

## MEDICAL SCIENCES

УДК 616-71:612.121.2/3

**Пахомова О.О.,**

канд. біол. н.

**Соломатін О.Б.**

Одеський національний медичний університет

**Протункевич О.О.,**

канд. біол. н.

**Протункевич М.С.**

Національний університет "Одеська політехніка"

DOI: [10.24412/2520-6990-2022-23146-17-23](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2022-23146-17-23)ВИРОГІДНІ ПОМИЛКИ ПРИ ВИЗНАЧЕННІ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО СТАНУ  
ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТИМ МЕТОДОМ**Pakhomova O.O.,**

Ph.D. in Biology

**Solomatin O.B.****Protunkevych O.O.,**

Ph.D. in Biology

**Protunkevych M.S.**ERRORS IN DETERMINING THE ACID-BASE STATE USING THE GENERALLY ACCEPTED  
METHOD ARE LIKELY**Анотація**

Кислотно-лужний гомеостаз забезпечує стабільну життєдіяльність на клітинно-тканинному рівні для більшості живих організмів. При моделюванні у щурів метаболічного ацидозу або алкалозу і визначенні кислотно-лужного стану крові за показниками рН, вмісту вуглекислоти та бікарбонатів, можна отримати прямо протилежні результати на протязі декількох місяців, що ставить під сумнів можливість використання загальноприйнятого методу визначення кислотно-лужного стану. У пізні терміни моделювання метаболічного ацидозу у крові щурів визначають частково компенсований респіраторний алкалоз, тоді як при моделюванні метаболічного алкалозу тільки в перші дні експерименту визначають явища алкалозу, що швидко змінюються явищами вторинного метаболічного та респіраторного ацидозу. Висловлюється припущення, що визначені зміни кислотно-лужної рівноваги утворюються за рахунок протікання ряду компенсаторних процесів метаболічної системи кислотно-лужного гомеостазу в організмі. Для вдосконалення оцінки зрушень кислотно-лужної рівноваги додатково до біохімічних досліджень добувається спосіб визначення парціального тиску кисню у крові, що дозволить підвищити достовірність і прискорити час виконання дослідження.

**Abstract**

Acid-alkaline homeostasis ensures stable vital activity at the cellular and tissue level for most living organisms. When simulating metabolic acidosis or alkalosis in rats and determining the acid-alkaline state of the blood based on pH, carbonic acid, and bicarbonate indicators, it is possible to obtain directly opposite results over several months, which calls into question the possibility of using the generally accepted method of determining the acid-alkaline state. In the late stages of simulation of metabolic acidosis, partially compensated respiratory alkalosis is determined in the blood of rats, while in simulation of metabolic alkalosis, phenomena of alkalosis are determined only in the first days of the experiment, which quickly replaced by phenomena of secondary metabolic and respiratory acidosis. It is assumed that certain changes in the acid-alkaline balance are formed due to the flow of a number of compensatory processes of the metabolic system of acid-alkaline homeostasis in the body. In order to improve the assessment of changes in the acid-alkaline balance, in addition to biochemical studies, a method of determining the partial pressure of oxygen in the blood is added, which will increase the reliability and speed up the time of the study.

**Ключові слова:** кислотно-лужна рівновага, метаболічний ацидоз та алкалоз, дієта, щурі.

**Key words:** acid-base balance, metabolic acidosis and alkalosis, diet, rats.

Концентрація  $H^+$  у крові та інших рідинах організму належить до найбільш строго регульованих показників у фізіології людини і забезпечує повноцінність метаболічних процесів у внутрішніх середовищах організму, що протікають у клітинах та тканинах. Значення показника рН залежить від співвідношення між позитивно зарядженими

іонами (що формують кислотне середовище) та негативно зарядженими іонами (що формують лужне середовище). Організм людини постійно прагне врівноважити це співвідношення, підтримуючи певний рівень рН, який визначає фізико-хімічні властивості колоїдних структур; активність

та конформацію білків; чутливість клітинних рецепторів; проникність клітинних мембран; регулює судинний тонус; визначає стан дихального центру; впливає на стан ЦНС та ін.

