

DOI: 10.33741/0435-1991.42.08

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ БІЛКОВО-СОЛЬОВОГО ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО РОЗЧИНУ

Кондрацький Б. О.¹, Качмарик Д. Л.¹, Кондрацький Я. Б.²,
Патерега І. П.³, Кушнір В. І.³, Винарчик М. Й.¹, Панас О. М.¹,
Красівська В. В.¹, Моргун Ю. О.¹, Новак В. Л.¹

¹ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,
Львів, Україна

²КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», Львів, Україна

³ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів, Україна

Резюме

Мета. В рамках вивчення хронічної токсичності нового білково-сольового інфузійного розчину АХАМ дослідити вплив препарату на динаміку маси тіла та деякі гематологічні й біохімічні показники крові білих щурів при багаторазовому введенні.

Матеріали і методи. Досліджували інфузійний розчин під лабораторним кодом АХАМ. Препарат містить донорський альбумін (5%) п'ятиатомний спирт ксилітол (5%), залужнювальний компонент – натрію ацетат (0,26%), антигіпоксанти малат (0,067%), а також електроліти Na^+ , K^+ , Ca^{++} та СГ. Завдяки складу загальна теоретична осмолярність препарату становить близько 642 мОсм/л, рН 6,2–7,4. Дослідження проводили на безпородних білих щурах-самцях. Тваринам дослідної групи внутрішньоочеревинно вводили препарат АХАМ дозою 10 мл/кг щоденно впродовж 30 днів. У контрольну групу були включені інтактні тварини. Наприкінці дослідження у тварин відбирали кров для досліджень гематологічних і біохімічних показників.

Результати. Встановлено, що після введення препарату АХАМ приріст ваги тіла тварин дослідної групи був статистично достовірним і становив +21,4% ($p < 0,05$). Багаторазові інфузії препарату суттєво не впливали на концентрацію гемоглобіну, кольоровий показник, вміст еритроцитів, лейкоцитів, а також на лейкоцитарну формулу. Порівняно з даними контрольної групи, практично всі біохімічні показники дослідної групи відрізнялися статистично недостовірно ($p > 0,05$). Лише зменшення концентрації кальцію та сечової кислоти було статистично достовірним ($p < 0,05$). Концентрація глюкози була статистично достовірно більшою у дослідній групі порівняно з контрольною групою ($(6,86 \pm 0,30)$ проти $(4,55 \pm 0,33)$ ммоль/л відповідно).

Висновки. Довготривале (впродовж 30 днів) внутрішньоочеревинне введення білково-сольового препарату АХАМ дозою 10 мл/кг маси тіла не спричинює токсичного впливу на загальний стан, поведінку та приріст маси тіла тварин, а

також не викликає статистично достовірних змін показників гемограми та більшості біохімічних показників крові (за винятком вмісту кальцію та сечової кислоти). Багаторазове введення препарату АХАМ має вплив на рівень глюкози в крові дослідних тварин (концентрація глюкози у дослідній групі була статистично достовірно більшою порівняно з контрольною групою).

Ключові слова: альбумін, гіперосмолярні розчини, білково-сольові інфузійні препарати, токсикологічні дослідження.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

RESULTS OF CHRONIC TOXICITY STUDY OF PROTEIN-SALT HYPEROSMOLAR SOLUTION

Kondratskyi B. O.¹, Kachmaryk D. L.¹, Kondratskyi Ya. B.²,
Paterega I. P.³, Kushnir V. I.³, Vynarchyk M. Yo.¹,
Panas O. M.¹, Krasivska V. V.¹, Morhun Ju. O.¹, Novak V. L.¹

¹ SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine»,
Lviv, Ukraine

² CNE LRC «Lviv Regional Clinical Hospital», Lviv, Ukraine

³ SCI of Veterenary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine

Abstract

Aim. The objective of this study is to investigate the effect of the new protein-salt infusion solution AXAM on the body weight dynamics and some hematological and biochemical parameters of the blood of white rats upon repeated administration, as part of the study of its chronic toxicity.

