

Abstract

S. Gushcha,

B. Nasibullin,

E. Bakholdina,

A. Oleshko,

N. Kalinichenko,

*State Institution «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of Ministry of Health of Ukraine»,
Lermontovskiy lane, 6, Odessa,
65014, Ukraine*

COMPLEX ASSESSMENT OF PARAMETER CHANGES OF HOMEOSTASIS IN RATS WITH EXPERIMENTAL GASTRITES

Chronic gastritis is an important medical and social problem. Application of modern diagnostic techniques and drugs are not always effective, so the search for new methods of treatment, their comprehensive study is relevant. Dealing with these issues requires the making of experimental models that accelerate the solution of the problem. Objective: To make a model of chronic gastritis, adequate to its pathogenesis and to study the system changes in organism of rats. Experimental chronic gastritis (CG) in white rats caused by the introduction into the stomach of the solution of potassium permanganate (potassium permanganate choice due to its fibrosing effect on the blood vessels of gastric wall). The development of CG accompanied by activation of lipid peroxidation (elevated levels of malondialdehyde), inhibition of the activity of the antioxidant system (catalase activity decreased) and increased content seromucoid (inflammation activation). Established imbalance protein-synthesizing function of the organism, the activity of the immune system; ion regulating kidney function. This confirms that the gastritis is the system pathological process. The received data clarify the understanding of the pathogenesis of this disease and create an experimental basis, which allow expanding the development of diagnosis and treatment of this pathology.

Keywords: experimental chronic gastritis, white rats, parameters of homeostasis.

Corresponding author: gushchasergey@rambler.ru

Резюме

Б. А. Насібуллін,

С. Г. Гуша,

Н. О. Ярошенко,

О. І. Бахолдіна,

О. Я. Олешко,

М. В. Калініченко,

*Державна установа «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»,
Лермонтовський пров., 6,
м. Одеса, 65014, Україна*

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ГОМЕОСТАЗУ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГАСТРИТІ

Хронічні гастрити є важливою медико-соціальною проблемою. Застосування сучасних діагностичних методів і лікарських засобів не завжди ефективно, тому пошук нових методів лікування, їх всебічне дослідження є актуальним. Вирішення цих питань вимагає створення адекватних експериментальних моделей, які прискорюють рішення поставленого завдання. Мета роботи: створити модель хронічного гастриту, адекватну його патогенезу і вивчити системні зміни, що виникають при цьому в організмі щурів. Експериментальний хронічний гастрит (ХГ) у білих щурів викликали шляхом введення в шлунок розчину перманганату калію (вибір перманганату калію обумовлено його фіброзуючим впливом на судини стінки шлунка). Розвиток ХР гастриту супроводжувався активацією перекисного окислення ліпідів (підвищення вмісту малонового діальдегіду), пригніченням активності антиоксидантної системи (зниження активності каталази) і збільшенням вмісту серомукоїдів (активація запалення). Встановлено дисбаланс білоксинтезуючої функції організму, активності імунної системи та іонорегулюючої функції ни-

рок. Це підтверджує, що гастрит є системним патологічним процесом. Отримані дані уточнюють уявлення про патогенез цього захворювання і створюють експериментальне обґрунтування, яке дозволяє розширити розробку діагностики та лікування цієї патології.

Ключові слова: експериментальний хронічний гастрит, білі щури, параметри гомеостазу.

Резюме

Б. А. Насибуллин,

С. Г. Гуца

Н. А. Ярошенко,

А. И. Баходдина,

А. Я. Олешко,

М. В. Калининченко,

Государственное учреждение «Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины», Лермонтовский пер., 6, г. Одеса, 65014, Украина

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГАСТРИТЕ

Хронические гастриты являются важной медико-социальной проблемой. Применение современных диагностических методов и лекарственных средств не всегда эффективно, поэтому поиск новых методов лечения, их всестороннее исследование является актуальным. Решение этих вопросов требует создания адекватных экспериментальных моделей, которые ускоряют решение поставленной задачи. Цель работы: создать модель хронического гастрита, адекватную его патогенезу и изучить системные изменения, возникающие при этом в организме крыс. Экспериментальный хронический гастрит (ХГ) у белых крыс вызывали путем введения в желудок раствора перманганата калия (выбор перманганата калия обусловлено его фиброзирующим влиянием на сосуды стенки желудка). Развитие ХР гастрита сопровождалось активацией перекисного окисления липидов (повышение содержания малонового диальдегида), угнетением активности антиоксидантной системы (снижение активности каталазы) и увеличением содержания серомукоидов (активация воспаления). Установлен дисбаланс белоксинтезирующей функции организма, активности иммунной системы и ионорегулирующей функции почек. Это подтверждает, что гастрит является системным патологическим процессом. Полученные данные уточняют представление о патогенезе этого заболевания и создают экспериментальное обоснование, которое позволяет расширить разработку диагностики и лечения этой патологии.