Однак механізми, відповідальні за клітинний, локальний, регіональний та системний кислотно-лужний баланс, потужні регуляторні ефекти яких проявляються на рівні клітини, органу та організму, вивчені не повністю [1]. У літературі існують розбіжності щодо того, які методи слід використовувати для розуміння цих механізмів.

Більшість цих розбіжностей існує лише тому, що суворі правила причинно-наслідкового зв'язку (на відміну методів статистики) не часто застосовувалися до розуміння кислотно-лужного балансу, а клінічно корисні методи часто використовувалися без розуміння фізіології та належного детального вивчення. Відмінність і взаємозв'язки між залежним і незалежним, між причинністю та кореляцією так само важлива для кислотно-лужної фізіології, як і для будь-якої іншої галузі науки. Тільки шляхом ретельного аналізу о причинах та тимчасовій послідовності змін можна визначити діючі механізми регуляції та компенсації кислотно-лужного балансу.

Метою дослідження було отримання даних і аналіз інформації про зміни кислотно-лужної рівноваги, що визначаються традиційним методом в крові за допомогою приладу газовий мікроаналізатор («Radelkis», Угорщина), при моделюванні у піддослідних тварин (щурів) порушень КЩР – метаболічного ацидозу та алкалозу, у порівнянні з контрольною групою, на протязі тривалого часу – 5 місяців.

При дослідженні впливу різноманітних раціонів на кислотно-лужну рівновагу було встановлено, що раціон, що утримує надлишок тваринних білків, викликає метаболічний ацидоз, а раціон с підвищеним вмістом вуглеводів – метаболічний

алкалоз. Стан метаболічного ацидозу отримували шляхом утримання щурів на дієті з надлишком хлориду амонію, як моделі надлишку тваринних білків в раціоні [2, 3, 4, 5]. Метаболічний алкалоз отримували шляхом утримання щурів на дієті з надлишком вуглеводів – сахарози по Нікітіному С.А. і Бугаєвої М. Т. [6, 7, 8].

**Результати та їх обговорення.** При моделюванні у білих щурів компенсованого метаболічного ацидозу та алкалозу на протязі тривалого часу – 5 місяців, показники кислотно-лужного стану крові (рН, рСО<sub>2</sub> та НСО<sub>3</sub>) в окремі терміни не відповідають зрушенням, що моделюються.

Вміст щурів на раціоні з надлишком амонію викликає у них розвиток явищ компенсованого метаболічного ацидозу, що виражається достовірним зниженням у крові тварин рН, вмісту вуглекислоти та бікарбонатів (табл. 1). Порівняно з контролем при моделюванні метаболічного ацидозу рН крові у щурів достовірно знижується до 7.3 од. до кінця місяця та до 7.2 од. через 2 місяці з початку експерименту (табл. 1).

Надлишок у раціоні білих щурів іонів амонію пов'язує α-кетоглутарат циклу трикарбонних кислот, призводить до зниження його функціонування та накопичення недоокислених продуктів з розвитком явищ метаболічного ацидозу [9].

Однак через п'ять місяців від початку моделювання метаболічного ацидозу рН крові у дослідних щурів підвищується до 7.44 од. (табл. 1). Причиною цього факту є значне зниження вмісту у тканинах структурних ліпідів та прискорене окислення жирних кислот, у процесі якого додатково підвищується концентрація водневих іонів, що формує явища метаболічного ацидозу. Також розщеплення жирів у печінці супроводжується утворенням великих кількостей кетонових кислот, що сприяє виникненню ацидозу.

