



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92234** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

C01D 7/00

C07K 14/76 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 01507**

(22) Дата подання заявки: **17.02.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.08.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.08.2014, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):

**Гунас Ігор Валерійович (UA),
Ковальчук Олександр Іванович (UA),
Дзевульська Ірина Вікторівна (UA),
Черкасов Ельдар Вікторович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБІТОЛОМ ЯК МАРКЕРА ЗМІН ПРОНИКНОСТІ КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРІВ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ

(57) Реферат:

Застосування лактопротеїну з сорбітолом як маркера змін проникності кровоносних капілярів внутрішніх органів при опіковій хворобі.

UA 92234 U

Корисна модель, що заявляється, належить до визначення нових властивостей лактопротеїну з сорбітолом, а саме візуалізації місць протікання у кровоносних капілярах.

В сучасних умовах, коли практична медицина все більше використовує інфузію комбінованих гіперосмолярних розчинів для лікування різноманітних захворювань, знання процесів взаємодії різних систем, робота яких корегується в процесі лікування, стає дуже необхідним [2, 4, 8, 9]. На сьогоднішній день визнано, що багато питань патогенезу, клініки та інфузійної терапії опікової хвороби пов'язані із станом нервової, ендокринної та імунної систем і можуть бути розкриті за допомогою комплексу експериментальних, морфологічних, клініко-лабораторних методів та статистичного аналізу одержаних результатів [5, 10].

Актуальність даного дослідження обумовлена тим, що до цього часу аналіз та співставлення клініко-лабораторних показників перебігу та структурних змін органів нейроімуноендокринної системи [1, 3, 6] при опіковій хворобі за умов її лікування шляхом інфузії колоїдно-гіперосмолярних розчинів не були предметом спеціальних досліджень.

Задача корисної моделі, що заявляється, даного дослідження стало вивчення показників летальності та ендогенної інтоксикації, а також структурних змін аденогіпофіза, надниркової залози і тимуса при експериментальній опіковій хворобі у щурів за умов її лікування шляхом внутрішньовенної інфузії лактопротеїну з сорбітолом.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження морфологічних змін в аденогіпофізі, наднирковій залозі та тимусі при опіковій хворобі (через 1, через 3, через 7, через 14, через 21, через 30 діб) та за умов дії інфузійних колоїдно-гіперосмолярних препаратів дезінтоксикаційної, реологічної, енергетичної, протишокової дії лактопротеїну з сорбітолом (фірмова назва препарату - "Лактопротеїн-С") було виконано на 90 щурах-самцях лінії Вістар масою 155-160 грамів.

Лактопротеїн-С - це інфузійний колоїдно-гіперосмолярний препарат, який містить альбумін (5 %), сорбітол (6 %), натрію лактат (2,1 %), а також електроліти в збалансованих кількостях. Теоретична осмолярність препарату - 1020 мОсм/л. Лактопротеїн-С показаний до застосування як засіб корекції кислотно-лужного стану і гіпопротеїнемії, покращення мікроциркуляції, зменшення інтоксикації, покращення гемодинаміки при травматичному, операційному, гемолітичному та опіковому шоку, при опіковій хворобі; в післяопераційному періоді після порожнинних операцій; при гіпопротеїнемії різноманітного походження, хронічних гепатитах, при різних інфекційних захворюваннях [4, 7, 8, 9].

Утримання та маніпуляції з тваринами 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 до клінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)".

Тварини були розділені на 7 груп: I - інтактні тварини; II, III, IV - щури без термічної травми, яким проводилась окрема інфузія 0,9 % розчину NaCl, HAES-LX-5 % та лактопротеїну-С відповідно у дозі 10 мл/кг; V, VI, VII - тварини з опіком, яким за аналогічною схемою та у такому ж дозовому режимі проводили окреме введення досліджуваних речовин.

Опік (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100 °С. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23 % при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку II ступеня - дермального поверхневого опіку (колишній III А ступінь) та розвитку шокowego стану середнього ступеня тяжкості.

Досліджувані розчини вводили внутрішньовенно протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у нижню порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегову вену. Катетер, встановлений у стеговій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчинів здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували щоденно загалом впродовж 7 діб.

