

# Вплив інфузійних розчинів на об'єм циркулюючої крові при різних шляхах введення у тварин

К.Ю. Креньов<sup>1</sup>, Л.І. Степанова<sup>2</sup>, Н.С. Нікітіна<sup>2</sup>, А.І. Суходоля<sup>3</sup>

<sup>1</sup>КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради;

<sup>2</sup>«Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка;

<sup>3</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; e-mail: anest1976k@gmail.com

*Вибір розчину для проведення стартової інфузійної терапії для відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) є предметом дискусії протягом багатьох років. Метою нашого дослідження було порівняння впливу різних шляхів введення інфузійних розчинів на ОЦК. Дослідження проведено на 250 щурах масою 200–260 г та віком 3–4 міс. Тварини були народжені від різних самиць. Вимірювали динаміку концентрації барвника нейтрального червоного у перфузаті шлунка при використанні 0,9%-го розчину натрію хлориду та 10%-го розчину альбуміну, які вводили трьома різними шляхами. Встановлено, що внутрішньовенне введення ізотонічного розчину на 60-й хвилині експерименту зменшувало концентрацію водного розчину нейтрального червоного в перфузаті шлунка на 35%, а розчину альбуміну – на 22% щодо контролю. Це свідчить про приріст ОЦК. При введенні розчину натрію хлориду внутрішньокістково концентрація розчину нейтрального червоного вірогідно зменшувалася на 33% на 45-й хвилині та на 44% на 60-й хвилині. Натомість при дії розчину альбуміну ОЦК зменшився в ці терміни на 22 і на 41% відповідно, але не достовірно відносно контролю. Отже, використання цих розчинів спричиняє збільшення ОЦК у дослідних тварин як при введенні внутрішньовенно, так і внутрішньокістково, тобто має подібні гемодинамічні ефекти. Заочеревинний шлях введення не довів свого впливу на зміни ОЦК.*

*Ключові слова:* об'єм циркулюючої крові; альбумін; 0,9%-й розчин натрію хлориду.

## ВСТУП

Об'єм циркулюючої крові (ОЦК) є досить стабільною величиною із незначним діапазоном коливань на відміну від серцевого викиду (СВ), який зазнає суттєвих змін у нормі та при патологічних станах [1]. Відносна сталість ОЦК регулюється тонкими та надійними механізмами, що залежать від коливань тиску у різних відділах системи кровообігу та хімічних властивостей крові [2]. Підтримка сталості цього показника включає трансфер рідин між кров'ю і екстраваскулярними просторами. Слід зауважити, що зміни плазмового сектора є більш значимими, ніж коливання глобулярного об'єму, особливо за наявності гіповолемії, на яку природно «заточені» еволюційні компенсаторні механізми. Зміни ОЦК, притаманні гострій крововтраті,

супроводжуються абсолютним зниженням як глобулярного, так і плазмового об'єму, ОЦК характеризує стан системної гемодинаміки, переднавантаження та продуктивність серця [3]. З іншого боку, розвиток сепсису та септичного шоку характеризується периферичною вазодилатацією, відносною гіповолемією, формуванням феноменів стазу та «капілярного витоку» на пізніх стадіях процесу при наявності нормального або навіть високого серцевого викиду [4]. У клінічній практиці широко використовується РІССО-моніторинг (Pulse Contour Cardiac Output), оснований на принципі транспульмонального розведення індикатора та аналізі форми пульсової хвилі. Під терміном «транспульмональна» розуміють термодилуцію, при якій охолоджений індикатор вводиться в центральну вену, проходить мале коло кровообігу та потрапляє

