

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**



МАТЕРІАЛИ

96 – ї

**підсумкової наукової конференції
професорсько-викладацького персоналу
БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

16, 18, 23 лютого 2015 року

Чернівці – 2015

УДК 001:378.12(477.85)

ББК 72:74.58

М 34

Матеріали 96 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 16, 18, 23 лютого 2015 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2015. – 352 с. іл.

ББК 72:74.58

У збірнику представлені матеріали 96 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 16, 18, 23 лютого 2015 р.) із стилістикою та орфографією у авторській редакції. Публікації присвячені актуальним проблемам фундаментальної, теоретичної та клінічної медицини.

Загальна редакція – професор, д.мед.н. Бойчук Т.М., професор, д.мед.н. Іващук О.І., доцент, к.мед.н. Безрук В.В.

Наукові рецензенти:

доктор медичних наук, професор Кравченко О.В.

доктор медичних наук, професор Давиденко І.С.

доктор медичних наук, професор Дейнека С.Є.

доктор медичних наук, професор Денисенко О.І.

доктор медичних наук, професор Заморський І.І.

доктор медичних наук, професор Колоскова О.К.

доктор медичних наук, професор Коновчук В.М.

чл.-кор. АПН України, доктор медичних наук, професор Пішак В.П.

доктор медичних наук, професор Гринчук Ф.В.

доктор медичних наук, професор Слободян О.М.

доктор медичних наук, професор Тащук В.К.

доктор медичних наук, професор Ткачук С.С.

доктор медичних наук, професор Тодоріко Л.Д.

ISBN 978-966-697-588-4

© Буковинський державний медичний
університет, 2015



Ляшук Р.П.

ПРИРОДНІ СТИМУЛЯТОРИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

*Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології
Буковинський державний медичний університет*

Гарним стимулятором імунної системи є, насамперед, правильне харчування. Дієтологи називають 8 основних продуктів, що зміцнюють імунітет: гриби, пісне м'ясо, зелений чай, картопля, йогурт, кисле молоко, горіхи, мед. Саме в них містяться речовини й мікроелементи необхідні для організму. Не варто забувати також про продукти, що підвищують тонус організму: фрукти (особливо банани) і шоколад.

Давно відомо, що одним із основних захисників організму від раку є вітамін E, а вітаміни A і C сприяють поліпшенню загального самопочуття людини. Слід використовувати у своєму раціоні сир, а також звичайне сало – у ньому є арахідонова кислота, з якої синтезуються імунні клітини організму. Келих сухого вина або склянка світлого пива на день значно поліпшують обмін речовин і сприяють нормальному травленню.

Чудовими імуностимуляторами є жень-шень, шипшина, лимонник, елеутерокок, солодець, котячий пазур, ехінацея тощо. Вони активізують захисні функції організму і особливо ефективні у боротьбі з інфекційними захворюваннями. Зміцненню внутрішніх сил сприяє популярна нині ароматерапія. Наприклад, аромат розмарину, запах апельсину, лимона, імбиру допомагають при застудах, дарують відчуття спокою та затишку; лаванду застосовують при бронхіті та пневмонії. Заслуговує на увагу розроблені українськими вченими фітоконцентрати «Джерело», які сприяють підвищенню імунітету та опірності організму до вірусних інфекційних захворювань.

У результаті тривалих досліджень американським фізіологам удалося з'ясувати, що особливу користь організму людини приносять фізичні вправи, виконання яких є добровільним. Організм сам відчуває, коли треба взятися до активних фізичних тренувань, важливо лише почути цей поклик і піти за ним. Ще один спосіб зміцнити імунітет – масаж біологічно активних точок. Наприклад, масаж яремної западини регулює імунні функції організму.

