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

Наукові статті / Research article
ECPB 2019, 2(86): 31–39. <https://doi.org/>

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

Ультроструктурні зміни респіраторного відділу легень щурів при застосуванні колоїдно-гіперосмолярних розчинів

А.О. ОЧЕРЕТНЮК¹, Б.О. КОНДРАЦЬКИЙ², О.В. ПАЛАМАРЧУК¹,
В.В. КОВАЛЬЧУК¹, Я.Б. КОНДРАЦЬКИЙ²

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

Легенева патологія при опіковій хворобі (ОХ) до цього часу є найчастішою як у ранні, так і у віддалені періоди. Патологічні зміни у всі періоди ОХ безпосередньо зв'язані з розвитком поліорганної недостатності (ПОН) і пошкодженням органа-мішені – легень. Значна кількість структурних елементів у легенях, респіраторна та метаболічна функція сприяють поєднанню великої кількості патогенетичних ланок, через комбінації яких легені реагують на опікову травму [1,2]. Тому в каскадах метаболічних і структурних порушень шоківих легень при опіках неможливо обмежитися окремими напрямками фармакотерапії, вони, безумовно, мають бути комплексними [3–5].

Проведені раніше дослідження показали, що колоїдно-гіперосмолярний розчин HAES-LX-5% має органопротекторний вплив за умов експериментальної ОХ [6,7]. З'ясовано також відсутність його негативного впливу на стан легень у тварин без патології на органному та клітинному рівнях і його безпечність використання упродовж 30 діб [8]. Комбінований колоїдно-гіперосмолярний інфузійний розчин HAES-LX-5% (зарєстрований в Україні під торговою назвою «Гекотон») містить ГЕК 130/0,4 (5%), п'ятиатомний спирт ксилітол (5%), залужнювальний компонент натрію лактат (1,5%), електроліти Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} і Cl^- , теоретична осмолярність 890 мОсм/л [9]. Він єдиний у своєму класі колоїдно-електролітно-гіперосмолярний розчин, створений на основі гідроксіетилкрохмалю (ГЕК) III генерації. Це виокремлює препарат серед аналогічних, створених на основі нативних протеїнів, які частіше спричиняють тяжкі анафілактоїдні реакції та є небезпечними щодо ризику передавання трансмісивних інфекцій [4,5,10].

Для швидкого відновлення об'єму циркулюючої крові широко використовують низькомолекулярні гідроксіетилкрохмалі [10,11]. Препарати на основі ГЕК, 130/0,4 (6%) широко застосовуються, як ефективні засоби корекції волемічного статусу [12]. Бажане включення препаратів, що містять ГЕК, у інфузійну терапію ОШ має і економічне підґрунтя – знижується вартість лікування хворих, завдяки зменшенню кількості трансфузійних середників і частоти можливих ускладнень [13].

Із огляду на патогенез ОШ, значний інтерес становлять експериментальні дослідження з вивчення впливу HAES-LX-5% на функціональний

стан клітин легень інтактних щурів на ультраструктурному рівні, що може підтвердити безпечність його використання [14]. Отримані результати дають можливість розширити уявлення щодо нових фармакологічних властивостей розчину HAES-LX-5%, обґрунтувати можливість і оптимальну схему його застосування в клініці.

Мета дослідження. Експериментально обґрунтувати безпечність застосування колоїдно-гіперосмолярного розчину на основі гідроксіетильованого крохмалю HAES-LX-5% для корекції функціонального стану легень щурів без патології на клітинному та субклітинному рівнях. Дослідження є фрагментом комплексного доклінічного вивчення розчину HAES-LX-5%.

Матеріали й методи дослідження. Досліди проведено на 136 білих щурах-самцях масою 160–180 г, які перебували в стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з вимогами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), «Загальними принципами роботи на тваринах», затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) і законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 26.02.2006 р.) [15]. Дотримання біоетичних норм засвідчено висновком комітету з біоетики ВНМУ імені М. І. Пирогова (протокол № 12 від 10.12.2015 р.). Усі маніпуляції з тваринами, зокрема, катетеризацію магістральних судин та декапітацію, F.S. Regas, H.P. Ehrlich [16].