Проведені нами попередні дослідження показали (табл. 1), що щури-самці без будь-якої фармакокорекції на фоні опікової травми шкіри гинули всі на 9-у добу експерименту, а на 7-у добу летальність складала 80 %, в зв'язку з чим (враховуючи питання біоетики), практично не можливим було набрати коректну, у кількісному відношенні, групу контролю з чистим опіком шкіри без лікування. Тому задля контролю лікувальної дії гіперосмолярних розчинів ми спиралися на групу тварин, які на фоні опіку шкіри отримували 0,9 % розчин NaCl (ізотонічний розчин).

Таблиця 1

Вплив фармакотерапії 0,9 % розчином NaCl, лактопротеїном-С
на показники летальності щурів з опіковою травмою шкіри

Умови досліджу	Летальність тварин (n - %)					
	Термін спостереження (доба)					
	1	2-3	4-7	8-14	15-21	22-30
Опік + 0,9 % розчин NaCl (n=200)	n=10 (5 %)	n=21 (10,5 %)	n=22 (11 %)	n=17 (8,5 %)*	n=11 (5,5 %)	n=6 (3 %)
Опік + лактопротеїн-С (n=120)	n=1 (0,8 %)*	n=4 (3,3 %)*	n=3, (2,5 %)*	n=3 (2,5 %)*	n=1 (0,8 %)*	n=3 (1,7 %)

Примітки:

1. * - достовірна різниця відносно контролю (опік + 0,9 % NaCl);
2. # - тенденція різниці відносно контролю (опік + 0,9 % NaCl).

Забір матеріалу проводили під наркозом. У тварин після декапітації виконували розтин порожнини черепа, черевної та грудної порожнини і вирізали за допомогою леза невеликі шматочки аденогіпофіза, кіркової та мозкової речовини надниркової залози, тимуса. Матеріал для морфологічних досліджень обробляли за загальноприйнятою методикою.

Ультратонкі зрізи готували на ультрамикротомі LKB, вивчали та фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим та метиленовим синім. Гістологічні зрізи (одержані з парафінових блоків) забарвлювали гематоксилін-пікрофуксином та гематоксилін-еозином. Морфометричне дослідження гістологічних препаратів було проведене із використанням мікроскопа Olympus BX 51. Отримані результати статистично обробляли з використанням t-критерію Стюдента.

Електронномікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Результати проведеного дослідження (Фіг. 1, де зображено рівень молекул середньої маси протягом місяця після опіку шкіри та його корекції колоїдними гіперосмолярними розчинами) свідчать, що рівень молекул середньої маси та лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), статистично значуще нижчий у щурів без опіку, ніж у щурів з опіком, протягом всього експерименту. Досліджувані показники статистично значуще вищі у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl в порівнянні з тваринами, яким проводили окрему інфузію лактопротеїну-С та HAES-LX-5 %. Найвищі показники рівня молекул середньої маси у щурів з опіком зафіксовані через 3 доби після опіку, відповідає періоду гострого опікового шоку. Найменший рівень молекул середньої маси у щурів з опіком встановленим через 30 діб після травми.

Рівень ЛІІ досягав свого максимуму у щурів з опіком, яким вводили лактопротеїн-С та HAES-LX-5 % через 3 доби.

Позначення: ЛІІ - шкала рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації.

Для аденогіпофіза, надниркової залози і тимуса щурів з опіковою травмою шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, через 1, 3, 7 та 14 діб експерименту (терміни, коли зареєстроване збільшення та стабілізація величини показників летальності та ендогенної інтоксикації) найбільш характерним загальним проявом патоморфологічних змін була альтерація функціонально різних клітин органів та стінок судин гемомікроциркуляторного русла на тлі виразного міжклітинного та паравазального набряку. Віддзеркалення гемодинамічних та реологічних зрушень є зміни просвіту кровоносних капілярів (у табл. 2 представлені зміни просвіту кровоносних капілярів аденогіпофіза та надниркової залози).

