

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ТОКСИЧНОСТІ НАНОРОЗМІРНОЇ КОМПОЗИЦІЇ "МЕТРОКСАН"

О.І. Кутельмах

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Кафедра терапевтичної стоматології (зав. - проф. В.М. Кулигіна)

Реферат

Нашу увагу привернули нові засоби на основі наносорбентів, а саме - нанорозмірна композиція "Метроксан". Комбінування у складі композиції гідрофільного нанодисперсного діоксиду кремнію і гідрофобного поліметилсилоксану надає їй збалансовані адсорбційні й водопоглинаючі властивості, а комбінація декаметоксину і метронідазолу дозволяє нейтралізувати широкий спектр патогенних мікроорганізмів

Мета. Оцінка токсикологічних характеристик композиції "Метроксан" у експерименті, методом вивчення подразнюючої дії та хронічної токсичності.

Матеріал і методи. Дослідження місцево-подразнюючої дії "Метроксану" на слизову оболонку порожнини рота. У відповідності з методичними рекомендаціями, вивчено подразнюючу дію комплексної лікувальної композиції "Метроксан", до складу якої входять: сорбенти - нанодисперсний нативний діоксид кремнію (63,0%) і поліметилсилоксан (28,0%) та антимікробні препарати - декаметоксин (1,5%) і метронідазол (7,5%), на слизову оболонку порожнини рота лабораторних тварин. Експеримент, який було виконано на 18 статевозрілих білих щурах обох статей, вагою 170-190 г, по 9 тварин у групі, тривав 9 днів. Обробку слизової оболонки ротової порожнини проводили "Метроксаном" 4 рази на добу, витрачаючи на кожну тварину по 0,25 мл 2% суспензії препарату (50% концентрація композиції, рекомендованої для місцевого застосування), яку рівномірно наносили на слизову оболонку порожнини рота за допомогою атравматичного тампону протягом 30 секунд. Термін спостереження становив 8 днів (5 днів випробувань та 3 дні після обробки порожнини рота). Ступінь подразнення слизової оболонки порожнини рота та губ оцінювали у балах за 4-значною шкалою. Дослідження хронічної токсичності "Метроксану". Вивчення хронічної токсичності "Метроксану" проведено на 34 статевозрілих білих щурах лінії Вістар обох статей, які після зважування та розмітки було поділено на дві групи: дослідну (12 щурів - по 6 самців та самок) - "експериментальну групу" і контрольну (13 щурів - 6 самців і 7 самок). "Метроксан" вводили тваринам перорально шляхом обробки порожнини рота 4% суспензією препарату (максимальна, рекомендована авторами, робоча концентрація) зі шприца протягом 80 днів щоденно. Еквівалентну кількість стерильного фізіологічного розчину вводили тваринам контрольної групи. Вплив препарату на функціональні характеристики організму вивчали за допомогою гематологічних і біохімічних методів досліджень.

Результати й обговорення. Місцево-подразнююча дія. Дослідження оцінки місцево-подразнюючої дії показали, що

на 3-4 день обробки ротової порожнини "Метроксаном" у ділянці з'єднання губів, у більшій кількості щурів виникло слабе подразнення слизової оболонки, яке спостерігали протягом 3-4 днів. Хронічна токсичність. При біохімічному дослідженні сироватки крові щурів після закінчення введення "Метроксану" та фізіологічного розчину, не спостерігали різниці у групах порівняння за такими показниками, як вміст загального білка, глюкози, сечовини та МДА, а також активність АЛТ, АСТ та лужної фосфатази.

Висновок. Місцеве застосування 2% суспензії "Метроксану" викликає лише дуже слабе подразнення слизової оболонки порожнини рота, що можна пояснити високими гігроскопічними властивостями нативного вискодисперсного кремнезему. При 80-денному пероральному введенні 4% суспензії "Метроксану" не виявлено його негативної дії на систему кровотворення та біохімічні показники білкового, вуглеводного і ліпідного обміну у дослідних тварин, що дозволяє рекомендувати "Метроксан" для подальшого вивчення в клініці у стоматологічних хворих, не тільки при гнійних процесах у пародонті [6], а й для лікування самостійних і симптоматичних патологій, пов'язаних з порушенням цілісності епітеліального покриву порожнини рота.