Таблиця 1

**Показники рН крові білих щурів (од.) при моделюванні метаболічного ацидозу та алкалозу**

Час дослідження	Контроль	Метаболічний ацидоз	Метаболічний алкалоз
3 дні	7,37±0,01	7,35±0,02	*7,61±0,01 <sup>o</sup>
1 тиждень	7,37±0,009	7,34±0,02	*7,45±0,01** <sup>o</sup>
2 тижні	7,38±0,01	7,33±0,02	*7,33±0,01**
1 місяць	7,37±0,006	*7,30±0,02	*7,25±0,01**
2 місяці	7,38±0,01	*7,20±0,01**	*7,20±0,01**
5 місяців	7,38±0,008	*7,44±0,02**	*7,31±0,01** <sup>o</sup>

Примітка: Знак «\*» означає достовірну відмінність дослідних груп щурів від контролю, знак «\*\*» означає достовірну відмінність від попередньої дослідної групи щурів, знак «<sup>o</sup>» відзначає достовірну відмінність показників при моделюванні алкалозу порівняно з ацидозом (P≤0,001- 0,05).

Зі збільшенням тривалості моделювання у щурів метаболічного ацидозу спостерігають явища вторинного алкалозу, що свідчить про виснаження і, відповідно, зниження витрачення тканинних ліпідів у окисних процесах, що накопичують іони водню [10].

При моделюванні метаболічного алкалозу надлишком у раціоні тварин бікарбонату натрію рН

крові у білих щурів на відміну від моделювання ацидозу достовірно зростає, починаючи з третього дня, протягом першого тижня проведення експерименту (табл. 1). Через тиждень від початку моделювання метаболічного алкалозу протягом усього експерименту відзначають достовірне зниження рН крові щурів у порівнянні з контролем (табл. 1), що свідчить про розвиток вторинного метаболічного

ацидозу на фоні первинного метаболічного алкалозу і маскує первинні пускові механізми порушень кислотно-лужного гомеостазу.

Встановлені явища знайшли своє пояснення щодо особливостей метаболічної системи регуляції кислотно-лужного гомеостазу. Розвиток явищ вторинного метаболічного ацидозу при моделюванні метаболічного алкалозу відбувається внаслідок надмірного компенсаторного утворення органічних кислот у гліколізі та трикарбоновому циклі для підтримки внутрішньоклітинної рН [11, 12, 13].

Моделювання метаболічного ацидозу супроводжується з перших днів поступовим достовірним зменшенням вмісту вуглекислоти в крові щурів, що досягає до 2 місяців максимального зниження вмісту вуглекислоти (більш ніж у 2 рази) (табл. 3.2). Однак через 5 місяців моделювання ацидозу рівень вуглекислоти дещо збільшується порівняно з попередніми термінами дослідження, залишаючись достовірно нижчим за контрольні значення.

При моделюванні метаболічного алкалозу спостерігають достовірне збільшення (в 1,5 рази) вмісту вуглекислоти в крові піддослідних щурів протягом перших двох тижнів та зниження цього показника у 2 рази до двомісячного терміну проведення експерименту порівняно з контролем, що пов'язано з розвитком явищ вторинного ацидозу (табл. 2). Через 5 місяців моделювання алкалозу рівень вмісту вуглекислоти не відрізняється від контролю (табл. 2), що відбиває виснаження компенсаторних механізмів.

Динаміка зміни вмісту бікарбонатів у крові щурів повторює зміни вмісту вуглекислоти. При моделюванні метаболічного ацидозу відзначають достовірне поступове зниження вмісту бікарбонатів з найнижчими показниками через 2 місяці від початку експерименту, тоді як при моделюванні алкалозу протягом перших двох тижнів вміст бікарбонатів значно збільшується.

Таблиця 2

**Вміст вуглекислоти (рСО<sub>2</sub> мм рт. ст.) у крові білих щурів при моделюванні метаболічного ацидозу та алкалозу**

Час дослідження	Контроль	Метаболічний ацидоз	Метаболічний алкалоз
3 дні	40,65±0,62	38,90±0,76	*59,95±1,43 °
1 тиждень	39,40±0,75	*33,75±0,80**	*57,50±0,95 °
2 тижні	39,55±0,63	*30,05±1,16	*61,35±2,05 °
1 місяць	39,85±0,65	*22,25±0,78**	*24,45±0,71**
2 місяці	39,55±0,67	*18,40±0,82**	*14,50±0,96**
5 місяців	39,30±0,95	*27,60±1,21**	37,45±1,11**°

*Примітка.* Знак «\*» позначає достовірні відмінності дослідних груп щурів у порівнянні з контролем, знак «\*\*» означає достовірну відмінність від попередньої дослідної групи щурів, знак «°» відзначає достовірну відмінність показників при моделюванні алкалозу порівняно з ацидозом (P≤0,001- 0,05).

