

# КОРРЕКЦИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ КРЫС ИНФУЗИОННЫМИ РАСТВОРАМИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

*[А. А. Очеретнюк](#), [О. А. Яковлева](#), [О. В. Паламарчук](#)*

*Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова (г. Винница, Украина)*

В экспериментальном исследовании приведены результаты гистологических изменений легких крыс в острый период ожоговой болезни при коррекции инфузионным раствором лактопротеин с сорбитолом в сравнении с 0,9 % раствором NaCl. Доказано, что введение раствора лактопротеин с сорбитолом (в дозе 10 мл/кг) в течение семи дней у крыс при ожоговой болезни уменьшает патологические изменения в строении стромы и паренхимы легких более эффективно, чем у крыс, которым в аналогичные сроки вводили физиологический раствор NaCl (в дозе 10 мл/кг).

*Ключевые слова:* ожоговая болезнь, инфузионная терапия, раствор лактопротеин с сорбитолом, физиологический раствор.

---

**Очеретнюк Анна Александровна** — ассистент кафедры фармацевтической химии Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, г. Винница, Украина, контактный телефон: 0432-54-56-30, e-mail: anechka\_azarova@mail.ru

**Яковлева Ольга Александровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармации и клинической фармакологии Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, г. Винница, Украина, контактный телефон: 0432-52-96-79, e-mail: dr\_yakovleva@inbox.ru

**Паламарчук Ольга Всеволодовна** — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармации Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, г. Винница, Украина, e-mail: azarov\_vnmu@mail.ru

---

*Вступление.* Первичной реакцией организма на термическое поражение является стресс [1]. Исходное уменьшение объема циркулирующей крови, увеличение вязкости крови и концентрации катехоламинов ведет к значительному снижению перфузии

периферических органов и тканей [2]. Острый период ожоговой болезни характеризуется нарушениями в газотранспортной функции крови, выраженность которых зависит от площади, глубины поражения кожи и возраста [3]. Лечение в стадии шока направлено на быстрое восстановление гемодинамической стабильности и коррекцию острых физиологических расстройств, которые имеют место при гиповолемии и гипоксии [4]. На сегодняшний день в терапии ожогового шока используют растворы кристаллоидов, коллоидов, гипертонические солевые растворы или комбинированные смеси [5].

Одним из таких лекарственных препаратов является белково-солевой инфузионный раствор лактопротеин с сорбитолом (производства ЗАО «Биофарма»), в состав которого входят: альбумин — 50 г, сорбитол — 60 г, раствор натрия лактата 60 — 35 г, натрия хлорида — 0,1 г, калия хлорида — 0,075 г, натрия гидрокарбоната — 0,1 г, вода для инъекций — до 1 л. Препарат имеет широкий спектр метаболических и фармакологических эффектов, в частности противошоковый и детоксикационный, способствует нейтрализации метаболического ацидоза, при повторных вливаниях обуславливает нормализацию белкового обмена [6].

Основными фармакологически активными веществами препарата являются альбумин, сорбитол и натрия лактат. Альбумин — плазмозамещающее средство, восполняет дефицит белкового обмена и повышает его резервы. Он поддерживает онкотическое давление крови, быстро повышает уровень артериального давления, определяет его гемодинамические свойства, способствует удержанию жидкости в кровеносном русле. Сорбитол — это изотонический раствор, который имеет дезагрегатное действие и таким образом улучшает микроциркуляцию и перфузию тканей. При внутривенном введении сорбитол быстро включается в общий метаболизм: значительная его часть утилизируется в печени и накапливается в виде гликогена. Натрия лактат осуществляет коррекцию метаболического ацидоза медленно (по мере включения натрия лактата в обмен веществ), поэтому не возникает резких колебаний pH [6]. При введении в сосудистое русло из него высвобождаются натрий, углекислота и вода, которые образуют бикарбонат натрия и тем самым увеличивают щелочной резерв крови. Раствор лактопротеин с сорбитолом широко используется в инфузионной терапии при ожоговом шоке, но в литературе мы не нашли данных о влиянии препарата на изменения в структуре легких в острой стадии ожоговой болезни.

