“ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ”
“EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY”
Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Наукові статті / Research article
ECPB 2018, 1(81): 79–86. <https://doi.org/>

УДК 541.49;615.015;615.05;616.24;616-0.01.17.0.01.08

Вплив інфузійної терапії колоїдно-гіперосмолярним розчином на загальнотрофічні та дезінтоксикаційні процеси у щурів в умовах опікового шоку

А.О. ОЧЕРЕТНЮК¹, Б.О. КОНДРАЦЬКИЙ², О.В. ПАЛАМАРЧУК¹, В.А. ВАЩУК¹

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, Україна

² ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів, Україна

E-mail: anna.ocheretniuk@gmail.com, b.kondr@gmail.com

Опікова хвороба – це симптомокомплекс, що характеризується функціональними та морфологічними змінами у життєво важливих органах і системах, порушеннями обмінних і нейрогуморальних процесів, розвитком опікового шоку (ОШ), що призводить до розладів гемодинаміки з різними порушеннями мікроциркуляції, зміни водно-електролітного балансу і кислотно-основної рівноваги [8]. На тлі гіповолемії порушується кровообіг у нирках (олігурія, анурія, гостра ниркова недостатність), у печінці (ранній гострий гепатит) і шлунково-кишковому тракті (ерозивно-виразкові ураження), посилюються метаболічні зміни (знижується надходження кисню і поживних речовин до тканин, з'являється гіперглікемія внаслідок перетворення глікогену в печінці у глюкозу та інгібування інсуліну, включається анаеробний механізм метаболізму, посилюється ацидоз) [13], у легенях спостерігаються явища гострого респіраторного дистрес-синдрому з подальшим розвитком гострої дихальної недостатності [14].

Стратегія і тактика лікування хворих з тяжкими опіками в умовах ОШ (1–7-ма доба) суттєво відрізняється від лікування хворих у віддаленому періоді ОХ (14–30-та доба) [10]. При легкому ОШ можна застосовувати сольові та безсольові розчини, а в міру зростання ступеня тяжкості ОШ збільшують частку колоїдних і білкових препаратів. Відомо, що препарати гідроксипроцельозу покращують мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, зменшують в'язкість крові, мають здатність закривати пори в стінках капілярів, знижуючи при цьому посилене проникнення рідини через стінку судин. Окрім цього, ГЕК не збільшують кількості рідини в легенях, не порушують газообмін у легенях, отже, можуть використовуватись у хворих з ОШ.

Одним з таких препаратів є колоїдно-гіперосмолярний розчин HAES-LX-5%, створений у ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» та зареєстрований в Україні під торговою назвою «Гекотон». Препарат містить ГЕК 130/0,4 (5 %), п'ятиатомний спирт ксилітол (5 %), залужнювальний компонент натрію лактат (1,5 %), електроліти Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} та Cl^- , теоретична осмолярність – 890 мОсм/л [11].

Цим згаданий препарат відрізняється від аналогічних, створених на основі нативних протеїнів, які частіше спричиняють тяжкі анафілактоїдні реакції та є небезпечними щодо ризику передачі трансмісивних інфекцій.

Виходячи з патогенезу ОШ, значний інтерес становлять експериментальні дослідження з вивчення впливу HAES-LX-5% на системні зміни організму щурів в умовах ОШ.

Мета роботи – експериментально обґрунтувати доцільність застосування колоїдно-гіперосмолярного розчину на основі гідроксиетильованого крохмалю HAES-LX-5% для корекції системних змін організму щурів в умовах ОШ. Дослідження є фрагментом комплексного доклінічного вивчення розчину HAES-LX-5%.

Матеріали й методи дослідження. Досліди проведено на 122 білих щурах-самцях масою 160–180 г, які перебували у стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з принципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), «Загальними принципами роботи на тваринах», затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 26.02.2006 р. Дотримання біоетичних норм засвідчено висновком комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 12 від 10.12.2015 р.). Експериментальну модель опікового шоку середнього ступеня тяжкості викликали термічним опіком II ступеня (площею 21–23 % поверхні тіла) за методикою Regas F.S., Ehrlich H.P. (1992) [16]. Усі маніпуляції з тваринами, зокрема катетеризацію магістральних судин, нанесення опіків та декапітацію тварин здійснювали в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о).

