

УДК: 616.61 – 001.17

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12510282>

АКТИВНІСТЬ ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗИ В ТКАНИНАХ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ

Нетюхайло Л.Г.¹, Остапенко І.О.²

¹Полтавський державний медичний університет

²Одеський національний медичний університет

e-mail: liluan07@gmail.com

LACTATEDEHYDROGENASE ACTIVITY IN LIVER TISSUES IN EXPERIMENTAL BURN DISEASE AND THEIR CORRECTION WITH QUERCETIN

Netyukhailo L.G.¹, Ostapenko I.O.²

¹Poltava State Medical University

²Odesa National Medical University

e-mail: liluan07@gmail.com

Summary/Резюме

Thermal injury is an important medical and social problem. The problem burns treating is attracting increasing attention from specialists in various fields. The patients with burn disease treatment failure are, among other, the result of deficient understanding of the organisms' thermal damage basic pathogenetic mechanisms. Possible liver dysfunction in this case, as well as energy deficiency, should be taken into account. In this aspect, we believe it is extremely important to maintain the body's energy resource due to the normal course of glycolytic cycle reactions. The purpose of the work is to study the total lactate dehydrogenase activity in liver tissues at different stages of experimental burn disease using quercetin. The total activity of lactatedehydrogenase was determined 24 hrs, 7, 14 and 21 days after thermal injury in white rats' liver homogenates. Quercetin was administered to correct the thermal changes. The experimental burn disease development is characterized by liver' total lactatedehydrogenase activity suppression throughout its dynamics, which the authors consider to be pathogenetically significant and critical prognosis for liver insufficiency development. Liver dysfunction, according to the authors, has a leading place in burn disease pathogenetic mechanisms, therefore, confirming the concept of vital organs multi-organ dysfunction and organs and systems pathological dysregulation in conditions of organism thermal damage. Quercetin has a thermoprotective effect in the dynamics of experimental burn disease, which is confirmed by total lactate dehydrogenase activity in the liver parenchyma increase. Quercetin proven positive impact and its wide range of protective effects give reason to consider it reasonable to use it as a component of a pathogenetically based scheme for burn disease complex treatment.

Key words: *experimental burn disease, liver dysfunction, lactate dehydrogenase, quercetin, pathophysiological mechanisms, pathological dysregulation of organs and systems*

Термічна травма є важливою медико-соціальною проблемою. Проблема лікування опіків привертає все більше уваги фахівців різних профілів. Неефективність лікування пацієнтів з опіковою хворобою є в тому числі й результатом недосконалого

розуміння основних патогенетичних механізмів термічного ураження організму. Слід при цьому враховувати ймовірну дисфункцію печінки, а також енергетичний дефіцит. В цьому аспекті вкрай важливим вважаємо підтримання енергетичного ресурсу організму завдяки нормальному перебігу реакцій циклу гліколізу. Метою роботи є дослідження активності сумарної лактатдегідрогенази в тканинах печінки у різні стадії експериментальної опікової хвороби на тлі введення кверцетину. В гомогенаті печінки білих щурів через 24 год, 7, 14 і 21 добу після нанесення термічної травми визначали сумарну активність лактатдегідрогенази. Для корекції ініційованих термічним впливом змін щурам вводили кверцетин. Розвиток експериментальної опікової хвороби характеризується пригніченням в паренхімі печінки активності загальної лактатдегідрогенази в її динаміці, що автори вважають патогенетично значущим та несприятливим прогнозом формування печінкової недостатності. За думкою авторів, дисфункція печінки займає провідне місце в патогенетичних механізмах опікової хвороби, підтверджуючи концепцію мультиорганної дисфункції життєво важливих органів та патологічної дизрегуляції органів та систем за умов опікового ураження організму. Кверцетин виявляє термозахисний ефект в динаміці експериментальної опікової хвороби, що підтверджується збільшенням активності загальної лактатдегідрогенази в паренхімі печінки. Доведений позитивний вплив кверцетину та широкий спектр його захисних ефектів є підставою вважати його в якості складового компоненту патогенетично обґрунтованої схеми комплексного лікування опікової хвороби.