Ключевые слова: экспериментальное хронический гастрит, белые крысы, параметры гомеостазу.

Автор, відповідальний за листування: gushchasergey@rambler.ru

Вступ

Хронічні гастрити, які вважаються соціально значущим захворюванням шлунково-кишкового тракту, мають значне розповсюдження в популяції людей та тенденцію до зростання захворюваності. За даними різних авторів, на них страждає від 30 до 40 % відсотків населення планети [1].

Незважаючи на широкий арсенал сучасних діагностичних і лікарських засобів, які застосовуються для діагностики та лікування хронічного гастриту, зберігається висока частота розвитку ускладнень, що сполучаються зі схильністю до розвитку рецидивів захворювання та резистентністю до проведеної терапії [2].

Тому пошук нових адекватних методів лікування, їх всебічне обґрунтування стає актуальним для теоретичної та експериментальної медицини [3, 4]. Вирішення цих питань потребує створення адекватних експериментальних моделей, які прискорюють процес досліджень.

Для отримання в експерименті субхронічних ерозивно-геморагічних уражень шлунка і кишечника використовують ацетилсаліцилову кислоту. Питання про механізм вилливу ацетилсаліцилової кислоти на слизову шлунка залишається суперечливим, хоча значна частина дослідників схиляється у бік прямого пошкодження слизової оболонки шлунка. Ці явища спричиняють фокальний некроз, який сприяє втраті захисно-



бар'єрних властивостей слизової, злущенню епітелію та виникненню масивних ділянок геморагічних ерозій і виразок. Кислотність шлункового вмісту знижується за рахунок зворотної дифузії водневих іонів. Останнім часом надають значення пригніченню саліцилатами біосинтезу мукополісахаридів шлунку і механізмам, пов'язаним з синтезом та вивільненням простагландинів. Ряд авторів вважає експериментальну виразку, яка викликана застосуванням ацетилсаліцилової кислоти аналогом ушкодження слизової шлунка аспірином у людей [5].

Останнім часом патогенез гастриту та виразкоутворення пов'язують з порушенням кровопостачання ділянок стінки шлунку (тромбоз судин, емболія), з наступними атрофічними змінами слизової оболонки (ішемічні пошкодження). Показано, що у зоні виразкового ушкодження виявляються склеротичні ураження термінальних артеріол і їх облітерація, поширення вен та капілярів, порушення мікроциркуляції. Крім того, встановлено збільшення частоти утворення гастриту та виразок у пацієнтів з визначеним стенозом черевного стовбура аорти та зі специфічними змінами судин підслизового шару, характерним для артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, які чинять вплив на стан захисного слизового бар'єру [6]. Вочевидь, існують ще й інші фактори, які є патогенетичним механізмом гастриту, це хронічні психоемоційні стреси, інфекційні захворювання, отруєння, та ін. [7, 8, 9].

Враховуючи вищенаведене, мета роботи: відтворити модель хронічного гастриту, адекватну його патогенезу та вивчити системні зміни, які відбуваються при цьому в організмі щурів.

Матеріали і методи дослідження. Робота була виконана на 40 білих щурах лінії Вістар аутбредного розведення вагою 180–200 г. Під час досліду тварини знаходились на постійному стандартному харчовому та питному режимі в умовах утримання їх у віварії ДУ «Укр.НДІМРтаК МОЗ України». Дослідження над тваринами проводились згідно існуючих правових документів [10; 11]. В відповідності з завданням щури було ранжовано на дві групи: I група – 20 інтактних щурів (контроль); II група – 20 щурів щури з моделлю хронічного гастриту (група порівняння).

Модель гастриту у щурів відтворювалась дворазовим введенням у шлунок тварини м'яким зондом з металевою оливкою перманганату калію у дозі 200 мг на 1 кг. Вибір перман-

ганату калію обумовлено його фіброзуючим впливом на судини стінки шлунку [12]. Розчин вводили до шлунку двічі, один раз на добу. Верифікація розвитку патологічного процесу здійснювали на 1-у, 3-ю, 5-у та 7-у добу досліду. Адаптована до організму щурів модель експериментального гастриту (з застосуванням перманганату калію) відповідає основним ланкам розвитку цього захворювання [12].