*Целью нашей работы* было исследовать морфологические изменения в легких крыс в первые 7 суток после локальной гипертермии кожи при коррекции инфузионным раствором лактопротеин с сорбитолом в сравнении с физиологическим 0,9 % раствором NaCl.

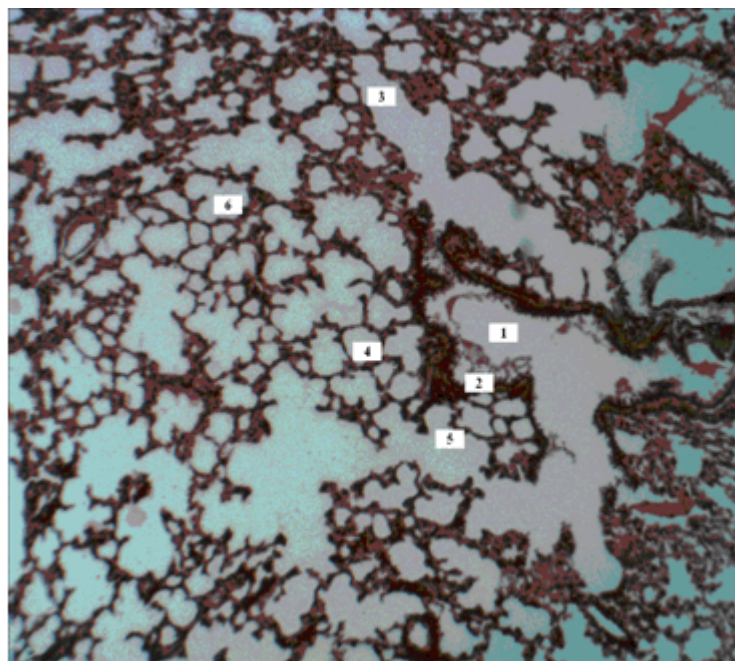
*Материалы и методы.* Экспериментальные исследования терапевтического действия инфузионных растворов лактопротеин с сорбитолом в условиях ожоговой болезни (острый период — 1, 3 и 7-е сутки) были выполнены на 75-ти крысах-самцах линии Вистар массой 155-160 г на базе Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова. Содержание и манипуляции с животными проводилось согласно «Общим этическим принципам экспериментов на животных», принятых на Первом национальном конгрессе по биоэтике (Киев, 2001), и положениям «Правил доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)». Животные были разделены на группы по 25 крыс в каждой: I — крысы, которым проводили катетеризацию бедренной вены без ожога; II — катетеризованные крысы с ожогом, которым проводилась инфузия раствором лактопротеин с сорбитолом течение 5-6-ти мин (в дозе 10 мл/кг); III — катетеризованные крысы с ожогом, которым проводилась инфузия 0,9 % раствором NaCl в течение 5-6-ти

мин (в дозе 10 мл/кг) (группа контроля).