До місячного та двомісячного термінів моделювання ацидозу та алкалозу вміст бікарбонатів у крові щурів знижується до однакового рівня, дещо

збільшуючись до 5-місячного терміну проведення експериментів (табл. 3).

Таблиця 3

**Вміст бікарбонату (НСО<sub>3</sub>-мкв/мл) у крові білих щурів при моделюванні метаболічного ацидозу та алкалозу**

Час дослідження	Контроль	Метаболічний ацидоз	Метаболічний алкалоз
3 дні	23,25±0,29	*20,95±0,79	*56,85±0,89 °
1 тиждень	22,55±0,49	*18,55±0,88	*40,00±1,62** °
2 тижні	23,60±0,36	*16,15±0,91	*32,60±1,12**°
1 місяць	23,42±0,26	*10,95±0,30**	*10,15±0,49**
2 місяці	22,65±0,42	*5,05±0,46**	*5,65±0,29**
5 місяців	22,20±0,55	*18,75±1,05**	*18,85±0,81**

*Примітка.* Знак «\*» означає достовірні відмінності дослідних груп у порівнянні з контролем, знак «\*\*» означає достовірну відмінність від попередньої дослідної групи щурів, знак «°» відзначає достовірну відмінність показників при моделюванні алкалозу в порівнянні з ацидозом (P≤0,001- 0,05).

Для наочності дані таблиць представлені у вигляді графіків на мал. 1, з яких видно однакове зниження рН крові вже на 3 добу при моделюванні у щурів метаболічного ацидозу та алкалозу. Причому через 5 місяців при моделюванні метаболічного алкалозу знаходять достовірно нижчі показники рН крові порівняно з моделюванням метаболічного ацидозу.

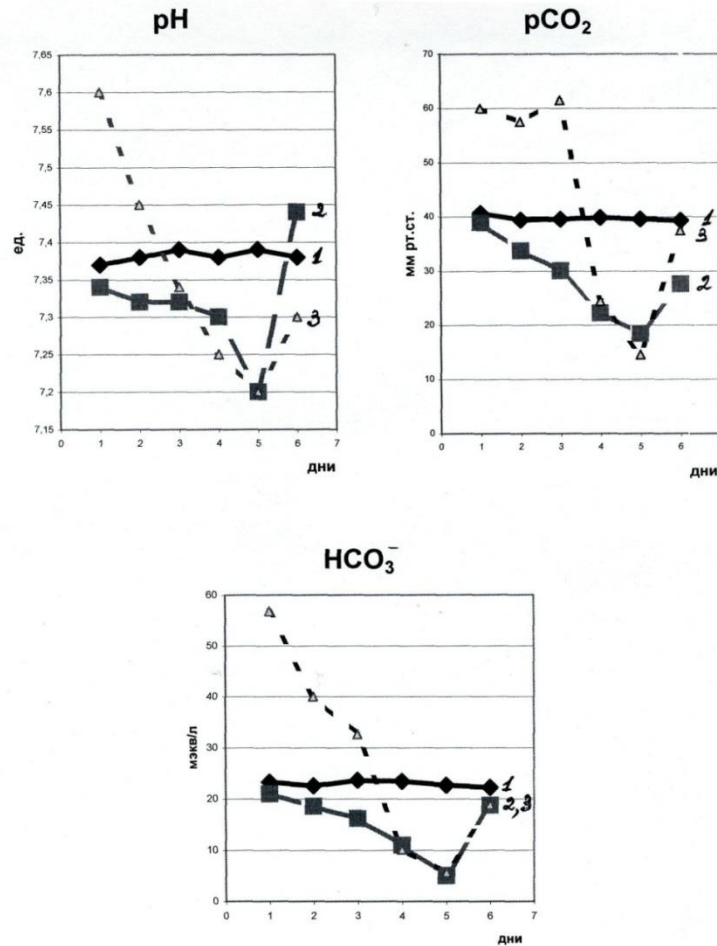
Високий вміст вуглекислоти в крові щурів протягом перших двох тижнів моделювання метаболічного алкалозу різко знижується через 2 тижні до контрольних значень, а через місяць - до рівня, що спостерігається під час моделювання метаболічного ацидозу. До 5-ти місячного терміну моделювання алкалозу вміст вуглекислоти підвищується