Оцінка системних порушень при моделюванні гастриту включала:

Дослідження метаболізму біохімічними методами: визначали кількість загального білку та його фракції (альбумінів, α 1-, α 2-, β -, γ -глобулінів), вміст серумкоїдів; стан антиоксидантної системи (АОС) — за активністю каталази, а стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) — за вмістом малонового діальдегіду (МДА);

Функціональний стан нирок оцінювали за станом сечоутворення (швидкість клубочкової фільтрації, канальцева реабсорбція, добовий діурез), вивідної функції (за екскрецією креатиніну та сечовини) та іонорегулюючої функції (за концентрацією та добовою екскрецією іонів натрію, калію та хлорид-іонів). Визначали кислотно-лужну реакцію добової сечі за показниками концентрації іонів водню.

Зміни в імунній системі досліджували за визначенням кількості загальних Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій: теофілінрезистентні (ТФР)- та теофілінчуттєві (ТФЧ) лімфоцити; також визначали рівень гетерофільних антитіл (ГА), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та вміст антитіл до тканини шлунку, враховуючи літературні дані [13]. По завершенню експерименту тварин декапітували під ефірним наркозом та проводили макроскопічне дослідження внутрішніх органів. Вилучали шматочки печінки, нирок, шлунку, серця, які фіксували 4 % параформальдегідом, проводили крізь спирти зростаючої міцності та заливали у целоїдин. З блоків виготовляли зрізи, які фарбували за обзорними методиками гематоксилін-еозином. Морфологічними дослідженнями визначали структурні зміни тканин шлунку, печінки, серця, нирок та гістологічні зміни у тканині шлунку до та після лікування. Частини вилучених органів заморожували рідким азотом, виготовляли кріостатні зрізи, на яких проводили гістохімічні реакції по встановленню активності (СДГ) та лактат дегідрогенази (ЛДГ) в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од.). Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили з ви-



користанням програм для медико-біологічних досліджень Statistica 6.0 та програмного забезпечення Microsoft Excel 2007. Методичний прийом та методики, що використовували у дослідженнях, відповідають посібнику та наказу МОЗ України від 28.09.2009 № 692 [14; 15].

Результати дослідження та їх обговорення.

Морфологічні дослідження шлунку та інших органів-цілей шурів з експериментальним гастритом встановили таке:

Шлунок. На 1-у першу добу макроскопічно слизова потовщена, загубла, складки збільшені, грубі. Слизова червонувато-коричневого кольору. На 3-у добу досліду макроскопічно вона також була така сама. На 5-у добу моделювання гастриту складки наближаються до звичайних по висоті, забарвлення слизової більш бліде, слизова візуально огрубіла. Завершення експерименту (7 доба) – слизова блідо-коричневого кольору, складки слизової зменшені, огрубілість її залишається. Мікроскопічно на 1–3 добу експерименту підслизова пластинка з набряклих, щільно упакованих волокон, інфільтрація лімфоїдними соковитими елементами. Слизова оболонка потовщена за рахунок збільшення діаметру трубчастих залоз та набряку волокон інтерстиційних прошарків. Дифузна масивна інфільтрація лімфоїдними елементами. Епітеліоцити залоз збільшені, цитоплазма їх набрякла, світло забарвлена, ядра середніх розмірів соковиті. В вивідних протоках різко збільшено розмір келихоподібних клітин, які переповнені слизом. На 5-у добу моделювання гастриту в підслизовій пластині волокна щільно упаковані, набрякли, дифузна інфільтрація лімфоцитами зберігається. В слизовій оболонці залоза трубчастої форми збільшеного діаметру, розташування епітеліоцитів неупорядковане, за рахунок цього просвіт залоз не читається. Цитоплазма їх світло забарвлена, в ядрах бачимо гранулярно-волоконистий малюнок, інтерстиційні прошарки тонкі, волокна їх дещо огрубілі. В слизовій дифузна досить масивна лімфоїдна інфільтрація. На 7-у добу експерименту в підслизовій пластині поряд з набряком волокон та помірною лімфоїдною інфільтрацією спостерігається спазм судин та фіброз їхніх стінок. В слизовій, ширина якої звичайна, в інтерстиційних прошарках фіброзні волокна зберігаються у зміненому вигляді, має місце помірна лімфоїдна інфільтрація. Розташування епітеліоцитів в більшості залоз упо-

рядковане, цитоплазма їх слабо базофільна, ядра середніх розмірів розташовані ближче до базальної мембрани. Келихоподібні клітини вивідних протоків досить великі, переповнені слизом.