Для інфузійної терапії використано досліджуваний розчин HAES-LX-5%, препарат порівняння – білково-сольовий гіперосмолярний розчин лактопротеїн з сорбітолом (ЛПС) [17] і контрольний препарат – 0,9% розчин NaCl (0,9% NaCl). У дослідженні тварин поділили на чотири групи: три дослідні групи щурів, яким вводили інфузійні препарати, й одна група інтактних щурів. Розчини HAES-LX-5%, ЛПС та 0,9% NaCl застосовували дозою 10 мл/кг в/в 1 раз на добу впродовж перших семи діб.

Стереометричний аналіз тканини легень проводили на демонстраційному екрані мікроскопа при збільшенні 40/1,25x10 за допомогою сітки Вейбеля. Програма морфометричних досліджень включала визначення об'ємної щільності (V_{vi} – відносного об'єму, $\text{см}^3/\text{см}^3$) ушкоджених ділянок легень за формулою: $V_{vi} = P_i / P_T$, де P_i – сукупне число тестових точок, що припадають на структури «і»; P_T – число тестових точок. Зі шматочка легеневої тканини кожної тварини методом випадкового відбору брали по п'ять гістологічних зрізів, на кожному з яких визначали стереологічні параметри в 30 полях зору за загальноприйнятною методикою О.В. Волкова та співавторів [18].

Отримані результати опрацьовували методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента (t) і непараметричних методів аналізу (U-критерію Манна – Вітні) 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 $p < 0,05$.

Зміни морфологічної структури легень тварин, яким вводили інфузійні розчини, вивчали через 7, 14 і 30 діб від початку експерименту. Для електронно-мікроскопічних досліджень брали маленькі шматочки респіраторного відділу легень, із крайових часток, матеріал фіксували у 2,5% розчині глютаральдегіду, постфіксували 1% розчином тетраокису осмію на фосфатному буфері, зневоднювали в спиртах і ацетоні та заливали в суміш аралдиту з епоксидними смолами [19]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультратомі LKB-3, контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю за методом Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі дослідження вивчали вплив розчинів на динаміку морфометричних змін легень щурів. Результати дослідження респіраторного відділу легень показали, що у групах щурів, яким упродовж перших 7 діб вводили розчини 0,9% NaCl, HAES-LX-5% і ЛПС, достовірних відмінностей показника відносного об'єму

ушкоджених ділянок легень порівняно з аналогічним у інтактних тварин не зафіксовано. Цей показник коливався під час експерименту від 0,071 до 0,111 см³/см³ ($p > 0,05$). Також від першої до тридцятої доби експерименту відносний об'єм ушкоджених ділянок легень був достовірно меншим ($p > 0,001$) в усіх групах дослідних тварин. Це свідчить про відсутність негативної дії засобів на легені щурів (див. таблицю).

Динаміка змін відносного об'єму пошкоджених ділянок легень щурів без опіку на тлі введення інфузійних препаратів ($M \pm m$, см³/см³)

Характеристика груп тварин	Термін спостереження					
	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба	14-та доба	21-ша доба	30-та доба
Інтактні тварини	0,055 ± 0,034					
Група тварин «0,9% NaCl»	0,079 ± 0,014	0,100 ± 0,020	0,100 ± 0,013	0,09 5± 0,040	0,073 ± 0,034	0,074 ± 0,027
Група тварин «ЛПС»	0,071 ± 0,014	0,111 ± 0,016	0,090 ± 0,015	0,096 ± 0,030	0,089 ± 0,020	0,096 ± 0,027
Група тварин «HAES-LX-5%»	0,085 ± 0,025	0,111 ± 0,020	0,107 ± 0,012	0,097 ± 0,016	0,077 ± 0,035	0,065 ± 0,020

Примітка. Усі показники були статистично недостовірні щодо показників інтактного контролю та щодо даних у кожній групі, одержаних у попередній термін дослідження ($p > 0,05$).

На наступному етапі досліджували вплив HAES-LX-5%, ЛПС та 0,9% NaCl на динаміку ультраструктурних змін у легенях щурів упродовж 30 діб (на 7-му, 14-ту і 30-ту добу експерименту).

