

УДК: 615.384.001.6

DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-2

«Журнал НАМН України» | 2023 | т. 29 | № 1-2 | С. 22-29

## ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ТРАНСФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ

Б. О. Кондрацький<sup>1</sup>, Д. Л. Качмарик<sup>1</sup>, Я. Б. Кондрацький<sup>2</sup>, М. Й. Винарчик<sup>1</sup>, О. М. Панас<sup>1</sup>, С. В. Примак<sup>1</sup>, В. Л. Новак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Генерала Чупринки, 45, Львів 79053, Україна

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», вул. Чернігівська, 7, Львів 79000, Україна

**Вступ.** Застосування комбінованих лікарських засобів має низку переваг у порівнянні із монопрепаратами. Раціонально підібрані складники забезпечують потенціювання терапевтичної дії. Це дозволяє зменшити дозування кожного компоненту окремо, що зменшує ймовірність виникнення побічної дії на організм та вірогідність ускладнень.

**Мета роботи** – у досліджах на тваринах встановити параметри гострої токсичності препарату ALX-5%, зокрема середню смертельну дозу LD<sub>50</sub>.

**Матеріали та методи.** Препарат ALX-5% містить: донорський альбумін (5%), п'ятиатомний спирт ксилітол (5%), залужнювальні компоненти – натрію лактат (1,9%) та натрію гідрокарбонат, а також електроліти Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> та Cl<sup>-</sup>. Теоретична осмолярність – 990 мОсм/л; рН 6,2–7,4. Гостру токсичність та половинну летальну дозу (LD<sub>50</sub>) визначали на білих мишах та білих щурах. Препарат вводили внутрішньоочеревинно у наростаючих дозах.

**Результати.** Дослідження показали, що при одноразовому введенні білим мишам розчину ALX-5% в дозі 45,0 мл/кг маси тіла і білим щурам в дозі 41,0 мл/кг маси тіла симптомів інтоксикації та загибелі тварин не відмічено. При багаторазовому дробному внутрішньоочеревинному введенні визначити LD<sub>50</sub> для розчину ALX-5% у білих мишей та білих щурів не вдалося, оскільки введення препарату у максимально можливій надлишковій дозі (174,0 мл/кг маси тіла для мишей та 90,0 мл/кг для щурів) не викликало загибелі тварин. Розрахунковим методом встановлено, що максимальна добова терапевтична доза препарату ALX-5% для людини становить 12,0–18,0 мл/кг маси тіла. Розрахункова середня терапевтична доза для людини складає 10,0 мл/кг маси тіла.

**Висновки.** За підсумками вивчення гострої токсичності комплексний білково-сольовий розчин ALX-5% може бути придатним до використання в медичній практиці. Отримані результати є підґрунтям для подальших доклінічних та клінічних досліджень розробленого препарату ALX-5%.

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

### *Відомості про авторів*

**Кондрацький Богдан Олексійович** – д. м. н., завідувач лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», ORCID: 0000-0001-8724-0979;

**Качмарик Діана Любомирівна** – молодший науковий співробітник лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», *ORCID: 0000-0002-6591-4562*;

**Кондрацький Ярослав Богданович** – лікар-анестезіолог КНПЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», *ORCID: 0000-0002-4597-1156*;

**Винарчик Марія Йосипівна** – к. б. н., старший науковий співробітник лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», *ORCID: 0000-0002-3012-2717*;

**Панас Оксана Михайлівна** – молодший науковий співробітник лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», *ORCID: 0000-0002-7254-3771*;

**Примак Софія Василівна** – к. м. н., старший науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», *ORCID: 0000-0002-6673-1733*;

**Новак Василь Леонідович** – д. м. н., проф., чл.-кор. НАМН України, директор ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», *ORCID: 0000-0002-5979-5018*.

*Для цитування: Кондрацький БО, Качмарик ДЛ, Кондрацький ЯБ, Винарчик МЙ, Панас ОМ, Примак СВ, Новак ВЛ. Визначення гострої токсичності нового комбінованого трансфузійного розчину. Журнал Національної академії медичних наук України. 2023;29(1-2);22-29. DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-2.*

Стаття надійшла до редакції 16.02.2023 року  
Направлена на рецензування 27.02.2023 року  
Прийнята до публікації 07.04.2023 року

## **DETERMINATION OF THE ACUTE TOXICITY OF THE NEW COMBINED TRANSFUSION SOLUTION**

**Bohdan O. Kondratskyi<sup>1</sup>, Diana L. Kachmaryk<sup>1</sup>, Yaroslav B. Kondratskyi<sup>2</sup>, Mariya Yo. Vynarchyk<sup>1</sup>, Oksana M. Panas<sup>1</sup>, Sofiya V. Prymak<sup>1</sup>, Vasyl L. Novak<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*State Institution «The Institute for Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», General Chuprynka Str., 45, Lviv 79053, Ukraine*

<sup>2</sup>*Communal non-commercial enterprise of the Lviv Regional Council «Lviv Regional Clinical Hospital», Chernihivska Str., 7, Lviv 79000, Ukraine*

**Introduction.** The usage of combined drugs has a number of advantages compared to monotherapy drugs. Rationally selected components provide potentiation of the therapeutic effect. This allows to reduce the dosage of each component separately, which reduces the likelihood of side effects and complications.

