

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ КРОВОЗАМІННИКІВ

Радьога Р.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

У статті наведені дані експериментального дослідження змін клітинного циклу кардіоміоцитів щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби. Інфузійну корекцію експериментальної опікової хвороби проводили із використанням 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом (Лактопротеїн-С) та колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5%. Проточну цитометрію клітинних препаратів міокарду лівого шлуночка проводили на 1, 3, та 7 добу експерименту. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів на тлі термічного ураження шкіри протягом усього часу спостереження свідчать про тривале, некореговане порушення клітинного циклу і недостатність його ефективної нормалізації на тлі застосування 0,9% розчину NaCl в перші 7 діб після опіку шкіри. Протекторна дія HAES-LX-5% запобігає перенапруженню клітин, про що свідчить менша синтетична активність ядер кардіоміоцитів у всі строки експерименту.

Ключові слова: опікова хвороба, міокард, клітинний цикл, щурі, фізіологічний розчин, лактопротеїн з сорбітолом, HAES-LX-5%.

Постановка проблеми. Велика опікова травма викликає суттєві гемодинамічні та кардіодинамічні порушення, які сприяють розвитку сепсису, поліорганної недостатності та смерті. Кардіогенний стрес є відмінною ознакою гострої фази відповіді, а гірші результати лікування опікового пошкодження пов'язані саме з важкою серцевою дисфункцією [2, с. 7902; 3, с. 269; 6, с. 387]. Скомпрометована серцева функція призводить до гіпоперфузії органів, порушення периферичної мікроциркуляції, збільшення зони опіку та зниження резистентності до бактеріальної інфекції в ділянці опікової поверхні [2, с. 7902].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Інфузійна терапія опікового шоку має на меті компенсацію об'єму втраченої рідини із наступною підтримкою об'єму циркулюючої крові на сталому рівні, зменшення набрякового синдрому, нормалізацію кислотно-основної рівноваги, електролітного балансу та білків крові, а також збільшення перфузії органів та тканин [1, с. 76; 4, с. 301; 5, с. 163; 8, с. 446].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Дані літератури свідчать про те, що проблема адекватного застосування інфузійно-трансфузійних розчинів в умовах опікового шоку далека від вирішення [1, с. 76; 4, с. 301; 5, с. 163; 8, с. 163]. Особливо це стосується змін клітинного циклу клітин міокарду, які у сучасній літературі практично не висвітлені.

Мета статті. Метою нашого дослідження було оцінити зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби.

Виклад основного матеріалу. Матеріали та методи дослідження. Експериментальне дослідження було проведене на базі віварію, проблемної науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру (посвідчення ДФЦ МОЗ України № 003/10 від 11.01.2010 року) та хімічної наукової лабораторії кафедри фармакології (посвідчення ДФЦ МОЗ України № 000679 від 11.01.2008 року) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Всі маніпуляції з тваринами та їх утримання проводили у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) і положеннями «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)», у повній мірі дотримувалися правил гуманного відношення до експериментальних тварин, що затверджені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 1 від 14.01.2010 року).

Досліди були виконані на 77 білих щурах-самцях масою 160–180 г, отриманих із віварію Державної установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

Контрольну групу складали інтактні щурі, яким протягом усього терміну дослідження проводили інфузійну терапію фізіологічним розчином.

Всім іншим щурам під загальною анестезією пропофолом (60 мг/кг маси тварини) моделювали опіки II–III ступеня за методикою Regas та встановлювали у нижню порожнисту вену катетер для внутрішньовенної інфузії.

За характером інфузійної терапії всі піддослідні тварини з опіковою травмою були випадковим чином розподілені на три групи: до групи 1 – щурі, яким вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 10 мл/кг; до групи 2 – щурі, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом (Лактопротеїн-С, випускається Київським ЗАТ «Біофарма», Сертифікат про державну реєстрацію МОЗ України № 464/09–300200000 від 12.03.2009 року) у дозі 10 мл/кг; до групи 3 – щурі, яким вводили колоїдно-гіперосмолярний розчин HAES-LX-5% (розроблений у ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів) у дозі 10 мл/кг.

Перше введення здійснювали через 1 годину після моделювання опікової травми, наступні інфузії виконували 1 раз на добу протягом перших 7 діб проведення експерименту.

Тварин виводили з експерименту на 1, 3, та 7 добу шляхом передозування пропофолового наркозу із дотриманням основних вимог до евтаназії (Додаток 4 «Правила проведення работ с использованием экспериментальных животных», затверджений наказом № 755 від 12.08.77 р. МОЗ СРСР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Хельсинської декларації Всесвітньої Медичної Асоціації (2000)).