Ключові слова: експериментальна опікова хвороба, дисфункція печінки, лактатдегідрогеназа, кверцетин, патофізіологічні механізми, патологічна дизрегуляція органів та систем

Протягом багатьох десятиліть термічна травма є важливою медико-соціальною проблемою. Проблема лікування опіків привертає все більше уваги фахівців різних профілів: комбустіологів, хірургів, включаючи пластичних, анестезіологів і реаніматологів та інших [2, 18]. Це обумовлено не лише зростаючою тяжкістю опікової травми, але й труднощами лікування постраждалих, яке незважаючи на інноваційні технології нерідко закінчується несприятливим результатом [2, 3, 19]. Така ситуація підкреслює важливість проблеми, що стоїть перед нами, і багато в чому їх невирішеність. Актуальність всебічного дослідження опікового ураження організму суттєво зростає за умов триваючої військової агресії проти нашої країни, при якому вкрай високий ризик опікового ураження мають військовослужбовці та громадське населення [2, 10].

Фахівці єдині у думці стосовно того, що неефективність лікування пацієнтів з опіковою хворобою є в тому числі й результатом недосконалого розуміння ос-

новних патогенетичних механізмів термічного ураження організму. В цьому аспекті важливо розуміти, що в разі опікового ураження організму формується мультиорганна дисфункція життєво важливих органів та патологічна дизрегуляція органів та систем [3, 16, 19, 28]. Доведено було розвиток тиреоїдної дисфункції та патогенетичну значущість залучення системи крові, паренхіми печінки, підшлункової залози та нирок при термічному ураженні шкіри [11, 12, 22, 29, 30].

Слід враховувати ймовірну дисфункцію печінки за умов термічного ураження організму [20], а також енергетичний дефіцит відповідно стадіям прогресивного розвитку опікової хвороби. А в цьому аспекті вкрай важливим вважаємо підтримання енергетичного ресурсу організму завдяки нормальному перебігу реакцій циклу гліколізу, одним із ключових ферментів якого є лактатдегідрогеназа (ЛДГ). ЛДГ – це цитоплазматичний фермент, який присутній майже у всіх тканинах, але у печінці він виявляється у

високій концентрації. Функція ферменту полягає в каталізі реакції зворотного перетворення лактату в піруват із відновленням НАД⁺ до НАДН⁺ і, навпаки [23]. Головними його ізоформами, які містяться у печінці, є ЛДГ₄ та ЛДГ₅ [3]. Саме розлади гліколітичних енергетичних ресурсів присутні в патогенезі численних різновидів патологічних станів, пов'язаних з патобіохімічними порушеннями циклу гліколізу, скажімо, при впливі низькоінтенсивного іонізуючого опромінення [20, 22, 24, 25], з чого витікає актуальність ретельного дослідження порушень даних біохімічних процесів задля розробки основних схем їх фармакологічної корекції та запобігання наслідків.

Метою роботи є дослідження активності сумарної лактатдегідрогенази в тканинах печінки у різні стадії експериментальної опікової хвороби на тлі введення кверцетину.

Матеріали і методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 88 щурах-самцях масою тіла 180-220 г, які утримувалися за умов віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Опікову хворобу моделювали шляхом занурення під легким ефірним наркозом епільованої поверхні шкіри задньої кінцівки експериментальних тварин у гарячу воду ($t=70-75\text{ }^{\circ}\text{C}$) протягом 7 с [3]. Розмір ділянки пошкодження становив в середньому 12-15% поверхні тіла тварини. Ступінь опіку становила IIIA-Б ступеня, що вважається стандартною моделлю

розвитку експериментальної опікової хвороби [2, 16].