в артеріальне русло. При аналізі температури крові в артерії проводиться побудова термодилюційної кривої [5]. Для опосередкованого визначення ОЦК та його динаміки запропоновано численні неінвазивні методики. Нині популярними з них є зіставлення динаміки центрального венозного тиску (ЦВТ), серцевого викиду (СВ), вимірюного за допомогою ехокардіоскопії, динаміки діаметра нижньої порожнистої вени тощо [6, 7]. Традиційними шляхами відновлення рідинного балансу є внутрішньовенний та внутрішньоартеріальний. Використання фізіологічного розчину, збалансованих кристалолідів, колоїдних розчинів, зокрема природних колоїдів, таких як розчин альбуміну та препаратів крові, становить основу ресусцитації пацієнтів у критичних станах та знайшло своє відображення в концепції ROSE (R-resuscitation, O-optimization, S-stabilization, E-evacuation) при лікуванні пацієнтів з шоком [8–10]. Особливий інтерес викликає терапія природними колоїдами, зокрема розчинами альбуміну, що довели свою ефективність при опіковій травмі [11]. Відомо також про їх позитивний ефект при септичному шоку [12]. У літературі наведено експериментальні та клінічні роботи, які вказують на можливість використання альтернативних шляхів введення інфузійних розчинів в організм. Так, внутрішньокістковий шлях введення 5%-го розчину альбуміну було використано для відновлення ОЦК у свиней з модельованим геморагічним шоком [13]. Вказано на можливість використання цього шляху для введення антидотів і цільної крові та гідроксикобаламіну в експерименті на моделях геморагічного шоку в свиней [14, 15]. Є дані і про використання вазопресину на моделі фібриляції шлуночків у свиней [16, 17]. Також широкого застосування цей шлях здобув у військовій медицині та медицині травми [18]. Ми припускаємо, що при неможливості застосування інфузійних розчинів внутрішньовенно, існують альтернативні шляхи, наприклад щойно згаданий внутрішньокістковий шлях, ендолімфатичне введення.

Метою нашого дослідження було порівняння впливу різних шляхів введення інфузійних розчинів на ОЦК.

## МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 250 щурах самцях віком 3-4 міс, масою 200–260 г, що народжені від різних самиць. При досягненні 3-місячного віку щурів рандомізовано розділили на групи. Відповідно до серії проведених досліджень кожену групу ділили на підгрупи відповідно до мети дослідження. Щурів утримували у віварії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка за стандартних умов температурного режиму (21°C), освітлення (12/12 год), вологості та раціону харчування (повноцінний корм для лабораторних тварин К – 12-4, «Різан-1», Україна), згідно зі «Стандартними правилами упорядкування, устаткування та утримання експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». При роботі з лабораторними тваринами дотримувалися міжнародних рекомендацій щодо проведення медично-біологічних досліджень з використанням тварин згідно з «Загальними принципами роботи на тваринах», затвердженими I Національним конгресом з біоетики і погодженими з положеннями «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях», національному законодавству у цій галузі [19].

У першій серії дослідів вивчали вплив інфузії розчинів трьома різними інфузійними шляхами на динаміку ОЦК у здорових тварин. Тварин на 30-й хвилині експерименту поділили на 3 групи залежно від шляхів введення 0,9%-го розчину NaCl і 10%-го розчину альбуміну: 1-ша група – внутрішньовенне введення, 2-га група – внутрішньокісткове, 3-тя – заочеревинне. Об'єм розчинів був 1 мл. Далі тварин кожної групи поділили на 2 підгрупи: 1-ша підгрупа – введення фізрозчину,

2-га підгрупа – розчину альбуміну. Контролем були інтактні тварини. Зважували щурів на електронних вагах AXIS AD – 50 (Польща). Хірургічні й мікрохірургічні інструменти і матеріали, які використовувались для хірургічних маніпуляцій були фірми «Surgiwel» (Пакистан).

Всі хірургічні маніпуляції проводили під загальним знеболюванням уретаном (Urethane, «Sigma», Китай) у дозуванні 1,1 г/кг маси тварини (внутрішньоочеревинно). Глибину сну оцінювали за силою згинального рефлексу передньої кінцівки. Тварин евтаназували передозуванням наркозу. В окремих випадках використовували цервікальну дислокацію шийних хребців.

Перед експериментом щурів відсаджували на голод на 12 год з вільним доступом до води. Виконували трахеотомію та лапаротомію по серединній лінії очеревини. З черевної порожнини діставали шлунок, знаходили дванадцятипалу кишку та нижче від пілоричного сфінктера підводили лігатуру. Потім вводили в шлунок привідний катетер, по якому подавали перфузійний розчин, фіксуючи його на рівні розрізу трахеї. Через розріз у дванадцятипалій кишці у шлунок вводили вивідний катетер, котрий фіксували трохи нижче від пілоричного сфінктера і вище від розрізу дванадцятипалої кишки. Привідний катетер приєднували до перистальтичного насоса MINIPULS GILSON (США), за допомогою якого перфузійний розчин подавали до шлунка з постійною швидкістю (15 мл за 15 хв). ОЦК вивчали при дослідженні кровотоку в слизовій оболонці шлунка методом кліренса барвника нейтрального червоного [20]. Тварин підключали до перистальтичного насоса та протягом 10 хв перфузували шлунок фізіологічним розчином для стабілізації слизової оболонки, наступні 15 хв – розчином HCl з рН 2,0[7]. Для швидкого досягнення постійного рівня барвника в плазмі, тваринам одночасно вводили навантажувальну дозу нейтрального червоного 2 мг на 100 г маси тварини. Кожні 15 хв протягом 2 год