Для виявлення особливостей змін, показників клітинного циклу та визначення вмісту ДНК в ядрах клітин міокарда щурів нами був використаний метод проточної ДНК-цитофлуориметрії.

Після вилучення серця із тіла щура готували суспензії ядер з клітин міокарда лівого шлуночка щурів. Суспензію отримували за допомогою розчину для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA Step 1 фірми Partec, Німеччина, відповідно до протоколу-інструкції виробника. Даний розчин дозволяє виконувати екстракцію ядер та маркувати ядерну ДНК діамідинофенілндолом (DAPI). У процесі виготовлення нуклеарних суспензій ми використовували одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина).

Проточний аналіз виконували на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитофлуориметрі «Partec PAS» фірми Partec (Німеччина), у НДЦ ВНМУ імені М.І. Пирогова. Для збудження флуоресценції DAPI ми застосовували УФ-випромінювання. З кожного зразка ядерної суспензії аналізу підлягало 10 тис. подій. Розподіл ДНК, що відображає клітинний цикл і фрагментацію ДНК представлено на сторінці з однією гістограмою з використанням лінійної шкали. Обрахунки, побудова графіків, циклічний аналіз клітин виконували за допомогою прикладного програмного забезпечення FloMax (Partec, Німеччина), яке було надано фірмою-виробником до апаратури, у повній цифровій відповідності згідно математичної моделі, де визначали:

G0G1 (G1%) – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2с);

S (S%) – відсоткове співвідношення клітин у фазі синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2с та < 4с);

G2 + M (G2M%) – відсоткове співвідношення клітин у фазі G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4с), або клітини з вмістом ДНК = 4с.;

Визначення фрагментації ДНК виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с. Це відсоток ядер клітин в стані апоптозу.

IP – показник проліферації (проліферативний індекс), який визначається за сумою показників S + G2 + M. Чим більші його значення, тим інтенсивніша проліферація і навпаки – чим менше значення, тим менша проліферативна активність.

BP – блок проліферації. Збільшення числа клітин в фазі G2 + M при низьких значеннях S-фази свідчить про затримку (блок проліферації) клітинного циклу в стадії G2 + M. Цей показник оцінюється за співвідношенням: S/(G2 + M).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA 6.1» (ліцензійний номер BXXR901E246022FA).

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показників клітинного циклу (КЦ) ядер кардіоміоцитів статевозрілих щурів при корекції морфологічних змін, які виникли при опіковій травмі, колоїдними гіперосмолярними розчинами в експерименті показало, що при використанні лактопротеїну з сорбітолом відсоток ядер, які перебувають в інтервалі G0/G1, на першу добу був більшим на 4,87%/5,8 ($p < 0,05$) порівняно з тваринами 1 групи. При цьому відсоток ядер у пресинтетичній фазі у кардіоміоцитах тварин, яким вводили HAES-LX-5%, був наближеним до такого у тварин, яким вводили фізіологічний розчин. На третю добу цей показник у групах тварин, яким вводили фізіологічний розчин та лактопротеїн з сорбітолом суттєво не різнився, а у групі 3 був вищим на 2,17/2,8%. На сьому добу експерименту найвищий показник відсотка ядер кардіоміоцитів в інтервалі G0/G1 ми спостерігали у 1 групі тварин (на 2,94/3,8% більший за 2 і 3 групу), відповідно у групах 2 та 3 ці показники вірогідно не відрізнялися.

Отже, найбільший відсоток ядер, які перебували в інтервалі G0 – G1, на першу добу зареєстрували при застосуванні розчину лактопротеїну з сорбітолом у статевозрілих щурів з опіковою травмою, на третю – у 3 групі тварин, на сьому добу – у 1 групі тварин. Все вищевикладене вказує на посилення диференціації та функціональної спеціалізації кардіоміоцитів, які не мали незворотного ушкодження.

Дещо інші результати ми спостерігали щодо відсотка ядер кардіоміоцитів, які перебували у S-фазі: при лікуванні тварин з опіковою травмою лактопротеїном з сорбітолом цей показник був меншим на 5,45% (63%), 2,13% (26,5%) та 1,09% (14,55%) (у 2, 7, 1,36 та 1,17 рази), ніж у тварин з опіковою травмою, яким їх стан корегували розчином HAES-LX-5% ($p < 0,05$), та не досягав рівня показників у групі 1 ($p < 0,05$), що, на нашу думку, вказує на недостатній рівень репарації у кардіоміоцитах на тлі введення цього препарату. Тоді ж як при застосуванні HAES-LX-5% відсоток ядер кардіоміоцитів у синтетичній фазі майже не відрізнявся від аналогічного у 1 групі тварин, проте був вищим у 2,3 рази ($p < 0,05$), ніж у тварин без опікової травми яким вводили фізіологічний розчин, що вказує на достатньо сильний кардіопротекторний ефект цього препарату.