Доведено, що чим веселішою є людина, тим міцніше її імунна система. Оптимізм збільшує кількість лімфоцитів, здатних виявляти інфекцію, тому почуття гумору й позитивний погляд на життя рятують не лише від депресій та ангін, але й від розладів імунної системи. Частіше посміхайтесь, спілкуйтеся, взаємні тактильні відчуття звільняють людину від негативу. Іноді дозволяйте собі поплакати – так очищається власна психіка від емоцій (із слезами видаляються стресові гормони), що накопичилися, гніву, страху, образи. Виконання цих простих рекомендацій допоможе зміцнити імунний стан організму.

Ляшук Р.П.*, Сходницький І.В.**

АЛКОГОЛІЗМ І ЕНДОКРИННА СИСТЕМА

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології
Коледж Буковинського державного медичного університету**
Буковинський державний медичний університет*

Алкоголізм як хвороба продовжує бути актуальною проблемою у багатьох країнах світу. Особливо у країнах так званого «пострадянського простору», де досить високий рівень споживання міцних алкогольних напоїв на душу населення. У деяких країнах Європа досить поширені «пивний» і «винний алкоголізм», що мають свої особливості. Однак не слід плутати алкоголізм з побутовим пияцтвом або з традиційно високим рівнем споживання не надто міцних алкогольних напоїв у тій чи іншій державі. Наприклад, Чехія випереджає Росію по кількості споживання алкоголю на душу населення. Однак культура споживання алкогольних напоїв і відношення до них у Чехії суттєво відрізняються від Росії, що й пояснює меншу поширеність алкоголізму як хвороби у Чехії.

У рапорті ВООЗ про стан споживання алкоголю в світі, опублікованому в 2014 році, на першому місці знаходиться Республіка Молдова, де споживають найбільше в світі алкоголю на душу населення – 18,22 літри чистого етанолу, переважно у вигляді вина. При розрахунку враховувались особи у віці 15 років і старші у 188 країнах світу. Друге місце займає Чехія – 16,45 літри чистого етанолу на душу населення. А на третьому місці знаходиться Угорщина – 16,27 літрів чистого етанолу. До речі, ще зовсім недавно Чехія та Угорщина належали до так званого «соціалістичного табору». Цікавим є те, що серед перших дванадцяти держав у рейтингу щодо споживання алкоголю, – половина держав є «пострадянськими»: Молдова (I місце), Росія (IV місце), Україна (V місце), Естонія (VI місце), Беларусь (X місце), Латвія (XII місце). Найменше споживають алкоголю у ісламських державах, тому що пануюча там релігія – іслам взагалі забороняє вживання алкоголю у будь-якому вигляді. Тому й останні місця у рейтингу займають п'ять ісламських держав: Лівія, Мавританія – однаково по 0,11 літра чистого спирту на душу населення, Кувейт – 0,10 літра, Пакистан – 0,06 літра, Афганістан – 0,02 літра чистого етанолу. Таким чином із 188 країн, де були проведені дослідження, на останньому місці по споживанню алкоголю знаходиться Афганістан. В цілому можна сказати, що алкоголь вживає половина населення нашої планети Земля. Однак те, що наша держава Україна знаходиться у першій п'ятірці «лідерів» по споживанню алкоголю на душу населення, змушує до боротьби проти цього суспільного явища всіх лікарів, в тому числі також і лікарів-ендокринологів.

Токсичного впливу при потраплянні алкоголю в організм зазнають усі залози внутрішньої секреції. В першу чергу гіпоталамо - гіпофізарна система, яка є головним регулятором роботи цих залоз на периферії. При алкоголізмі функція периферичних ендокринних залоз порушується також і за рахунок безпосередньої дії



алкоголю на тканини самих залоз. Відомо, що на ранніх стадіях алкоголізму виникає збудження, деяке збільшення продукції гормонів, що веде до підвищення тону організму, до чого людина підсвідомо прагне. Услід за підсиленням функції залоз неминуче настає її зниження, що приводить до хворобливого стану. Так, зниження функції щитоподібної залози викликає в'ялість, апатію, сонливість, погіршення пам'яті, набряки. А ослаблення роботи надниркових залоз знижує опірність організму при стресових ситуаціях, приводить до порушення водно-сольового обміну.