Активність СДГ протягом експерименту – $(5,0 \pm 0,20)$ ум. од., але мають місце поля, в яких активність СДГ в епітеліоцитах – $(6,0 \pm 0,11)$ ум. од.; активність СДГ в епітеліоцитах наприкінці експерименту – $(7,0 \pm 0,30)$ ум. од.; активність ЛДГ в епітеліоцитах ближчих до поверхні – $(5,0 \pm 0,21)$ ум. од., а ближче до підслизової пластини – $(6,0 \pm 0,29)$ ум. од.; активність ЛДГ епітеліоцитах наприкінці експерименту – $(7,0 \pm 0,30)$ ум. од.

Печінка — часточкова структура збережена, клітини щільно упаковані в балках, цитоплазма темно базофільна, ядра середні — темно забарвлені. Міжчасткові прошарки набрякливі, міжбалкові простори поширені, гепатоцити упаковані в балках. Активність СДГ в гепатоцитах одноманітна по всій часточці та складає – $(6,0 \pm 0,21)$ ум. од.; активність ЛДГ – $(5,0 \pm 0,14)$ ум. од.

Серце – пучкова та пошарова організація міокарда без зовнішніх змін. Активність СДГ – $(7,0 \pm 0,31)$ ум. од.; активність ЛДГ – $(6,0 \pm 0,35)$ ум. од.

Нирки – структура нефрону та його складових без наочних змін, інтерстиціальні прошарки набрякливі. Активність СДГ – $(7,0 \pm 0,19)$ ум. од.; активність ЛДГ – $(5,0 \pm 0,17)$ ум. од.

Змін активності досліджених ферментів у порівнянні з нормою в більшості органів-цілей не визначено. Лише в епітеліоцитах залоз слизової шлунку має місце активація ферментів анаеробного гліколізу.

Системні зсуви у тварин з експериментальним гастритом перш за все проявлялись достовірним зниженням вмісту α -1 глобулінів на 44 % ($p < 0,05$,) та збільшенням вмісту α -2 глобулінів ($p < 0,05$,), що свідчить про дисбаланс білоксинтезуючої функції в організмі піддослідних тварин (табл. 1). Змін показників вмісту загального білка та інших його його фракцій (альбумінів і глобулінів) не встановлено. Вміст серомукоїдів достовірно підвищується ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток запального процесу. Визначено також порушення у балансі системі ПОЛ/АОС — вміст МДА значно зростає, а активність каталази достовірно знижується у порівнянні з показниками інтактних тварин ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно).



Таблиця 1 – Зміни метаболічних показників у щурів з гастритом

Показники	I група контролю	II група з гастритом	P
	(M ₁ ± m ₁)	(M ₂ ± m ₂)	
Загальний білок, g/l	68,70 ± 2,74	63,75 ± 1,80	> 0,5
Альбумін, g/l	25,80 ± 1,88	28,23 ± 0,87	> 0,5
α-1 Глобулін, g/l	8,28 ± 1,86	5,44 ± 0,32	< 0,05
α-2 Глобулін, g/l	10,70 ± 2,20	5,80 ± 1,12	< 0,05
β- Глобулін, g/l	11,80 ± 1,79	13,58 ± 0,35	> 0,5
γ- Глобулін, g/l	11,10 ± 0,73	10,70 ± 0,92	> 0,5
Сіркомуроїди, ум. од.	0,204 ± 0,009	0,230 ± 0,012	< 0,05
ПОЛ (МДА), nmol/(min·mg)	5,94 ± 0,21	7,21 ± 0,35	< 0,05
АОС (Каталаза), %	76,7 ± 1,52	66,20 ± 1,31	< 0,01