Таблиця 2

Зміни просвіту (мкм^2) кровоносних капілярів аденогіпофіза
і надниркової залози щурів при опіковій травмі

№	Показник	Контроль	Доба спостереження					
			1	3	7	14	21	30
1	Аденогіпофіз	254,8± 39,2	404,1± 50,9*	736,5± 130,8*,**	530,8± 106,5*	492,2± 65,8*	589,2± 65,1*	549,2± 77,2*
2	Кіркова речовина надниркової залози	101,4± 8,1	105,9± 7,2	121,0± 10,1*,**	183,6± 24,3*,**	180,2± 11,6*	155,2± 11,3*	148,3± 23,3*
3	Мозкова речовина надниркової залози	128,3± 15,1	165,2± 19,6*	791,1± 159,2*,**	639,5± 82,6*	905,1± 204,6*,**	1033,4± 210,0*	707,2± 85,8*,**

Умовні позначення: * - достовірно по відношенню до показників контрольної (інтактної) групи щурів ($p < 0,05$); ** - достовірно порівняно із попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$).

У цей період у стінці кровоносних капілярів і венул спостерігається набряк ендотеліоцитів, їх парціальний і тотальний некроз, відбувається потоншення та локальна руйнація базальної мембрани, утворюються паравазальні крововиливи (див. Фіг. 2 Паравазальний набряк і утворення агрегату еритроцитів за типом "монетного стовпчика" у просвіті венули в кірковій речовині надниркової залози щура через 1 добу розвитку опікової хвороби за умов введення 0,9 % розчину NaCl. 1 - "монетний стовпчик" еритроцитів у просвіті венули; 2 - паравазальні еритроцити. Зб. 14000; Фіг. 3 Кровоносний капіляр із субтотально зруйнованою ендотеліальною вистилкою в аденогіпофізі щура через 1 добу розвитку опікової хвороби за умов введення 0,9 % розчину NaCl. 1 - еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; 2 - ядро ендотеліоцита з зруйнованою цитоплазмою. Зб. 12000; Фіг. 4 Крововилив в аденогіпофізі щура через 7 діб розвитку опікової хвороби за умов введення 0,9 % розчину NaCl. 1 - еритроцит у просвіті неушкодженого кровоносного капіляра; 2 – еритроцити в зоні крововиливу; 3 - апоптозний ендокриноцит. Зб. 5000).

У стінці деяких кровоносних капілярів зі збереженою судинною стінкою ендотеліальне покриття стає тонким, в ділянках простих за формою і невеликих за довжиною міжотеліальних контактів заявляються розширені міжотеліальні щілини або трансотеліальні канали, які в зонах відповідних до них локусів руйнації базальної мембрани мають вигляд наскрізних трансмуральних дефектів (Фіг. 4). Описані трансмуральні дефекти разом з прилеглими і розширеними (у результаті розвитку набряку) міжклітинними просторами вивчених органів є місцями протікання і внутрішньоорганного проникнення плазми та клітин крові, що призводить до прогресування набряку та крововиливів.

Визначені нами вище особливості розвитку набряку в органах нейроімуноендокринної системи при опіковій хворобі є настільки невід'ємною частиною решти послідовних змін, що (для спрощення викладення і з метою уникнення термінологічних непорозумінь) ми в подальшому будемо позначати ймовірні (розширенні міжотеліальні щілини та трансотеліальні канали) та сформовані трансмуральні дефекти терміном "протіканнями", а потенційні шляхи міжклітинного внутрішньоорганного розповсюдження плазми крові терміном "проникнення".

У щурів з опіковою травмою, яким за схемою експерименту були введені гіперосмолярні розчини (VI та VII групи тварин), у досліджених органах нейроімуноендокринної системи не виявлені суттєві пошкодження стінки кровоносних судин та крововиливи, а також, відповідно, не зареєстровані структурні ознаки паравазального та міжклітинного набряку. Це свідчить про ангіопротекторні властивості застосованих комбінованих гіперосмолярних розчинів, які за умов застосування лактопротейну-С пов'язані з доволі специфічною мембранопластичною дією цього препарату.