Проведені ультраструктурні дослідження показали, що в респіраторно-му відділі легень щурів групи тварин, яке отримували 0,9% розчин NaCl) на 7-му добу в структурних компонентах альвеол змін не спостерігалось (рис. 1). Характерним для альвеол аерогематичного бар'єра (АГБ) є тонкі цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів і альвеолоцитів, у них наявні численні піноцитозні пухирці та кавеоли. Органел у цитоплазмі мало, і вони локалізуються парануклеарно. Ядра мають подовгасту форму, чітко контуровані ядерною оболонкою, у каріоплазмі переважає еухроматин, на-

Рис. 1. Субмікроскопічна організація респіраторного відділу легень щурів при введенні 0,9% розчину NaCl на 7-й день експерименту:
а – стінка альвеоли: 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – еритроцит; 3 – аерогематичний бар'єр. x15 000; б – альвеолоцити II типу: 1 – ядро; 2 – пластинчасті тільця; 3 – мікрроворсинки на апікальній поверхні клітини. x12 000.

явні невеликі ядерця. Між респіраторними альвеолоцитами розташовані секреторні клітини – альвеолоцити II типу, які синтезують сурфактант, для них характерна наявність у цитоплазмі осміофільних шаруватих тілець, що містять фосфоліпопротеїновий комплекс. Секреторний апарат складають ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі, наявні невеликі мітохондрії. На їх поверхні є невеликі цитоплазматичні вирости мікроворсинок. На стінках альвеол спостерігали альвеолярний макрофаг (АМ) із лізосомами, а їх плазмолема утворювала цитоплазматичні випинання та інвагінації, що свідчить про здатність до фагоцитозу.

Електронно-мікроскопічні дослідження легень за умов введення ЛПС підтвердили, що на 7-му добу структурні компоненти альвеол не були змінені і мали ультраструктурну організацію, як у нормі. Дослідження компонентів респіраторного відділу легень щурів, що отримували розчин НАЕС-LX 5% на 7-му добу досліду показали: структура легень теж не змінена і була подібна до такої, як у тварин контрольної групи (рис. 2).

Рис. 2. Субмікроскопічна організація стінки альвеоли на 7-й день експерименту при введенні: а – розчину лактопротеїну з сорбітолом: 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – лімфоцит; 3 – аерогематичний бар'єр; 4 – ядро. $\times 12\,000$; б – розчину НАЕС-LX-5%: 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – базальна мембрана; 3 – цитоплазма респіраторного альвеолоцита. $\times 15\,000$.

Отже, у щурів, які отримували розчини НАЕС-LX-5% і ЛПС упродовж 7 діб, ультраструктура альвеол легень була подібною до такої у щурів, які отримували 0,9% розчин NaCl.

Дані проведеного ультраструктурного дослідження засвідчили той факт, що у тварин, яким внутрішньовенно вводили 0,9% розчин NaCl, ЛПС або НАЕС-LX-5%, на 14-ту і 30-ту добу будова аерогематичного бар'єра легень не змінилася і мала властиву йому структуру.

На рис. 3–5 показано зображення ультраструктури легень щурів на 14-й день досліду. Більшу частину зрізів легень займають альвеоли. Сукупність альвеол утворює альвеолярні ходи та альвеолярні мішечки. Міжальвеолярні септи утворені пухкою сполучною тканиною і з кожного боку обмежені базальною мембраною, на якій розміщені альвеолоцити I та II типу. В міжальвеолярних септах розташовані гемокапіляри, стінки яких складаються з ендотеліцитів, розташованих на базальній мембрані. Між ендотелієм і альвеолярним епітелієм містяться ретикулярні, колагенові та еластичні волокна, а також альвеолярні макрофагоцити і фібробласти. На стончених ділянках міжальвеолярних септ, які формують аерогематичний бар'єр, епітеліальна й ендотеліальна базальні мембрани об'єднані в загальну базальну пластинку, на якій розташовані без'ядерні зони ендотеліоцитів і альвеолоцитів I типу (див. рис. 3).

Рис. 3. Ультраструктура аерогематичного бар'єра через 14 дів після початку експерименту у щурів, яким упродовж перших 7 дів вводили розчин NaCl 0,9% :
1 – просвіт гемокапіляра; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 – адгезія еритроцита до плазмолемі ендотеліоцита; 4 – базальна пластинка; 5 – цитоплазма альвеолярного епітеліоцита І типу. x17000.

Рис. 4. Ультраструктура аерогематичного бар'єра через 14 дів після початку експерименту у щурів, яким упродовж перших 7 дів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом:
1 – просвіт гемокапіляра; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 – базальна мембрана; 4 – цитоплазма альвеолярного епітеліоцита І типу; 5 – еритроцити у просвіті капіляра. x15000.

