

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал клінічної хірургії. 2024 Травень-Червень; 91(3):54-61
DOI: 10.26779/2786-832X.2024.3.54

Експериментальне обґрунтування доцільності застосування гіперосмолярних колоїдних розчинів з метою корекції дисфункції нирок за умов термічного ураження шкіри

О. І. Тірон¹, І. П. Хоменко^{2,3}, І. А. Лурін², С. В. Тертишний^{1,4}, Г. Ф. Степанов¹, Р. С. Вастьянов¹

¹Одеський національний медичний університет,

²Національна академія медичних наук України, м. Київ,

³Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини Державного управління справами, м. Київ,

⁴Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, м. Одеса

Реферат

Мета. Вивчення ефективності впливу гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX 5% на зміни функціональної активності нирок у динаміці термічного ушкодження шкіри.

Матеріали і методи. Дослідження проведено за умов хронічного експерименту на моделі опікового ураження шкіри. Через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після термічного опіку шкіри в гомогенатах нирок визначали концентрацію проміжних продуктів ліпопероксидації та активність антиоксидантних ферментів. Функціональну активність нирок визначали на моделі індукованого водного діурезу.

Результати. Продемонстровано виражені порушення фільтраційної, екскреторної та дезінтоксикаційної функції нирок протягом 30 діб післяопікового періоду, а також прискорення процесів ліпопероксидації та пригнічення активності антиоксидантного захисту. Фізіологічний розчин не мав термозахисного ефекту за умов моделі опіку шкіри. Застосування гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX 5% ефективно запобігло вільнорадикальному механізму ураження нефроцитів та активації ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Оптимум захисної активності застосованих гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX 5% припадав на 7 – 14-ту доби досліді і тривав до його закінчення.

Висновки. Схема фармакологічної корекції термічного ураження щитоподібної залози з уведенням гіперосмолярних колоїдних розчинів із багатоіонним складом лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX 5% патогенетично обґрунтована, здатна не лише відновити функціональну активність нефроцитів, а й запобігти їх ураженню в динаміці післяопікового процесу.

Ключові слова: опік шкіри; щитоподібна залоза; нирки; антиоксидантний захист; індукований водний діурез; патологічна дизрегуляція органів та систем; гіперосмолярні колоїдні розчини лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX 5%; патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція.

Актуальність всебічного дослідження проблеми опіків безсумнівна і зумовлена збільшенням кількості пацієнтів з опіковими ушкодженнями, недостатньою ефективністю існуючих методів терапії та високою частотою розвитку ускладнень системного характеру [1 – 4]. Актуальна ця тема, на жаль, ще й через те, що російська агресія проти нашої країни триває та призводить до значної частки постраждалих з опіковими ураженнями організму [5].

Фахівці відзначають неефективність існуючих методів лікування, що не в останню чергу зумовлена складним патогенезом цього патологічного стану, численними чинниками, що відповідають за каскад патологічних процесів при термічному опіці, формуванням мультиорганної дисфункції та патологічної дизрегуляції органів і систем при термічному ураженні [4, 6, 7]. Наші дослідження довели формування тиреоїдної дисфункції та виражених патоморфологічних змін тироцитів, паренхіми щитоподіб-

ної залози та навколишньої тканини при термічному ураженні шкіри [8, 9], а також патогенетичну значущість залучення нирок та формування ниркової дисфункції при термічному ураженні щитоподібної залози [10].

Встановлені ланцюги патогенетичних механізмів ініційованих надмірним термічним впливом уражень щитоподібної залози спонукали нас до спроб розробити патогенетично орієнтовану корекцію відтворених в експерименті патологічних термічних змін. Неефективність відновлення об'єму рідини в організмі тварин за вказаних модельних умов уведенням 0,9% фізіологічного розчину натрію хлориду (NaCl) слугувала поштовхом до вибору гіперосмолярних колоїдних розчинів як перспективних складових комплексної патогенетичної корекції опікового ураження щитоподібної залози. Позитивні ефекти застосування гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом (ЛС) та HAES LX 5% у відновленні морфологічної структури щитоподібної залози [11] нада-

ли підстави сподіватися на їх захисний функціональний вплив за вказаних модельних умов.

Мета дослідження: вивчення ефективності впливу гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛС та HAES-LX 5% на зміни функціональної активності нирок в динаміці термічного ушкодження шкіри. Як параметри функціонування нирок були обрані процеси ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в паренхімі нирок, які детермінують в тому числі й життєдіяльність нефроцитів, та транспортні процеси в паренхімі нирок, про вираженість яких робили висновок, виходячи із вмісту білка та креатиніну в крові та сечі.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 350 щурах-самцях масою тіла 180 – 220 г, яких утримували в умовах віварію. Утримання, обробка тварин та маніпуляції з ними відповідали Загальним етичним принципам експериментів на тваринах, схваленим Першим національним конгресом з біоетики (20 вересня 2001 р., м. Київ), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для наукових експериментів та в інших наукових цілях (Страсбург, 1986), методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів»

Таблиця 1. Вплив гіперосмолярних колоїдних розчинів на вираженість змін ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в паренхімі нирок щурів через 1, 3 та 7 діб після термічного ураження щитоподібної залози

Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин ($\bar{x} \pm m$) та термін післяопікового періоду					
	МДА, нмоль/г	ДК, мкмоль/г	глутатіон загальний, мМ	СОД, од/г	ГП, од/г	ГР, од/г
1-ша доба						
1 (контроль)	2,07±0,17	0,26±0,03	11,4±1,1	1,14±0,11	1,89±0,16	2,03±0,17
2 (опік)	3,82±0,31	0,67±0,07	6,8±0,7	0,71±0,07	1,08±0,11	1,17±0,11
3 (опік + NaCl)	3,91±0,32	0,63±0,08	6,9±0,7	0,74±0,07	1,03±0,12	1,21±0,09
4 (ЛС)	2,01±0,19	0,23±0,03	1,7±1,2	1,17±0,11	1,96±0,17	2,12±0,18
5 (опік + ЛС)	3,71±0,33	0,61±0,07	7,1±0,7	0,73±0,07	1,12±0,11	1,24±0,11
6 (HAES-LX 5%)	2,07±0,18	0,29±0,03	10,9±1,1	1,19±0,12	1,87±0,16	2,08±0,19
7 (опік + HAES-LX 5%)	3,63±0,31	0,66±0,07	7,3±0,7	0,72±0,08	1,06±0,11	1,19±0,11
	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05
3-тя доба						
1 (контроль)	2,11±0,19	0,27±0,04	11,3±1,2	1,21±0,12	1,84±0,14	2,11±0,19
2 (опік)	3,19±0,29	0,51±0,06	8,1±0,6	0,84±0,07	1,26±0,12	1,23±0,13
3 (опік + NaCl)	2,96±0,26	0,46±0,06	9,2±0,8	0,91±0,08	1,33±0,14	1,36±0,13
4 (ЛС)	2,07±0,18	0,23±0,03	11,6±1,2	1,27±0,12	1,87±0,17	2,16±0,18
5 (опік + ЛС)	2,38±0,21	0,34±0,04	10,3±1,1	1,11±0,09	1,62±0,16	1,66±0,16
6 (HAES-LX 5%)	2,12±0,19	0,26±0,04	11,4±1,2	1,19±0,13	1,81±0,16	2,13±0,19
7 (опік + HAES-LX 5%)	2,31±0,21	0,37±0,04	10,8±1,1	1,07±0,08	1,69±0,17	1,71±0,16
	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05
7-ма доба						
1 (контроль)	2,04±0,18	0,22±0,03	10,9±1,3	1,17±0,13	1,94±0,16	2,07±0,18
2 (опік)	2,67±0,24	0,39±0,05	8,9±0,7	0,98±0,07	1,51±0,13	1,42±0,14
3 (опік + NaCl)	2,48±0,23	0,32±0,03	9,6±0,9	1,03±0,08	1,59±0,16	1,71±0,18
4 (ЛС)	2,11±0,17	0,19±0,02	11,2±1,2	1,23±0,12	1,91±0,18	2,13±0,19
5 (опік + ЛС)	2,27±0,26	0,29±0,04	10,8±1,1	1,11±0,11	1,67±0,17	1,67±0,17
6 (HAES-LX 5%)	2,03±0,19	0,21±0,02	10,7±1,1	1,14±0,13	1,88±0,17	2,02±0,19
7 (опік + HAES-LX 5%)	2,33±0,24	0,26±0,03	9,9±1,0	1,08±0,09	1,56±0,16	1,88±0,19
	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05

(2001) та правилами та умовами гуманного поводження з піддослідними тваринами, затвердженими Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №17–С від 12.11.2021 р.).

Термічний опік шкіри 2 – 3 ступеня моделювали за відомою методикою притисканням гарячих мідних пластин до завчасно депільованих бокових поверхонь тіла щурів протягом 10 с [9].

Досліди та лабораторні вимірювання проводили в таких групах тварин: група 1 – інтактні щури (n=48); група 2 – щури з опіком шкіри (n=68); група 3 – щури з опіком шкіри, яким вводили 0,9% фізіологічний розчин NaCl

(n=66); група 4 – інтактні щури, яким вводили розчин ЛС (n=42); група 5 – щури з опіком шкіри, яким вводили розчин ЛС (n=42); група 6 – інтактні щури, яким вводили розчин HAES–LX 5% (n=42); група 7 – щури з опіком шкіри, яким вводили розчин HAES–LX 5% (n=42).

Протягом перших 7 діб післяопікового періоду один раз на добу щурам у нижню порожнисту вену вводили 0,9% фізіологічний розчин NaCl, а також розчини ЛС (10 мл/кг) та HAES–LX 5% (10 мл/кг). Гоління, катетеризацію вен та нанесення опіку шкіри щурам виконували під внутрішньовенним наркозом пропофолом (60 мг/кг).