Ключові слова: слизова оболонка порожнини рота, "Метроксан", декаметоксин, метронідазол, нанорозмірний кремнезем, поліметилсилоксан, подразнююча дія, токсичність

Abstract

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE TOXICITY OF NANOSIZED METROXAN

O.I. KUTELMAKH

The M.I. Pirogova National Medical University in Vinnitsa

Aim. Metroxan consists of adsorbents (silica 63.0% and polymethylsiloxan 28.0%) and antiseptic agents (decamethoxin 1.5% and metronidazole 7.5%). The polymethylsiloxan provides balanced adsorption and water absorption, and the combination of decamethoxin and metronidazole allows neutralization of a wide spectrum of pathogenic microorganisms. This study evaluated the toxicity of Metroxan.

Methods. The local irritant action of metroxan on the oral mucosa of the gums (OMG) of laboratory animals was evaluated. The experiment involved 18 white rats of both sexes, weighing 170-190 grams, with each group consisting of 9 animals, and lasted for 9 days. Metroxan was applied 4 times daily to the OMG; 0.25 mL of the 2% suspension (50% concentration, as recommended for local application) was

applied with a tampon for 30 seconds. The observation period lasted 8 days (5 days for research and 3 days for OMG processing). The level of irritation of the OMG and lips was classified using a 4-point scale. The chronic toxicity of metroxan was investigated in 34 white Wistar rats of both sexes. After weighing, the rats were divided into two groups: a treatment group (12 rats, 6 males and 6 females) and a control group (13 rats, 6 males and 7 females). A 4% suspension of metroxan (maximum dose recommended by the author) was applied to the OMG with the help of a syringe for 80 days. An equal quantity of a sterile physical solution was applied to the control group animals. The effects of the treatment were investigated by hematologic and biochemical testing.

Results. Evaluation of the local irritant action showed that, after 3-4 days of applying metroxan to the OMG, a weak irritant reaction was noted in many rats at the corners of the lips. After chronic administration, there were no differences between the treatment and control groups in any tests, including serum total proteins, glucose, urea, MDA, ALT, AST, and alkaline phosphatase.

Conclusions. Local application of a 2% suspension of metroxan to the OMG causes a weak irritant action attributable to the high hygroscopic nature of silica. Application of a 4% suspension of metroxan for 80 days showed no systemic toxicity in experimental animals, suggesting that clinical research is warranted in patients with periodontal disease and for patients with epithelial defects of the OMG.

Key words: oral mucosa, Metroxan, decamethoxin, metronidazole, nanosized silica, polydimethylsiloxane, irritant effects, toxicity

Вступ

Встановлення якості, безпечності та ефективності нових фармакологічних засобів за їх призначенням у відповідності з показами є тривалим послідовним процесом, який проводиться перед впровадженням у клініку.

Визначення у дослідках на тваринах потенційної токсичності щодо органів-мішеней, залежності позитивного чи негативного ефекту органної або системної дії від застосованої дози досліджуваного лікарського засобу є ключовим завданням передклінічної оцінки безпечності ліків. Потреба проведення експерименту на тваринах зумовлена вірогідністю вислідів токсичності щодо цілісного організму, яка є більш значуща порівняно із токсичністю для окремих клітин, та повнотою даних, що дозволяють виявити численні маркери токсичності при мікроскопічних, гематологічних і біохімічних дослідженнях, а також подібність токсикологічних механізмів для людей і лабораторних щурів [5].

Нашу увагу привернув новий препарат на

основі наносорбентів: створений фахівцями Інституту хімії поверхні ім. О.О.Чуйка Національної академії наук України і Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України ранозагоювальна композиція "Метроксан". Комбінування у складі композиції гідрофільного нанодисперсного діоксиду кремнію (силіксу) і гідрофобного поліметилсилоксану надає їй збалансовані адсорбційні й водопоглинаючі властивості, а комбінація декаметоксину і метронідазолу дозволяє нейтралізувати широкий спектр патогенних мікроорганізмів [1, 2, 8].