Для інфузійної терапії використано досліджуваний розчин HAES-LX-5%, препарат порівняння – білково-сольовий гіперосмолярний розчин лактопротейн з сорбітолом (ЛПС) [12] та контрольний препарат – 0,9 % розчин NaCl (0,9 % NaCl).

З огляду на те, що летальність при ОШ є інтегральним показником, який віддзеркалює ефективність інтенсивної терапії та свідчить про глибину ураження органів, що відповідають за основні вітальні функції організму [17], в рамках комплексного доклінічного дослідження розчину HAES-LX-5% група дослідників вивчила показники летальності щурів з ОШ на фоні застосування 0,9 % NaCl, ЛПС та HAES-LX-5%. Як видно з табл. 1, низька ефективність 0,9 % NaCl підтверджена вірогідним ($p < 0,05$) збільшенням летальності: від 5,0 % через 1-шу добу до 11,0 % у проміжку від 4-ї до 7-ї доби. Лікування тварин з ОШ розчином HAES-LX-5% і референс-препаратом ЛПС суттєво запобігало загибелі тварин у перші 7 діб спостереження [4].

Таблиця 1

Показники летальності щурів з ОШ на тлі фармакокорекції

Групи тварин	Летальність тварин, %		
	Термін спостереження, доба		
	1-ша	3-тя	7-ма
ОШ + 0,9% NaCl (Контрольна патологія) ($n = 200$)	5,0 ($n = 10$)	10,5 ($n = 21$)	11,0 ($n = 22$)
ОШ + HAES-LX-5% ($n = 120$)	1,7 ($n = 2$)	3,3* ($n = 4$)	4,2* ($n = 5$)
ОШ + ЛПС ($n = 120$)	0,8* ($n = 1$)	3,3* ($n = 4$)	2,5* ($n = 3$)

Примітки: * – достовірні відмінності порівняно з контрольною патологією (ОШ + 0,9% NaCl) за критерієм Стьюдента ($p < 0,05$); n – кількість тварин у групі.

У нашому дослідженні тварин поділили на сім груп: три групи щурів з ОШ, три групи щурів без опіку та 1 група інтактних щурів. Розчини HAES-LX-5%, ЛПС та 0,9% NaCl застосовували в дозі 10 мл/кг в/в протягом 5 хв через 1 год після моделювання ОШ; наступні інфузії – 1 раз на добу протягом 7 діб.

У сироватці крові визначали лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за формулою Я. Кальф-Каліфа [9], молекули середньої маси (МСМ) – спектрофотометричним методом [3], С-реактивний білок – імуноферментним методом за набором «Rat C-Reactive Protein [CRP] ELISA Kit» (BD Biosciences, США); малоновий діальдегід (МДА) – за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [1]. Макрометричні (абсолютна та відносна маса) дослідження проводили за загальноприйнятою методикою (О. В. Волкова та співавт., 1971) [2].

Отримані результати опрацьовували методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента (*t*) та непараметричних методів аналізу (U-критерію Мана-Уїтні) за допомогою комп'ютерних програм «STATISTICA 6.1» (Stat Soft Inc, США) та Ms Excel у середовищі Windows-2007 (Microsoft, США). Відмінності вважали статистично значущими при *p* < 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. На першому етапі дослідження було вивчено вплив HAES-LX-5% і ЛПС на загальнотрофічні та дезінтоксикаційні процеси у щурів без опіку. З'ясовано, що HAES-LX-5 % та ЛПС сприяли вірогідному підвищенню (*p* < 0,05) маси тіла тварин у середньому на 14,3 % протягом 7 діб порівняно з вихідними даними, що було вірогідно вищим відносно інтактних тварин на 3–7-му добу досліді (табл. 2), та вірогідно (*p* < 0,05) не впливали на показник ендогенної інтоксикації ЛІІ (табл. 3). Це свідчить про відсутність їх негативного впливу на загальнотрофічні та дезінтоксикаційні процеси у тварин без опіку.