Таблиця 2. Вплив гіперосмолярних колоїдних розчинів на вираженість змін ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в паренхімі нирок щурів через 14, 21 та 30 діб після термічного ураження щитоподібної залози

Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин ($\bar{x} \pm m$) та термін післяопікового періоду					
	МДА, нмоль/г	ДК, мкмоль/г	глутатіон загальний, мМ	СОД, од/г	ГП, од/г	ГР, од/г
14-та доба						
1 (контроль)	2,09±0,19	0,17±0,04	11,3±1,4	1,24±0,14	1,88±0,17	2,17±0,17
2 (опік)	2,41±0,22	0,27±0,03	9,8±0,8	1,09±0,09	1,66±0,17	1,68±0,17
3 (опік + NaCl)	2,27±0,19	0,21±0,04	10,4±1,1	1,17±0,11	1,71±0,18	1,82±0,16
4 (ЛС)	2,03±0,18	0,21±0,02	10,7±1,1	1,26±0,13	1,82±0,18	2,13±0,18
5 (опік + ЛС)	2,18±0,21	0,22±0,03	10,8±1,1	1,21±0,12	1,68±0,17	1,89±0,18
6 (HAES-LX 5%)	2,08±0,17	0,16±0,02	11,7±1,2	1,23±0,13	1,79±0,18	2,11±0,19
7 (опік + HAES-LX 5%)	2,16±0,18	0,18±0,03	10,3±1,1	1,22±0,13	1,77±0,18	1,83±0,17
	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05
21-ша доба						
1 (контроль)	2,04±0,21	0,21±0,03	11,8±1,3	1,31±0,14	1,74±0,16	2,23±0,21
2 (опік)	2,19±0,23	0,19±0,04	10,9±1,1	1,16±0,11	1,57±0,17	1,81±0,19
3 (опік + NaCl)	2,09±0,18	0,16±0,03	11,4±1,2	1,24±0,12	1,46±0,16	2,02±0,18
4 (ЛС)	2,11±0,19	0,23±0,03	11,9±1,2	1,26±0,13	1,69±0,17	2,17±0,18
5 (опік + ЛС)	2,06±0,21	0,14±0,02	11,3±1,3	1,26±0,13	1,49±0,16	2,11±0,21
6 (HAES-LX 5%)	2,01±0,18	0,17±0,02	11,4±1,2	1,34±0,13	1,77±0,16	2,27±0,23
7 (опік + HAES-LX 5%)	2,07±0,17	0,18±0,02	10,9±1,3	1,21±0,12	1,38±0,14	1,89±0,19
	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05
30-та доба						
1 (контроль)	2,11±0,18	0,23±0,06	10,9±1,3	1,09±0,11	1,87±0,19	1,98±0,19
2 (опік)	2,21±0,19	0,16±0,05	11,6±1,2	1,04±0,12	1,72±0,18	1,77±0,16
3 (опік + NaCl)	2,14±0,21	0,24±0,04	10,7±1,4	1,12±0,11	1,96±0,17	2,11±0,19
4 (ЛС)	2,13±0,19	0,21±0,03	10,6±1,1	1,13±0,11	1,81±0,17	2,03±0,18
5 (опік + ЛС)	2,13±0,23	0,22±0,03	11,1±1,2	1,09±0,09	1,79±0,18	2,07±0,19
6 (HAES-LX 5%)	2,04±0,18	0,19±0,02	11,3±1,2	1,06±0,09	1,87±0,17	1,91±0,19
7 (опік + HAES-LX 5%)	2,04±0,19	0,21±0,04	10,4±1,1	1,07±0,11	1,84±0,19	1,98±0,21
	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05

Через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 днів після термічного опіку шкіри після етаназії щурів видаляли нирки та виготовляли їх гомогенати. В гомогенатах нирок загальноприйнятими методами визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК), а також активність глутатіону, супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) [12].

Для визначення функції нирок щурам контрольної групи внутрішньоочередово вводили воду для ін'єкцій і через 2 год проводили водне навантаження – модель індукованого водного діурезу, за умов якого проводили функціональні дослідження. У зразках сечі щурів через 1, 3, 7,

14, 21 і 30 днів після термічного опіку визначали концентрацію загального білка та креатиніну.

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного множинного тесту Бонфероні. Мінімальну статистичну значущість визначали при $p < 0,05$.

Результати

На 1-й добі після термічного ураження шкіри концентрація МДА у тканині нирок у 1,9 разу перевищувала ($p < 0,001$) відповідний контрольний показник, а концентрація ДК у тканині нирок у 2,6 разу перевищувала

Таблиця 3. Вплив гіперосмолярних колоїдних розчинів на вираженість змін функцій нирок у щурів за умов індукованого водного діурезу через 1, 3 та 7 днів після термічного ураження щитоподібної залози