Materials and methods. The infusion solution under the laboratory code AXAM was investigated. The drug contains donor albumin (5%), pentatomic alcohol xylitol (5%), an alkalinizing component - sodium acetate (0.26%), antihypoxant malate (0.067%), as well as electrolytes Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ and Cl⁻. Due to its composition, the total theoretical osmolality of the drug is approximately 642 mOsm/l, pH 6.2-7.4. The study was conducted on male albino rats. The experimental group of animals was intraperitoneally injected with the drug AXAM at a dose of 10 ml/kg daily for 30 days. The intact animals were included in the control group. After the study, blood samples were taken from the animals for hematological and biochemical tests.

Results. It was established that after the administration of the drug AXAM, the weight gain of the experimental group of animals was statistically significant and amounted to +21.4% ($p < 0.05$). Multiple infusions of the drug did not significantly affect the concentration of hemoglobin, color index, erythrocyte and leukocyte counts, as well as the leukocyte formula. Compared to the data of the control group, practically all

biochemical parameters of the experimental group did not differ statistically significantly ($p > 0.05$). Only the decrease in the concentration of calcium and uric acid was statistically significant ($p < 0.05$). The glucose concentration was statistically significantly higher in the experimental group than in the control group ((6.86 ± 0.30) vs. (4.55 ± 0.33) mmol/l, respectively).

Conclusions. *Prolonged (for 30 days) intraperitoneal administration of the protein-salt infusion solution AXAM at a dose of 10 ml/kg body weight did not cause any toxic effects on the general condition, behavior, and weight gain of the animals, nor did it cause statistically significant changes in the hematological parameters and most of the biochemical parameters of the blood (with the exception of the levels of calcium and uric acid). Repeated administration of AXAM had an effect on the blood glucose level of the experimental animals (the glucose concentration in the experimental group was statistically significantly higher than in the control group).*

Keywords: *albumin, hyperosmolar solutions, protein-salt infusion drugs, toxicological studies.*

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Донорський альбумін – це складний білок, який в організмі людини виконує багато функцій. Однією з важливих ролей є підтримання онкотичного тиску. Протягом доби в печінці синтезується близько 10-15 г альбуміну і він становить основну частку білків плазми крові. Альбумін складається з близько 600 амінокислот та відіграє важливу роль як транспортний білок. Він має структуру, що дозволяє зв'язувати різні біологічно активні речовини [1]. Крім того, альбумін має імуномодельюючі та антиоксидантні властивості [2].

Донорський альбумін та препарати на основі альбуміну доволі широко застосовуються в клінічній практиці, зокрема, при цирозі печінки [3, 4], у пацієнтів з опіками [5], для посилення ультрафільтрації під час замісної терапії ниркової недостатності [6, 7], для попередження інтрадіалітичної гіпотензії у пацієнтів з гіпоальбумінемією [8], для малооб'ємної інтенсивної терапії [9], для замісної терапії при септичному шоці [10], для лікування гепаторенального синдрому типу 1 [11], тощо. Останнім часом в Україні були проведені експериментальні дослідження з вивчення ефективності та безпечності застосування комплексного препарату на основі донорського альбуміну у гострому періоді опікової хвороби [12].

Із огляду на дані літератури та власний досвід з розроблення інфузійних препаратів, був запропонований новий білково-сольовий

гіперосмолярний розчин під лабораторним кодом АХАМ. Препарат містить: донорський альбумін (5%) п'ятиатомний спирт ксилітол (5%), залужнювальний компонент натрію ацетат (0,26%), антигіпоксанта малат (0,067%), а також електроліти Na^+ , K^+ , Ca^{++} та Cl^- . Завдяки складу загальна теоретична осмолярність препарату становить близько 642 мОсм/л, рН 6,2–7,4. Поєднання онкотичної дії альбуміну та гіперосмолярної дії кристалоїдної складової значно підсилює трансфузіологічний потенціал препарату. Було проведено дослідження гострої токсичності препарату АХАМ [13], за підсумками якого встановлено, що розрахункова середня добова терапевтична доза для людини складатиме 10 мл/кг маси тіла.

Мета. В рамках вивчення хронічної токсичності нового білково-сольового інфузійного розчину АХАМ дослідити вплив препарату на динаміку маси тіла та деякі гематологічні й біохімічні показники крові білих щурів при багаторазовому введенні.