до контрольних значень. При моделюванні метаболічного ацидозу вміст вуглекислоти у крові щурів поступово знижується, достовірно підвищуючись до 5-ти місячного терміну проведення експерименту.

Вміст бікарбонатів крові при моделюванні у щурів метаболічного алкалозу та ацидозу змінюються однаково з показниками вмісту вуглекислоти. Високий вміст бікарбонату в крові щурів протягом перших тижнів моделювання алкалозу

різко знижується на місяць від початку експерименту до рівня показників, що спостерігаються при ацидозі.

При моделюванні метаболічного алкалозу через тиждень і майже до кінця експерименту визначають у щурів компенсований метаболічний ацидоз. Навпаки, через 5 місяців від початку моделювання метаболічного ацидозу діагностують частково компенсований респіраторний алкалоз (табл. 4).



Мал. 1. Показники кислотно-лужного стану крові білих щурів при моделюванні метаболічного ацидозу та алкалозу через 3 дні (1), 1 тиждень (2), 2 тижні (3), 1 місяць (4), 2 місяці (5) та 5 місяців (6).  
1 – контроль, 2 – ацидоз, 3 – алкалоз.

## Кислотно-лужний стан крові білих щурів при моделюванні метаболічного ацидозу та алкалозу

Час дослідження	Моделювання метаболічного ацидозу	Моделювання метаболічного алкалозу
3 дні	Норма	Частково компенсований метаболічний алкалоз
1 тиждень	Частково компенсований метаболічний ацидоз	Частково компенсований метаболічний алкалоз
2 тижні	Частково компенсований метаболічний ацидоз	Частково компенсований респіраторний ацидоз
1 місяць	Частково компенсований метаболічний ацидоз	Частково компенсований метаболічний ацидоз
2 місяці	Частково компенсований метаболічний ацидоз	Частково компенсований метаболічний ацидоз
5 місяців	Частково компенсований респіраторний алкалоз	Метаболічний + + респіраторний ацидоз

**Висновки.** Використання лабораторних показників для діагностики кислотно-лужного стану традиційним методом, що визначаються за допомогою спеціальних автоматичних газових аналізаторів, схоже з використанням електрокардіограми для діагностики інфаркту міокарда. Однак ні зміни в електрокардіограмі, ні порушення електропровідності, які відображаються цими змінами, ніколи не вважалися причиною інфаркту міокарда. Тоді як щодо показників КЩР крові вважається, що показники зрушень концентрації  $\text{HCO}_3^-$  (бікарбонату), наприклад, відповідальні за наявність метаболічного ацидозу чи алкалозу у всіх тканинах та рідинах організму.

Як показали проведені дослідження, при моделюванні у щурів метаболічного ацидозу або алкалозу при визначенні кислотно-лужного стану крові за показниками рН, вмісту вуглекислоти та бікарбонатів, можна отримати прямо протилежні результати, що ставить під сумнів можливість використання загальноприйнятого методу визначення кислотно-лужного стану. У пізні терміни моделювання метаболічного алкалозу тільки в перші дні експерименту визначають явища алкалозу, що швидко змінюються явищами вторинного метаболічного та респіраторного ацидозу. Розвиток у тканинах гіперкомпенсованого черезмірного утворення органічних кислот приводить до закислення середовища і до явищ вторинного метаболічного ацидозу, тоді як порушення обміну речовин характерні для алкалозу. Відповідно газовий аналізатор формально реєструє показники крові (рН,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ), що відповідають метаболічному ацидозу, який складається як компенсаторний стан метаболічного

алкалозу, що виник під впливом відповідної дієти – екзогенного фактора ризику. Діагностування явищ вторинного ацидозу при первинному метаболічному алкалозі вносить істотну помилку як у розуміння патогенезу захворювань, так і в проведені лікування.