Групи щурів	Величини досліджуваних показників ($\bar{x} \pm m$) та термін післяопікового періоду			
	концентрація білка в сечі, мг/л	екскреція білка, мг/год	концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	екскреція креатиніну, ммоль/л
1-ша доба				
1 (контроль)	23,7±1,4	0,04±0,01	1,16±0,05	2,11±0,09
2 (опік)	284,7±13,8	0,23±0,02	2,65±0,12	1,69±0,08
3 (опік + NaCl)	269,2±14,1	0,21±0,02	2,38±0,11	1,72±0,09
4 (ЛС)	22,1±1,8	0,05±0,01	1,21±0,07	2,14±0,11
5 (опік + ЛС)	246,3±17,2	0,22±0,02	2,33±0,14	1,71±0,09
6 (HAES-LX 5%)	24,3±1,9	0,04±0,01	1,13±0,06	2,16±0,09
7 (опік + HAES-LX 5%)	269,2±14,1	0,21±0,02	2,38±0,11	1,77±0,09
	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-5} > 0,05$ $P_{2-7} > 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-5} > 0,05$ $P_{2-7} > 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{2-5} > 0,05$ $P_{2-7} > 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-5} > 0,05$ $P_{2-7} > 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$
3-тя доба				
1 (контроль)	22,4±1,5	0,05±0,01	1,15±0,05	2,08±0,09
2 (опік)	327,2±16,1	0,27±0,03	2,77±0,16	1,61±0,08
3 (опік + NaCl)	313,9±14,9	0,24±0,03	2,78±0,18	1,64±0,08
4 (ЛС)	22,6±1,7	0,05±0,01	1,18±0,06	2,11±0,11
5 (опік + ЛС)	276,3±23,8	0,21±0,02	2,36±0,19	1,76±0,09
6 (HAES-LX 5%)	23,7±1,8	0,04±0,01	1,14±0,07	2,07±0,09
7 (опік + HAES-LX 5%)	258,7±18,9	0,23±0,03	2,28±0,21	1,79±0,09
	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-5} > 0,05$ $P_{2-7} > 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-5} > 0,05$ $P_{2-7} > 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{2-5} > 0,05$ $P_{2-7} > 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-5} > 0,05$ $P_{2-7} > 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$
7-ма доба				
1 (контроль)	23,2±1,4	0,04±0,01	1,17±0,06	2,07±0,08
2 (опік)	367,7±18,7	0,29±0,03	2,84±0,16	1,56±0,07
3 (опік + NaCl)	354,3±17,9	0,27±0,03	2,61±0,16	1,61±0,08
4 (ЛС)	24,7±2,1	0,05±0,02	1,22±0,08	2,04±0,09
5 (опік + ЛС)	218,6±13,6	0,21±0,03	2,36±0,17	1,78±0,11
6 (HAES-LX 5%)	23,6±1,9	0,04±0,02	1,16±0,09	2,04±0,11
7 (опік + HAES-LX 5%)	223,7±14,7	0,19±0,03	2,29±0,18	1,74±0,11
	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{2-7} < 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{2-7} < 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-5} > 0,05$ $P_{2-7} > 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-5} > 0,05$ $P_{2-7} > 0,05$ $P_{5-7} > 0,05$

Таблиця 4. Вплив гіперосмолярних колоїдних розчинів на вираженість змін функцій нирок у щурів за умов індукованого водного діурезу через 14, 21 та 30 діб після термічного ураження щитоподібної залози

Групи щурів	Величина досліджуваних показників ($\bar{x} \pm m$) та термін післяопікового періоду			
	концентрація білка в сечі, мг/л	екскреція білка, мг/год	концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	екскреція креатиніну, μ моль/л
14-та доба				
1 (контроль)	22,9 \pm 1,6	0,04 \pm 0,01	1,16 \pm 0,06	2,12 \pm 0,08
2 (опік)	379,8 \pm 20,2	0,32 \pm 0,03	2,87 \pm 0,18	1,54 \pm 0,07
3 (опік + NaCl)	367,7 \pm 18,7	0,29 \pm 0,03	2,72 \pm 0,17	1,59 \pm 0,07
4 (ЛС)	22,3 \pm 1,8	0,05 \pm 0,02	1,19 \pm 0,08	2,17 \pm 0,12
5 (опік + ЛС)	211,4 \pm 16,8	0,19 \pm 0,03	2,27 \pm 0,17	1,71 \pm 0,09
6 (HAES-LX 5%)	23,3 \pm 1,9	0,04 \pm 0,02	1,22 \pm 0,08	2,22 \pm 0,13
7 (опік + HAES-LX 5%)	206,2 \pm 17,1	0,23 \pm 0,03	2,21 \pm 0,18	1,76 \pm 0,11
	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05
21-ша доба				
1 (контроль)	21,9 \pm 1,3	0,05 \pm 0,01	1,18 \pm 0,06	2,11 \pm 0,09
2 (опік)	312,4 \pm 16,3	0,22 \pm 0,03	2,36 \pm 0,13	1,66 \pm 0,08
3 (опік + NaCl)	291,2 \pm 14,1	0,21 \pm 0,02	2,18 \pm 0,11	1,75 \pm 0,08
4 (ЛС)	21,1 \pm 1,7	0,06 \pm 0,02	1,23 \pm 0,09	2,14 \pm 0,09
5 (опік + ЛС)	137,6 \pm 11,2	0,14 \pm 0,03	1,53 \pm 0,13	1,89 \pm 0,13
6 (HAES-LX 5%)	22,8 \pm 1,8	0,04 \pm 0,02	1,14 \pm 0,07	2,09 \pm 0,11
7 (опік + HAES-LX 5%)	149,1 \pm 13,2	0,16 \pm 0,03	1,47 \pm 0,11	1,83 \pm 0,14
	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₅ <0,01 P ₂₋₇ <0,01 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05
30-та доба				
1 (контроль)	23,9 \pm 1,6	0,06 \pm 0,01	1,15 \pm 0,04	2,06 \pm 0,08
2 (опік)	241,1 \pm 12,9	0,17 \pm 0,02	1,92 \pm 0,11	1,79 \pm 0,08
3 (опік + NaCl)	219,8 \pm 11,7	0,15 \pm 0,02	1,78 \pm 0,11	1,88 \pm 0,08
4 (ЛС)	23,2 \pm 1,8	0,05 \pm 0,02	1,13 \pm 0,06	2,11 \pm 0,09
5 (опік + ЛС)	102,3 \pm 9,8	0,11 \pm 0,02	1,28 \pm 0,09	1,98 \pm 0,11
6 (HAES-LX 5%)	22,4 \pm 1,7	0,04 \pm 0,01	1,22 \pm 0,04	2,14 \pm 0,09
7 (опік + HAES-LX 5%)	111,6 \pm 10,2	0,09 \pm 0,02	1,24 \pm 0,09	1,94 \pm 0,11
	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₅ <0,01 P ₂₋₇ <0,01 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₅ <0,05 /P ₂₋₇ <0,01 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₅ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 P ₂₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05