відбирали перфузат з шлунка та вимірювали його оптичну щільність на спектрофотометрі Synergy HT при довжині хвилі 276 нм. Концентрацію нейтрального червоного визначали за шкалою, побудованою раніше. Вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі при довжині хвилі 276 нм, 0 встановлювали за вмістом дистильованої води (рис. 1).

Статистичний аналіз результатів проводили методами варіаційної статистики в програмі Statistica 8.0. Для перевірки на нормальність використовували W тест Шапіро-Уїлка. Для оцінки достовірності виявлених змін застосовували дисперсійний аналіз ANOVA, результати представлені у вигляді  $M \pm SD$ . Відмінності між групами вважалися вірогідними при рівні значущості  $P < 0,05$  [27]. Графіки і гістограми створювалися в комп'ютерній програмі Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Слід відмітити збільшення концентрації барвника нейтрального червоного в перфузаті в групі контролю, що свідчить про інтенсивне його виведення слизовою оболонкою шлунка на 45-й ( $3,41 \pm 1,11$  мкг/мл) та 60-й ( $3,20 \pm 1,07$  мкг/мл) хвилинах порівняно з 30-ю ( $P \leq 0,01$ ). Зменшення концентрації барвника в зазначений період при введенні

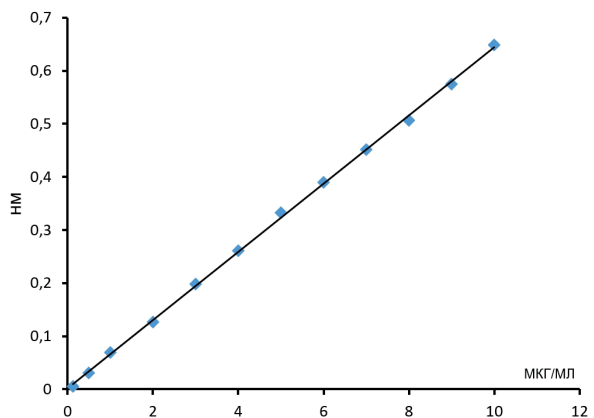


Рис. 1. Калібрувальна крива залежності оптичної щільності розчину від концентрації барвника нейтрального червоного

препаратів буде свідчити про їх вплив на ОЦК. При порівнянні волемічного ефекту на зміни цього показника встановлено, що в контрольній групі щурів у цей термін концентрація барвника вірогідно зросла на 30 та 22% відповідно. При заочеревиному введенні вона зросла на 23 та 20% відповідно, що говорить про відсутність впливу порівняно з 30-ю хвилиною. При внутрішньовенному введенні розчину натрію хлориду кількість барвника вірогідно зменшувалася на 35% на 60-й хвилині порівняно з 30-ю хвилиною, а при внутрішньокістковому введенні – на 33 та 44% на 45-й та 60-й хвилині відповідно (рис. 2).

При використанні внутрішньовенного шляху введення розчину натрію хлориду достовірно знижувалася концентрація барвника в перфузаті внаслідок його розведення в циркулюючій крові порівняно з контролем. Так, на 60-й хвилині вона становила  $2,51 \pm 1,02$  ( $P \leq 0,05$ ), на 75-й –  $1,92 \pm 0,68$  мкг/мл ( $P \leq 0,05$ ). Натомість динаміка екскреції барвника при заочеревиному введенні не відрізнялася від контрольної групи, тобто впливу на ОЦК не відзначено. При внутрішньокістковому введенні фізрозчину концентрації барвника в перфузаті на 45-й, 60-й і 75-й хвилині становила  $2,02 \pm 0,53$ ,  $1,46 \pm 0,37$  і  $1,20 \pm 0,29$  відповідно. Внутрішньовенний шлях введення розчину альбуміну призводив до достовірного приросту ОЦК дослідних тварин із розвитком

ефекту на 45-й хвилині.