Матеріали і методи

Дослідження проводили на безпородних білих щурах-самцях масою 200–230 г, віком 3–4 місяці, на яких раніше не проводили жодних випробувань. Тварини були розподілені на 2 групи (дослідну та контрольну) по 8 білих щурів. Групи тварин формували за методом рандомізації. Тварин, залучених до експерименту, утримували в стандартних умовах віварію за температури повітря 22–24 °С та відносної вологості повітря 50–70% із вільним доступом до корму та води. Дослід на тваринах починали після попереднього спостереження за їх масою тіла, загальною поведінкою, руховою активністю, відношенням до їжі. Тварини перебували на звичайному раціоні, за 24 год до випробування тварини знаходились у приміщенні з постійною температурою, за 2 год до зважування і відбору тварин для випробування обмежували доступ до їжі й води. Супутньої патології у тварин не спостерігалось. Тваринам дослідної групи внутрішньоочеревинно вводили препарат АХАМ дозою 10 мл/кг щоденно впродовж 30 днів. Тваринам контрольної групи жодних препаратів не вводили та маніпуляцій не здійснювали. Наприкінці досліду у тварин відбирали кров для досліджень гематологічних і біохімічних показників. Гематологічні показники визначали за допомогою гематологічного аналізатора-автомату ABX Micros 60-ot (Франція). Біохімічні показники визначали за допомогою біохімічного аналізатора Pentra 400 (Франція).

Експериментальні дослідження на тваринах проводили відповідно до методичних рекомендацій Державного Фармакологічного Центру МОЗ

України [14] з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з «Загальними принципами роботи на тваринах» затвердженими I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001), Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3447-IV, наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» та «Європейською конвенцією захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою».

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерія Стюдента (t). Відмінності вважали статистично значущими при $P \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

В результаті дослідження було встановлено, що протягом всього терміну спостереження поведінка шурів, яким вводили досліджуваний препарат АХАМ, не відрізнялась від поведінки тварин контрольної групи. Тварини залишалися активними, охоче приймали їжу. У них зберігався природний блиск шерсті, вуха, шкіра та кінцівки не мінялися в порівнянні з початковим станом. Спостерігалася рухова активність тварин, зберігався м'язевий тонус, відношення до їжі не змінилось.

В таблиці 1 представлені результати впливу тривалого введення препарату АХАМ на динаміку маси тіла тварин до початку та після експерименту. Як видно з наведених результатів, приріст маси тіла тварин дослідних тварин становив + 21,4% і був статистично достовірним. У контрольній групі тварин також спостерігався статистично достовірний приріст маси тіла ($P \leq 0,05$). Однак, цей приріст маси тіла був значно меншим в кінці дослідження, ніж у дослідній групі (з $244,00 \pm 4,66$ г проти $269,38 \pm 3,20$ г). Різниця між цими показниками також була статистично достовірною. Таку значну зміну маси тварин дослідної групи можна пояснити тим, що до складу препарату АХАМ входить багатоатомний спирт ксилітол, який є високоенергетичною субстанцією.

Таблиця 1. Динаміка маси тіла білих щурів у хронічному досліді під дією білково-сольового розчину АХАМ ($M \pm m$)

Група тварин	Маса тварин на початку досліді, г	Маса тварин в кінці досліді, г	Динаміка приросту маси тіла
Дослідна група (n=8)	221,88±1,62	269,38±3,20 ^{#*}	+21,4%
Контрольна група (n=8)	224,60±3,46	244,00±4,66 [#]	+8,6%

Примітки: # –різниця з показником на початку досліді значуща ($P \leq 0,05$);
* – різниця з показником контрольної групи в кінці досліді значуща ($P \leq 0,05$).