Тварин розділяли на групи наступним чином: 1 група ($n=6$) – контроль, інтактні щури; 2 група ($n=8$) – щури з експериментальною опіковою хворобою; 3 група ($n=8$) – щури з експериментальною опіковою хворобою, яким вводили кверцетин.

Тварин виводили із дослідів через евтаназію під інгаляційним ефірним наркозом через 24 год, 7, 14 і 21 добу після нанесення термічної травми, що відповідає наступним стадіям розвитку опікової хвороби - опікового шоку, ранньої та пізньої токсемії та септикотоксемії. Після розтину видаляли печінку та готували її 10% гомогенат, в якому визначали сумарну активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) кінетичним методом за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). Активність ЛДГ виражали у мккат/г.

Кверцетин (10 мг/кг, *per os*; ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») вводили відразу після відтворення експериментальної опікової хвороби.

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням програми Microsoft Excel (2007) для Windows Professional. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p<0.05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

При дослідженні загальної активності ЛДГ в печінці досліджуваних тварин спостерігається зменшення цього показника вже через 1 добу після відтворення експериментальної опікової хвороби в 1,37 рази порівняно з даними контрольних тварин ($p<0.001$; Рис. 1).

Надалі ми реєстрували постійно зростаючі показники активності ЛДГ, які становили на 7-му добу – $36,09\pm 0,56$ мккат/г, на 14-ту добу – $39,09\pm 0,67$ мккат/г і $41,33\pm 0,20$ - на 21-шу добу, що було менше порівняно з відповідними контрольними показниками в 1,33 рази, 1,22 та 1,16 рази, відповідно (у всіх випадках

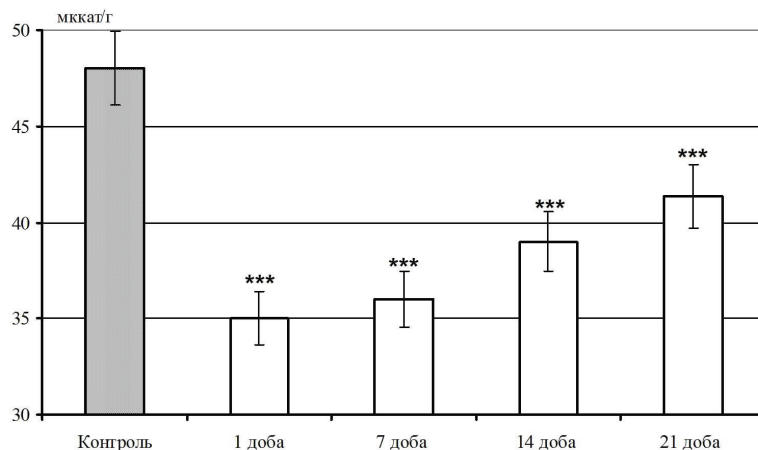


Рис. 1. Сумарна активність лактатдегідрогенази в тканині печінки тварин при експериментальній опіковій хворобі
Примітки: *** — $p < 0,001$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у інтактних тварин.

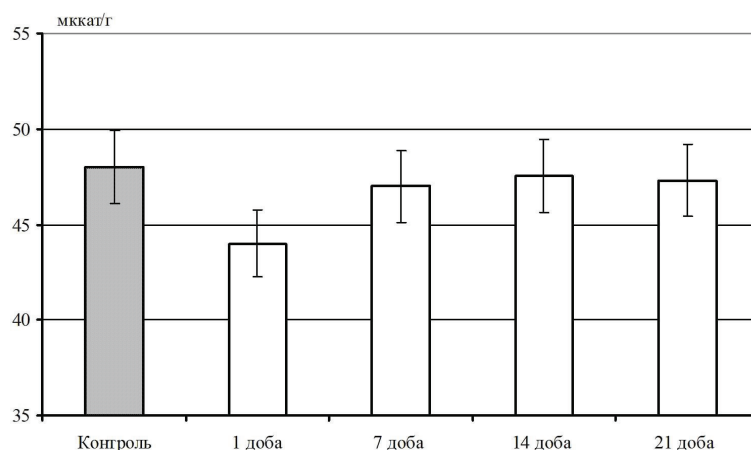


Рис. 2. Сумарна активність лактатдегідрогенази в тканині печінки при введенні кверцетину здоровим тваринам

$p < 0.001$).