Таблиця 2

Маса тварин без опіку на тлі фармакокорекції (*M* ± *m*, *n* = 6)

Групи тварин	Маса тварин (г) на			
	Вихідні дані	1-шу добу	3-тю добу	7-му добу
Інтактні тварини	164,2 ± 1,8	164,7 ± 2,8	168,8 ± 2,6	175,7 ± 2,5&@
Тварини без опіку + 0,9% NaCl	165,2 ± 1,6	169,2 ± 1,6@	180,5 ± 3,4^@#	189,5 ± 1,7^@&
Тварини без опіку + ЛПС	164,2 ± 1,0	167,2 ± 2,6	179,8 ± 0,7^@#	187,7 ± 0,9^@&
Тварини без опіку + HAES-LX-5%	164,2 ± 1,0	166,2 ± 3,0	179,8 ± 0,7^@#	187,7 ± 0,9^@&

Примітки: ^ – статистично достовірні відмінності показників інтактного контролю (*p* < 0,05); @ – статистично достовірні відмінності щодо вихідних даних у межах однієї групи (*p* < 0,05); # – статистично достовірні відмінності між відповідними показниками на 3-тю добу щодо даних на 1-шу добу в межах однієї групи (*p* < 0,05); & – статистично достовірні відмінності між відповідними показниками на 7-му добу щодо даних на 3-тю добу в межах однієї групи (*p* < 0,05).

Таблиця 3

Рівень лейкоцитарного індексу інтоксикації в сироватці крові щурів без опіку на тлі фармакокорекції (*M* ± *m*, *n* = 6)

Характеристика груп тварин		Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ)
Інтактний контроль		0,165 ± 0,098
Тварини без опіку+0,9% NaCl	1-ша доба	0,150 ± 0,086
	3-тя доба	0,158 ± 0,076
	7-ма доба	0,165 ± 0,035
Тварини без опіку + ЛПС	1-ша доба	0,197 ± 0,079
	3-тя доба	0,209 ± 0,053
	7-ма доба	0,239 ± 0,085
Тварини без опіку + HAES-LX-5%	1-ша доба	0,164 ± 0,055
	3-тя доба	0,193 ± 0,036
	7-ма доба	0,215 ± 0,089

На другому етапі було досліджено вплив HAES-LX-5% на системні зміни, спричинені ОШ, а саме вплив на загальнотрофічні та запальні процеси, стан ендogenous інтоксикації та окиснювального пошкодження ліпідів.

Виявлено, що маса тіла інтактних тварин фізіологічно зростала протягом 7 діб. У тварин без опіку при введенні HAES-LX-5%, ЛПС та 0,9 % NaCl спостерігали поступове збільшення маси тіла протягом 7 діб експерименту, що свідчить про відсутність токсичного впливу препаратів на загальнотрофічні процеси. В умовах ОШ відбувається посилення катаболічних процесів, що супроводжується загальним виснаженням організму та втратою маси тіла [15]. У щурів з ОШ введення 0,9 % NaCl спричиняло відставання фізіологічного зростання маси тіла тварин на 3–7-му добу. Це свідчить про нездатність 0,9 % NaCl повною мірою запобігати розвитку деструктивних та токсичних процесів на тлі ОШ. На відміну від фізіологічного розчину NaCl, маса тіла тварин з ОШ під впливом препаратів HAES-LX-5 % та ЛПС на 7-му добу була вірогідно більшою ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними та практично досягала значень інтактних тварин (табл. 4). Це свідчить про здатність цих препаратів ефективніше запобігати розвитку деструктивних процесів в умовах ОШ та посилювати загальнотрофічні процеси порівняно з 0,9 % NaCl.