Рис. 5. – Ультраструктура аерогематичного бар'єра через 14 дів після початку експерименту у щурів, яким упродовж перших 7 дів вводили розчин HAES-LX-5%:
1 – просвіт гемокапіляра; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 – базальна мембрана; 4 – цитоплазма альвеолярного епітеліоцита ІІ типу; 5 – макрофаг. x15000

Альвеолоцити І типу покривають значну частину альвеолярної поверхні. У них виокремлюють дві ділянки – центральну, що містить ядро, і периферійну, що різко сплюснена. Гранулярна ендоплазматична сітка і комплекс Гольджі локалізовані в навколоядерній зоні. Поряд в цитоплазмі розташовані поодинокі мітохондрії. Тонкі цитоплазматичні відростки альвеолоцитів І типу простягаються вздовж базальної мембрани на значну віддаль від ядерної частини клітини. У периферійних відділах цитоплазми розташовані численні піноцитозні везикули. Плазмолема альвеолоцитів І типу утворює поодинокі мікроворсинки, які виступали в просвіт альвеол (див. рис. 4).

Альвеолоцити ІІ типу більші за розмірами, мають кубічну форму і виступають у просвіти альвеол. У їх цитоплазмі добре розвинуті комплекс Гольджі, елементи шорсткої ендоплазматичної сітки, численні мітохондрії, вільні рибосоми та полісоми, а також пластинчасті тілця. Останні є найбільш характерною особливістю зазначених клітин. На апікальній поверхні альвеолоцитів ІІ типу розташовані мікроворсинки у вигляді дрібних цитоплазматичних виростів (див. рис. 5).

Рис. 6. Субмікроскопічна організація альвеолярного макрофага через 30 діб після початку експерименту у щурів, яким упродовж перших 7 діб вводили розчин 0,9% NaCl: 1 – ядро; 2 – первинні та вторинні лізосоми; 3 – цитоплазматичні вирости. $\times 15\,000$.

Рис. 7. Ультраструктура аерогематичного бар'єра через 30 діб після початку експерименту у щурів, яким упродовж перших 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом: 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – цитоплазма ендотелію; 3 – базальна мембрана; 4 – цитоплазма альвеолярного епітелію; 5 – ядро альвеолоцита І типу; 6 – ядро альвеолоцита І типу. $\times 17\,000$.

Рис. 8. Ультраструктура аерогематичного бар'єра через 30 діб після початку експерименту у щурів, яким упродовж перших 7 діб вводили розчин НАЕС-LX-5%:

1 – просвіт гемокапіляра; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 – адгезія еритроцита до плазмолемі ендотеліоцита; 4 – базальна пластинка; 5 – цитоплазма альвеолярного епітеліоцита I типу. $\times 17000$.

На рис. 6–8 показано зображення ультраструктури легень щурів на 30-й день досліду. В міжальвеолярних септах виявляються альвеолярні макрофагоцити. Плазмолема альвеолярних макрофагоцитів утворює мікрровирости, псевдоподії і заглибини. Ядра розташовані в центрі клітин, мають овальну і сферичну форму та містять конденсований на периферії і просвітлений у центрі хроматин, а також добре структуровані ядерця. У навколядерній зоні цитоплазми альвеолярних макрофагоцитів розташовані каналці шорсткої ендоплазматичної сітки, плоскі цистерни та електронно-прозорі везикули комплексу Гольджі, численні мітохондрії, первинні та вторинні лізосоми й вакуолі.

Таким чином, результати дослідження з оцінкою ультраструктури легень щурів, провідної системи бронхів, судин і альвеол дозволяють стверджувати, що 0,9% розчин NaCl, ЛПС, НАЕС-LX-5% не викликають у тканинах легень патологічних змін.

Висновки. За результатами стереометричного дослідження доведено, що НАЕС-LX-5% і ЛПС однаково вірогідно ($p < 0,05$) не змінюють відносний об'єм ушкоджених ділянок легень (відносний об'єм ушкоджених ділянок легень коливався під час експерименту від 0,065 до 0,111 $\text{см}^3/\text{см}^3$).