($p < 0,001$) відповідний контрольний показник (табл. 1). Активність глутатіону в паренхімі нирок була менше в 1,7 разу ($p < 0,01$), активність СОД – в 1,6 разу ($p < 0,01$), активність ГП – в 1,8 разу ($p < 0,05$), ГР – в 1,7 разу ($p < 0,01$) відповідних контрольних показників.

Після введення щурам з опіком шкіри 0,9% фізіологічного розчину NaCl величини всіх досліджуваних показників процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в паренхімі нирок виявилися порівнянними з відповідними показниками у разі опіку шкіри без фармакологічної корекції ($p > 0,05$).

Після введення щурам з опіком шкіри гіперосмолярного колоїдного розчину ЛС всі досліджувані показники процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в паренхімі нирок різнилися з відповідними показниками щурів з опіком шкіри без фармакологічної корекції в діапазоні від 2,8% (показники СОД) до 9,0% (показники ДК), що також не мало статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

Після введення щурам з опіком шкіри гіперосмолярного колоїдного розчину HAES–LX 5% величини всіх досліджуваних показників процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в паренхімі нирок також виявили-

ся порівнянними з відповідними показниками при опіку шкіри без фармакологічної корекції ($p > 0,05$).

Порівнянні за вираженістю дані отримано на 3-й добі дослідю. Концентрація МДА та ДК у тканині нирок, а також активність досліджуваних антиоксидантних ферментів виявилися тотожними відповідним показникам інтактних щурів ($p > 0,05$).

Величини досліджуваних показників щурів з опіком шкіри, яким вводили гіперосмолярний колоїдний розчин ЛС, суттєво різнилися з відповідними показниками щурів з опіком шкіри без фармакологічної корекції ($p < 0,05$).

Аналогічні розбіжності в абсолютних величинах досліджуваних показників зареєстровано у щурів з опіком шкіри, яким вводили гіперосмолярний колоїдний розчин HAES–LX 5% ($p < 0,05$).

Зареєстрований захисний вплив застосованих гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛС та HAES–LX 5%, який проявлявся відновленням концентрацій недоокислених субстанцій МДА та ДК і активності антиоксидантних ензимів, тривав до кінця дослідю (*табл. 2*).

Через 1 добу після термічного опіку шкіри концентрація білка в сечі щурів у 12 разів перевищувала ($p < 0,001$) відповідний нормальний показник, концентрація креатиніну – у 2,3 разу перевищувала ($p < 0,01$) відповідний нормальний показник (*табл. 3*). Екскреція білка нирками в цей інтервал дослідю перевищувала відповідний контрольний показник у 5,75 разу ($p < 0,001$), екскреція креатиніну була на 19,9% менше ($p < 0,05$), ніж відповідний показник інтактних щурів.

Після введення шурам з опіком шкіри 0,9% фізіологічного розчину NaCl величини всіх досліджуваних показників екскреторної активності нирок виявилися порівнянними з відповідними показниками у разі опіку шкіри без фармакологічної корекції ($p > 0,05$).

Після введення шурам з опіком шкіри гіперосмолярного колоїдного розчину ЛС всі досліджувані показники екскреторної активності нирок різнилися з відповідними показниками у разі опіку шкіри без фармакологічної корекції в діапазоні від 1,2% (показники екскреції креатиніну) до 13,5% (показники концентрації білка в сечі), що також не мало статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

Після введення шурам з опіком шкіри гіперосмолярного колоїдного розчину HAES–LX 5% величини всіх досліджуваних показників екскреторної активності нирок також виявилися порівнянними з відповідними показниками у разі опіку шкіри без фармакологічної корекції ($p > 0,05$). За таких умов усі досліджувані показники екскреторної активності нирок щурів з опіком після введення розчинів ЛС та HAES–LX 5% не різнилися суттєво з відповідними показниками щурів з опіком щитоподібної залози без фармакологічної корекції ($p > 0,05$) і мали суттєві розбіжності з відповідними контрольними показниками ($p < 0,05$).