Результати досліджень морфологічних показників периферичної крові при введенні препарату АХАМ представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення розчину АХАМ на показники гемограми щурів ($M \pm m$)

Показники	Дослідна група АХАМ (n=8)	Контрольна група (n=8)
HGB, Гемоглобін, г/л	143,86±3,06	152,14±2,04
RBC, Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	8,40±0,29	8,75±0,09
WBC, Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	4,71±0,60	3,77±0,48
HCT, Гематокрит, л/л	0,47±0,01	0,49±0,01
PLT, Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	637,33±55,39	769,43±80,36
PCT, Тромбоцит, $\times 10^2$ л/л	0,49±0,04	0,57±0,06
MCV, Середній об'єм еритроцита, фл	56,43±0,61	56,29±0,57
MCH, Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	17,19±0,35	17,43±0,27
MCHC, Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитній масі, г/л	305,14±3,31	309,43±2,10
RDW, Ширина розподілу еритроцита, %	14,53±0,15	14,91±0,15
MPV, Середній об'єм тромбоцита, фл	7,61±0,35	7,36±0,10
PDW, Відносна ширина розподілу тромбоцитів по об'єму, %	7,60±0,68	8,20±0,24
Нейтрофіли, %	33,29±3,19	33,85±2,69
Еозинофіли, %	0,71±0,18	1,00±0,44
Моноцити, %	9,14±1,49	9,29±1,30
Лімфоцити, %	56,86±3,49	55,86±2,25

З наведених даних видно, що багаторазові інфузії розчину суттєво не впливали на концентрацію гемоглобіну, гематокрит, вміст еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, а також на лейкоцитарну формулу.

В процесі дослідження було здійснено аналіз низки біохімічних показників крові тварин (табл. 3).

Таблиця 3. Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення розчину АХАМ на біохімічні показники крові щурів ($M \pm m$)

Показники	Дослідна група АХАМ (n=8)	Контрольна група (n=8)
TPROT, Загальний білок, г/л	68,16 $\pm$ 1,91	71,79 $\pm$ 1,68
Alb, Альбумін, г/л	28,54 $\pm$ 0,68	28,34 $\pm$ 0,49
ALT, Аланінамінотрансфераза, Од./л	55,70 $\pm$ 4,05	59,87 $\pm$ 3,29
AST, Аспаргатамінотрансфераза, Од./л	221,78 $\pm$ 19,17	172,57 $\pm$ 19,30
ALP-R, Лужна фосфатаза, Од./л	405,18 $\pm$ 60,62	354,60 $\pm$ 36,99
GGT, Гама-глутамінтрансфераза, Од./л	2,79 $\pm$ 0,59	3,25 $\pm$ 0,92
LDG, Лактатдегідрогеназа, Од./л	3731,04 $\pm$ 442,61	2997,90 $\pm$ 196,77
Bil.-D, Прямий білірубін, мкмоль/л	0,84 $\pm$ 0,13	0,80 $\pm$ 0,05
Bil.-T, Загальний білірубін, мкмоль/л	2,11 $\pm$ 0,20	2,40 $\pm$ 0,20
Непрямий білірубін, мкмоль/л	1,38 $\pm$ 0,25	1,60 $\pm$ 0,23
C _{Chol} , Холестерин, ммоль/л	1,13 $\pm$ 0,09	2,06 $\pm$ 0,49
Trigly, Тригліцериди, ммоль/л	0,85 $\pm$ 0,07	0,68 $\pm$ 0,07
CaAS, кальцій, ммоль/л	2,57 $\pm$ 0,02 [#]	2,70 $\pm$ 0,03
Creat, Креатинін, мкмоль/л	52,23 $\pm$ 2,06	46,30 $\pm$ 2,11
Urea, Сечовина, ммоль/л	4,23 $\pm$ 0,16	5,75 $\pm$ 0,27
UA, Сечова кислота, ммоль/л	84,21 $\pm$ 14,50 [#]	113,04 $\pm$ 8,49
Glucose, Глюкоза, ммоль/л	6,86 $\pm$ 0,30 [#]	4,55 $\pm$ 0,33
Amy, Амілаза, Од./л	2659,70 $\pm$ 175,45	2270,38 $\pm$ 97,83

Примітка: # –різниця з показником контрольної групи значуща ($P < 0,05$)

Отримані результати свідчать, що після застосування препарату на основі донорського альбуміну АХАМ, порівняно з даними контрольної групи, практично всі біохімічні показники відрізнялися статистично недостовірно ($p > 0,05$). Лише зменшення концентрації кальцію та сечової кислоти було статистично достовірним ($p < 0,05$). Проте зменшення концентрації було незначним і складало 4,8% для кальцію та 25,5% для сечової кислоти.