Відсоток клітин, які перебували у постсинтетичній та мітотичній фазах (інтервал G2M) КЦ ядер кардіоміоцитів в умовах опікової травми та лікуванні колоїдними гіперосмолярними розчинами представлений таким чином: у групі опікова травма+HAES-LX-5% цей показник на першу та сьому добу був вищим від такого у тварин групи порівняння на 1,12% (14,64%) та 2,28% (36,72%), але на 3 добу експерименту був нижчим на 2,37% (24,23%), тоді як у тварин групи опікова травма+лактопротеїн з сорбітолом він був більшим, ніж у тварин групи 5 у всі строки експерименту. Особливо велику різницю ми спостерігали на 7 добу (3,1% (49,92%), $p < 0,05$). При порівнянні відсотку ядер кардіоміоцитів у фазі інтервалу G2M між групами 2 та 3, ми виявили дещо вищий результат у групі тварин із застосуванням HAES-LX-5% на першу добу, та достовірно вищі показники при застосуванні лактопротеїну з сорбітолом на 3 та 7 добу (на 4,3% (58%) та 0,82% (9,66%), відповідно) На нашу думку, це може вказувати на незавершену репаративну регенерацію кардіоміоцитів на тлі лікувально-профілактичного введення лактопротеїну з сорбітолом.

Стосовно індексу проліферації (IP), то кращу протекторну дію при використанні HAES-LX-5% ми визначили тільки на 1 добу експерименту. В інші строки показник індексу проліферації достовірно не відрізнявся від такого в інших групах. Ми розцінили цей феномен як загальну потужність компенсаторно-приспосувальних змін у відповідь на будь-які втручання.

Паралельно з дослідженням фаз КЦ за допомогою проточної цитометрії визначали фрагментацію ДНК ядер кардіоміоцитів, яка є показником апоптозу та представлена на гістограмах інтервалом RN1. На фрагментацію ДНК вказувало зменшення плоідності ядер $< 2c$. Ми звернули увагу на те, що відсоток ядер з ознаками фрагментації ДНК був постійно вищим при використанні гіперосмолярних розчинів у якості протектора уражень внутрішніх органів, ніж у тварин групи 1 і тільки на 7 добу експерименту цей показник знизився у групі тварин, яким вводили HAES-LX-5% порівняно з групою 1 на 2,82% (12,8%), але не досягав значень у групі 2, перевищуючи їх на 4,97% (34,88%).

Використання HAES-LX-5% у якості протектора тільки на 7 добу проявляє захисну дію на ядерний апарат клітин, зменшуючи показник апоптозу на 2,82% (12,8%), у порівнянні з результатами групи тварин 1.

Таким чином використання HAES-LX-5% зменшує рівень фрагментації ДНК, що вказує на пригнічення патогенно індукованого апоптозу кардіоміоцитів на 7 добу експерименту і володіє, на наш погляд, позитивним ефектом, спрямованим на збереження маси органа.

Результати дослідження свідчать про відсутність достовірних відмінностей у показниках клітинного циклу кардіоміоцитів у тварин контрольної групи (без опікового ураження на тлі введення фізіологічного розчину) через 1, 3 і 7 добу після початку експерименту. Більшість клітин (близько 80%) у міокарді тварин контрольної групи перебувала у фазі G0G1, а порівнянна кількість клітин в фазі S та інтервалі SUB-G0G1 дає підставу припустити існування певного балансу між процесами синтезу і фрагментації ядерної ДНК у неушкодженій тканині міокарду. На відміну від показників клітинного циклу кардіоміоцитів тварин групи контролю, на тлі опіку і застосування фізіологічного розчину вже через 1 добу дослідження були виявлені зміни, які полягали у збільшенні частки клітин, що знаходяться у фазі G0G1 ($p < 0,05$) а також клітин з фрагментованою ДНК (інтервал SUB-G0G1) ($p < 0,05$).

Через 3 доби після опікового ураження шкіри і застосування фізіологічного розчину зберігалася менша кількість клітин у фазі G2 + M ($p < 0,01$) на тлі зменшення частки клітин у фазі G2 + M ($p < 0,01$). При цьому показники S-фази кардіоміоцитів групи тварин через 1 добу після опіку не відрізнялися від показників контрольної групи. Відповідно, були виявлені істотне зменшення індексу проліферації IP ($p < 0,01$) і наростання блоку проліферації BP ($p < 0,05$) через 1 добу після опікового ураження порівняно з показниками контрольної групи.