Вже через 3 доби і, особливо, через 7 діб в досліджених органах тварин з опіковою травмою, яким був введений лактопротейн-С (VII експериментальна група), навколо кровоносних судин та в зоні базальної мембрани судинної стінки відзначене нерівномірне

накопичення гетероморфного електроннощільного матеріалу (складається з неоднаково розподілених в аморфному матриксі дрібних фібрил та гранул). Загальна електронна щільність цього матеріалу є меншою ніж щільність матриксу еритроцитів у судинному просвіті. Цей матеріал на електронограмах відрізняється від розташованого у судинному просвіті

5 лактопротейну-С, який візуально є гомогенним і аморфним.

Паравазальний характер розташування зазначеного електроннощільного матеріалу свідчить, що його поява пов'язана з специфікою транспорту складових лактопротейну-С після опікової травми через "протікання" судинної стінки, які вони чітко декорують. За рахунок цього контури міждотеліальних щілин виглядають ніби намальованими чорною фарбою, що

10 розлилась навколо судин (Фіг. 5 Електроннощільний вміст у просвіті кровоносних капілярів (1), що "декорує" розширені міжклітинні щилини судинної стінки і ніби "розливається" навколо судин тимуса щура через 7 діб розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротейну-С 3б. 6000). Не виключено, що деякі складові лактопротейну-С (які на електронограмах мають низьку щільність) транспортуються через систему мікропіноцитозних пухирців, але беззаперечних

15 структурних свідочств на користь цього нами не виявлено.

Складові лактопротейну-С, що потрапили у судинну стінку та розповсюдились через "проникнення" паравазально, модифікуються за рахунок фагоцитозу та синтезуючої діяльності прилеглих клітин. В тимусі про останнє свідчать ознаки активації органел синтетичного апарату паравазальних епітеліоретикулоцитів (більшою мірою розширення розгалужених каналців

20 гранулярної ендоплазматичної сітки та їх заповнення пилоподібним вмістом середньої електронної щільності).

Результатом співдружньої діяльності клітин судинної стінки та паравазальних клітин є формування специфічних мембраноподібних структур в паренхімі досліджених органів щурів тільки і винятково VII експериментальної групи.

За рахунок міжклітинного просякнення компонентів лактопротейну-С і утворення зазначених мембраноподібних структур судинна стінка деяких кровоносних капілярів стає багатошаровою. За цих обставин бар'єрна функція судинної стінки зростає, що заважає проникненню в орган

30 цитотоксичних чинників, а також запобігає розвитку набряків і крововиливів. Одночасно слід визнати, що для цих судин функція трансдотеліального газообміну та транспорту речовин стає значно утрудненою. Однак вона залишається, про що свідчить структурна збереженість компонентів судинної стінки навіть у плазматичних кровоносних капілярів зі замкненим судинним просвітом, який виглядає як тонка щілина. Не виключено, що у подібних кровоносних капілярів опорна (каркасна) функція переважає транспортну. Зважаючи на практичну відсутність просвіту та можливу ригідність (негнучкість) багатошарової стінки (яка не може забезпечити

35 розширення судинного просвіту), можна припустити, що в тимусі ці судини (як шляхи коаксимального транспорту та трансмуральної міграції тимоцитів) виключаються з кола шляхів рециркуляції тимоцитів.

Виявлені в паренхімі досліджених органів специфічні мембраноподібні структури не є тимчасовими реактивними утворами, що зникають через деякий час після інфузії лактопротейну-С (остання здійснюється лише упродовж 7 діб). Окремі описані специфічні мембраноподібні

40 структури об'єднуються у комірки і відокремлюють клітини або групи (кластери) клітин, сприяють їх ізоляції від решти клітин та, можливо, забезпечують їх захист від шкідливих впливів цитотоксичних чинників. Клітини, що об'єднані у кластери (по 3-30 клітин), характеризуються, за звичай, збереженістю структур цитоплазми та ядра, але іноді, кластеризація є проявом

45 своєрідної секвестрації клітин, що підлягають апоптозу та/або некрозу.