Таблиця 4

Маса тварин з ОШ та без опіку на тлі фармакокорекції ($M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин	Маса тварин (г) на			
	Вихідні дані	1-шу добу	3-тю добу	7-му добу
Інтактні тварини	164,2 $\pm$ 1,8	164,7 $\pm$ 2,8	168,8 $\pm$ 2,6	175,7 $\pm$ 2,5 ^{&@}
Тварини без опіку + 0,9% NaCl	165,2 $\pm$ 1,6	169,2 $\pm$ 1,6 [@]	180,5 $\pm$ 3,4 ^{^@#}	189,5 $\pm$ 1,7 ^{^@&}
Тварини без опіку + ЛПС	164,2 $\pm$ 1,0	167,2 $\pm$ 2,6	179,8 $\pm$ 0,7 ^{^@#}	187,7 $\pm$ 0,9 ^{^@&}
Тварини без опіку + HAES-LX-5%	164,2 $\pm$ 1,0	166,2 $\pm$ 3,0	179,7 $\pm$ 0,8 ^{^@#}	187,5 $\pm$ 0,8 ^{^@&}
ОШ + 0,9% NaCl (Контрольна патологія)	161,7 $\pm$ 3,6	155,7 $\pm$ 3,8 ^{^*}	154,7 $\pm$ 1,5 ^{^*^}	163,2 $\pm$ 1,6 ^{^*^&}
ОШ + ЛПС	162,2 $\pm$ 3,2	154,8 $\pm$ 1,7 ^{^*^}	159,2 $\pm$ 1,5 ^{^*^o}	175,6 $\pm$ 1,0 ^{^*^o&}
ОШ + HAES-LX-5%	162,7 $\pm$ 2,9	153,7 $\pm$ 1,9 ^{^*^}	161,3 $\pm$ 2,4 ^{^*^o#}	175,5 $\pm$ 1,3 ^{^*^o&}

Примітки: ^ – статистично достовірні відмінності щодо показників інтактного контролю ($p < 0,05$); * – статистично достовірні відмінності щодо показників у відповідній групі без опіку ($p < 0,05$); o – статистично достовірні відмінності щодо показників у групі контрольної патології ОШ + 0,9% розчин NaCl ($p < 0,05$); # – статистично достовірні відмінності між відповідними показниками на 3-тю добу щодо даних на 1-шу добу в межах однієї групи ($p < 0,05$); & – статистично достовірні відмінності між відповідними показниками на 7-му добу щодо даних на 3-тю добу в межах однієї групи ($p < 0,05$); @ – статистично достовірні відмінності щодо вихідних даних в межах однієї групи ($p < 0,05$).

Однією з патогенетичних ланок ураження органів і систем при ОШ є розвиток ендogenous інтоксикації та запальної реакції. У відповідь на місцеве термічне пошкодження клітин відбувається вивільнення великої кількості медіаторів запалення, прозапальних цитокінів, які здатні активувати розвиток системної запальної реакції [7]. Ендogenous інтоксикація виникає внаслідок значного збільшення в крові кількості середньомолекулярних пептидів, які виявляють системні цитотоксичні властивості [18]. Показниками ендogenous інтоксикації та системної запальної реакції при ОШ є ЛПІ, МСМ та С-реактивний білок [5].

В умовах ОШ на тлі введення досліджуваних розчинів відбувалося статистичне вірогідне підвищення ($p < 0,05$) показника ЛПІ щодо аналогічного показника в інтактних тварин і щодо тварин без опіку на тлі введення відповідного розчину. Це свідчить про розвиток деструктивних процесів

та інтоксикацію організму щурів в умовах ОШ. У групі тварин з ОШ (контрольна патологія) на тлі введення 0,9 % NaCl посилення інтоксикації відбувалося протягом усього терміну дослідження з 1-ї по 7-му добу: ЛП вірогідно збільшувався з 0,437 на 1-шу добу до 0,786 на 3-тю добу та до 0,887 на 7-му добу ($p < 0,05$). Отже, фізіологічний 0,9 % розчин NaCl не знижував вираженість інтоксикації (табл. 5). Розчин HAES-LX-5 %, як і препарат порівняння ЛПС, сприяли зниженню інтоксикації тварин з ОШ протягом всього терміну дослідження, про що свідчить вірогідне зниження ЛП ($p < 0,05$) щодо групи контрольної патології на 1–7-му добу. Порівняно з фізіологічним розчином досліджувані засоби знижували прояви інтоксикації, що свідчить про їх протективний вплив.