При внутрішньовенному введенні розчину альбуміну кількість барвника вірогідно зменшувалася на 22% на 60-й хвилині експерименту порівняно з 30-ю хвилиною, а при внутрішньокістковому введенні на 45-й та 60-й хвилині – на 22 та 41% відповідно, що свідчить про зростання ОЦК. Так, на 45-й хвилині досліді концентрація барвника в перфузаті при введенні розчину альбуміну внутрішньовенно становила  $2,27 \pm 0,68$  щодо  $3,41 \pm 1,11$  мкг/мл в групі контролю ( $P \leq 0,001$ ), на 60-й хвилині  $1,90 \pm 0,53$  щодо  $3,20 \pm 1,07$  мкг/мл ( $P \leq 0,001$ ). Подібну динаміку відзначено також при використанні розчину альбуміну внутрішньокістково із розвитком достовірного збільшення ОЦК на 45-й хвилині: концентрація барвника в перфузаті сягала  $2,20 \pm 0,43$  щодо  $3,41 \pm 1,11$  мкг/мл у групі контролю, на 60-й хвилині –  $1,66 \pm 0,20$  щодо контролю  $3,20 \pm 1,07$  мкг/мл. Натомість використання розчину альбуміну заочеревино не спричинило впливу на ОЦК та як наслідок зміну концентрації барвника в перфузаті (див. рис. 2).

Слід вказати на однаправленість змін ОЦК за умов використання внутрішньовенного шляху введення розчинів 0,9%-го натрію хлориду та 10%-го альбуміну. Концентрація барвника при внутрішньовенному введенні фізіологічного розчину становила на 45-й хвилині  $3,59 \pm 1,45$  щодо  $2,27 \pm 0,68$  мкг/мл розчину альбуміну, на 60-й хвилині  $2,51 \pm$

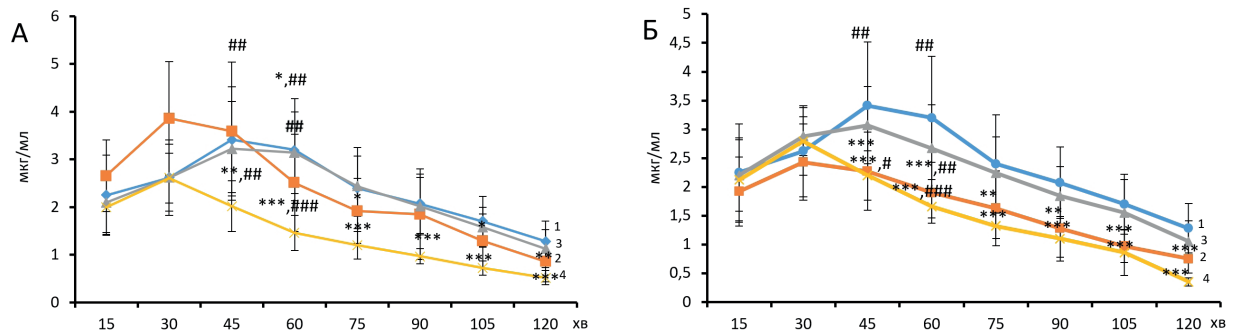


Рис. 2. Концентрація барвника нейтрального червоного в перфузаті шлунка у щурів та після введення 0,9%-го розчину NaCl та 10%-го розчину альбуміну: 1 – контроль, 2–4 – введення внутрішньовенне, позаочеревино, внутрішньокісткове відповідно. \*\* $P \leq 0,01$ , \*\*\* $P \leq 0,001$  порівняно з контролем, # $P \leq 0,05$ ,## $P \leq 0,01$ ,### $P \leq 0,001$  порівняно з 30-ю хвилиною

1,02 мкг/мл для фізіологічного розчину щодо  $1,90 \pm 0,53$  мкг/мл розчину альбуміну ( $P \leq 0,001$ ). Натомість розчини, що були введені в заочеревинний простір, впливу на ОЦК не продемонстрували, тобто виявлено зіставну із контрольною групою динаміку концентрації барвника в перфузаті для розчину натрію хлориду та альбуміну.