Аналогічні дані стосовно зміни функціональної активності нирок зареєстровано на 3-й добі дослідю.

На 7-й добі дослідю абсолютні величини концентрації білка в сечі та його екскреції у щурів з опіком шкіри, яким

уводили гіперосмолярний колоїдний розчин ЛС, суттєво різнилися з відповідними показниками щурів з опіком шкіри без фармакологічної корекції ($p < 0,05$). Концентрація креатиніну та його екскреція за вказаних умов залишалися без змін ($p > 0,05$).

Подібна спрямованість відновлювальних ефектів стосовно концентрації білка в сечі та його екскреції у щурів з опіком шкіри була зареєстрована у відповідь на введення гіперосмолярного колоїдного розчину HAES–LX 5%.

Аналогічні за вираженістю відновлювальні ефекти обох гіперосмолярних колоїдних розчинів тривали до кінця дослідю (*табл. 4*). Починаючи з 21-ї доби дослідю суттєво зменшувалася концентрація в сечі креатиніну під впливом гіперосмолярного колоїдного розчину ЛС ($p < 0,05$), і цей ефект тривав до кінця дослідю.

Обговорення

Нами отримано декілька блоків результатів, які мають безперечну принципову фундаментальну важливість. Тому вважаємо за доцільне зосередитися на методологічних особливостях цієї частини нашої роботи. Йдеться про ініційоване термічним впливом безпосереднє ураження тканини щитоподібної залози, що було доведено морфологічно [8, 13] та функціонально [9, 12]. Саме тому після нанесення термічного ураження шкіри щурів подальші фактичні результати трактувалися нами як такі, що отримані внаслідок термічного ураження тканини щитоподібної залози.

Нами доведено залучення нирок до опосередкування низки ланцюгів патологічних процесів, які ініційовані впливом надмірного за вираженістю термічного чинника на організм. Подібний наш висновок базується на доведеному прискоренні процесів ліпопероксидації та відповідному пригніченні активності системи антиоксидантного захисту у тканині нирок щурів за модельних умов. З урахуванням відомих фундаментальних даних результатом вказаних вище спряжених процесів є некроз та наступна загибель клітин, що саме і відбувається з нефроцитами при опікових станах [4].

Ця частина отриманих даних логічно «вбудовується» у фундаментальну концепцію стосовно формування патологічної дизрегуляції органів та систем за умов патологічних процесів, зокрема, при термічному ураженні щитоподібної залози [14]. Подібні результати, наприклад, були отримані при залученні селезінки та тимуса до опосередкування термічного ураження організму [15, 16], при формуванні циротичного ураження печінкової паренхіми із системною відповіддю організму на цей патологічний процес [17], а також за умов патологічної дисфункції нервової системи у разі формування хронічного судомного синдрому [18] та хронічної ішемії мозку [19]. З іншого боку, вважаємо принциповим відзначити, що «нирковий» масив отриманих даних доказує необхідність корекції функціонального стану нирок у складі комплексної патогенетично обґрунтованої схеми фармакологічної корекції ініційованих надмірним термічним впливом тире-

оїдних розладів, оскільки в цьому аспекті мова йде про дотримання загальноприйнятої точки зору про патогенетичну спрямованість будь-якого лікування конкретного патологічного стану [6].

Додатково до перекисного механізму патогенетичних змін у нирках тварин протягом післяопікового періоду доведено ниркову дисфункцію за вказаних умов, що підтверджується порушенням фільтраційної (формування протейнури та зменшення швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном) функції нирок. Беручи до уваги ще й порушення екскреторної функції нирок [10], необхідні експериментальні докази формування патологічної дизрегуляції органів та систем при термічному ураженні щитоподібної залози, що вважаємо важливим фундаментальним висновком при аналізі отриманих результатів.

Частина суто патофізіологічних досліджень не була самоціллю в нашій роботі. Іншим важливим блоком отриманих результатів вважаємо доведену ефективність патогенетичної корекції функціонального зламу активності нирок за умов термічного опіку щитоподібної залози шляхом застосування гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛС та HAES–LX 5%. Їх захисна ефективність за модельних умов доводиться пригніченням процесів ліпопероксидації та відновленням активності системи антиоксидантного захисту в паренхімі нирок, а також відновленням їх функціональної активності. Зауважимо відсутність термозахисного ефекту 0,9% фізіологічного розчину NaCl за умов моделі опіку шкіри, що також надало нам додатковий імпульс щодо пошуку нових складових комплексної корекції ініційованих опіком шкіри розладів щитоподібної залози. При обговоренні цієї частини результатів є багато можливостей для розгалуження, але спочатку відзначимо, що отримані відновлювальні функціональні ефекти гіперосмолярних колоїдних розчинів тотожні відповідним термозахисним їх ефектам [11], що доводить не випадковість та системність і важливість для фундаментальної науки отриманих результатів.