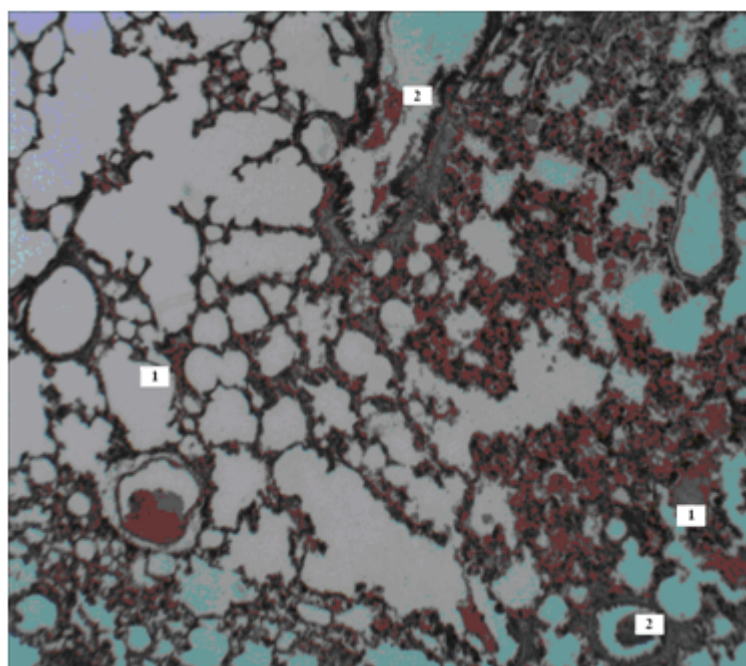
Ожоговую болезнь вызывали путем приложения 4-х медных пластинок на депилированную кожу, которые предварительно держали в течение 6-ти мин в воде с постоянной температурой 100 °С [7]. Общая площадь ожога у крыс указанной массы составляет 21–23 % при экспозиции 10 с, что является достаточным для формирования ожога IIIa степени и развития шокового состояния средней степени тяжести [8]. Инфузию корректирующих растворов проводили в нижнюю полую вену после ее катетеризации в асептических условиях через бедренную вену. Катетер подшивали под кожу, его просвет по всей длине заполняли титрованным раствором гепарина (0,1 мл гепарина на 10 мл 0,9 % раствора NaCl) после каждого введения веществ. Первое введение растворов осуществляли через 1 час после моделирования патологического состояния, следующие инфузии выполняли раз в сутки на протяжении 7-ми дней. Моделирование экспериментальной ожоговой болезни и декапитацию животных осуществляли в условиях пропофолового наркоза (в дозе 60 мг/кг в/в). Для гистологического исследования легких крыс образцы органа отбирали с правой верхней доли, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, а затем материал промывали, обезжовивали в серии спиртов возрастающей концентрации, проводили через хлороформ и заливали в парапласт. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и заливали в канадский бальзам [7].

*Результаты и обсуждение.* Исследование показало, что на 1, 3 и 7-й дни достоверных различий между гистологическими показателями у животных с катетеризацией бедренной вены без какой-либо коррекции растворами и группой животных, которым проводилась инфузия 0,9 % раствором NaCl без моделирования патологии, не обнаружено. Поэтому анализ полученных данных проводился в отношении животных с катетером, у которых начальный уровень исследуемых показателей принимался за 100 %.

Через одни сутки после ожоговой травмы кожи у крыс, которым вводили раствор лактопротеин с сорбитолом, изменения в строении стромы и паренхимы были менее выраженными, чем у крыс на фоне 0,9 % раствора NaCl. Так, стенки бронхов были неутолщены, эпителиальный пласт слизистой оболочки бронхов был сплошным, очаги десквамации проявлялись редко, в отличие от крыс, которым вводили 0,9 % раствор NaCl. В просветах малых бронхов иногда определяли незначительное количество эозинофильного содержимого. В просветах терминальных бронхиол был небольшой отек слизистой оболочки, где накапливалось незначительное количество серозно-слизистого экссудата с клетками десквамированного бронхиального эпителия. Иногда в стенках респираторных бронхиол и альвеол наблюдали тонкие гомогенные полоски розового цвета. Лимфатические узелки в стенках бронхов и вокруг кровеносных сосудов по строению были подобны таковым в контрольной группе животных. Кровеносные сосуды легких были с неравномерным кровенаполнением: наряду с умеренно полнокровными сосудами иногда наблюдали небольшие очаги полнокровия венул. Стенки сосудов кровеносного микроциркуляторного русла были незначительно утолщены. Однако отек периваскулярной соединительной ткани и инфильтрация альвеолярными макрофагами были менее выражены, чем у крыс, которым вводили 0,9 % раствор NaCl (рис. 1, 2).