Таблиця 5

Рівень лейкоцитарного індексу інтоксикації в сироватці крові щурів з ОШ на тлі фармакокорекції ($M \pm m, n = 6$)

Характеристика груп тварин		Лейкоцитарний індекс інтоксикації
Інтактний контроль		0,165 ± 0,098
ОШ + 0,9% NaCl (контрольна патологія)	1-ша доба	0,437 ± 0,095*
	3-тя доба	0,786 ± 0,133*
	7-ма доба	0,887 ± 0,108*/&
ОШ + ЛПС	1-ша доба	0,391 ± 0,080
	3-тя доба	0,583 ± 0,117*
	7-ма доба	0,576 ± 0,098*/ t**
ОШ + HAES-LX 5%	1-ша доба	0,470 ± 0,098
	3-тя доба	0,535 ± 0,105*
	7-ма доба	0,502 ± 0,095*/**

Примітки: * – статистично достовірні відмінності щодо показників інтактного контролю ($p < 0,05$); ** – статистично достовірні відмінності щодо показників контрольної патології ($p < 0,05$); t – тенденція до достовірності щодо відповідних показників ($p = 0,05$); & – статистично достовірні відмінності між відповідними показниками на 7-му добу щодо 1-ї доби в межах однієї групи ($p < 0,05$).

Ендогенна інтоксикація при ОШ супроводжувалась також зростанням МСМ у сироватці крові (табл. 6). Токсичний ефект МСМ зумовлений їх здатністю змінювати проникність мембран і мембранний транспорт, порушувати процеси синтезу ДНК, тканинного дихання і фосфорилювання [6]. Вже на першу добу експерименту відмічалось зростання вмісту МСМ у крові відповідно на 75,6 %, на 3-тю добу – 159,5 %, на 7-му добу – на 128,0 % порівняно з інтактними тваринами.

За умов ОШ щурів формувалась системна запальна реакція, що проявлялось збільшенням рівня маркера запалення. Так, на 1-шу добу експерименту в контрольній групі (0,9 % NaCl) реєструвалось зростання в сироватці крові вмісту С-реактивного протеїну на 60,5 %, порівняно з інтактними тваринами. На 3-тю добу відмічалось збільшення інтенсивності запалення (зростання вмісту С-реактивного протеїну досягало +104 % порівняно з інтактними щурами). Водночас на 7-му добу активність запальної реакції спадала порівняно з 3-ю добою.

Фармакологічна корекція ОШ за допомогою розчинів HAES-LX-5 % та ЛПС значною мірою стримувала розвиток запалення та ендотоксикозу починаючи з третьої доби досліді (див. табл. 6). Введення HAES-LX-5% супроводжувалось протягом 3-ї та 7-ї доби зменшенням у сироватці крові рівнів С-реактивного протеїну відповідно на 30,7 % та 35,0 %; МСМ – на 36,2 % та 42,5 %, порівняно з контрольною групою тварин (0,9 % NaCl). Подібні зміни виявлялись при застосуванні ЛПС: на 3-тю та 7-му добу вміст

С-реактивного протеїну зменшувався відповідно на 29,4 % і 32,9 %, рівень МСМ – відповідно на 32,9 % і 38,9 % порівняно з контролем (0,9 % NaCl).

Таблиця 6

Вміст маркерів запалення, ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації в сироватці крові щурів з опіковою хворобою на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=8$)

Характеристика груп тварин		Молекули середньої маси (МСМ), од.опт.щ	С-реактивний протеїн, мг/л	Малоновий діальдегід (МДА), мкмоль/л
Інтактні тварини		$0,131 \pm 0,009$	$6,79 \pm 0,50$	$8,43 \pm 0,75$
ОШ + 0,9% NaCl (Контрольна патологія)	1-ша доба	$0,230 \pm 0,023^*$	$10,9 \pm 0,43^*$	$15,8 \pm 0,70^*$
	3-тя доба	$0,340 \pm 0,009^{*o}$	$13,9 \pm 0,47^{*o}$	$19,0 \pm 0,45^{*o}$
	7-ма доба	$0,299 \pm 0,012^{*&}$	$12,2 \pm 0,49^{*&}$	$16,4 \pm 0,42^{*&}$
ОШ + HAES-LX 5%	1-ша доба	$0,196 \pm 0,015^*$	$9,36 \pm 0,50^*$	$13,8 \pm 0,58^*$
	3-тя доба	$0,217 \pm 0,007^{*#}$	$9,63 \pm 0,37^{*#}$	$13,2 \pm 0,64^{*#}$
	7-ма доба	$0,172 \pm 0,009^{*#&}$	$7,95 \pm 0,14^{*#&}$	$10,2 \pm 0,36^{*#&}$
ОШ + ЛПС	1-ша доба	$0,203 \pm 0,015^*$	$9,52 \pm 0,28^*$	$14,6 \pm 0,56^*$
	3-тя доба	$0,228 \pm 0,008^{*#}$	$9,81 \pm 0,56^{*#o}$	$13,0 \pm 0,57^{*#o}$
	7-ма доба	$0,183 \pm 0,006^{*#&}$	$8,19 \pm 0,26^{*#&}$	$10,4 \pm 0,20^{*#&}$