Певний інтерес становить вміст глюкози в крові дослідних тварин через те, що препарат АХАМ містить багатоатомний спирт ксилітол, який може мати вплив на рівень глюкози. У нашому дослідженні концентрація глюкози була статистично достовірно ($p < 0,05$) більшою у дослідній групі порівняно з контрольною групою ($(6,86 \pm 0,30)$ проти $(4,55 \pm 0,33)$ ммоль/л відповідно). Тобто тривале багаторазове введення білково-сольового препарату АХАМ має вплив на рівень глюкози в крові дослідних тварин, що може вказувати на зміни глікогенсинтезуючої функції печінки, або підвищення інтенсивності окиснення вуглеводів.

Аналіз наведених вище показників у тварин дає можливість оцінити перспективи подальшого доклінічного дослідження препарату АХАМ з метою його потенційного впровадження у медичну практику.

Висновки

1. Довготривале (впродовж 30 днів) внутрішньоочеревинне введення білково-сольового препарату АХАМ дозою 10 мл/кг маси тіла не спричинює токсичного впливу на загальний стан, поведінку та приріст маси тіла тварин, а також не викликає статистично достовірних змін показників гемограми та більшості біохімічних показників крові (за винятком вмісту кальцію та сечової кислоти).

2. Багаторазове введення препарату АХАМ має вплив на рівень глюкози в крові дослідних тварин (концентрація глюкози у дослідній групі була статистично достовірно більшою порівняно з контрольною групою).

3. Отримані результати експериментальних досліджень є підґрунтям для подальших досліджень розчину АХАМ як потенційного лікарського засобу.

Література

1. Mayerhöfer T., Wiedermann C.J., Joannidis M. Use of albumin: State of the art Einsatz von Albumin: State of the art. Medizinische Klin – Intensivmed und Notfallmedizin. 2021;116(8):655–64. doi: 10.1007/s00063-021-00875-4
2. Merlot AM, Kalinowski DS, Richardson DR. Unraveling the mysteries of serum albumin-more than just a serum protein. Front Physiol. 2014; 5:299. doi: 10.3389/fphys.2014.00299

Reference

1. Mayerhöfer T., Wiedermann C.J., Joannidis M. Use of albumin: State of the art Einsatz von Albumin: State of the art. Medizinische Klin – Intensivmed und Notfallmedizin. 2021;116(8):655–64. doi: 10.1007/s00063-021-00875-4
2. Merlot AM, Kalinowski DS, Richardson DR. Unraveling the mysteries of serum albumin-more than just a serum protein. Front Physiol. 2014; 5:299. doi: 10.3389/fphys.2014.00299