Мета дослідження: оцінка токсикологічних характеристик двоматричної композиції "Метроксан" в експерименті, методом вивчення подразнюючої дії у досліді при місцевому нанесенні вже згаданого засобу на слизову оболонку ротової порожнини лабораторних щурів та хронічної токсичності при тривалому пероральному введенні "Метроксану" із виявленням найчутливіших до препарату органів і систем організму.

Матеріал і методи

У відповідності із методичними рекомендаціями МОЗ України [3, 7], вивчено подразнюючу дію комплексної лікувальної композиції "Метроксан", до складу якої входять: сорбенти - нанодисперсний нативний діоксид кремнію (63,0%) і поліметилсилоксан (28,0%) та антимікробні препарати - декаметоксин (1,5%) і метронідазол (7,5%), на слизову оболонку порожнини рота (СОПР) лабораторних тварин. Експеримент, який було виконано на 18 статевозрілих білих щурах обох статей, вагою 170-190 г, по 9 тварин у групі, тривав 9 днів. У 1-й день, перед початком випробувань тварин зважували, наносили мітки й оцінювали фізіологічний стан СОПР, губів і кутків рота. Починаючи від другого дня експерименту, протягом 5-ти наступних днів проводили обробку ротової порожнини "Метроксаном" 4 рази на добу, витрачаючи на кожну тварину по 0,25 мл 2% суспензії препарату (50% концентрація композиції, рекомендованої для місцевого застосування), яку рівномірно наносили на СОПР за допомогою атравматичного тампону протягом 30 секунд. Термін спостереження становив 8 днів (5 днів випробувань та 3 дні після обробки порожнини рота). Ступінь подразнення СОПР та губ оцінювали в балах за 4-значною шкалою: а) СОПР: 0 -

відсутність подразнення; 1 - втрата кольору, легке лущення; 2 - лущення у різних ділянках; 3 - поява виразок; б) ділянки з'єднання губ: 0 - відсутність подразнення; 1 - легке почервоніння, лущення, сухість; 2 - морщення і ламкість тканин у кутках рота, невеликі виразки; 3 - крововиливи і розтріскування.

Коефіцієнт подразнення підраховували шляхом складання середнього щоденного групового балу за обома показниками (подразнення СОПР і губів), поділеного на кількість днів спостереження. Інтерпретацію результатів здійснювали наступним чином:

- 0-0,4 бали - дуже слабке подразнення;
- 0,5-1,0 балів - слабке подразнення;
- 1,1-2,0 бали - помірне подразнення;
- більше 2 балів - сильне подразнення.

Експеримент із вивчення хронічної токсичності композиції "Метроксан" проведено на 34 статевозрілих білих щурах лінії Вістар обох статей, яких після зважування та розмітки поділено на дві групи: дослідну (12 щурів - по 6 самців та самок) - "експериментальну групу" і контрольну (13 щурів - 6 самців і 7 самок). Групи тварин формували методом випадкової вибірки із урахуванням маси тіла в якості визначального показника. Експериментальну роботу із тваринами здійснено у відповідності зі стандартними операційними процедурами, що відповідають міжнародним умовам гуманного ставлення до лабораторних тварин (Страсбург, 1986). Оскільки тривалість введення фармакологічних речовин тваринам при вивченні хронічної токсичності залежить від тривалості їх застосування у людини, у відповідності із діючими методичними рекомендаціями [7] "Метроксан" вводили тваринам перорально шляхом обробки порожнини рота 4% суспензією препарату (максимальна, рекомендована авторами, робоча концентрація) зі шприца з атравматичною насадкою протягом 80 днів щоденно. Тваринам контрольних груп (самцям і самкам) аналогічно вводили еквіоб'ємну кількість стерильного фізрозчину.