Про шкідливий вплив алкоголю на статеві залози відомо віддавна. Недаремно в багатьох народів існує добра традиція, згідно з якою молодята на своєму весіллі не вживають алкогольних напоїв. При алкоголізмі знижуються статеві і дітородна функції, часто проявляється несприятлива спадковість. Справа в тому, що запліднення в тверезому стані відбувається вибірково - в основному повноцінними статевими клітинами. А коли яйцеклітини «п'яні», то вибірковість втрачається і запліднення відбувається неповноцінними сперматозоїдами. В цьому одна з основних причин вроджених вад у дітей. Те, що жінки п'яніють швидше від чоловіків, обумовлюється тим, що в шлунку чоловіків є речовини, які розщеплюють алкоголь, та від статевих гормонів. Чоловічі статеві гормони прискорюють розщеплення алкоголю в печінці - це природний фізіологічний захист. Жіночі статеві гормони таких властивостей не мають. Ось чому жінки швидше п'яніють, алкогольна наркоманія у них розвивається раніше, ніж у чоловіків. Коли ж у чоловіків атрофується слизова оболонка шлунка, а також продукція чоловічих гормонів зменшується (цьому теж сприяє алкоголь), то чоловіки також швидко п'яніють.

Алкоголізм сприяє розвитку однієї з найпоширеніших хвороб у світі - цукрового діабету, бо алкоголь пошкоджує клітини острівцевого апарату підшлункової залози, в яких виробляється гормон інсулін. Наголосимо, що навіть одноразове вживання великої дози алкоголю залишає помітний слід. Тим більш шкідливе вживання алкогольних напоїв хворим на цукровий діабет. Оскільки людина, яка зловживає алкогольними напоями, часто порушує діету, дуже необхідну при цукровому діабеті, то це може зумовити розлад компенсації діабету. В результаті хвороба прогресує. Алкоголь зменшує вихід цукру з печінки, що призводить до зниження вмісту його в крові, внаслідок чого порушується живлення головного мозку, а це, в свою чергу, викликає запаморочення, втрату свідомості, так звану гіпоглікемічну кому. Нещасний випадок може статися на вулиці, в дорозі... Прикладом може бути такий клінічний випадок. Нещодавно пацієнт Н., який хворіє на цукровий діабет був підібраний на тролейбусній зупинці без свідомості із запахом перегару. На щастя, все обійшлося – хворому змогли допомогти лікарі швидкої медичної допомоги. Виявилось, що хворий попередні випив 150 грамів горілки, а свідомість втратив у зв'язку зі зниженням вмісту цукру в крові. Так подіяв алкоголь через 10 годин після вживання. До речі, зниження рівня цукру в крові виявляється і в здорових осіб, які перебільшують дозу алкоголю.

Отже, алкоголь викликає різні патологічні зміни в організмі людини, несприятливо впливає на спадковість. Тому ми закликаємо до тверезого способу життя, збереження і зміцнення найдорожчого – життя та здоров'я.

Marchuk Yu.F.

MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS OF CHOLELITHIASIS BY PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS COMBINED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

*Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology
Bukovinian State Medical University*

Taking into consideration the great importance of metabolism disorders by diabetes mellitus and cholelithiasis, it is of great value the investigation of interrelations of these pathological processes.

The aim of our investigation was to establish peculiarities of phase data disorders of bile by patients with chronic acalculous cholecystitis combined with diabetes mellitus type 2.

There were used such methods of investigation: clinical, biochemical, instrumental, micro-, macroscopic, statistical. Detailed clinical investigation was carried out with 30 patients with chronic acalculous cholecystitis combined with diabetes mellitus type 2 (1st main group), 30 patients with chronic acalculous cholecystitis (2nd group) and 10 almost healthy patients.