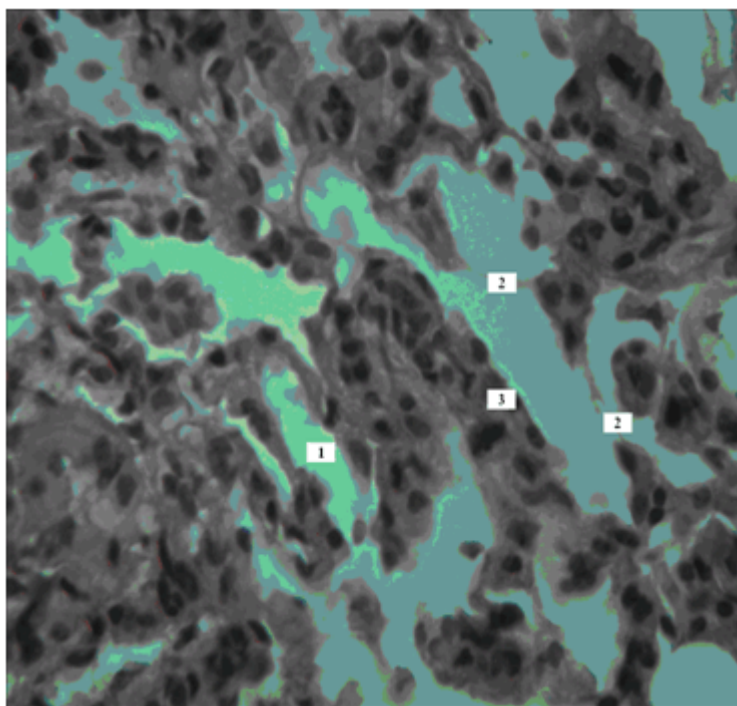
*Рис. 1.* Фрагмент респираторного отдела легких крыс, получавших раствор лактопротеин с сорбитолом через одни сутки после ожога; окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ ; 1 — терминальные бронхиолы; 2 — эозинофильное содержание; 3 — респираторные бронхиолы; 4 — легочные альвеолы; 5 — альвеолярные ходы; 6 — альвеолярные мешочки



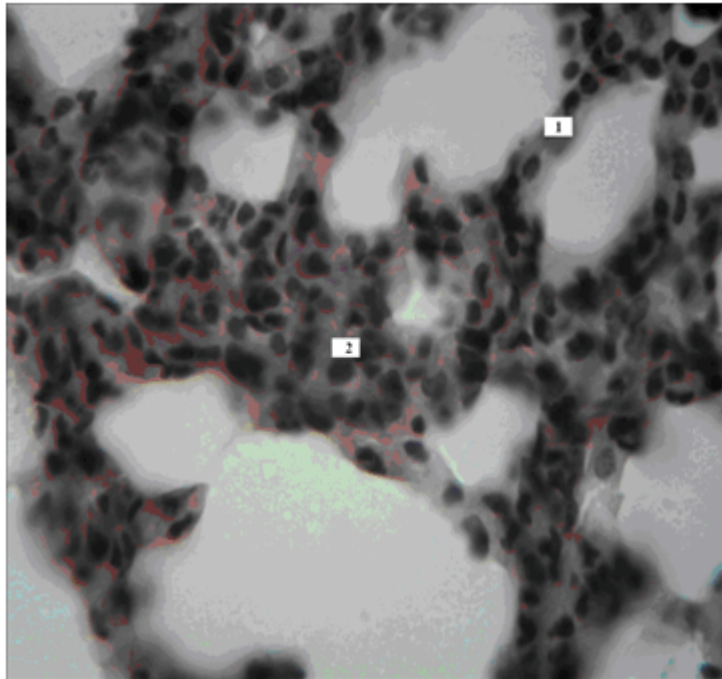
*Рис. 2.* Фрагмент респираторного отдела легких крыс, получавших 0,9 % раствор NaCl через одни сутки после ожога; окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ ; 1 — неравномерное кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла; 2 — серозно-слизистый экссудат в просветах бронхов

Через 3-е суток у крыс с ожоговой болезнью, которым вводили раствор лактопротеин с сорбитолом, изменения в строении стромы и паренхимы были более выражены, чем в предыдущей группе животных. В стенках крупных и средних бронхов слизистая, подслизистая основа и соединительные оболочки были разрыхлены и утолщены, инфильтрированы альвеолярными макрофагами и пропитаны отеочной жидкостью.

Просветы бронхов содержали десквамированные эпителиоциты, лимфоциты. Лимфатические узелки были незначительных размеров. Кровеносные сосуды легких были с неравномерным кровенаполнением, местами отмечали их полнокровие. В посткапиллярных венулах наблюдали явления стаза и сладжа эритроцитов, а также диапедеза лейкоцитов через их стенки. В периваскулярных пространствах наблюдали лимфоциты и альвеолярные макрофагоциты. Определяли легочные альвеолы с истонченными межальвеолярными септами в результате инфильтрации их макрофагоцитами. Вблизи бронхиол определяли ячейки дисателектазов. Однако в отличие от крыс, которым вводили 0,9 % раствор NaCl, инфильтрация была меньше выражена, тромбы не определялись, а участки ателектазов встречались редко (рис. 3, 4).