Протягом експерименту оцінювали поведінку піддослідних тварин та їх загальний стан, реєстрували динаміку маси тіла, визначали добову потребу корму та води. Тварин виводили із досліду на 81-й день експерименту шляхом декапітації у відповідності до методичних рекомен-

дацій [5]. Вплив препарату на функціональні характеристики організму вивчали за допомогою гематологічних і біохімічних методів досліджень. Вплив "Метроксану" на систему крові оцінювали за наступними гематологічними показниками периферійної крові: вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів; співвідношення різних видів лейкоцитів (лейкоцитна формула) при забарвленні мазків за Романовським; швидкість осідання еритроцитів.

Для оцінки впливу препарату на функціональний стан внутрішніх органів експериментальних тварин уніфікованими методами визначали наступні біохімічні показники крові: глюкози - глюкозооксидазним методом, сечовини - діацетилмонооксидним методом, вміст загального білка - біуретовим методом, активність аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) - методом Райтмана-Френкеля, лужної фосфатази - з дінатрійфенілфосфатом зі застосуванням набору реактивів фірм "Simko", "Філісіт Діагностика" (Україна), "Ага" (Росія) [9]. Вміст МДА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [10]. У якості засобів виміральної техніки були колориметр фотоелектричний концентраційний КФК-2МП та спектрофотометр СФ-26.

Статистичну опрацювання результатів досліджень виконували стандартними параметричними методами із використанням t-критерію Стьюдента.

Результати й обговорення

Проведені дослідження оцінки місцево-подразнюючої дії "Метроксану" на слизову оболонку порожнини рота (табл. 1) показали, що на 3-4 день обробки ротової порожнини "Метроксаном" у ділянці з'єднання губів, у більшій кількості щурів виникало слабке подразнення слизової оболонки, яке спостерігали протягом 3-4 днів. Отже, отриманий ефект дозволив зробити висновок, що місцеве застосування "Метроксану" викликає слабке подразнення СОПР, що виникає внаслідок дегідратації тканин, і швидко зникає після припинення застосування препарату, що пояснюється невираженістю запального процесу і регенераційними особливостями біологічних покривів у щурів.

При вивченні хронічної токсичності "Метроксану" встановлено, що протягом 80-ти днів введення 4% композиції "Метроксан" зов-

Таблиця 1

Оцінка ступеню подразнення СОПР та губів при обробці ротової порожнини "Метроксаном" (у балах)

№ шура	1-й день		2-й день		3-й день		4-й день		5-й день		6-й день		7-й день		8-й день		9-й день	
	СОПР	губи	СОПР	губи	СОПР	губи	СОПР	губи	СОПР	губи	СОПР	губи	СОПР	губи	СОПР	губи	СОПР	губи
1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-

нішній вигляд та поведінка тварин не відрізнялися від відповідних характеристик щурів контрольних груп, яким вводили стерильний фізіологічний розчин. У всі терміни спостереження тварини були активними, вживання корму та води відповідало фізіологічній нормі. Регулярне зважування щурів протягом експерименту не виявило суттєвої різниці у прирості маси тіла контрольних та дослідних тварин відповідної статі.

Біохімічні дослідження

Порівняння біохімічних показників проводили між одностатевими тваринами дослідної та контрольної груп, так як для щурів характерним

є явище статевого диморфізму. При біохімічному дослідженні сироватки крові щурів після закінчення введення "Метроксану" та фізіологічного розчину, відповідно, не спостерігали статистично вірогідної різниці у групах порівняння за такими показниками, як вміст загального білка, глюкози, сечовини та МДА, а також активність АЛТ, АСТ та лужної фосфатази (табл. 2). У дослідній групі у порівнянні із відповідним контролем на рівні тенденції до зростання реєстрували активність АСТ у самок (приблизно на 10%) та рівень глюкози у самців (близько 9%), але така різниця порівнюваних показників знаходиться у межах фізіологічних коливань для цього виду тварин.