Пероральне введення кверцетину здоровим тваринам не змінювало активність ЛДГ ($p > 0.05$; Рис. 2).

За умов введення кверцетину щурів із експериментальною опіковою хворобою величини досліджуваних показників у всі часові параметри дослідження виявилися значно вищими порівняно з аналогічними показниками в групі щурів із експериментальною опіковою хворобою без фармакологічної корекції ($p < 0.05$; Рис. 3).

Зокрема, на 14-ту добу активність ЛДГ становила $47,02 \pm 0,24$ мккат/г, що не відрізнялося від даних, одержаних у щурів, яким після відтворення експериментальної опікової хвороби, якими кверцетин не вводили ($p > 0.05$).

Таким чином, при відтворенні експериментальної опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, і до кінця спостереження у тканинах печінки пригнічується активність загальної ЛДГ, що ми вважаємо патогенетично значущим і несприятливим прогнозом формування печінкової недостатності через ризик розвитку лактоацидозу.

Іншим позитивним результатом наших досліджень є висвітлений термозахисний ефект кверцетину, що підтверджується збільшенням активності загальної ЛДГ в паренхімі печінки в динаміці експериментальної опікової хвороби та, відповідно, обмежує ризик розвитку лактоацидозу та печінкової недостатності.

Отримані дані вважаємо за доцільне обговорити наступним чином. Найголовнішим вважаємо висвітлення провідної ролі дисфункції печінки в патогенезі ініційованого надмірним термічним чинником патологічного стану. При цьому достатньо цікавими, на наш погляд, є ланцюги патофізіологічних процесів, які спричиняють печінкову дисфункцію за вказаних умов. Відомо, що на перших стадіях опікової хвороби для активації захисних та/або резервних можливостей реєструється підсилення метаболізму організму [16, 20]. Але з перебігом опікової хвороби та формуванням низки одночасно триваючих патофізіологічних, патобіохімічних та патоморфологічних реакцій функціональна активність печінки зазнає виражені зміни і, завдяки виснаженню, трансформується в стан недо-

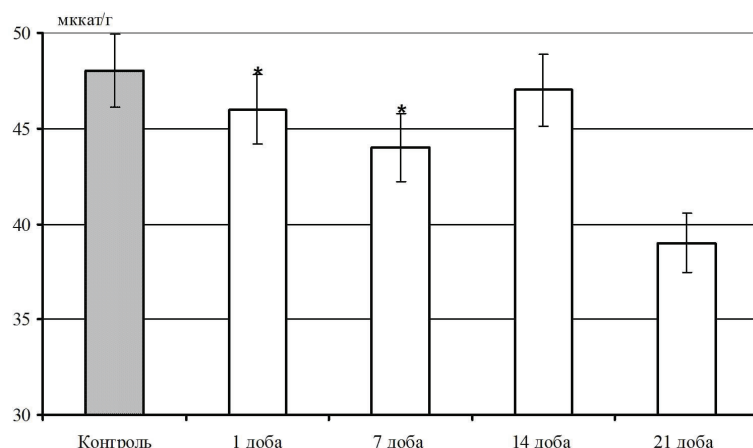


Рис. 3. Сумарна активність лактатдегідрогенази в тканині печінки щурів при експериментальній опіковій хворобі на тлі введення препарату кверцетин

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у тварин з експериментальною опіковою хворобою без фармакологічної корекції.