Спостерігалася достовірна динаміка ОЦК при використанні внутрішньокісткового шляху введення зазначених розчинів, які мають чіткий однонаправлений характер, причому розвиток змін є характерним для обох типів розчинів (рис. 3). Так, концентрація барвника в перфузаті на 45-й хвилині при введенні розчину NaCl становив  $2,02 \pm 0,53$  щодо  $2,20 \pm 0,43$  мкг/мл у разі введення розчину альбуміну, на 60-й хвилині –  $1,46 \pm 0,37$  щодо  $1,66 \pm 0,20$  мкг/мл. Це свідчить про їх зіставний вплив на ОЦК при зазначеному шляху введення.

При аналізі літературних даних слід звернути увагу на використання внутрішньовенної ресусцитації при сепсисі, травмі, профузних гастроінтестинальних кровотечах, опіковому шоці із використанням кристалодів (збалансовані розчини електролітів, 0,9%-й розчин натрію хлориду), колоїдів, препаратів та компонентів крові та навіть цільної крові. Так, Zampieri та співавт. [4]

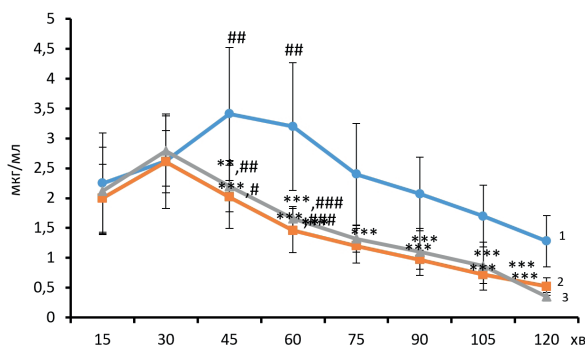


Рис. 3. Концентрація барвника нейтрального червоного в перфузаті шлунка у щурів контрольної групи та після внутрішньокісткового введення фізіологічного розчину та 10%-го розчину альбуміну на 30-й хвилині експерименту. \*\* $P \leq 0,01$ , \*\*\* $P \leq 0,001$  порівняно з контролем, # $P \leq 0,05$ , ## $P \leq 0,01$ , ### $P \leq 0,001$  порівняно з 30-ю хвилиною

вказують на те, що терапія рідинами є головним компонентом ресусцитації при септичному шоку, що дає змогу швидко відновити ОЦК, стабілізувати середній артеріальний тиск та вміст лактату. Водночас не відзначено переваг у використанні 0,9%-го розчину натрію хлориду та збалансованих кристалодів, хоча їм надають перевагу останнім часом [10, 22]. Болюсне введення кристалодів та альбуміну має перевагу у стадії реанімації та призводить до значного приросту ОЦК та СВ у пацієнтів-респондерів, що повністю відповідає результатам, отриманим нами в експерименті. Концепція damage control resuscitation дає можливість запобігти прогресуванню посттравматичної коагулопатії та синдрому поліорганної недостатності та за умов зупиненої кровотечі швидко призводить до відновлення центральної гемодинаміки [23, 25], основою цієї концепції є раннє використання препаратів та компонентів крові, де колоїдо-онкотичним розчином є природний колоїд альбумін [24, 25]. У доступній нам літературі є посилання на праці із внутрішньовенним та внутрішньокістковим застосуванням 5%-го розчину альбуміну на тваринних моделях геморагічного шоку III стадії, де відзначено позитивний вплив на серцевий викид, середній артеріальний тиск та ОЦК [13], однак не вказано на переваги якогось з шляхів, що також підтверджено нашими експериментальними результатами для 10%-го розчину альбуміну та 0,9%-го розчину натрію хлориду. Заочеревинне введення згаданих препаратів у доступних літературних джерелах не висвітлено. Ізотонічний розчин є традиційним інфузійним розчином у наданні допомоги пацієнтам у критичних станах, тому логічним висновком було порівняння ефективності шляхів введення та обраних препаратів саме із 0,9%-м розчином натрію хлориду [26]. Таким чином, у випадках крововтрати, сепсису, дегідратації для кращого та швидшого відновлення ОЦК ми пропонуємо 0,9%-й розчин натрію хлориду та 10%-й розчин



альбуміну, котрі можуть бути введені як внутрішньовенно, так і внутрішньокістково. Натомість заочеревиний шлях введення, хоча і не довів свої переваги порівняно з традиційними шляхами, на нашу думку може слугувати альтернативою для введення антибактеріальних розчинів, анальгетиків, місцевих анестетиків тощо та потребує подальшого детального дослідження.