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові щурів під дією "Метроксану" (M±m)

Показники	Стать	Контроль	"Метроксан"
Загальний білок, г/л	жіноча	80,7±2,1	82,3±1,4
	чоловіча	81,1±2,5	82,7±1,1
АСТ, нмоль/мл/хв	жіноча	37,1±1,8	43,1±1,3
	чоловіча	44,1±2,9	42,5±1,7
АЛТ, нмоль/мл/хв	жіноча	46,3±5,5	49,5±4,2
	чоловіча	48,2±4,9	49,1±3,9
Лужна фосфатаза, нмоль/мл/хв	жіноча	269,0±19,2	271,1±24,3
	чоловіча	268,1±22,2	257,3±20,1
Сечовина, ммоль/л	жіноча	4,8±0,4	5,3±0,4
	чоловіча	4,4±0,7	4,8±0,1
МДА, нмоль/мл білка	жіноча	4,1±0,2	3,9±0,3
	чоловіча	4,0±0,4	3,8±0,3
Глюкоза, ммоль/л	жіноча	5,5±0,6	5,4±0,6
	чоловіча	5,1±0,2	5,6±0,1

* - статистично вірогідної різниці у групах порівняння не спостерігали

Таблиця 3

Показники клінічного аналізу крові щурів під дією "Метроксану" (M±m)

Показники	Контроль	"Метроксан"
Гемоглобін, г/л	117,8 ± 2,7	118,2 ± 1,6
Еритроцити, млн./мм ³	3,8 ± 0,1	3,7 ± 0,2
Лейкоцити, тис./мм ³	9,9 ± 1,1	10,3 ± 1,2
Лейкоцитна формула:		
еозинофіли, %	3,8 ± 0,7	3,5 ± 0,9
паличкоядерні, %	2,1 ± 0,4	1,8 ± 0,6
сегментоядерні, %	32,5 ± 3,7	33,3 ± 2,9
лімфоцити, %	47,3 ± 3,4	46,7 ± 2,7
моноцити, %	13,1 ± 1,1	14,1 ± 0,8
ШОЕ мм/год.	3,1 ± 0,6	3,8 ± 0,5

Отож, проведені дослідження довели, що "Метроксан" не викликає значних змін біохімічних показників сироватки крові у дослідних тварин.

Гематологічні дослідження

У щурів, яким обробляли порожнину рота "Метроксаном" протягом 80-ти днів, по завершенню введення препарату не реєстрували вірогідних змін показників периферійної крові у порівнянні із групою контролю (табл. 3). За такими показниками, як кількість лейкоцитів, моноцитів та швидкість осідання еритроцитів, розбіжності прослідковувалися на рівні тенденції. Явища статевого диморфізму вірогідно не спостерігали, за рамки фізіологічної норми для тварин цього виду та статі всі досліджувані показники не виходили.

Таким чином, проведені дослідження показали, що "Метроксан" не справляє негативну дію на систему кровотворення у піддослідних тварин.

Висновок

Місцеве застосування 2% суспензії "Метроксану" викликає лише дуже слабе подразнення СОПР, що можна пояснити високими гігроскопічними властивостями нативного високодисперсного кремнезему. При 80-тиденному пероральному введенні 4% суспензії "Метроксану" не виявлено його негативної дії на систему кровотворення та біохімічні показники білкового, вуглеводного і ліпідного обміну у дослідних тварин, що дозволяє рекомендувати "Метроксан" для подальшого вивчення у клініці у стоматологічних хворих, не тільки при гнійних процесах у пародонті [6], а й для лікування самостійних і симптоматичних патологій, пов'язаних із порушенням цілісності епітеліального покриву порожнини рота