Через 3 доби після опікового ураження шкіри і застосування фізіологічного розчину зберігалася менша кількість клітин у фазі G2 + M одночасно з підвищеним вмістом у міокарді клітин SUB-G0G1. При цьому також зберігався більшим показник BP ($p < 0,01$) у порівнянні з аналогічним показником контрольної групи у відповідний період. Через 3 доби після опікового ураження, на відміну від показників клітинного циклу кардіоміоцитів через 1 добу після опіку, ми спостерігали зменшення популяції клітин G0G1 і більший індекс проліферації, які, однак, не мали достовірних відмінностей від показників контрольної групи ($p > 0,05$). Порівняння показників клітинного циклу кардіоміоцитів групи тварин з опіковим ураженням через 1 і 3 доби показало, що на тлі меншої частки клітин фази G0G1 і більшої частки клітин фази G2 + M істотно був більшим індекс проліферації (IP) ($p < 0,05$). Однак, разом з тим, зберігалася значно більша частка клітин з фрагментованою ДНК (SUB-G0G1) ($p < 0,05$) і показника блоку проліферації ($p < 0,05$) у порівнянні з аналогічними показниками групи контролю. Досить несподіваним виявився більший показник S-фази через 7 днів після опікового ураження у порівнянні з цим же показником, визначеним у контрольній групі ($p < 0,05$). І у групі тварин через 1 добу після опікового ушкодження шкіри ($p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження свідчать про досить стабільну картину показників клітинного циклу у клітинах міокарду тварин без опікової травми з переважанням, з одного боку, клітин, що знаходяться у фазі G0G1, і наявністю певного балансу між процесами синтезу ядерної ДНК і апоптозу. На тлі опікового ураження через 1 добу у кардіоміоцитах переважали процеси апоптозу, про що свідчить суттєве збільшення клітинної популяції з фрагментованою ДНК при збереженні частки клітин, що синтезують ДНК. Поряд з цим через 1 добу після опіку відбувається збільшення частки клітин, що знаходяться у фазі G0G1, і блоку проліферації, а також менший індекс проліферації за рахунок меншого числа клітин у фазі G2 + M. При подальшому розвитку опікового ураження вже через 3 доби відбувалися зміни у бік нормалізації показників клітинного циклу, що проявлялося у вигляді меншої частки клітин у фазі G0G1 і більшого індексу проліферації. На тлі опікового ураження (через 3 і 7 днів) зберігається значна кількість клітин у стані апоптозу і спостерігалось більше значення блоку проліферації, що може вказувати на недостатність компенсаторних можливостей організму до відновлення. Незважаючи на існування поглядів про захисну роль апоптозу після опікового ураження, зіставлення клінічних даних інших дослідників і отриманих

нами дозволяє зробити висновок, що ураження серця може відбуватися саме на тлі посилення процесів апоптозу. Про це може свідчити збільшення і показника S-фази, виявлене через 7 діб після опікового ураження, що, у свою чергу, вказує на недостатні процеси репарації кардіоміоцитів у ранній період перебігу опікової травми

Підводячи підсумки проведеного дослідження та аналізуючи отримані результати, можемо зробити висновок про вірогідність наявності порушень клітинного циклу кардіоміоцитів у віддалений період (14, 21 і 30 добу) після термічного пошкодження шкіри у щурів. Літературних даних про подібні дослідження клітинного циклу клітин міокарду у віддалені терміни після термічного ураження шкіри нами не виявлено. Можемо припустити, що в цей післяопіковий період відбуваються процеси репарації міокарду шляхом посилення синтезу клітинного матеріалу на тлі посилення апоптозу пошкоджених клітин. Також важливо відзначити, що відносне збільшення популяції клітин з фрагментованою ядерною ДНК може свідчити про дисбаланс репаративних процесів у міокарді через 7 діб після опікового ураження. На користь припущення про дисбаланс репаративних процесів у міокарді свідчить динаміка індексу і блоку проліферації за-реестрована під час дослідження. Зазначене вище дає підставу зробити висновок, що нормалізація основних показників клітинного циклу кардіоміоцитів на тлі термічного ураження шкіри у щурів може наставати тільки віддалені терміни після опікової травми.

Висновки і пропозиції. 1. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів на тлі термічного ураження шкіри протягом усього часу спостереження свідчать про тривале, некореговане порушення клітинного циклу і недостатність його ефективної нормалізації на тлі застосування 0,9% розчину NaCl в перші 7 діб після опіку шкіри.