У цьому аспекті наші дані стосовно термозахисних ефектів застосованих гіперосмолярних колоїдних розчинів певним чином відповідають доведеним їх позитивним ефектам при термічному ураженні селезінки та тимуса [20, 21]. Відбувалося покращення функціональних показників печінки при застосуванні гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛС та HAES–LX 5% протягом стадії опікового шоку [22]. Проведені морфологічні дослідження паренхіми печінки довели її відновлення на ранніх стадіях опікової хвороби у відповідь на інфузійне введення гіперосмолярних колоїдних розчинів [23]. З аналізу отриманих даних зрозуміло, що вони опосередковано збігаються з висновками про адаптогенні (цито- та ангіопротекторні), репаративні та профілактичні (запобігають процесам первинної та вторинної альтерації) властивості гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛС та HAES–LX 5% за умов опікової хвороби [24, 25].

У порівняльному аспекті не має переваг будь-який із застосованих гіперосмолярних колоїдних розчинів у нор-

малізації функціональної активності нирок. З точки зору терміну реалізації захисного ефекту важливий початок їх антиоксидантної дії з 3-ї доби післяопікового періоду, а також відновлення функціональної активності нирок починаючи з 7-ї доби досліджу. Відновлення внутрішньониркових транспортних процесів дало підстави судити про більш виражену ефективність гіперосмолярного колоїдного розчину ЛС, оскільки, на противагу цьому, ефективність гіперосмолярного колоїдного розчину HAES–LX 5% не була достатньою для відновлення процесів клубочкової фільтрації за креатиніном.

Як резюме варто відзначити патогенетичну обґрунтованість застосування схеми фармакологічної корекції термічного ураження щитоподібної залози з уведенням гіперосмолярних колоїдних розчинів з багатоіонним складом ЛС та HAES–LX 5%, оскільки зазначена схема не лише дозволяє запобігти загибелі нефроцитів за пероксидним механізмом у динаміці післяопікового процесу, а й здатна відновити їх функціональну активність.

Висновки

1. Протягом 30 діб післяопікового періоду відбуваються виражені порушення функції нирок, які проявляються змінами їх фільтраційної, екскреторної та дезінтоксикаційної функцій, а також прискоренням процесів ліпопероксидації та пригніченням активності антиоксидантного захисту в їх паренхімі. Порушення функціональної активності нирок набуває максимуму на 3-й – 14-й добах дослідження.

2. Доведено, що 0,9% фізіологічний розчин NaCl за умов моделі опіку шкіри не має термозахисного ефекту. Застосування гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛС та HAES–LX 5% ефективне в аспектах запобігання вільнорадикальному механізму ураження нефроцитів та активації ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

3. Гіперосмолярні колоїдні розчини ЛС та HAES–LX 5% за умов термічного ураження щитоподібної залози сприяли відновленню специфічної функції нирок.

4. Оптимум захисної активності застосованих гіперосмолярних колоїдних розчинів ЛС та HAES–LX 5% припадає на 7 – 14-ту доби досліджу і триває до його закінчення.

5. Схему фармакологічної корекції термічного ураження щитоподібної залози з уведенням гіперосмолярних колоїдних розчинів з багатоіонним складом ЛС та HAES–LX 5% вважаємо патогенетично обґрунтованою та такою, що здатна не лише відновити функціональну активність нефроцитів, а й запобігти їх ураженню в динаміці післяопікового процесу.

Фінансування. Ця робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини Одеського національного медичного університету МОЗ України на тему «Особливості мікро-/ультраматроскопічної будови та гістохімії властивості тканин організму під

час розвитку компенсаторно–приспосувальних реакцій» (номер державної реєстрації 0121U108204).

Внесок авторів. Тірон О. І. – дизайн, збір та опрацювання матеріалу; Хоменко І. П., Лурін І. А. – визначення мети, концепції дослідження; Тертишний С. В. – підготовка статті до друку; Степанов Г. Ф. – написання тексту; Вастьянов Р. С. – формулювання висновків.

Конфлікт інтересів. Автори запевнили, що у них немає конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису і дали згоду на його публікацію.