Через 21 та 30 діб експерименту специфічні мембраноподібні структури в судинній стінці та в паренхімі досліджених органів, утворюють розгалужений мембраноподібний комплекс, в

50 комірках якого локалізовані клітини, що мають типові ознаки морфологічної норми. В тимусі частина відгалужень мембраноподібного комплексу у цей період оточується підковоподібно або колоподібно цитоплазмою окремих епітеліоретикулоцитів, що, іноді, нагадує картину внутрішньоклітинного розташування овальних, полігональних і пластинчастих за формою поперечного перерізу відгалужень. Складається враження, що деякі фрагменти дрібних відгалужень мембраноподібного комплексу дійсно розташовані безпосередньо в цитоплазмі, що супроводжується підвищенням синтезуючої активності відповідного

55 епітеліоретикулоцита, але не супроводжується появою лізосом. У цьому випадку вміст розширених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки частково відкривається в зону локалізації відгалуження, що надає останньому вигляд плями з глибокими зубчастими інвагінаціями.

Підсумовуючи одержані дані, можна зробити висновок, що ангіопротекторний та

60 цитопротекторний вплив лактопротейну-С на структуру аденогіпофіза, надниркової залози і

тимуса при опіковій травмі є довготривалим, але парадоксальним. Парадокс дії лактопротеїну-С полягає у тому, що більшість клітин паренхіми досліджених органів в комірках мембраноподібного комплексу упродовж усього терміну після опікової травми залишається структурно збереженою, у той час, коли цитоархітектоніка органів стає істотно іншою.

Між тим, саме упорядковане розташування клітин (цитоархітектоніка досліджених органів) за усталеною точкою зору [1] забезпечує можливість необхідної для функціонування кожної клітини нейроімуноендокринної системи молекулярної комунікаційної взаємодії. Загальновідомо, що, зокрема, епітеліоретикулоцити тимуса виконують функцію "епітеліального каркаса" (кіркова та мозкова клітинні сітки) і є джерелом сигналів для тимоцитів, що реалізуються за рахунок прямих клітинних контактів [3]. В тимусі тварин з опіком, яким була здійснена інфузія лактопротеїну-С, функцію каркаса частково виконує новоутворений мембраноподібний комплекс, який порушує старі і одночасно створює нові просторові відповідності секреції власне тимічних гормонів та короткорангових пептидних месенджерів до місць реалізації їх дії. Взаємодія тимоцитів з клітинами мікрооточення слугує важливим чинником процесів позитивної та негативної селекції, які за умов формування "нового каркаса" (останній можна умовно назвати "сполучнотканинним") мають бути істотно зміненими.

Частина "нового сполучнотканинного каркаса", як свідчать одержані дані, підлягає руйнації та перемодельованню за рахунок фагоцитарної активності макрофагів; частина залишається незмінною; ще одна "вмонтовується" в "епітеліальний каркас" тимуса (в якому відгалуження мембраноподібного комплексу повністю або частково, підковоподібно або колоподібно оточуються цитоплазмою відповідного епітеліоретикулоцита). Зрозуміло, що у останньому випадку "новий сполучнотканинний каркас" (крім захисної, опорної, розділяючої та розподіляючої функції) виконує функцію підлеглого матриксу для епітеліоретикулоцитів (які повинні налагодити порушені міжклітинні молекулярні взаємодії).

Варто припустити, що застосовування інфузії лактопротеїну-С призводить до індукованого терапевтичного патоморфозу опікової хвороби (сукупності суттєвих і стійких змін характеру захворювання під впливом терапевтичного лікування). Зазначений патоморфоз є дуже своєрідним з огляду на те, що значна частина клітин досліджених органів є структурно збереженою, а показники летальності та ендогенної інтоксикації відносно контролю є суттєво зменшеними. У той же час "нова цитоархітектоніка" є мінливою, багатоваріантною, і навіть випадковою, але усе ж таки передбаченою і упорядкованою, тому що ступінь розповсюдження (обмежене чи широке розповсюдження) та характер розподілу складових лактопротеїну-С визначаються характером розташування та ступенем розповсюдження зон "протікання" та "проникнення".

Співставлення показників летальності та ступеня ендогенної інтоксикації при експериментальній опіковій хворобі у щурів дозволяє припустити, що кластеризація клітин (та їх оточення специфічними мембраноподібними мембранами) є суттєвим чинником обмеження негативних впливів ендогенної інтоксикації в органах нейроімуноендокринної системи, а відтак і (прямо та опосередковано) в організмі в цілому.