2. Протекторна дія HAES-LX-5% запобігає перенапруженню клітин, про що свідчить менша синтетична активність ядер кардіоміоцитів у всі строки експерименту.

3. На нашу думку, перспективним є подальше дослідження морфологічних та фізіологічних показників серцевої діяльності в умовах опікової хвороби та корекції її різними інфузійними препаратами.

Список літератури:

1. Осадчая О. И. Влияние энтеросорбции на содержание про- и противовоспалительных медиаторов при тяжелой термической травме / О. И. Осадчая, А. М. Боярская, Б. С. Шейман // *Внутрішня медицина*. – 2008. – № 5–6. – С. 76–78.
2. C5a-blockade improves burn-induced cardiac dysfunction / L. M. Hoesel, A. D. Niederbichler, J. Schaefer [et al.] // *J Immunol*. – 2007. – № 178. – С. 7902–7910.
3. Changes in cardiac physiology after severe burn injury / F. N. Williams, D. N. Herndon, O. E. Suman [et al.] // *J Burn Care Res*. – 2011. – Vol. 32. – P. 269–274.
4. Laxenaire M. C. Anaphylactoid reaction to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanism. A French multicenter prospective study / M. C. Laxenaire, C. Charpentier, L. Feldman // *Ann. Fr. Anesth. Reanim*. – 2009. – Vol. 13. – P. 301–310.
5. Ljunstrom K. Colloid safety: fact and fiction / K. Ljunstrom // *Ballieres Clin. Anaesthesiol*. – 2007. – Vol. 11. – P. 163–177.
6. Pathophysiologic response to severe burn injury / M. G. Jeschke, D. L. Chinkes, C. C. Finnerty [et al.] // *Ann Surg*. – 2008. – № 248. – С. 387–401.
7. Regas F. C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F. C. Regas, H. P. Ehrlich // *J. Trauma*. – 1992. – Vol. 32, № 5. – P. 557–563.
8. Ring J. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes / J. Ring, K. Messmer // *Lancet*. – 2007. – Vol. 309, № 8009. – P. 446–469.

Радёга Р.В.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ

Аннотация

В статье приведены данные экспериментального исследования изменений клеточного цикла кардиомиоцитов крыс в условиях инфузионной коррекции экспериментальной ожоговой болезни. Инфузионную коррекцию экспериментальной ожоговой болезни проводили с использованием 0,9% раствора NaCl, лактопротеина с сорбитолом (Лактопротеин-С) и коллоидно-гиперосмолярного раствора HAES-LX-5%. Проточной цитометрии клеточных препаратов миокарда левого желудочка поражения кожи в течение всего времени свидетельствуют о длительном, некоррегированном нарушении клеточного цикла и недостаточности его эффективной нормализации на фоне применения 0,9% раствора NaCl в первые 7 суток после ожога кожи. Протекторное действие HAES-LX-5% предотвращает перенапряжение клеток, о чем свидетельствует меньшая синтетическая активность ядер кардиомиоцитов во все сроки эксперимента.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, миокард, клеточный цикл, крысы, физиологический раствор, лактопротеин с сорбитолом, HAES-LX-5%.

Radoga R.V.

Vinnitsa National Medical University named by M.I. Pirogov

CHANGES OF THE CARDIUM CYCLE INDICATORS IN CARDIOMYOCYTES IN THE CASE OF EXPERIMENTAL BURN DISEASE IN THE CONDITIONS OF BLOOD SUBSTITUTES APPLICATION

Summary

The article contains data of experimental research of the cell cycle changes in rats' cardiomyocytes in the conditions of infusion correction of experimental burn disease. The infusion correction of experimental burn disease was performed using 0.9% NaCl solution, lactoprotein with sorbitol (Lactoprotein-C) and colloid-hyperosmolyar solution of HAES-LX-5%. Flow cytometry of the left ventricular myocardium celles was performed on the 1st, 3rd and 7th day of the experiment. Changes in the cardiomyocyte cell cycle in the case of thermal skin lesions injury throughout the observation time indicate a prolonged, unregulated cell cycle disorder and a lack of effective normalization while the injection of 0.9% NaCl solution was performed during the first 7 days after burning the skin. The protective effect of HAES-LX-5% prevents cells over-strain, what is evidenced by the lower synthetic activity of nuclei of cardiomyocytes during the period of the experiment.

Keywords: burn disease, myocardium, cell cycle, rats, normal saline, lactoprotein with sorbitol, HAES-LX-5%.