Примітки: * – статистично достовірна відмінність щодо показників інтактних тварин ($p < 0,05$); # – статистично достовірна відмінність щодо показників контрольної патології ($p < 0,05$); ° – статистично достовірна відмінність між показниками на 3-тю добу відносно 1-ї доби в межах однієї групи ($p < 0,05$); & – статистично достовірна відмінність між показниками на 7-му добу щодо 3-ї доби в межах однієї групи ($p < 0,05$)

Отож, за вираженістю гальмівного впливу на процес ендотоксикозу в умовах ОШ досліджувані колоїдно-гіперосмолярні розчини були однаковими та виявляли протизапальну активність і зменшували рівень ендогенної інтоксикації, гальмуючи розвиток системного стресу.

Опікова травма шкіри у щурів супроводжувалась активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, які були максимально виражені на 3-тю добу ОШ (див. табл. 6). У контрольній групі тварин на 1-шу добу експерименту реєстрували достовірне зростання вмісту МДА в сироватці крові на 87,0 % порівняно з тваринами без опіку. На 3-тю добу експерименту відмічалось достовірне зростання МДА порівняно з 1-ю добою. Водночас на 7-му добу спостерігалось вірогідне зменшення вмісту маркерів ліпопероксидації у крові щодо показників на 3-тю добу. Застосування інфузійних розчинів HAES-LX-5% та ЛПС протягом 7 діб зменшувало виразність окисдативного пошкодження ліпідів, індукованого ОШ. За ефективністю антиоксидантної дії препарат HAES-LX-5 % не поступався такій у ЛПС: HAES-LX-5 % вірогідно зменшував вміст МДА (на 12,0% за 1-шу добу; на 31,0 % – на 3-тю добу; на 38,0 % – на 7-му добу) в сироватці крові порівняно з контрольною групою. Подібна динаміка відмічалась за умов застосування інфузійного розчину ЛПС.

Висновки. Таким чином, ОШ супроводжується некоригованою летальністю, відставанням приросту маси тіла та розвитком системних порушень, зокрема запалення та ендогенної інтоксикації організму, доказом чого є зростання в сироватці крові рівня МСМ, ЛПІ та С-реактивного протеїну. Експериментально доведено, що застосування HAES-LX-5% має здатність впливати на системні зміни організму щурів в умовах ОШ. Досліджуваний засіб зменшує рівень ендогенної інтоксикації та запалення (знижує рівень МСМ на 42,5 %, ЛПІ на – 56,6 %, С-реактивного протеїну – на 35,0 %, $p < 0,05$), поліпшуючи загальнотрофічні процеси і підвищуючи виживаність щурів. Застосування інфузійних розчинів HAES-LX-5% та ЛПС протягом

7 діб однаковою мірою зменшувало виразність оксидативного пошкодження ліпідів, індукованого ОП. Встановлена нешкідливість засобу НАЕС-LX-5 % у тварин без патології та відсутність потенційних алергенних властивостей, які притаманні препарату порівняння ЛПС.