References

- Zarutskiy YaL, Bilyi VYa, (editors). Military field surgery. Kyiv: Phoenix; 2018. 544 p. Ukrainian. ISBN: 978–966–136–624–3.
- Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Feb 13;6(1):11. doi: 10.1038/s41572–020–0145–5. PMID: 32054846; PMCID: PMC7224101.
- Kilburn N, Dheansa B. Socioeconomic impact of children's burns—a pilot study. *Burns*. 2014 Dec;40(8):1615–23. doi: 10.1016/j.burns.2014.03.006. Epub 2014 Apr 20. PMID: 24755400.
- Korkmaz HI, Flokstra G, Waasdorp M, Pijpe A, Papendorp SG, de Jong E, et al. The Complexity of the Post–Burn Immune Response: An Overview of the Associated Local and Systemic Complications. *Cells*. 2023 Jan 17;12(3):345. doi: 10.3390/cells12030345. PMID: 36766687; PMCID: PMC9913402.
- Tsimbalyuk VI, editor. Atlas of combat surgical trauma (experience of anti–terrorist operation/operation of joint forces). Kharkiv: Collegium; 2021. 384 p. Ukrainian. ISBN: 978–617–7687–16–9.
- Moroz VM, Shandra OA, (editors). Physiology. Vinnytsia : New Book; 2019: 728 p. Ukrainian. ISBN: 978–966–382–727–8.
- Stanojic M, Abdullahi A, Rehous S, Parousis A, Jeschke MG. Pathophysiological Response to Burn Injury in Adults. *Ann Surg*. 2018 Mar;267(3):576–84. doi: 10.1097/SLA.0000000000002097. PMID: 29408836; PMCID: PMC8966302.
- Tiron OI, Nebesna ZM, Yatsyna OI, Badiuk NS. The microscopic and ultramicroscopic changes of the white rats' thyroid gland 7 days after experimental thermal burn injury under NaCl systemic administration. *PharmacologyOnLine: Archives [Internet]*. 2021;(3):968–74. Available from: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A106_Tiron.pdf.
- Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology*. 2022;(4):246–51. Ukrainian. doi: 10.26724/2079–8334–2022–4–82–246–251.
- Tiron OI, Vastyanov RS. Involvement of kidneys in pathogenetic mechanisms in thermal damage to the thyroid gland. *Medical Science of Ukraine*. 2023;19(4):91–9. Ukrainian. doi: 10.32345/2664–4738.4.2023.11.
- Tiron OI, Vastyanov RS. Rats' thyroid gland histological and ultrastructural changes throughout the experimental thermal injury dynamics on the background of HAES–LX 5% colloid–hyperosmolar solution injection. *Reports of Morphology*. 2023; 29(4): 41–9. doi: 10.31393/morphology–journal–2023–29(4)–06.
- Tiron OI, Vastyanov RS. Peroxide mechanisms involvement into pathogenesis of thyroid gland dysfunction in burn disease. *Actual problems of transport medicine*. 2023;(1–2):203–17. Ukrainian. doi.org/10.5281/zenodo.7617890.
- Tiron OI. Rats' thyroid gland histological and ultrastructural changes 30 days after the experimental thermal injury on the background of NaCl injection. *Reports of Morphology*. 2022;28(4):70–6. doi: 10.31393/morphology–journal–2022–28(4)–10.
- Shandra OA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. The duality of the functional parcel of the antiepileptic system in the mechanisms of epileptization of the cerebral cortex. *Integrative anthropology*. 2003;(1):53–9. Ukrainian.
- Bulko IV. Dynamics of histological changes in the spleen of rats in the remote period after a burn injury to the skin. *Clinical anatomy and operative surgery*. 2015;14(2):29–32. Ukrainian.
- Cherkasov EV. Cell death and cell cycle in the thymus in experimental burn disease in rats under the conditions of its treatment by infusion of combined hyperosmolar solutions. *Ukrainian scientific medical youth journal*. 2015;(2):68–75. Ukrainian.
- Dzygal OF, Grubnik YuV. Development of systemic dysfunctions of organs and regulatory mechanisms in patients with cirrhosis of the liver with accompanying ascites. *Odesa Medical Journal*. 2017;(1):45–50. Ukrainian.
- Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. In: Feng Ru Tang (Editor). *Pan–Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy*. Chapter: 7. Singapore: Research Signpost;2009. 99–120.
- Vastyanov RS, Stoyanov AN, Bakumenko IK. Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. *Experimental and clinical research, studying pathogenetic mechanisms to develop new treatment regimens*. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 176 p. Russian. ISBN: 978–3–659–67389–4.
- Ocheretna NP, Guminskiy YI, Gunas IV. (). Indicators of cell cycle and DNA fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin on the background of using "lactoprotein with sorbitol" or HAES–LX 5%. *Bulletin of Scientific Research*, 2018;(1):141–6. Ukrainian. doi: 10.11603/2415–8798.2018.1.8627.
- Cherkasov VG, Kovalchuk OI, Cherkasov EV, Dzevulska IV, Andrienko MI, Shlapa OO, et al. Morphological effects of the use of infusion of hyperosmolar solutions in burn injury of the skin. *Scientific Bulletin of the Uzhgorod National University*. 2015;(2):30–37. Ukrainian.
- Semenenko AI, Kondratskyi BO, Yakovleva OO, Sheremeta AV, Khodakivska OL. The influence of lactoprotein with sorbitol and 5% HAES–LX on the dynamics of some indicators of liver function in burn disease in rats. *Reports of morphology*. 2010;16(2):363–5. Ukrainian.
- Semenenko AI, Cheresnyuk IL, Lysenko DA, Gunas IV. Comparative characteristics of the cell cycle and DNA fragmentation of liver cells against the background of burn disease in rats depending on pharmacotherapy with colloid–hyperosmolar solutions. *Reports of morphology*. 2011; 17(3):656–60. Ukrainian.
- Semenenko AI, Yakovleva OO, Kondratskyi BO. Evaluation of the effectiveness of the use of lactoprotein with sorbitol in the treatment of burn shock in an experiment. *Ukrainian Journal of Hematology and Transfusion*. 2009;(5):29–33. Ukrainian.
- Dzevulska IV. Monthly rates of cell cycle of rat adrenal cells in administration of 0,9 % NaCl solution, Lactoprotein with sorbitol or 5% HAES–LX during the first 7 day. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2015;(25):33–7.

Надійшла 25.03.2024