При вираженому або тривалому ацидозі загальноприйнятим методом діагностується метаболічний алкалоз, так як інтенсивне окислення жирних кислот, яке формує і підтримує явища метаболічного ацидозу, призводить до значного зниження загального вмісту утворених ліпідів у тканинах і рідинах організму при ацидозі, що в свою чергу приводить до зниження кількості іонів водню в середовищі і діагностується як метаболічний алкалоз.

Таким чином, визначення КЛР за допомогою автоматичних газових аналізаторів, як загальноприйнятий метод, не виявляють первинні порушення кислотно-лужного рівноваги в крові при тривалому протіканні компенсаторних реакцій і можуть не точно відображати стан кислотно-лужного гомеостазу, який складається в організмі на протязі часу.

Деякі дослідники з метою уточнення стану КЩР враховують показники основного іонного складу в крові - натрію, калію, кальцію, магнію і т.д., тісно пов'язуючи зміни іонного складу організму, його мінеральних запасів, що витрачаються в тканинах організму, і стан показників КЩР / 14/. Також подальшого вивчення вимагає використання основних запасів білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових кислот, вітамінів та інших класів біополімерів, на основних шляхах метаболізму в

організмі для корекції та компенсації тривалих порушень кислотно-лужного гомеостазу та підтримки сталості внутрішнього середовища. Підвищена витрата мінеральних компонентів, а також основних запасів біоорганічних речовин, з метою підтримки сталості внутрішньоклітинного середовища, може з часом і за тривалого впливу факторів ризику призводити до виснаження основних запасів і, без належного своєчасного поповнення витрачених ресурсів, сприяти розвитку патологічних станів організму.

Так, по літературним даним та проведенням нами самостійним дослідженням, при кардіоміопатії, ішемічній хворобі серця, колагенозах, гепатитах, остеохондрозах, що розвиваються на тлі компенсованого метаболічного алкалозу, визначення за допомогою загально-прийнятого методу явищ метаболічного ацидозу вносить суттєву помилку у розуміння патогенезу [15-20]. Встановлене закислення ротової рідини при карієсі є результатом методичної помилки визначення кислотно-лужного стану.

Останнім часом, крім трьох основних систем підтримки кислотно-лужного гомеостазу в організмі людини і тварин (респіраторної, екскреторної та буферної) було встановлено існування ще четвертої – метаболічної [21-27]. Ця система є сукупністю альтернативних змін спрямованості та інтенсивності обміну вуглеводів, ліпідів, білків і нуклеїнових кислот, що мають місце безпосередньо в клітинах при порушенні в організмі КОС.

Фізіологічний зміст зазначених змін метаболізму полягає в регулюванні інтенсивності взаємоперетворень сильних органічних кислот і основ у слабші кислоти та основи або нейтральні сполуки та навпаки.

Встановлено, що на ранніх етапах зміни КОС крім буферної системи для забезпечення сталості внутрішньоклітинного рН включаються гомеостатичні молекулярні механізми тканин, спрямовані на зв'язування надлишку протонів при ацидозі та утворення органічних кислот у разі дефіциту протонів при алкалозі, так звана метаболічна система регуляції [21-27].

Як показали подальші дослідження, неоднозначні результати визначення кислотно-лужного стану при явищах метаболічного ацидозу або алкалозу пояснюються особливостями функціонування метаболічної системи регуляції кислотно-лужного гомеостазу, а також вичерпанням біохімічних, дихальних та видільних компенсаторів [15-20, 28-33].

Тому дослідження кислотно-лужної рівноваги та її зв'язку з компенсаторними процесами організму, уточнення критеріїв, можливостей та меж використання традиційних методів дослідження, залишається актуальною проблемою в медицині, яка є складною та багатоконпонентною, що потребує мультидисциплінарного підходу до вирішення питань, які виникають перед клініцистами.