Рекомендовано до друку комісією з біоетики

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Владимиров ЮВ, Арчаков АИ. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука; 1972. 252 (Vladimirov JuV, Archakov AI. Peroxide oxidation of lipids in biological membranes. M.: Nauka; 1972. 252).
2. Волкова ОВ, Елецкий ЮК. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина; 1982. 304 (Volkova O.M, Yeletsy U.K. Basics of histology with histological technique. M.: Medicine; 1982. 304).
3. Габриэлян НИ, Липатова ВИ. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лаб. дело. 1984;3:138–40 (Gabrielian NI, Lipatova VI. Experience of using indicators of average molecules in the blood for the diagnosis of nephrologic diseases in children. Laboratory work. 1984;3:138-40).
4. Гунас ІВ, Дзевульська ІВ, Черкасов ЕВ, Ковальчук ОІ. Перебіг опікової хвороби та структурні зміни органів нейроімунно-ендокринної системи за умов застосування внутрішньовенної інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів. Укр. морфол. альманах. 2014;12(1): 29–35 (Gunas IV, Dzevulska IV, Cherkasov EV, Kovalchuk OI. Burn disease and structural changes in organs of neuroimmunoendocrine system under the condition of the intravenous infusion by combined hyperosmolar solutions. Ukrainian morphological almanakh. 2014;12(1):29-35).
5. Гусак ВК, Фисталь ЭЦ, Сперанский ИИ, Гринь ВК, Коломоец ЛИ, Бердо ЛМ. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга. Клин. лаб. диагностика. 2000;10:36 (Gusak VK, Fistal EC, Speransky II, Grin VK, Kolomojets LI, Berdo LM. Assessment of the severity of endogenous intoxication and the choice of the method of detoxification therapy feces leukocytograms and biochemical monitoring according to data. Wedge. lab. diagnostics. 2000;10:36).
6. Дмитрієва КЮ. Показники ендогенної інтоксикації, оксидативного та нітрозативного стресів при опіках шкіри у щурів за умов застосування мексидолу і триметазидину. Мед. хімія. 2004;6(4):77–80 (Dmitrieva KU. Indices of endogenous intoxication, oxidative and nitrosative stress in skin burns in rats under conditions of mexidol and trimetazidine. Chemical chemistry. 2004;6(4):77-80).
7. Клименко МО, Нетьухайло ЛГ. Патобіохімія обміну речовин. Полтава; 2012. 137 (Klimenko M.O, Netyukhaylo L.G. Pathobiochemistry of metabolism. Poltava; 2012. 137).
8. Козинець ГП, Циганков ВП, Коваленко ОМ. Сучасна інфузійна терапія в опіковому шоці. Укр. журн. гематології та трансфузіології. 2012;4(15):39–42 (Kozinets GP, Cygankov VP, Kovalenko OM. Modern infusion therapy in burn shock. Ukr J of Hematology and Transfusiology. 2012;4(15): 39-42).
9. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. Под ред. ВВ. Меншикова. М.: Медицина; 1987. 368 (Laboratory methods of research in the clinic: a reference book. Ed. VV. Menshikov. M.: Medicine; 1987. 368).
10. Нагайчук ВІ. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками. Мистецтво лікування. 2010;5:24–9 (Nagaichuk V.I. Modern approaches to helping patients with burns. The art of treatment. 2010;5:24-9).
11. Пат. 93776 Україна МПК А 61 К 9/08, А 61 К 47/36. Комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний препарат. Кондрацький БО, Новак ВЛ, Кондрацький ЯБ. Заявка № а 200908880; заявл. 25.08.2009; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5. (Patent for invention 93776 Ukraine, ІПК А 61 К 9/08, А 61 К 47/36. The complex colloid hyperosmolar infusion medication. Kondratskyi BO, Novak VL, Kondratskyi YB. Request N a 200908880; appl. 25.08.2009; publish. 10.03.2011, Bull. N 5, 2011).
12. Пат. 32467 Україна МПК А 61К 9/08. Плазмозамінювальний розчин комплексної дії «Лактопротеїн з сорбітолом». Миндюк МВ, Качоровський БВ, Новак ВЛ, Винарчик МІ, Кондрацький БО, Орлик ВВ. Заявка № 99074351; заявл. 28.07.1999; опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7 (Patent for invention 32467 Ukraine, ІПК А 61 К 9/08, А 61 К 47/36. Plasma-like solution «Lactoprotein with sorbitol». Myndiuk MV, Kachorovskyi BV, Novak VL, Vynarchyk MJ, Kondratskyi BO, Orlyk VV. Request N a 99074351; appl. 28.07.1999; publish. 15.12.2000, Bull. N 7. 13. Шлапак ІІІ, Нетьяженко ВЗ, Галушко ОА. Інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини: навч. посібник. К.: Логос; 2013. 307 (Shlapak IP, Netjazhenko VZ, Galushko OA. Infusion therapy in the practice of a doctor of internal medicine. K: Logos; 2013. 307).
14. Donahoe M. Acute respiratory distress syndrome. A clinical review Pulm Circ. 2011;1(2):192-211.
15. Hale DF, Cannon JW, Batchinsky AI, Cancio LC, Aden JK, White CE et al. Prone positioning improves oxygenation in adult burn patients with severe acute respiratory distress syndrome. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2012;72(6):1634-9.
16. Regas FC, Ehrlich HP. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. J. Trauma. 1992;32(5):557-63.
17. Rex S. Burn injuries. Current Opinion in Critical Care. 2012; 18(6):671-76.
18. Xiu F, Jeschke MG. Perturbed mononuclear phagocyte system in severely burned and septic patients. Shock. 2013;40(2):81-8.