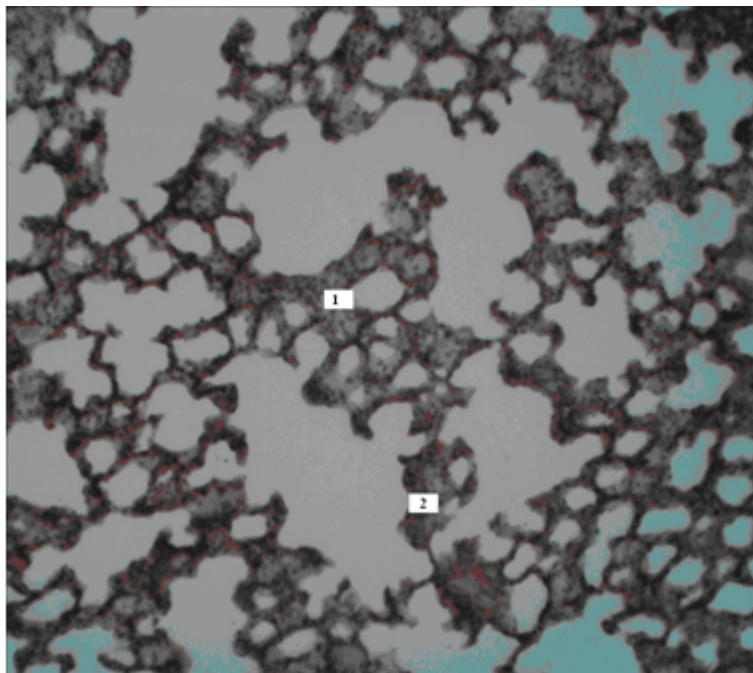


*Рис. 3.* Фрагмент респираторного отдела легких крыс, получавших раствор лактопротеин с сорбитолом через 3-е суток после ожога; окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ ; 1 — участок дисателектазов; 2 — истонченные межальвеолярные септы; 3 — инфильтрация макрофагоцитами межальвеолярных септ

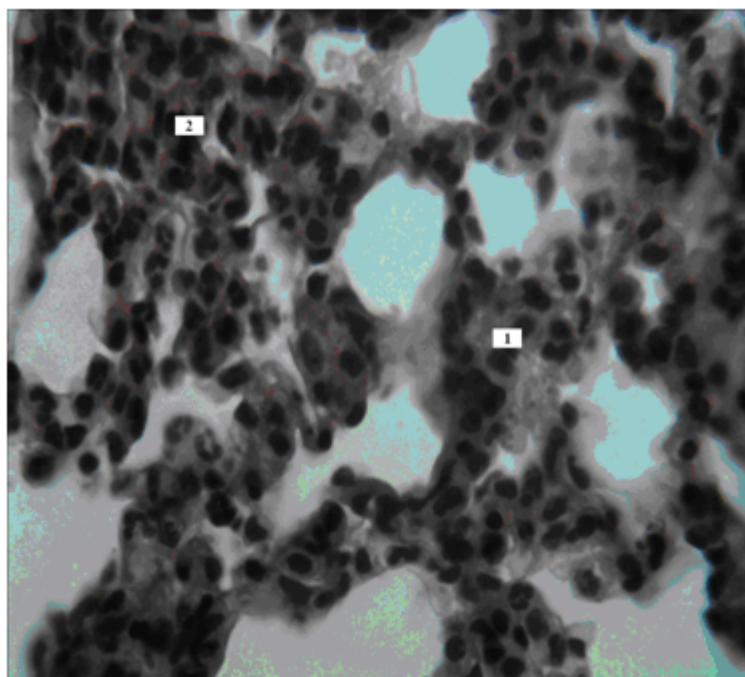


*Рис. 4.* Фрагмент респираторного отдела легких у крыс, получавших 0,9 % раствор NaCl через 3-е суток после ожога; окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ ; 1 — утолщенные межальвеолярные септы; 2 — выраженная гистиолимфоцитарная инфильтрация периваскулярного пространства