Узагальнюючи можна сказати, що терапевтична дія застосованих гіперосмолярних розчинів в умовах появи зон "протікання" та "проникнення" в аденогіпофізі, кірковій речовині надниркових залоз і тимусі при опіковій хворобі не обмежується ефектами (дезінтоксикаційним, реологічним, протишоковим) їх власне інфузійного впливу, але й проявляється їх цитопротекторним та ангіопротекторним ефектами, що обумовлені утворення добре структурованих бар'єрів та можливостями залучення компонентів розчинів для репаративних (а в широкому сенсі - трофопластичних) потреб органів.

Лактопротеїн-С та HAES-LX-5 % за умов розвитку опікової хвороби проявляють цито- та ангіопротекторні властивості, гальмують розвиток крововиливів, набряку, попереджають альтерацію клітин аденогіпофіза, надниркової залози і тимуса і сприяють репарації органів. Лактопротеїн-С за умов розвитку опікової хвороби проявляє уперше описані мембранопластичні властивості, що полягають в утворенні у зонах "протікань" та "проникнень" системи взаємозв'язаних мембраноподібних структур.

Джерела інформації:

1 Акмаев И.Г. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии / И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич // Бюл. экспер. биол. - 2001. - Т. 131, № 1. - С. 22-32.

2. Инфузионная терапия у пациентов хирургического профиля / А.Ю. Маленко, М.В. Коровкин, В.И. Залюбовский [и др.] // Укр. хіміотерапевт. журн. - 2008. - № 1-2 (22). - С. 47-49.

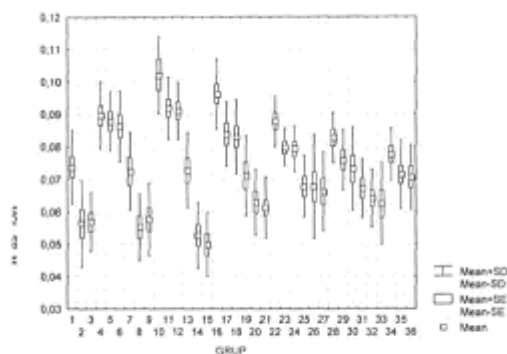
3. Кветной И.М. Нейроиммуноэндокринология тимуса / И.М. Кветной, А.А. Ярыгин, В.О. Полякова, И.В. Князькин // СПб: Издательство ДЕАН, 2005. - 160 с.

4. Обґрунтування розробки білкового-сольового препарату "Лактопротеїн з сорбітолом" / Б.О. Кондрацький, М.В. Миндюк, М.Й. Винарчик [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. - 2004. - № 2(4). - С. 43-47.
5. Опікова травма та її наслідки / Г.П. Козинець, С.В. Слесаренко, О.М. Сорокіна [та ін.]. // Дніпропетровськ: Преса України, 2008. - 224 с.
6. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга / В.К. Гусак, Э.Ц. Фисталь, И.И. Сперанский [и др.] // Клин. лаб. диагностика. - 2000. - № 10. - С. 36.
7. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. Метод. рекоменд. / Н.И. Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев [и др.]. // М.: Медицина, 1985. - 18 с.
8. Трансфузійний препарат "Лактопротеїн з сорбітолом" - фармакотоксикологічна характеристика / Б.О. Кондрацький, М.В. Миндюк, М.Й. Винарчик [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. - 2004. - № 4 (4). - С. 36-39.
9. Фещенко Ю.И. Инфузионная терапия в клинике внутренних болезней / Ю.И. Фещенко, Н.И. Гуменюк // Укр. хіміотерапевт. журн. - 2008. - № 1-2 (22). - С. 1-5.
10. Pathophysiology of burns / M. Keck, D. Herdon, L. - P. Komolz [et al.] // Wien Med. Wochenschr. - 2009. - Vol. 159. - P. 327-336.