#### Список літератури

1. Kellum J.A. Diagnosis and treatment of acid-base disorders. Textbook of Critical Care / edited by

Grenvik A., Shoemaker P.K., Ayers S., Holbrook P.R. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1999. P. 839-853.

2. Grigorov Ju.G., Sineok G.L. Altersspezifische Besonderheiten des sauran-Basen-Glrichegewichts und seine Bceinflusaung durch verschiedene alimentare Einwirkungen. Z. Alternforsch. 1982. – Bd 37, – № 4. – P. 241-247.

3. Журавский Н.И. Влияние различных концентраций углекислоты на процессы гликолиза и ЦТК в ткани печени крыс. Укр. биохим. журн. 1978. Т. 50. – № 5. – С. 160-162.

4. Журавский Н.И., Мельничук Д.А., Лукинов Д.И. Влияние разных уровней углекислоты крови на биосинтез. Доклады Академии наук Украинской ССР, серия "Б". 1980. – № 1. – С. 65-68.

5. Гулый М.Ф., Мельничук Д.А. Роль углекислоты в регуляции обмена веществ у гетеротрофных организмов. К.: Наук. думка, 1978. 243 с.

6. Бугаева М.Г. Влияние питания белых крыс (самок) диетами, богатыми углеводами, на развитие кариеса зубов у потомства. Пробл. терапевт. стоматологии. 1970. – №5. – С. 11-16.

7. Мельничук Д.О., Пахомова В.О., Протункевич О.О., Росаханова Л.М. Спосіб моделювання метаболічного алкалозу : пат. № 14771 А Україна, МКИ 6 А 61 К 31/00. № 95041898; заявл. 25.04.1995; опубл. 30.06.9, Бюл. №3. 3 с.

8. Пахомова Е.О., Белоключкая Г.Ф., Коновалов Н.Ф., Протункевич М.С., Пахомова В.А. Алиментарный фактор в регуляции кислотно-основного состояния и атрофия костной ткани. Вісник морської медицини. 2005. – № 4(31). – С. 30.

9. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів освіти III-IV рівнів акредитації. Київ-Тернопіль, «Укрмедкнига», 2000. – 508 с.

10. Иванов И.И., Коровкин Б.Ф., Маркелов И.М. Введение в клиническую энзимологию: монография. – Л.: Медицина. Ленинградское отд., 1974. 270 с.

11. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология: учебник. – Москва: Практическая медицина, 2015. – 776 с.

12. Великий Н.Н. Никотинамидные нуклеотиды как факторы регуляции липогенеза. Укр. биохим. журн. 1984. – Т. 56, – № 4. – С. 369-384.

13. Окатьева Н.А., Бондарь Ю.Н., Пахомова Е.О., Протункевич О.О. Принципиальное обоснование и средство интегральной профилактики распространённых хронических заболеваний у моряков. Вісник морської медицини. 2000. – № 4. – С. 19-21.

14. Wolf Rüdiger Kulpmann, H.-K. Stummvoll, Paul Lehmann. Electrolytes, Acid-Base Balance and Blood Gases. Clinical Aspects and Laboratory. eBook Package English Biomedicine & Life Sciences package. Springer-Verlag, Vienna. 2007. – 192 p.

15. Минаков А.И. Гипертрофическая кардиомиопатия и дистрофия миокарда физического перенапряжения : автореф. дис. доктора мед. наук : 14.00.06 «Кардиология». – Киев, 1990. – 46 с.

16. Бурдейний І.В. Структурно-функціональні зміни серця та їх корекція у працівників морського транспорту, які страждають на ішемічну хворобу

серця: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.34 «Авіаційна, космічна та морська медицина», Одеса, – 1999. – 19 с.

17. Коломиец С.Н. Влияние фторида натрия на ритмогенез, функциональное состояние сердца, метаболизм и гемостаз при остром инфаркте миокарда: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.06 «Кардиология». Киев, – 1990. – 22 с.