## ВИСНОВКИ

1. Використання розчинів 0,9%-го натрію хлориду та 10%-го альбуміну спричиняє збільшення ОЦК у тварин при їх застосуванні внутрішньовенно та внутрішньокістково.

2. Ізотонічний розчин та розчин 10%-го альбуміну, що впливають на ОЦК, мають порівнянну фармакологічну дію у тварин при внутрішньовенному та внутрішньокістковому введенні.

3. Заочеревинний шлях введення не довів свого впливу на зміни ОЦК. Відсутність динаміки, однак, може свідчити про більш повільний процес всмоктування розчинів, адсорбцію розчинів лімфатичною системою та потребує більш ґрунтовного вивчення.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**K.Yu. Krenyov<sup>1</sup>, L.I. Stepanova<sup>2</sup>, N.S. Nikitina<sup>2</sup>, A.I. Sukhodolya<sup>3</sup>**

## INFLUENCE OF INFUSION SOLUTIONS ON CIRCULATING BLOOD VOLUME WITH DIFFERENT ROUTES OF ADMINISTRATION INTO ANIMALS

<sup>1</sup>KNP "Khmelnitskyi Regional Hospital" of the Khmelnytskyi Regional Council;

<sup>2</sup>Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine», Taras Shevchenko National University of Kyiv;

<sup>3</sup>Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University; e-mail: anest1976k@gmail.com

The choice of solution for the initial infusion therapy to restore

the volume of circulating blood (CBV) has been a subject of debate for many years. The purpose of our study was to compare the effect of different routes of administration of infusion solutions on CBV. The study was conducted on 250 rats weighing 200-260 g and aged 3-4 months. Animals were born from different females. The dynamics of the neutral red concentration in the gastric perfusate were measured using a 0.9% sodium chloride solution and a 10% albumin solution, which were administered in three different ways. It was established that the intravenous administration of a 0.9% sodium chloride solution at the 60th minute of the experiment reduced the concentration of an aqueous solution of neutral red in the gastric perfusate by 35%, and a 10% albumin solution by 22% compared to the control. This indicates an increase in CBV. When a 0.9% solution of sodium chloride was administered intraosseously, the concentration of an aqueous solution of neutral red significantly decreased by 33% at the 45th minute and by 44% at the 60th minute. On the other hand, under the influence of 10% albumin solution, CBV decreased by 22% at the 45th minute and by 41% at the 60th minute, but not significantly compared to the control. Therefore, the use of these solutions causes an increase in CBV in experimental animals both when administered intravenously and intraosseously, that is, it has similar hemodynamic effects. The retroperitoneal route of administration did not affect CBV changes.

Key words: circulating blood volume; albumin; 0.9% sodium chloride.

## REFERENCES

1. Persona P, Valeri I, Saraceni E, De Cassai A, Calabrese F, Navalesi P. Cardiac output evaluation on septic shock patients: comparison between calibrated and uncalibrated devices during vasopressor therapy. *J Clin Med.* 2021 Jan 9;10(2):213.
2. Kaufman DA, Lopes M, Maviya N, Magder SA. The ins and outs of IV fluids in hemodynamic resuscitation. *Crit Care Med.* 2023 Oct 1;51(10):1397-406.
3. Kendrick JB, Kaye AD, Tong Y, Belani K, Urman RD, Hoffman C, Liu H. Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019 Apr;35(Suppl 1):S29-S34.
4. Zampieri FG, Bagshaw SM, Semler MW. Fluid therapy for critically ill adults with sepsis: A review. *JAMA.* 2023 Jun 13;329(22):1967-80.
5. Wang F, Qiang X, Jiang S, Shao J, Fang B, Zhou L. The fluid management and hemodynamic characteristics of PiCCO employed on young children with severe hand, foot, and mouth disease-a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2021 Feb 25;21(1):208.
6. Hahn RG, Nilsson L, Bahlmann H. Predicting fluid responsiveness using esophagus Doppler monitoring and pulse oximetry derived pleth variability index; retrospective analysis of a hemodynamic study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2023 Sep;67(8):1037-44.
7. Karlsson J, Hallbäck M, Svedmyr A, Lönnqvist PA, Wallin M. Standardized blood volume changes monitored by