Примітка: P — розраховано між показниками (M₁ ± m₁) та (M₂ ± m₂) групами щурів

Таблиця 2 – Функціональний стан нирок щурів з гастритом

Показники	I група контролю	II група з гастритом
	%	%
Добовий діурез поверхні тіла, ml/dm ²	100	120*
Швидкість клубочкової фільтрації, ml/(dm ² ×min)	100	120*
Канальцева реабсорбція, відсоток до фільтрації, %	100	100
Виведення креатиніну, mmol	100	120*
Виведення сечовини, mmol	100	111
pH добової сечі, од. pH	100	102
Концентрація іонів калію в добовій сечі, mmol/l	100	149*
Добова екскреція іонів калію, mmol	100	167*
Концентрація іонів натрію в добовій сечі, mmol/l	100	32*
Добова екскреція іонів натрію, mmol	100	46*
Концентрація хлорид-іонів в добовій сечі, mmol/l	100	80*
Добова екскреція хлорид-іонів, mmol	100	98

Примітки: 1) за 100 % прийнято дані контрольної групи тварин; 2) * — достовірні вірогідні зміни відносно контролю (p < 0,05) між I-ю та II-ю групами

Зміни показників, що характеризують функціональний стан нирок щурів з експериментальним гастритом наведено у таблиці 2. У щурів з гастритом підвищено на 20 % (p < 0,001) об'єм добового діурезу за рахунок підвищення швидкості клубочкової фільтрації на 20 % (p < 0,001).

Виведення креатиніну збільшено на 20 %. Величина канальцевої реабсорбції, виведення сечовини та реакція pH добової сечі не відрізняється від даних контролю (p > 0,5, p > 0,1 та p > 0,5). Тобто, при розвитку гастриту сечоутворювальна та екскреторна (мається на увазі екскреція азо-



тистих шлаків) функції нирок слабо активуються. Достовірно та значно, на 48 % підвищується концентрація та на 66 % екскреція з добою сечею іонів калію ($p < 0,01$ та $p < 0,001$). Встановлено суттєве зниження концентрація іонів натрію на 70 %, їх екскреції на 55 % ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно), концентрація

хлорид-іонів знижується на 20 % ($p < 0,01$), при тому, що їх екскреція не змінюється у порівнянні з контрольними показниками ($p > 0,5$). Підвищення екскреції іонів калію з добою сечею та затримка в організмі іонів натрію сприяє гідратації його тканин і свідчить про розвиток початкових порушень водно-електролітного обміну.

Таблиця 3 – Показники імунної системи у щурів з гастритом, (M ± m)

Показники	I група контроль	II група щурів з гастритом	P
	(M ₁ ± m ₁)	(M ₂ ± m ₂)	
Т-лімф. загальн., %	47,2 ± 0,6	36,0 ± 1,3	< 0,001
ТФР-лімфоцити, %	29,3 ± 1,1	24,0 ± 1,4	< 0,001
ТФЧ-лімфоцити, %	17,6 ± 0,8	11,6 ± 0,7	< 0,001
ТФР/ТФЧ, ум. од.	1,70 ± 0,11	2,15 ± 0,22	> 0,5
Гетерофільні антитіла, ум. од.	6,0 ± 0,8	11,2 ± 2,0	< 0,05
ЦК, mg/ml	5,70 ± 0,20	5,88 ± 0,18	> 0,5
Антитіла до тканин шлунку, ум. од.	5,0 ± 1,4	12,0 ± 1,4	< 0,001

Примітка: P — розраховано між показниками (M₁ ± m₁) та (M₂ ± m₂) групами щурів

Дані щодо показників імунної системи щурів в умовах відтворення моделі гастриту наведено у таблиці 3. Дослідження стану імунної системи у щурів в умовах експериментального гастриту виявили ознаки пригнічення клітинної ланки імунного захисту. Кількість загальних Т-лімфоцитів достовірно нижче показників норми за рахунок достовірного зниження теофілінрезистентні (ТФР)- та теофілінчуттєві (ТФЧ)- лімфоцитів ($p < 0,001$ для вказаних показників), при збереженні у межах норми індексу імуноре-

гуляції (співвідношення ТФР/ТФЧ-лімфоцитів), що може свідчити про транзиторні зміни клітинної ланки імунітету у щурів з моделлю гастриту.

З боку показників гуморальної ланки імунної відповіді спостерігається значне достовірне у 1,9 рази ($p < 0,05$) підвищення рівня ГА та зростання рівня антитіл до тканини шлунку на 140 % ($p < 0,01$), що свідчить про розвиток патологічного процесу.