Уведення тваринам розчину НАЕС-LX-5% дозою 10 мл/кг в/в 1 раз на добу впродовж перших семи діб не викликає патологічних змін в ультраструктурі легень: у провідній системі бронхів, судинах, альвеолах, аерогематичному бар'єрі, альвеолоцитах II типу та, на відміну від препарату порівняння, не підвищує адгезію лейкоцитів до ендотеліоцитів і не збільшує чисельність альвеолярних макрофагів, що підтверджує його нешкідливість, відсутність потенційних алергенних властивостей.

Перспективи дослідження. Проведені дослідження відкривають перспективи для клінічного застосування нового комплексного колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-5%, який може бути використаний як лікувальний розчин при інфузійній терапії низки захворювань, як і розчин лактопротеїну з сорбітолом. Створення таких препаратів і впровадження їх у серійне виробництво має важливе медико-соціальне та економічне значення.

Рекомендовано до друку комісією з біоетики

ПОСИЛАННЯ

1. Нагайчук ВІ. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками. Мистецтво лікування. 2010;5:24–9 (Nagaichuk VI. Modern approaches to helping patients with burns. The Art of Treatment. 2010;5:24-9).
2. Xiu F, Jeschke MG. Perturbed mononuclear phagocyte system in severely burned and septic patients. Shock. 2013;40(2):81-8.
3. Клименко МО, Нетьухайло ЛГ. Патобіохімія обміну речовин. Полтава; 2012. 137 (Klimenko MO, Netyukhaylo LG. Pathobiochemistry of metabolism. Poltava; 2012. 137).
4. Козинець ГП, Циганков ВП, Коваленко ОМ. Сучасна інфузійна терапія в опіковому шоці. Український журнал гематології та трансфузіології. 2012;4(15):39–42 (Kozinets GP, Cygankov VP, Kovalenko OM. Modern infusion therapy in burn shock. Ukrainian Journal of Hematology and Transfusiology. 2012;4(15):39-42).
5. Шлапак ІП, Нетьаженко ВЗ, Галушко ОА. Інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини: навч. посіб. 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).
6. Семененко АІ, Кондрацький БО, Яковлева ОО. Оцінка впливу нового колоїдно-гіперосмолярного препарату на центральну та печінкову гемодинаміку в умовах експериментального опікового шоку. Український журнал гематології та трансфузіології. 2010;2:31–5 (Semenenko AI, Kondratsky BO, Yakovleva PA. Evaluation of the effect of a new colloid-hyperosmolar preparation on the central and hepatic hemodynamics in the conditions of experimental burn shock. Ukrainian Journal of Hematology and Transfusiology. 2010;2:31-5).
7. Семененко ОМ, Яковлева ОО, Семененко СІ. Порівняльна оцінка терапевтичного ефекту розчинів НАЕС-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом в умовах опікової хвороби за динамікою показників біоенергетичних процесів у нирках. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;XIV,2(52):180–4 (Semenenko OM, Yakovleva NGO, Semenenko SI. Comparative evaluation of the therapeutic effect of solutions of NAES-LX-5% and Lactoprotein with sorbitol in conditions of burn disease according to the dynamics of indicators of bioenergetic processes in the kidneys. Clinical and Experimental Pathology. 2015;XIV,2(52):180-4).
8. Макарова ОІ, Чайковський ЮБ. Особливості ультраструктурних змін в респіраторному відділі легень шурів у віддалений період після термічної травми за умов її корекції колоїдно-гіперосмолярним інфузійним розчином НАЕС-LX 5%. Світ медицини та біології. 2014;4(46):115–120 (Makarova OI, Tchaikovsky AB. Features of ultrastructural changes in the respiratory part of the lungs of rats in the long-term period after thermal injury under conditions of its correction with colloid-hyperosmolar infusion solutions HAES-LX 5%. The World of Medicine and Biology. 2014,4(46):115-20).
9. 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, МПК 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).
10. Молчанов ИВ, Гольдина ОА, Горбачевский ЮБ. Растворы гидроксипропилированного крахмала – современные и эффективные плазмозамещающие средства инфузионной терапии: моногр. обзор. Москва; 2003. 120 (Molchanov IW, Goldina OA, Gorbachevsky SE. Solutions of gilroksietilirovannogo starch – modern and effective plasma-substituting means of infusion therapy: monographic review. Moscow; 2003. 120).
11. Baron JF. A new Hydroxyethyl Starch: HES 130/0.4, Voluven. Tranfusion Alternatives in Transfusion Medicine. 2009;2(2):13-21.
12. Ligen L, Hongming Y, Feng L, Chuanan S, Daifeng H, Xiaoye T. Morphologic changes and prognosis of the respiratory tract epithelium in inhalation injury and their relationship with clinical manifestations. Surgery. 2012;151(2):206-12.
13. Aubron C, Bellomo R. Infusion of hydroxyethyl starch-containing fluids. Minerva Anesthesiol. 2013;79(9):1088-92.
14. Малышев ИЮ, Лямина СВ, Шимшелашвили ШЛ, Вассерман ЕН. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких. Пульмонология. 2011;3:101–7 (Malyshev IYu, Lyamina SV, Shimshelashvili ShL, Wasserman EN. Functions of alveolar macrophages and surfactant protein D in lung disease. Pulmonology. 2011;3:101-7).
15. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації [за ред. ОВ Стефанова]. К.:Авіцена; 2001. 528 (Preclinical studies of medications: methodical recommendations [red. OV Stefanov]. K.: Avicena; 2001. 528).
16. Regas FC, Ehrlich HP. Elucidating the vascular response to burns with a new ret model. J. Trauma. 1992;32(5):557-63.
17. 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, МПК 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 200908880; appl. 25.08.2009; publish. 10.03.2011,