18. Коцюбоко О.Г. Застосування низькоенергетичного лазерного випромінювання і фториду натрію в лікуванні миготливої аритмії у хворих на ішемічну хворобу серця : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.33 «Курортологія та фізіотерапія». Одеса, – 1996. – 21 с.

19. Мацегора Н.О. Диференційоване застосування фізичних чинників у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на жовчокам'яну хворобу після ударнохвильової літотрипсії або холецистектомії: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.33 «Медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія». – Одеса. 2005. – 40 с.

20. Тбілелі В.В. Ефективність застосування низькочастотного магнітного поля у комплексному лікуванні остеопорозу при ревматоїдному артриті : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.33 «Курортологія та фізіотерапія». Одеса, 2004. – 24 с.

21. Мельничук Д.А. Механизмы образования и биологическое значение карбаматов белков. Укр. биохим. журн. 1985. Т.57, N 3. С. 98-115.

22. Мельничук Д.А., Скорик Л.В., Сулима И.М. Номограммный способ расчёта величин NAD(P)/NAD(P)H в компартаментах клетки. Укр. биохим. журн. 1987. – Т. 59, – № 4. – С. 59-64.

23. Мельничук Д.А. Метаболическая система кислотно-щелочного гомеостаза в организме человека и животных. Укр. биохим. журн. 1989. – Т.65, – № 3. – С. 3-21.

24. Мельничук Д.О., Михайловський В.О., Мельничук С.Д. Механізми метаболічної адаптації. Укр. біохім. журн. 2000. – Т. 72, – № 4-5. – С. 70-80.

25. Мельничук Д.О., Мельничук С.Д., Сілонова Н.Б. Особливості зміни показників кислотно-лужної рівноваги у кролів при моделюванні стану штучного гіпобіозу та за умов дії холодового чинника. Доповіді НАН України. 2004. – №12. – С. 164-167.

26. Мельничук Д.А., Пахомова В.А., Протункевич М.С. Способ оценки кислотно-щелочного состояния в биологических тканях и жидкостях организма: Тезисы докладов VIII Южно-украинской научно-практической конференции «Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы и ассоциированной патологии – мост из прошлого в будущее». Одесса: ОДМУ, 2008. – С. 70-72.

27. Мельничук Д.А. О механизме изменений обмена веществ у человека и животных при нарушении кислотно-щелочного равновесия в организме. *Биохимия человека и животных*. 1983. – Т.7. – С.17-23.

28. Лобенко А.А., Пахомова Е.О., Протункевич О.О. Интегративные регуляторные механизмы остеопороза и пути коррекции. Вісник курортології, фізіотерапії та мед. реабілітації. 2002. – № 4. – С. 25-28.

29. Руденко М.М., Коновалов Н.Ф., Цевух Л.Б., Протункевич О.О. Влияние минеральных соединений на окислительно-восстановительные свойства тканей при кариесогенном рационе в эксперименте. Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2003. – № 4. – С. 32-34.

30. Солдатова А.М. Роль свободнорадикальных, окислительно-восстановительных процессов и видимого света в патогенезе склеротической макулодистрофии и её дифференцированное лечение : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.08 «Глазные болезни». – Одесса, 1992. – 36 с.

31. Гулюк А.Г. Методи поетапного хірургічного лікування хворих з вродженою розщільною верхньої губи і піднебіння: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.22 «Стоматологія». – Полтава, 2002. – 37 с.

32. Мельничук Д.О., Розанов В.А., Пахомова О.О., Пахомова В.О. Спосіб оцінки впливу чинників ризику на людину та тварин шляхом оцінки інтегрального функціонального стану організму : пат. № 17360 А Україна, МКИ 6 А 61 В 5/00. № 95041907; заяв. 25.04.95; опубл. 31.10.97; Бюл. № 5. – 4 с.

33. Мельничук Д.О., Пахомова В.О.; заявники та патентовласники автори. Спосіб визначення зрушень кислотно-лужної рівноваги в біологічних тканинах і рідинах : пат. № 17090 Україна, МКВ 6 А61В 5/00. № 94042987; заявл. 11.04.94; опубл. 31.10.97, Бюл. № 5. – 6 с.