Висновки

Таким чином, моделювання гастриту призводить до запалювальних та дистрофічних змін в слизовій оболонці шлунку. Водночас, спостерігаються системні порушеннями у вигляді дисбалансу системи ПОЛ/АОС, пригнічення клі-

тинної ланки імунного захисту та активація її гуморальної ланки, а також супутніми змінами іонорегулюючої функції нирок. Це дозволяє вважати, що відтворюється не тільки місцеве пошкодження слизової шлунку, а патологічний процес в цілому.

Перспективи подальших досліджень

Наведені дані створюють експериментальну базу для більш детального вивчення проблеми. Заплановано дослідження наявності/відсутності

коригуючої дії мінеральних вод різного фізико-хімічного складу при їх внутрішньому застосуванні у піддослідних тварин з запропонованою моделлю експериментального гастриту.

References (список літератури)

1. Dragomereckaja N.V. Zabolotnaja I.B. Izha A.V. i dr. [Rannaja kurortnaja rehabilitacija pacientov s zabolovanijami organov pishhevarenija: 30-letnij opyt i perspektivy razvitija]. Fizioterapija, bal'neologija, rehabilitacija. 2013; 3: 19-22.
2. Bilash S.M. [Morfometrychna kharakterystyka stinky kardial'noho viddilu shlunku



- intaknykh shchuriv, pry hostromu hastryti, vvedenni preparatu «Plateks platsentarnyy ta yikh poyednanoi diyi]. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2012; 3: 7-10.
3. Hushcha S.H. [Eksperymental'ne obgruntu-vannya zastosuvannya malomineral-izovanoyi sul'fatno-hidrokarbonatno-khlorydnoyi kal'tsiyevo-natriyevoyi mineral'noyi vody dlya likuvannya erozyvno-vyrazkovykh ushkodzen' slyzovoyi shlunku]. Medychna rehabilitatsiya, kurortolohiya, fizioterapiya. 2015; 2 (82): 45-49.
 4. Larauche M. Anton P. Garcia-Villar R. et al. [Protective effect of dietary nitrate on experimental gastritis in rats]. Br J Nutr. 2003; 89 (6): 777-788.
 5. Stefanov A.V. Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv. K.: Avicena, 2002.
 6. Fedulova L.E. Sorokina A.A. [Vzaimosvjaz' eksperimental'nogo gastrita s gematologicheskimi pokazateljami krovi]. Evrazijskij Sojuz Uchenykh, biologicheskie nauki. 2015; 7 (16): 117-120.
 7. Luo J. Wang T. Liang S. et al. [Experimental gastritis leads to anxiety- and depression-like behaviors in female but not male rats]. Behav Brain Funct. 2013; 9: 46.
 8. Painsipp E. Wulsch T. Shahbazian A. et al. [Experimental gastritis in mice enhances anxiety in a gender-related manner]. Neuroscience. 2007; 150(3): 522–536.
 9. Ruggiero P. [Helicobacter pylori and inflammation]. Curr Pharm Des. 2010;16(38):4225-36.
 10. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). Official Journal. 2010; 276: 0033-0079.
 11. Nakaz Ministerstva osvity i nauky, molodi ta sportu Ukrayiny # 249 vid 01.03.2012 r.
 12. Gacura V.V. Saratkov A. S. [Farmakologicheskie agenty v jeksperimental'noj medicine i biologii]. Tomsk, izd-vo TGU, 1977.
 13. Sapin M.R. [Limfaticeskaja sistema i ee rol' v immunnnykh processah] Morfologija. 2007; 1: 18-22.
 14. Alyeksyeyenko N.O. Pavlova E.S. Nasibullin B.A. Ruchkina A.S. [Posibnyk z metodiv doslidzhen' pryrodnykh ta preformovanykh likuval'nykh zasobiv: mineral'ni pryrodni likuval'no-stolovi ta likuval'ni vody, napoyi na yikhniy osnovi; shtucho-mineralizovani vody; peloyidy, rozsoyly, hlyny, vosky ta preparaty na yikhniy osnovi. Ch. 3. Eksperymental'ni ta doklinichni doslidzhennya]. Odesa, 2002.
 15. [Nakaz MOZ Ukrayiny # 692 vid 28.09.2009 r. «Pro zatverdzhennya metodychnykh rekomendatsiy z metodiv doslidzhen' biolohichnoyi diyi pryrodnykh likuval'nykh resursiv ta preformovanykh likuval'nykh zasobiv»].

(received 20.02.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 20.02.2017, опубліковано 29.03.2017)