RESEARCH ARTICLE

The influence of infusion therapy with a colloid-hyperosmolar solution on general trophic and detoxification processes in rats under conditions of burn shock

A.A. OCHERETNIUK¹, B.A. KONDRATSKYI², O.V. PALAMARCHUK¹,
V.A. VASHCHUK¹

¹ Vinnytsia National M.I. Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, Ukraine

² PI (Public Institution) «The Institute for Blood Pathology and Transfusion Medicine of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», Lviv, Ukraine

The experimental investigation is devoted to the preclinical study of the therapeutic effect of a new colloid-hyperosmolar solution HAES-LX-5% in comparison with the reference preparation Lactoprotein with sorbitol (LPS) in the disturbance of the homeostasis of the rat organism in conditions of burn shock (BS). The effect of HAES-LX-5% on the dynamics of survival, body weight, systemic inflammatory response and endogenous intoxication was investigated.

At the first stage, the effect of HAES-LX-5% and LPS on general trophic and detoxification processes in rats without a burn was studied. It was found that HAES-LX-5% and LPS contributed to a significant increase ($p < 0.05$) in body weight of animals as compared to the baseline data and did not significantly affect the leukocyte intoxication index (LII). This indicates the absence of their negative effect on general trophic and detoxification processes in animals without burns.

The low effectiveness of infusion therapy of rats with burn shock with the help of 0.9% NaCl solution (control pathology) was confirmed by the probable ($p < 0.05$) increase in mortality from 5.0% in the first 24 hours up to 11.0% in the interval from 96 to 120 hours. The treatment of rats with HAES-LX-5% and LPS significantly prevented the death of animals in the first 120 hours of the experiment.

Under the burn shock conditions, a significant ($p < 0.05$) lag in the physiological growth of the body weight of animals was established against the background of introduction of 0.9% NaCl solution, which indicates the inability of the drug to completely prevent the development of destructive and toxic processes. Under the influence of HAES-LX-5% and LPS, the body weight of animals in 71-158 hours practically reached the values of intact animals, and was significantly higher ($p < 0.05$) in relation to the initial data and the data against the background of the action of 0.9% NaCl solution.

To assess the degree of intoxication, LII, C-reactive protein, malonic dialdehyde (MDA) and the level of medium molecular peptides (MMP) in blood serum. In animals with BS against the background of 0.9% NaCl solution, the index of LII in 158 hours increased probably 5,37 times ($p < 0.01$) as compared to animals with a burn. Against the background of the introduction of HAES-LX-5% and LPS, the level of LII increased just 2,33 ($p < 0.01$) and 2,41 ($p < 0.05$) times. In the animals of control pathology group, they noted an increase of the content of MMM in blood in the first 24 hours by 75,6%, in 71 hours – by 159,5%, and in 158 hours – by 128% respectively as compared to the intact animals. The pharmacological correction of BS with HAES-LX-5% and LPS solutions detained the development of endotoxemia from 71 to 158 hours.

Thus, it has been experimentally proved that HAES-LX-5% reduces the level of endogenous intoxication, improving general trophic processes and improving the survival rate of rats. The harmlessness of the HAES-LX-5% in animals without pathology and the absence of potential allergenic properties peculiar of the LPS comparison preparation have been established.

Key words: burn shock, infusion therapy, colloid-hyperosmolar solutions, hydroxyethyl starch, lactoproteinum with sorbitol.