статньої функціональної активності [16, 22]. Отже, опікова хвороба спочатку ініціює в організмі виражену гіперметаболічну ситуацію, що вимагає якісної і своєчасної корекції [3]. При цьому не менш небезпечним з перспективної точки зору є енергетична недостатність, яка постійним супутником гіперметаболізму, формується з часом при опіковому ураженні організму та реєструється в переважній кількості випадків (понад 85%) у хворих з опіками [18].

З патофізіологічної точки зору ми не можемо коротко оминати патогенетичну значущість запального синдрому при опіку організму, оскільки саме завдяки характерному для початкової запальної реакції «цитокіновому шторму» розвивається і з часом посилюється гіпоксія тканин, які підпадають під альтерацію через дію термального чинника [1, 8, 20]. Біологічно активні речовини, цитокіни та фактори росту, які масово вивільнюються протягом «цитокінового шторму», ініціюють потужний вазо- і бронхоконстрикторний ефект, що, у свою чергу, відіграє не останню роль у генезі синдрому капілярного витоку та у формуванні гострого респіраторного дистрес-синдрому, наслідком чого є виражені нестача кисню при опіку [3, 19, 22].

Небезпека гіпоксії є відомою, на-

самперед, незворотнім некротичним механізмом гибелі клітини [3, 20]. Гіпоксія тканин, що розвивається в період опікового шоку, неминуче торкається всіх життєво важливих органів через порушення метаболізму не лише на рівні клітини, але й на рівні всього організму [3, 4, 14, 21]. Отримані нами дані стосовно залучення тканини печінки у формування відповіді організму на термальне ураження, підтверджують

вище наведене ствердження. При цьому метаболічну відповідь на термічне ушкодження можна розглядати в якості ланцюга патологічних процесів, що призводить до вираженого енергодефіциту, синдрому поліорганної недостатності, і, як результат, - ендогенного інфікування, що відбувається на тлі транслокації бактерій. Гіпоксія пошкоджених тканин на біохімічному рівні веде до зниження мікросомальної активності в печінці, блокаді термінального відділу ділянки дихального ланцюга мітохондрій [3].

Ми не мали намір обмежуватися лише констатацією частково відомих патофізіологічних даних стосовно комплексного ланцюга патогенетичних механізмів опікового ураження організму. На жаль, наслідком наших неостаточних поглядів на єдину патогенетичну концепцію опікової хвороби є неостаточна визначена тактика інтенсивної терапії даного критичного стану. Не до кінця з'ясована ефективність медикаментозної профілактики ураження життєво важливих органів в динаміці опікової хвороби. Саме тому певний оптимізм вселяє доведений гепатопротекторний термозахисний ефект кверцетину за умов експериментальної опікової хвороби.

Відзначимо в цьому сенсі, що кверцетин – важлива флавоноїдна сполука,

якій притаманні певні фармакологічні властивості, в тому числі й антиоксидантні, протизапальні, мембраностабілізуючі, репаративні, ранозагоюючі та антиінфекційні [5-7, 15, 17]. Аналогічні захисні механізми фармакологічних сполук доведені в якості таких, що ініціювали радіозахисні ефекти при впливі на організм іонізуючого опромінення [26, 27]. Вказаний вище широкий спектр захисних ефектів кверцетину є підставою вважати його складовою частиною метаболічної терапії при гострих ішемічних судинних патологіях [9, 13], а також з оптимізмом дивитися у майбутнє його застосування в якості складового компонента патогенетично обґрунтованої схеми комплексного лікування опікової хвороби.