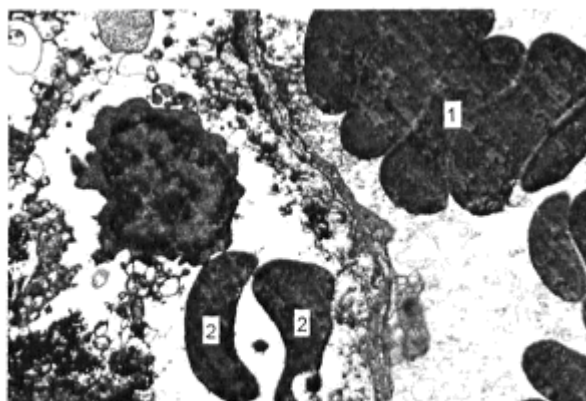
ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20

Застосування лактопротеїну з сорбітолом як маркера змін проникності кровоносних капілярів внутрішніх органів при опіковій хворобі.



Фіг. 1



Фіг. 2

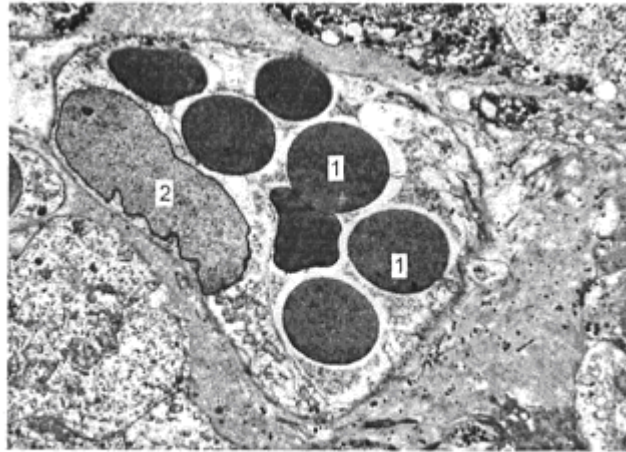


Fig. 3

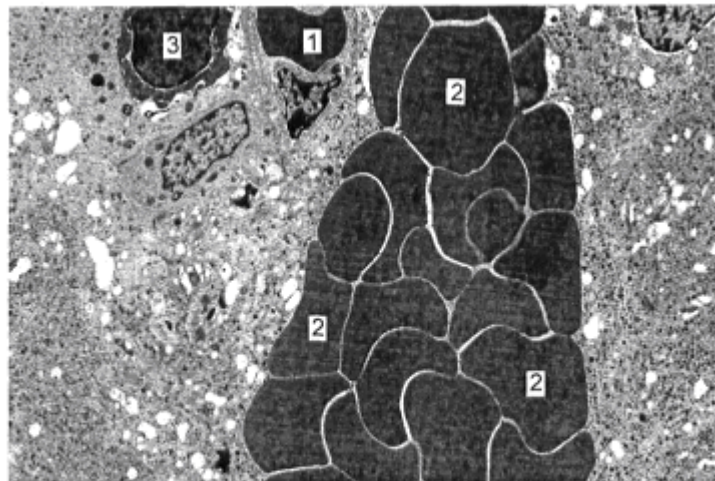


Fig. 4

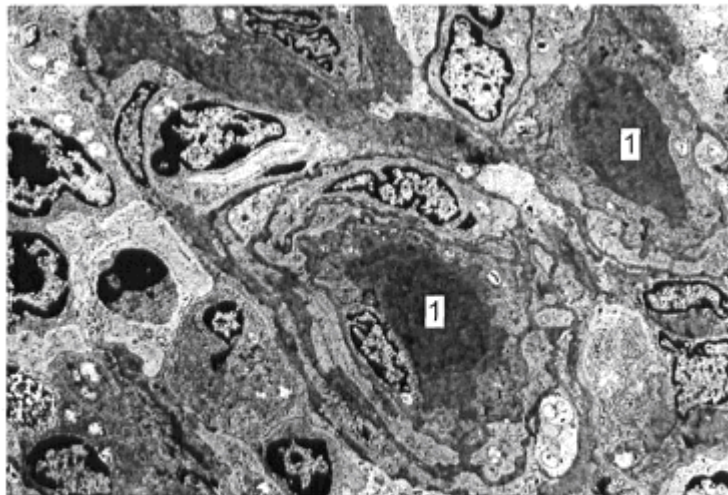


Fig. 5

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601