Bull. N 5).

18. Волкова ОВ, Елецкий ЮК. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина; 1982. 304 (Volkova OM, Yeletsy UK. *Basics of histology with histological technique*. M.: Medicine; 1982. 304).

19. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основы гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Житомир; 2011. 275 (Goralsky LP, Khomich VT, Kononsky OI. *Fundamentals of histological techniques and morphofunctional methods of research in health and disease*. Zhytomyr; 2011. 275).

Стаття надійшла до редколегії 24.04.2019

RESEARCH ARTICLE

Ultrastructural Changes in the Respiratory Section of Rats' lungs with a Colloid-hyperosmolar Solution Application

A.A. OCHERETNIUK¹, B.A. KONDRATSKYI², O.V. PALAMARCHUK¹,
V.V. KOVALCHUK¹, Ya.B. KONDRATSKYI²

¹ M. Pyrohov Vinnytsa National Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsa, Ukraine

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

Introduction. In this experimental research the influence of a HAES-LX-5% colloid-hyperosmolar solution and the reference preparation of a protein-salt solution Lactoprotein with sorbitol (LPS) and the control solution of 0.9% NaCl was studied on the functional state of the lungs according to the ultrastructural indices of rats' lungs on cellular and subcellular levels.

Materials and methods. The solutions were used in the dose of 10 ml/kg intravenous per day during 168 hours. The stereometric analysis of the lung tissue showed that in rats that were injected with solutions of 0.9% NaCl, HAES-LX-5% and LPS, there were no significant differences in the relative volume of damaged lung areas as compared to the ones of intact animals. During the experiment, this indicator varied from 0.071 to 0.111 cm³/cm³ ($p > 0.05$). From the first to the thirtieth day of the experiment the relative volume of the damaged areas of the lungs was significantly less ($p < 0.001$) in all groups of the experimental animals.

Results. The changes in the morphological structure of the lungs of animals that were injected with infusion solutions were studied on the 7th, 14th and 30th days from the start of the experiment. The results of the study assessing the ultrastructure of rats' lungs, the bronchial, vascular and alveoli conducting systems suggest that the administration of HAES-LX-5% solution to animals does not cause pathological changes in the lungs ultrastructure: in the bronchial and vascular conducting systems, alveoli, air-blood barrier, alveolarocytes of II type and unlike the reference preparation, does not increase the adhesion of leukocytes to endotheliocytes and does not increase the number of alveolar macrophages, confirming its harmlessness and the absence of potential allergenic properties.

Conclusions. The study confirmed the safety of these three solutions, the absence of their toxic effects on the structures of the rats' lungs during the entire observation period (from the first day to the thirtieth one). The obtained results can be added to the pharmacological characteristics of the colloidal hyperosmolar preparation of HAES-LX-5% and the protein-salt hyperosmolar solution of LPS.

Key words: infusion therapy, colloid-hyperosmolar solutions, hydroxyethyl starch, Lactoprotein with sorbitol, safety, ultrastructure.