Через 7 суток у крыс, которым вводили раствор лактопротеина с сорбитолом, изменения в строении стромы и паренхимы были менее выражены, чем в предыдущей группе животных. В просветах терминальных бронхиол изредка наблюдали серозно-слизистый экссудат и клетки эпителия. Большинство сосудов микроциркуляторного русла были полнокровными, но тромбы не наблюдались. Их стенки были немного утолщены, периваскулярная соединительная ткань отечна и инфильтрирована альвеолярными макрофагами. Альвеолы были неоднородны по форме и размерам, иногда встречали очаги, в которых альвеолы были расширены, а их стенки истончены. Значительное количество межальвеолярных септ было утолщено за счет инфильтрации лимфоцитами и макрофагами. Также встречали единичные участки ателектазов, в этих местах легочная ткань инфильтрирована альвеолярными макрофагами, а просветы альвеол заполнены экссудатом (рис. 5, 6).



*Рис. 5.* Фрагмент респираторного отдела легких крыс, получавших раствор лактопротеин с сорбитолом через 7 суток после ожога, окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ ; 1 — полнокровие сосудов кровеносного микроциркуляторного русла; 2 — гистиолимфоцитарная инфильтрация периваскулярного пространства



*Рис. 6.* Фрагмент респираторного отдела легких у крыс, получавших 0,9 % раствор NaCl через 7 суток после ожога, окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ ; 1 — полнокровие сосудов кровеносного микроциркуляторного русла, отек стенки терминальных бронхиол и их диффузная гистиолимфоцитарная инфильтрация; 2 — гистиолимфоцитарная инфильтрация периваскулярного пространства

Таким образом, следует отметить, что вышеперечисленные изменения в структуре легких при коррекции лактопротеин с сорбитолом были менее выраженными, чем у крыс, которым вводили 0,9 % раствор NaCl во все сроки наблюдения.

## *Выводы*

1. У крыс, которым в течение 7-ми дней после ожоговой травмы кожи вводили раствор лактопротеин с сорбитолом (в дозе 10 мл / кг), патологические изменения в строении стромы и паренхимы легких во все сроки наблюдения (через 1, 3 и 7 суток) были значительно меньше выражены, чем у крыс, которым вводили 0,9 % раствор NaCl.
2. После ожога кожи у крыс, которым вводили раствор лактопротеин с сорбитолом, и у крыс, которым вводили 0,9 % раствор NaCl, наиболее выражены проявления патологических изменений в строении стромы и паренхимы легких наблюдали через 3-е суток.

## *Список литературы*

1. Механизм адаптационного ответа организма на ожоговый стресс и роль перфторана в их нормализации / В. В. Слинченков [и др.] // Актуальные проблемы термической травмы : сб. научных тр. — СПб., 2002. — С. 215-217.
2. Герасимова Л. И. Острая ожоговая токсемия / Л. И. Герасимова // Патофизиология крови. Экстремальные состояния : сб. работ / Под ред. А. И. Воробьева, Н. А. Горбуновой. — М. : Триада Фарм, 2004. — С. 92-103.
3. Gosan A. Aging and wound healing / A. Gosan, L.A. DiPietro // World J. Surg. — 2004. — Vol. 28, N 3. — P. 321-326.
4. Лещев Д. П. Влияние перфторана на кислородный статус у больных с тотальными ожогами / Д.П. Лещев // Мед. перспективы. — 2000. — Т. V, № 1. — С. 24-27.
5. Орлова А. В. Алгоритм инфузионно-трансфузионной терапии и нутриционной поддержки пострадавших с тяжелой термической травмой / А. В. Орлова, А. Ливанов, К. М. Крылов // Общая реаниматология. — 2005. — Т. 1, № 2. — С. 34-36.
6. Эффективность применения препарата лактопротеин с сорбитолом для профилактики нарушений гомеостаза больных с глубокими и распространенными ожогами / Г. П. Козинец [и др.] // Современные достижения инфузионной терапии : I Междунар. конгресс, 2-3 окт. 2008 г. : тез. докл. — Черкассы, 2008. — 180 с.
7. Gunas I. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence / I. Gunas, I. Dovgan, O. Masur // Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting / zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. — 1997. — P. 105.
8. Ожоговый шок : оптимизация интенсивной терапии / В. К. Гусак [и др.] // Украинский мед. журн. — 2002. — № 5 (31). — С. 84-88.



