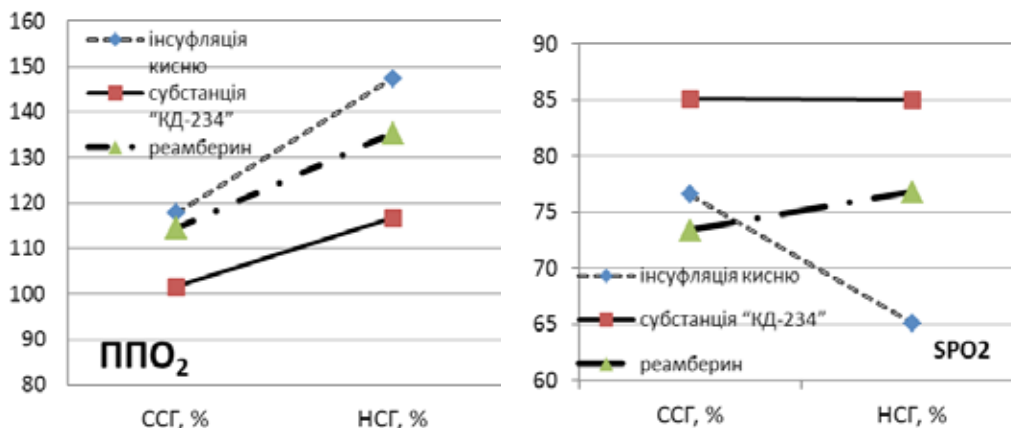


Рис. 1. Зіставлення ефективності коригувальних засобів на показники поглинання кисню та сатурації крові на фоні ГРДС в експерименті.

препарату для порівняння, було обрано сучасний засіб з детоксуючою, антигіпоксичною й антиоксидантною діями – реамберин [18]. На прикладі показників ППО₂ і SvO₂ було підтверджено антигіпоксичну дію даного препарату, яка, хоч і поступалася “КД-234”, проте мала позитивну динаміку. Даний препарат, на нашу думку, має перевагу у вигляді різнобічного впливу на патогенетичні ланки ГРДС.

ВИСНОВКИ 1. Під впливом експериментального ГРДС у щурів, незалежно від стійкості до гіпоксії, показник поглинання кисню достовірно збільшується, сатурація кисню венозної крові – знижується, порівняно з контрольною групою, причому у ССГ-тварин більше зростає ППО₂ та меншою мірою знижується SvO₂, ніж у НСГ-тварин.

2. Застосування з корегувальною метою інсуфляції киснем, субстанції “КД-234” та реамберину супроводжується зниженням ППО₂ та підвищенням SvO₂, проте найефективнішим засобом у тварин із ГРДС і різною стійкістю до гіпоксії виступає субстанція “КД-234”.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глумчер Ф. С. Острый респираторный дистресс-синдром: определение, патогенез, терапия / Ф. С. Глумчер // Мистецтво лікування. – 2004. – № 9 (015). – С. 30–35.
2. ARDS Definition Task Force / V. M. Ranieri, G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307 (23). – P. 2526–2533.
3. Incidence and outcomes of acute lung injury / G. D. Rubenfeld, E. Caldwell, E. Peabody [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353 (16). – P. 1685–1693.
4. ALIEN Network / J. Villar, J. Blanco, J. M. Añón [et al.] // Intensive Care Med. – 2011. – Vol. 37 (12). – P. 1932–1941.
5. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota / G. Li, M. Malinchoc, R. Cartin-Ceba [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183(1). – P. 59–66.
6. Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury / W. Checkley, R. Brower, A. Korpak, B. T. Thompson // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177 (11). – P. 1215–1222.
7. Изучение эффективности ремасола в терапии респираторного дистресс-синдрома при эндотоксикозе / А. П. Власов, Э. И. Начкина, Т. И. Григорьева [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 5. – С. 23–26.
8. Потянова И. В. Патогенетическое обоснование схем коррекции токсического повреждения легких : автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук / И. В. Потянова. – М., 2011. – 24 с.
9. Березовский В. А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / В. А. Березовский. – К. : Наукова думка, 1978. – 216 с.
10. НСІ-індукований гострий респираторний дистрес-синдром. А. А. Гудима, М. І. Марущак А. В. Доброродній [та ін.] // Здобутки клініч. та експерим. медицини. – 2010. – № 2. – С. 39–42.
11. Matute-Bello G. Animal models of acute lung injury / G. Matute-Bello, C. W. Frevert, T. R. Martin // American Journal Physiology. – 2008. – Vol. 295, № 3. – P. 379–399.
12. Зарубина И. В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами – быстродействующими корректорами метаболизма / И. В. Зарубина // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапия. – 2002. – Т.1, № 1. – С. 19–28.
13. Фармакологічний скринінг потенційних антигіпоксантів – похідних ксантину / К. А. Посохова, М. М. Корда, М. Р. Хара [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 1. – С. 123–125.
14. Оптимізація фармакотерапії похідними ксантину гіпоксичного синдрому / Лук'яничук В. Д., Путінцев В. І., Савченкова Л. В., Белоусова І. П // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – Луганськ, 1997. – 2 с.
15. Di Geronimo R. J. Adenosine depletion alters postictal hypoxic cerebral vasodilation in the newborn pig / R. J. Di Geronimo, C. A. Gegg, S. L. Zuckerman // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274 (5 Pt 2). – P. H1495–501.
16. Марущак М. І. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень / М. І. Марущак // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3 (64). – С. 108–112.
17. Доброродній А. В. Ендогенна інтоксикація в умовах експериментального ГРДС при профілактичному застосуванні антигіпоксантів / А. В. Доброродній // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 2. – С. 78–79.
18. Реамберин: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р. Реамберин: экспериментальные и клинические исследования : сб. научных работ / под ред. С. В. Оковитого. – СПб., 2012. – 100 с.
19. Патент на корисну модель № 97063. Україна. Спосіб оксигенотерапії дрібних лабораторних тварин., Савчук С. О., Олійник О. В., Коробко Д. Б., Заявл. 02.10.14; Опубл. 25.02.15., Бюл. № 4. – 4 с.
20. Патент на корисну модель № 58434. Україна. Спосіб визначення поглинання кисню організмом оксигенотерапії дрібних лабораторних тварин., Доброродній А. В., Ляхович Р. М., Овсенко К. О., Савчук С. О., Цетнар Д. О., Заявл. 04.10.10; Опубл. 11.04.11., Бюл. № 7. – 4 с.
21. Доброродній А. В. Стан перекисного окислення ліпідів в динаміці ГРДС під впливом різних методів корекції / А. В. Доброродній // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, № 3(59). – С. 91–93.

Отримано 06.10.15