Висновки

1. Розвиток експериментальної опікової хвороби характеризується пригніченням в паренхімі печінки активності загальної лактатдегідрогенази в її динаміці, що ми вважаємо патогенетично значущим та несприятливим прогнозом формування печінкової недостатності.
2. Дисфункція печінки займає провідне місце в патогенетичних механізмах опікової хвороби, підтверджуючи концепцію мультиорганної дисфункції життєво важливих органів та патологічної дизрегуляції органів та систем за умов опікового ураження організму.
3. Дисфункція печінки при опіковому ураженні організму призводить до вираженої гіперметаболічної ситуації, наслідком чого є енергетичний дефіцит, однією з причиною формування якого є виснаження біохімічного циклу гліколізу через пригнічення активності лактатдегідрогенази в печінці.
4. Кверцетин виявляє термозахисний ефект в динаміці експериментальної опікової хвороби, що підтверджується збільшенням активності загальної лактатдегідрогенази в паренхімі печінки.
5. Гепатопротекторний та термозахисний ефект кверцетину в динаміці експериментальної опікової хвороби обмежує ризик розвитку лактоацидозу та формування печінкової недостатності.
6. Доведений позитивний вплив кверцетину та широкий спектр його захисних ефектів є підставою вважати його в якості складового компонента патогенетично обґрунтованої схеми комплексного лікування опікової хвороби.

References/Література

1. Vastyanov RS, Oleinik AA. Neurotropic effects of cytokines and growth factors. *Adv Physiol Sci.* 2007; 38(1): 39–54. [In Russian].
2. Military field surgery. Ed. by Ya.L. Zarutskyi, V.Ya. Bilyi. Kyiv: PHOENIX, 2018. 544. [In Ukrainian].
3. Klymenko MO, Netyuhailo LH. Structural and metabolic changes of the lungs and their correction in chronic obstructive pulmonary disease. *Globeedit.* 2020. 124. [In Ukrainian].
4. Netyuhailo LG, Basarab YaO. Indicators of oxidative modification of proteins in kidneys with burn disease. *Biochemical bases of the pathogenesis of damage to internal organs of various etiologies and methods of their pharmacological correction.* *Med Chem.* 2011; 13(4): 167. [In Ukrainian].
5. Netyukhailo LG, Avetikov DS, Hasiuk YuA. Effect of quercetin on the state of lipid peroxidation in experimental chemical rhinitis caused by alkali burn. *Herald of problems of biology and medicine.* 2024; 1(172): 209-215. [In Ukrainian].
6. Netyuhailo LG, Ostapenko IO. NO-ergic system in the conditions of experimental chemical rhinitis caused by an alkaline burn, against the background of administration of the drug "quercetin". *Actual problems of transport medicine.* 2024; 1(75): 75-81. [In Ukrainian].
7. Netyuhailo LG, Ostapenko IO. Effect of quercetin on oxyproline content in experimental chemical rhinitis caused by alkali burn. *Journal of marine medicine.* 2024; 1(102): 160-165. [In Ukrainian].
8. Oleinik AA, Vastyanov RS. Receptors and mechanisms for implementing the neurotropic effects of cytokines and growth factors. *Adv Physiol Sci.* 2008; 39(2): 47–57. [In Russian].