# CORRECTION OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN LUNGS OF RATS BY INFUSION SOLUTIONS AT EXPERIMENTAL BURN DISEASE

[A. A. Ocheretnyuk, O. A. Yakovleva, O. V. Palamarchuk](#)

*Vinnitsia national medical university n.a. N. I. Pirogov (Vinnitsia, the Ukraine)*

Results of histological changes of rats' lungs in the acute period of a burn disease at correction by infusion solution lactoprotein with sorbitol in comparison with 0,9% NaCl solution are presented in the pilot study. It is proved that introduction of lactoprotein solution with sorbitol (in a dose of 10 ml/kg) within seven days at rats with burn disease reduces more effectively pathological changes in structure of stroma and parenchyma of lungs, than at rats who were entered a normal saline solution of NaCl into similar terms (in a dose of 10 ml/kg).

**Keywords:** burn disease, infusional therapy, lactoprotein solution with sorbitol, normal saline solution.

---

## About authors:

**Ocheretnyuk Anna Aleksandrovna** — assistant of pharmaceutical chemistry chair at Vinnitsia national medical university n.a. N. I. Pirogov, Vinnitsia (Ukraine), contact phone: 0432-54-56-30, e-mail: [anechka\\_azarova@mail.ru](mailto:anechka_azarova@mail.ru)

**Yakovleva Olga Aleksandrovna** — doctor of medical science, professor, head of clinical pharmaceutics and clinical pharmacology chair at Vinnitsia national medical university n.a. N. I. Pirogov, Vinnitsia (Ukraine), contact phone: 0432-52-96-79, e-mail: [dr\\_yakovleva@inbox.ru](mailto:dr_yakovleva@inbox.ru)

**Palamarchuk Olga Vsevolodovna** — candidate of biological science, assistant professor of pharmaceutics chair at Vinnitsia national medical university n.a. N. I. Pirogov, Vinnitsia (Ukraine), e-mail: [azarov\\_vnmu@mail.ru](mailto:azarov_vnmu@mail.ru)

## List of the Literature:

1. The mechanism of the adaptic answer of an organism to aburn stress and role of perftoran in their normalization / V. V. Slinchenkov [et al.] // Actual problems of thermal trauma: coll. of scientific works. — SPb., 2002. — P. 215-217.
2. Gerasimova L. I. Acute burn toxemia / L. I. Gerasimova // blood Pathophysiology. Extreme states : col. of works / Under the editorship of A. I. Vorobyov, N. A. Gorbunova. — M. : Triad Farm, 2004. — P. 92-103.
3. Gosan A. Aging and wound healing / A. Gosan, L. A. DiPietro // World J. Surg. — 2004. — Vol. 28, N 3. — P. 321-326.
4. Leshchev D. P. Influence of perftoran on the oxygen status at patients with total combustions / D. P. Leshchev//Medical prospects. — 2000. — Vol. V, N 1. — P. 24-27.
5. Orlova A. V. Algoritm of infusion-transfusion therapy and nutritional support of victims with

- severe thermal injury / A. V. Orlova, A. Livanov, K. M. Krylov // General reanimotology. — 2005. — Vol. 1, N 2. — P. 34-36.
6. Efficiency of application of lactoprotein preparation with sorbitol for prophylaxis of disturbances of homeostasis of patients with deep and widespread combustions / G. P. Kozinets [et al.] // Modern achievements of infusional therapy : I Internat. congress, 2-3 Oct. 2008 : theses. — Cherkassy, 2008. — 180 p.
  7. Gunas I. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence / I. Gunas, I. Dovgan, O. Masur // Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997 : bipartitemeeting / zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. — 1997. — P. 105.
  8. Burn shock : optimization of intensive care / V. K. Gusak [et al.] // Ukrainian medical journ. — 2002. — N 5 (31). — P. 84-88.