3. Caraceni P, Riggio O, Angeli P et al. Longterm albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2417–2429. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7
4. Suchita Shah Sata, Omobonike Oloruntoba Sanders, Catherine A Curley. Clinical Progress Note: Intravenous Human Albumin in Patients With Cirrhosis. *Journal of Hospital Medicine*. 2021;16:738–41. doi: 10.12788/jhm.3695
5. Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois M-J. Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: a systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2017;43:17–24. doi: 10.1016/j.burns.2016.08.001
6. Hryciw N, Joannidis M, Hiremath S et al. Intravenous albumin for mitigating hypotension and augmenting ultrafiltration during kidney replacement therapy. *Clin JAMsNephrol*. 2021;6:820. doi: 10.2215/CJN.09670620
7. O'Brien Z, Finnis M, Gallagher M et al. Hyperoncotic albumin solution in continuous renal replacement therapy patients. *Blood Purif*. 2021. <https://doi.org/10.1159/000517957>
8. Macedo E, Karl B, Lee E et al. A randomized trial of albumin infusion to prevent intradialytic hypotension in hospitalized hypoalbuminemic patients. *Crit Care*. 2021;25:18. doi: 10.1186/s13054-020-03441-0
9. Mårtensson J, Bihari S, Bannard-Smith Jetal. Small volume resuscitation with 20% albumin in intensive care: physiological effects : the SWIPE randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2018;44:1797–1806. doi: 10.1007/s00134-018-5253-2.
10. Sakr Y, Bauer M, Nierhaus A et al. Randomized controlled multicentre
3. Caraceni P, Riggio O, Angeli P et al. Longterm albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2417–2429. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7
4. Suchita Shah Sata, Omobonike Oloruntoba Sanders, Catherine A Curley. Clinical Progress Note: Intravenous Human Albumin in Patients With Cirrhosis. *Journal of Hospital Medicine*. 2021;16:738–41. doi: 10.12788/jhm.3695
5. Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois M-J. Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: a systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2017;43:17–24. doi: 10.1016/j.burns.2016.08.001
6. Hryciw N, Joannidis M, Hiremath S et al. Intravenous albumin for mitigating hypotension and augmenting ultrafiltration during kidney replacement therapy. *Clin JAMsNephrol*. 2021;6:820. doi: 10.2215/CJN.09670620
7. O'Brien Z, Finnis M, Gallagher M et al. Hyperoncotic albumin solution in continuous renal replacement therapy patients. *Blood Purif*. 2021. <https://doi.org/10.1159/000517957>
8. Macedo E, Karl B, Lee E et al. A randomized trial of albumin infusion to prevent intradialytic hypotension in hospitalized hypoalbuminemic patients. *Crit Care*. 2021;25:18. doi: 10.1186/s13054-020-03441-0
9. Mårtensson J, Bihari S, Bannard-Smith Jetal. Small volume resuscitation with 20% albumin in intensive care: physiological effects : the SWIPE randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2018;44:1797–1806. doi: 10.1007/s00134-018-5253-2.
10. Sakr Y, Bauer M, Nierhaus A et al. Randomized controlled multicentre

- study of albumin replacement therapy in septic shock (ARISS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21:1002.
doi: 10.1186/s13063-020-04921-y
11. Salerno F, Navickas RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2015;115:167.
doi: 10.1186/s12876-015-0389-9
12. Семененко ОМ, Яковлева ОО, Семененко СІ. Порівняльна оцінка терапевтичного ефекту розчинів HAES-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.
doi: 10.24061/1727-4338.XIV.2.52. 2015.39
13. Кондрацький БО, Качмарик ДЛ, Кондрацький ЯБ, Патерега ІП, Кушнір ВІ, Винарчик МЙ, Панас ОМ, Примак СВ. Токсикологічна характеристика нового білково-сольового гіперосмолярного розчину. *Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник*. 2021;41:119-130.
doi: 10.3341/0435-1991.41.10
14. Доклінічне вивчення лікарських засобів: методичні рекомендації. Під ред. ОВ Стефанова. Київ: Авіценна. 2001, 528 с.
- study of albumin replacement therapy in septic shock (ARISS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21:1002.
doi: 10.1186/s13063-020-04921-y
11. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroentero*. 2015;115:167.
doi: 10.1186/s12876-015-0389-9
12. Semenenko OM, Yakovleva OO, Semenenko SI. Comparison of therapeutic effect solutions HAES-LX-5% and Laktoproteiynu weit sorbitol in conditions of burn disease changes of bioenergetic processes in the kidney. *Clinical & Experimental Pathology*. 2015;XIV,2(52):180-4.
doi: 10.24061/1727-4338.XIV.2.52. 2015.39. Ukrainian.
13. Kondratskyi BO, Kachmaryk DL, Kondratskyi YaB, Paterega IP, Kushnir VI, Vynarchyk MYo, Panas OM, Prymak SV. Toxicological characteristics of new protein-salt hyperosmolar solution. *Hematology & blood transfusion: interdepartmental collection*. 2021;41:119-130.
doi: 10.3341/0435-1991.41.10. Ukrainian.
14. Preclinical studies of medications: methodical recommendations. OV Stefanov, editor. Kyiv: Avicenna. 2001, 528 p. Ukrainian.

*Стаття надійшла 20.03.2023 р.
Контакти: b.kondr@gmail.com*