Comparative investigations of statistic, correlative and fractal parameters, which characterized phase distributions in laser images of bile specimens of patients with chronic cholecystitis combined with diabetes mellitus, have given further results. From achieved data from laser images of bile by patients of all groups and healthy people we could say that the most informative diagnostic value data for revealing gallstone disease were dispersion, asymmetry, excess, which characterized phase allocation. There were defined further diapason changes statistic moments of 1-4 order of laser images of bile between group of healthy people and investigated groups of patients: dispersion (increase in 1,5-2,1), asymmetry (increased in 3-16), excess (increased in 3-12). The usage of statistic analysis of phase distribution in laser images of bile by different diseases makes possible differentiation of bile peculiarities by patients with combined pathology.

Thus, there is proposed model of formation of phase distribution in images of bile layers like process of coordinate modulation of laser ionization by bile liquid-crystal formations. There are analyzed different variants of transformation the last in firm crystals (calculi). There is shown, that the most informative for early revealing of cholelithiasis are dispersion, asymmetry, excess, which characterize phase distribution of laser image of bile. The usage



of statistic analysis of phase images of bile by different types pathology make possible differentiation of bile changes in patients with combined pathology.

Масляк В.А.

ТРЬОХГОДИННИЙ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНИЙ ТЕСТ ТА РІВЕНЬ ГЛІКОЗИЛОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ У ДІАГНОСТИЦІ ГЕСТАЦІЙНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

*Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології
Буковинський державний медичний університет*

Гестаційний цукровий діабет визначається як будь-яке порушення толерантності до вуглеводів, що виникло, або було вперше виявлене під час вагітності. Нозологія включає різноманітні стани незалежно від того, чи потребує жінка інсуліну, або ж лікування полягає лише в дієтотерапії, та чи минає цей стан після пологів. Не виключена також ймовірність виявлення маніфестного цукрового діабету, що не був діагностований своєчасно.

За різними дослідженнями (залежно від популяції, що вивчається, та діагностичних тестів) від 1% до 14% вагітностей ускладнюються гестаційним цукровим діабетом, який може призвести до невиношування плода і розвитку фетопатій. Доказано, що навіть якщо ознаки цукрового діабету, які мали місце під час вагітності самостійно зникають, ризик розвитку маніфестного цукрового діабету у жінки залишається високим. Надлишкова маса тіла, за якої має місце інсулінорезистентність, підвищує можливість розвитку репродуктивних порушень у вагітних жінок, а також є одним з критичних чинників, які регулюють статевий розвиток дитини. Актуальним залишається вивчення поширеності гестаційного діабету, особливостей його перебігу при надлишковій масі тіла та удосконалення критеріїв діагностики.

Нами продовжене дослідження з проведенням скринінгового тестування вагітних жительок м.Чернівці на діагностику цукрового діабету з застосуванням трьохгодинного глюкозотолерантного тесту та визначення глікозилизованого гемоглобіну

Встановлено, що із 310 скринінгпозитивних жінок 68 (21,98%) мали надлишкову масу тіла, а у 20 (6,45%) діагностовано ожиріння. За результатами трьохгодинного перорального діагностичного тесту толерантності до глюкози гестаційний цукровий діабет діагностовано у 25 (8,1%) вагітних. Серед вагітних з гестаційним діабетом 9 (36,0%) мали надлишкову масу тіла, а 10 (40%) ожиріння, у 6 (24%) індекс маси тіла (ІМТ) був у межах норми. Рівень глікозилизованого гемоглобіну у вагітних з надлишковою масою тіла та ожирінням дорівнював 6,5%, а в жінок з нормальним індексом маси тіла – 5,0%.

Проведене дослідження показало, що визначення рівня глікозилизованого гемоглобіну, поряд з трьохгодинним глюкозотолерантним тестом є одним з критеріїв його діагностики, а надлишкове накопичення жирової тканини у вагітних внаслідок дисбалансу споживання та витрати енергії – важливий чинник ризику гестаційного діабету.

Оленович О.А.

НЕСПЕЦИФІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2

*Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології
Буковинський державний медичний університет*

Як відомо, обмінні процеси в організмі за умов цукрового діабету (ЦД) зазнають істотних змін, впливаючи на адаптаційні можливості організму та визначаючи ступінь його імунореактивності. Вивчення стану адаптаційних резервів організму, механізмів запуску дезадаптаційних процесів набуває особливої актуальності у випадку ЦД, для якого характерні виражені зміни природженої та адаптивної імунної відповіді, серйозні порушення нейроендокринної та імунної взаємодії, що визначає тяжкість перебігу та прогноз захворювання. Особливої уваги заслуговує порівняльний аналіз показників імунореактивності на тлі ЦД типу 1 та 2 з метою їх своєчасної корекції та прогнозування індивідуальної відповіді організму хворих на лікування.

Метою дослідження було вивчити зміни реактивності та адаптаційного потенціалу організму у хворих на цукровий діабет типу 2.

Під нашим спостереженням знаходилось 23 хворих на ЦД типу 2 (середній вік – $56,87 \pm 1,55$ року), 14 з яких жінки (61% хворих), а 9 – чоловіки (39% обстежених). 10 практично здорових осіб увійшли до групи контролю. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі поглибленого клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень із використанням критеріїв, запропонованих комітетом експертів ВООЗ. Тяжкість захворювання встановлювалась за ступенем прояву клінічних симптомів. Так, середньотяжка форма діабету встановлена в 14 (61%) осіб, тяжка форма захворювання виявлена в 9 (39%) обстежених; пацієнти з легким перебігом діабету не входили до групи спостереження. Всі пацієнти знаходились у стадії субкомпенсації захворювання, яка досягалася застосуванням гіпоглікемізуючої терапії – пероральних цукрознижувальних засобів (4% осіб), комбінованої терапії (52% осіб), інсулінотерапії (44% осіб) за ЦД типу 2.

Для оцінки адаптаційного та загального реактивного потенціалу хворих на ЦД використані інтегральні гематологічні коефіцієнти: лейкоцитарний індекс (ЛІ), модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації Б.А.Рейса (ЛІІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ (ЛІШЗЕ), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ), загальний індекс (ЗІ), ядерний індекс інтоксикації (ЯІ), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ).



Одержані дані опрацьовані методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням парного критерію Стьюдента за програмою «Biostat».

Розрахунок інтегральних гематологічних індексів виявив істотні зміни індексів неспецифічної резистентності у хворих на ЦД типу 2: ЛІ знижувався на 25% ($P < 0,001$), тоді як ІСНМ, навпаки, підвищувався ($P > 0,7$); інший індекс неспецифічної резистентності – ІСНЛ – зростав на 29,8% ($P < 0,001$). Це вказує на зниження неспецифічної імунорезистентності за рахунок, переважно, макрофагальної ланки на тлі вираженого дефіциту специфічного імунного захисту. Зміна резистентності організму, у свою чергу, визначає інтенсивність та вираженість ендогенної інтоксикації. Так, у хворих на ЦД типу 2 істотно наростали ознаки інтоксикації за індексами ЛІІ (перевищував контрольний показник на 25,9% ($P < 0,001$)) та ІЗЛ (був вищим за контроль на 23,4% ($P < 0,001$)). Це супроводжувалося достовірним зниженням індексів запалення у хворих на ЦД типу 2 порівняно з контролем: ЛГІ був на 21,7% нижчим за контрольний рівень ($P < 0,001$) з тенденцією до зниження ЛІШЗЕ ($P > 0,3$). Такі зміни досліджуваних показників дозволяють припустити, що інтоксикація за ЦД носить ендогенний характер і спричинена, ймовірно, активацією деструктивних механізмів тканинного розпаду внаслідок дисметаболических процесів, характерних для ЦД. За відсутності нейтралізуючої протидії детоксифікуючих систем організму, про декомпенсацію яких свідчить зниження ЯІ ($P = 0,05$) на тлі ЦД типу 2, та неповноцінності ферментних систем, що страждають за ЦД, автоінтоксикація призводить до розвитку «метаболического імунодефекту», у результаті якого порушуються процеси регуляції імунорезистентності, проліферації і метаболізму імунокомпетентних клітин, авторегуляції імунної відповіді. Крім того відомо, що інсулінорезистентність або ЦД типу 2, який поряд з ожирінням та артеріальною гіпертензією є складовою так званого метаболічного синдрому, супроводжується накопиченням нефізіологічних концентрацій проміжних та кінцевих продуктів метаболізму, кисневого голодування та окисної деструкції тканин, клітинних стресових медіаторів, інших ендотоксинів, що викликають розвиток токсемії. Виражена автоінтоксикація у хворих на ЦД типу 2 закономірно спричиняє перенапруження і виснаження макрофагальної імунореактивності, спрямованої головним чином на різноманітні продукти тканинного розпаду. Моноцитарна дисфункція, у свою чергу, здатна провокувати порушення в системі презентації антигенів для імунокомпетентних клітин, тим самим забезпечуючи спотворення специфічної імунної відповіді.