- capnodynamic hemodynamic variables: An experimental comparative study in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Aug;67(7):953-63.
8. Jentzer JC, Pöss J, Schaubroeck H, Morrow DA, Holtenberg SM, Mebazaa A. Advances in the management of cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2023 Sep 1;51(9):1222-33.
  9. Kolosovych IV, Hanol IV. Intra-abdominal hypertension as a complication of acute pancreatitis. *Fiziol Zh*. 2023; 69(2): 78-89. [Ukrainian].
  10. Leibner E, Andreae M, Galvagno SM, Scalea T. Damage control resuscitation. *Clin Exp Emerg Med*. 2020 Mar;7(1):5-13.
  11. Giannoudis VP, Rodham P, Giannoudis PV, Kanakaris NK. Severely injured patients: modern management strategies. *EFORT Open Rev*. 2023 May 9;8(5):382-96.
  12. Berezutsky VI. Modern approaches to burn shock therapy. *Pain Anaesth Int Care*. 29, Jan. 2018;1(82):35-40. [Ukrainian].
  13. Meyhoff TS, Granholm A, Hjortrup PB, Sivapalan P, Lange T, Laake JH, et al. Albumin administration in septic shock-Protocol for post-hoc analyses of data from a multicentre RCT. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Sep;67(8):1128-36.
  14. Muir SL, Sheppard LB, Maika-Wilson A, Burgert JM, Garcia-Blanco J, Johnson AD, Coyner JL. A Comparison of the effects of intraosseous and intravenous 5% albumin on infusion time and hemodynamic measures in a swine model of hemorrhagic shock. *Prehosp Disaster Med*. 2016 Aug;31(4):436-42.
  15. Elliott A, Dubé PA, Cossette-Côté A, Patakfalvi L, Vileeneuve E, Morris M, Gosselin S. Intraosseous administration of antidotes - a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Dec;55(10):1025-54.
  16. Bebartá VS, Garrett N, Boudreau S, Castaneda M. Intraosseous hydroxocobalamin versus intravenous hydroxocobalamin compared to intraosseous whole blood or no treatment for hemorrhagic shock in a swine model. *Am J Disaster Med*. 2015 Jul. 1;10(3):205-1.
  17. Burgert JM. Intraosseous vascular access in disasters and mass casualty events: A review of the literature. *Am J Disaster Med*. 2016 Jul. 1;11(3):149-66.
  18. Burgert JM, Johnson AD, Garcia-Blanco J, Fulton LV, Loughren MJ. The resuscitative and pharmacokinetic effects of humeral intraosseous vasopressin in a swine model of ventricular fibrillation. *Prehosp Disaster Med*. 2017 Jun;32(3):305-10.
  19. First National Congress on Bioethics [Internet]. *Weekly Pharmacy*. 2001;308(37). [Ukrainian]. <https://www.apteka.ua/article/33055>
  20. National Research Council (US) Institute for Laboratory Animal Research. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington (DC): Natl Acad Press (US). 2011. <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>
  21. P Chahal, P Holton, J A King *Proceedings: Comparison of neutral red and other markers used for the estimation of gastric mucosal blood flow* *J Physiol*. 1976 Mar;256(1):29P.
  22. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics*. 6th ed. Pearson; 2013.
  23. Lyzogub KI, Nikonov VV, Lyzogub MV. The role of balanced solutions in the practice of a doctor. *Emergency Medicine [Internet]*. 2020;16(5):17-21. [Ukrainian].
  24. Ntourakis D, Liasi. Damage control resuscitation in patients with major trauma: prospects and challenges. *J Emerg Critic Care Med [Internet]*. 2020 Oct;4:34. <https://jccm.amegroups.org/article/view/6076/pdf>
  25. Pohlman TH, Fecher AM, Arreola-Garcia C. Optimizing transfusion strategies in damage control resuscitation: current insights. *J Blood Med*. 2018 Aug 20;9:117-33.
  26. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Sixth edition. *Crit Care*. 2023 Mar 1;27(1):80.

*Матеріал надійшов  
до редакції 23.10.2023*