9. Recommendations of the European Society of Cardiology for the diagnosis and management of patients with chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2019; 00: 1-71. [In Ukrainian]. Doi:10.1093/eurheartj/ehz425
10. Salyutin RV, Kashtalyan MA, Lurin IA, Khomenko IP, Negoduyko VV, Mykhailosov RM, Humenyuk KV, Tertyshnyi SV. Et al. Atlas of combat surgical trauma (counterterrorism/joint force operation experience). Kharkiv: Collegium. 2021. 385. [In Ukrainian].
11. Tiron OI, Vastyanov RS. Involvement of kidneys in pathogenetic mechanisms in thermal damage to the thyroid gland. Medical Science of Ukraine. 2023; 19(4): 91-99. [In Ukrainian].
12. Tiron OI, Vastyanov RS. Involvement of peroxide mechanisms in the pathogenesis of thyroid gland dysfunction in burn disease. Actual problems of transport medicine. 2023; 1-2(71-72): 203-217. [In Ukrainian].
13. Yuzvyshina OV. New strategies for the treatment of current diseases: focus on cytoprotection. Ukrainian medical journal. 2016; 4(114): 89-90 [In Ukrainian].
14. Basarab YaO, Netyukhailo LH. Effects of liposomal form of phosphatidylcholine on oxidative-nitrosative stress in renal tissues of rats in burn disease. Journal of Education, Health and Sport. 2020; 10(10): 191-200.
15. Брїл V, Burak C, Stoffel-Wagner B, Wolfram S, Nickenig G, Mїller C et al. No effects of quercetin from onion skin extract on serum leptin and adiponectin concentrations in overweight-to-obese patients with (pre-)hypertension: a randomized double-blinded, placebo-controlled crossover trial. Eur J Nutr. 2017; 56(7): 2265-2275.
16. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1):11.
17. Kashino Y, Murota K, Matsuda N, Tomotake M, Hamano T, Mukai R, Terao J. Effect of Processed Onions on the Plasma Concentration of Quercetin in Rats and Humans. J Food Sci. 2015; 80(11): 2597-2602.
18. Kilburn N, Dheansa B. Socioeconomic impact of children's burns-a pilot study. Burns J Int Soc Burn Inj. 2014; 40:1615-1623.
19. Korkmaz HI, Flokstra G, Waasdorp M, Pijpe A, Papendorp SG, de Jong E, Rustemeyer T. et al. The Complexity of the Post-Burn Immune Response: An Overview of the Associated Local and Systemic Complications. Cells. 2023; 12(3): 345
20. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
21. Netyukhailo LG, Basarab YaA. Experimental correction of oxidative stress in rats' kidneys as a result of burn disease treated by Lipin. Abstr. of the 7th Int Congress of Pathophysiology. Rabat. 2014. 123.
22. Stanojcic M, Abdullahi A, Rehoul S, Parousis A, Jeschke MG. Pathophysiological Response to Burn Injury in Adults. Ann. Surg. 2018; 267: 576-584
23. Stepanov GF. Pathophysiological significance of creatinekinase and lactatedehydrogenase in the mechanisms of adaptation of muscle tissue of descendants. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 50(1): 153-167.
24. Stepanov GF, Vastyanov RS. The peculiarities of low-dose ionizing radiation influence on muscles metabolism in experimental animals. World of Medicine and Biology. 2023; 2(84): 233-238.
25. Stepanov GF, Vastyanov RS, Kostina AA, Mokriienko EM. Peculiarities of the relationship between the terminal site of glycolysis and the initial segment of gluconeogenesis in the myocardium and skeletal muscles of animals irradiated at different doses. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 47(1): 165-179.
26. Stepanov GF, Vastyanov RS, Tertyshnyi SV, Petruk LH. The impact of hormone-vitamin complex on functional activity of the muscle tissue of descendants of irradiated animals. WiadomoŃci Lekarskie Medical Advances. 2023; 76(10): 2288-2294.
27. Stepanov GF, Vastyanov RS. Experimental background for hormone-vitamin complex using in course of rehabilitation after ionizing radiation. WiadomoŃci Lekarskie Medical Advances. 2023; 76(11): 2509-2515.
28. Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. World of Medicine and Biology. 2022; 4(82): 246-251.
29. Tiron OI, Vastyanov RS. Rats' thyroid gland histological and ultrastructural changes throughout the experimental thermal injury dynamics on the background of HAES-LX 5% colloid-hyperosmolar solution injection. Reports of Morphology. 2023; 29(4): 41-49.
30. Tiron OI, Vastyanov RS, Horoshkov OV. Renal dysfunction pathogenetically based pharmacological correction using lipoprotein with sorbitol and HAES-LX 5 % hyperosmolar colloidal solutions in conditions of thyroid gland burning. World of Medicine and Biology. 2023; 4(86): 231-237.

*Вперше надїйшла до редакції 25.04.2024 р.
Рекомендована до друку на засїданнї
редакційної колегії пїсля рецензування*