Таким чином, динаміка змін інтегральних гематологічних коефіцієнтів вказує на розвиток ендогенної інтоксикації на тлі цукрового діабету типу 2, інтенсивність якої не лише є наслідком порушення метаболічних процесів за цукрового діабету, а й сама слугує причиною розвитку патологічних реакцій, зокрема, модулюючого впливу на імунореактивність організму та дезорганізації роботи імунної системи. За цукрового діабету типу 2 формується дефіцит і зниження функціональної активності як специфічної ланки імунітету, так і неспецифічної імунорезистентності (переважно, макрофагальної ланки), що призводить до порушення механізмів регуляції клітинних і гуморальних реакцій.

Olenovych O.A.

NONSPECIFIC BODY REACTIVITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS DEPENDING ON ITS SEVERITY

*Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology
Bukovinian State Medical University*

Investigation of the adaptive body reserves, starting mechanisms of dysadaptation processes is of a high importance in relation to diabetes mellitus (DM), known to be accompanied by the significant disturbances of neuroendocrine and immune interaction, that stipulates the severity and prognosis of the disease. That's why the comparative analysis of immune reactivity parameters in DM of various severity is of a special attention in concern of their timely correction and prognosis of the probable individual patient's response on administered treatment.

Considering that, the objective of this research was to study the changes of reactivity and adaptive body potential in patients with diabetes mellitus depending on the degree of its severity.

33 patients with DM (17 men and 16 women – 52 and 48% respectively), aged between 19 and 78 years (mean age – $50,70 \pm 2,27$ years) and 10 healthy individuals, who served as control group, participated in the study. The verification of the diagnosis was based on thorough clinical-anamnestic and laboratory-instrumental investigations according to the WHO recommendations.

According to the results of complex patients' examination DM type 1 was established in 10 patients – 30% (mean age – $36,50 \pm 3,83$ years), whereas in 23 patients (70%) DM type 2 was diagnosed (mean age – $56,87 \pm 1,55$ years). The severity of the disease was assessed by the degree of clinical symptoms manifestation. Thus, moderate severity of DM was identified in 17 enrolled patients with overwhelming majority of DM type 2 patients (82%); severe form of the disease was observed in 16 examined patients, represented by 44% of type 1 diabetics and 56% of type 2 diabetics; individuals with mild diabetes were absent among those involved into the study. All participating patients were at the subcompensation stage of the disease.

Integral haematological coefficients were used for the assessment of adaptive potential and general reactivity in diabetic patients: leukocytic index (LI), modified leukocytic intoxication index by B.A.Reys (LII), leukocyte shift index (LSI), neutrophils to lymphocytes ratio index (NLRI), leukocytes to sedimentation ratio index (LSRI), lymphocytic-granulocytic index (LGI), nuclear intoxication index (NII), neutrophils to monocytes ratio index (NMRI). Statistical processing of the obtained data was performed by means of «Biostat» software, using paired Student's t-criterion.