Література

- Gryg N.I. Detoxification of periodontal tissues - an important step of preoperative preparation of patients for surgical treatment of generalized periodontitis // N.I. Gryg, A.V. Borysenko. Current problems of theoretical medicine. Current problems of clinical medicine. Clinical and pathogenetic aspects of microelementosis: scientific-practical conference of students, young scientists, doctors and teachers. 20-22 of April 2011.: Abstracts. - Sumy - 2007. - P.32. Ukrainian: (Григ Н.І. Детоксикація тканин пародонта - важливий етап передопераційної підготовки хворих до хірургічного лікування генералізованого пародонтиту // Н.І. Григ, А.В. Борисенко. Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів: науково-практична конференція студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів., 20-22 квітня 2011р.: тези доп. - Суми -2007.-С.32.)
- Burkovsky M.I. The study of clinical efficacy of the composition "Metroksan" in the local treatment of acute paraproctitis / M.I. Burkovsky, O.M. Chepliaka, I.I. Gerashchenko // Bulletin of the Vinnytsia state medical university. - 2004. - V.8, № 1 - P. 164-166. Ukrainian: (Бурковський М.І. Дослідження клінічної ефективності композиції "Метроксан" при місцевому лікуванні гострого парапроктиту / М.І. Бурковський, О.М. Чепляка, І.І. Герашченко // Вісник Вінницького держ.мед.ун-ту. -2004. - т.8,№1. -С.164-166).
- Pre-clinical study of the drugs used for the treatment and prevention of diseases of the oral mucosa / K.M. Kosenko, V.Ya. Skyba, A.P. Levyts'ky: methodological guidelines. - Kyiv: State pharm. Centre of MN of Ukraine, 2002. - 19 p. Ukrainian: (Доклінічне вивчення засобів для лікування та профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота / К.М. Косенко, В.Я.Скиба, А.П. Левицький: метод. рекомендації. - Київ: Держ. фарм. центр МОЗ України, 2002. - 19 с.)
- Zheliba M.D. Study of physical-chemical, antimicrobial and therapeutic properties of composition "Metroksan" / M.D. Zheliba, O.M. Chepliaka, I.I. Gerashchenko, M.I. Burkovsky, T.P. Osolodchenko // Biomedical and Biosocial Anthropology - №6.-2006. - P. 23-26. Ukrainian: (Желіба М.Д. Вивчення фізико-хімічних, антимікробних та лікувальних властивостей композиції "метроксан" / М.Д. Желіба, О.М. Чепляка, І.І. Герашченко, М.І.Бурковський, Т.П. Осолодченко // Biomedical and Biosocial Anthropology / -№6.-2006.-С. 23-26).
- Kovalenko V., Bondarenko L. In vitro methods in drugs toxicology: status and prospects // Priority issues. - 2005. - № 2. - P. 2-12. Ukrainian: (Коваленко В., Бондаренко Л. Методи in vitro в токсикології ліків: стан і перспективи / Приоритетні проблеми. - 2005. - № 2. - С. 2-12).
- Ketrush V.M. Comprehensive treatment of chronic periodontitis / V.M. Ketrush // Bulletin of Dentistry. - 2004. - № 2 - P. 24-25. Russian: (Кетруш В. М. Комплексное лечение хронического пародонтита / В.М. Кетруш // Вісник стоматології. - 2004.- № 2 - С.24-25).
- Methodological guidelines for experimental pharmacological and clinical trials of hygienic and preventive means for

- oral care / Т.П. Tereshyna, А.П. Levitsky, N. V. Mozgovaya, P.V. Omelchenko. - Odessa. - 1996. - 42 p. Russian: (Методические указания по экспериментальному фармакологическому и клиническому испытанию гигиенических и профилактических средств для ухода за полостью рта / Т.П. Терешина, А.П. Левицкий, Н.В. Мозговая, П.В. Омелченко. -Одесса. -1996г. - 42 с.).
8. Utility model patent № 33629. State Register of patents for inventions of Ukraine from 10.07.2008. Ukrainian: (Патент на корисну модель № 33629. Державний реєстр патентів України на винаходи від 10.07.2008 р.).
9. Pokrovsky A.A. Methods of separation and enzymatic identification of subcellular fractions // A.A. Pokrovsky, A.I. Archakov / Modern methods in biochemistry. - M.: Medicine, 1968. - P.5-59. Russian: (Покровский А.А. Методы разделения и ферментной идентификации субклеточных фракций // А.А. Покровский, А.И. Арчаков. Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1968.- С.5-59).
10. Stal'naya I.D. Method for the determination of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid // I.D. Stal'naya, T.G. Garishvily. Modern methods in biochemistry / by edit. V.N. Orechovych. - M.: Medicine. - 1977. - P. 66-68. Russian: (Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // И.Д. Стальная, Т.Г.Гаришвили. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. - М.: Медицина. - 1977. - С. 66-68).