**The aim** of the work is to establish the parameters of acute toxicity of the drug ALX-5%, in particular the average lethal dose LD<sub>50</sub>, in experiments on animals.

**Materials and methods.** The ALX-5% preparation contains: donor albumin (5 %), pentaatomic alcohol xylitol (5 %), alkalizing components - sodium lactate (1.9 %) and sodium bicarbonate, as well as electrolytes Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> and Cl<sup>-</sup>. Theoretical osmolality – 990 mOsm/L; pH 6.2–7.4. Acute toxicity and half-lethal dose (LD<sub>50</sub>) were determined in white mice and white rats. The drug was administered intraperitoneally in increasing doses.

**Results.** Studies have shown that when a single injection of ALX-5% solution at a dose of 45.0 mL/kg of body weight was administered to white mice and at a dose of 41.0 mL/kg of body weight to white rats, no symptoms of intoxication or death of the animals were noted. With multiple fractional intraperitoneal administration, it was not possible to determine the LD<sub>50</sub> for ALX-5% solution in white mice and white rats, since the administration of the drug in the maximum possible excess dose (174.0 mL/kg of body weight for mice and 90.0 mL/kg for rats) did not cause the death of animals. The calculation method established that the maximum daily therapeutic dose of the drug ALX-5% for humans is 12.0–18.0 mL/kg of body weight. The estimated average therapeutic dose for humans is 10.0 mL/kg body weight.

**Conclusions.** According to the results of the acute toxicity study, the complex protein-salt solution ALX-5% can be suitable for use in medical practice. The obtained results are the basis for further preclinical and clinical studies of the developed drug ALX-5%.

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

### *Information about authors*

**Bohdan O. Kondratskyi** – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Technology of Transfusion Preparations, SI «The Institute for Blood Pathology and Transfusion Medicine of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0001-8724-0979*;

**Diana L. Kachmaryk** – Researcher of the Laboratory of Technology of Transfusion Preparations, SI «The Institute for Blood Pathology and Transfusion Medicine of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-6591-4562*;

**Yaroslav B. Kondratskyi** – лікар-анестезіолог Communal Nonprofit Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Clinical Hospital», *ORCID: 0000-0002-4597-1156*;

**Mariya Yo. Vynarchyk** – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Technology of Transfusion Preparations, SI «The Institute for Blood Pathology and Transfusion Medicine of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-3012-2717*;

**Oksana M. Panas** – Researcher of the Laboratory of Technology of Transfusion Preparations, SI «The Institute for Blood Pathology and Transfusion Medicine of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-7254-3771*;

**Sofiya V. Prymak** – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of hematology, SI «The Institute for Blood Pathology and Transfusion Medicine of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-6673-1733*;

**Vasyl L. Novak** – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Director of the SI «The Institute for Blood Pathology and Transfusion Medicine of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-5979-5018*.

*For citation: Kondratskyi BO, Kachmaryk DL, Kondratskyi YaB, Vynarchyk MYo, Panas OM, Prymak SV, Novak VL. Determination of the acute toxicity of the new combined transfusion solution. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2023;29(1-2);22-29. DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-2.*

The article was received 16.02.2023

For review, 27.02.2023

Accepted for publication 07.04.2023

**Bohdan O. Kondratskyi**  
*ORCID: 0000-0001-8724-0979*  
*b.kondr@gmail.com*

## ВСТУП

В медичній практиці досі доволі часто застосовується поєднане використання гідроксиетильованого крохмалю та гіпертонічного розчину NaCl (наприклад, препарату Nextend та 3 %-ного розчину NaCl) або комбіновані колоїдно-гіперосмолярні препарати, які містять 6 %-ний гідроксиетильований крохмаль та 7,2 %-ний гіпертонічний розчин NaCl (наприклад, ГіперХАЕС). Проте, висока концентрація NaCl в цих препаратах в кінцевому результаті може призвести до негативних явищ (гіпернатрійемія, метаболічний гіперхлоремічний ацидоз), що обмежує їх застосування в клініці [1-3]

При деяких патологічних станах застосовується розчин донорського альбуміну. Зважаючи на велику цінність донорської крові та її компонентів, сучасний етап розвитку медичної практики потребує раціонального підходу до її використання, зокрема і до перероблювання на препарати. Останнім часом зріс інтерес до вивчення ефективності та безпечності застосування препаратів на основі альбуміну [4-7].

Поєднання позитивних якостей гіперосмолярної кристалоїдної складової з колоїдною основою ми використали при розробленні та вивченні колоїдно-гіперосмолярного інфузійного розчину HAES-LX-5%, а також білково-сольового розчину Лактопротеїн з сорбітолом [8-12].

З огляду на дані літератури та власний досвід з розроблення інфузійних препаратів, був запропонований новий білково-сольовий гіперосмолярний розчин під лабораторним кодом ALX-5% [13]. Одним з показників, що свідчить про клінічну перспективність нового лікарського засобу, є його токсикологічна характеристика.

**Мета роботи** – у дослідях на тваринах встановити параметри гострої токсичності препарату ALX-5%, зокрема середню смертельну дозу LD<sub>50</sub>.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на безпородних білих мишах-самцях масою 25-28 г, віком 3-4 місяці та безпородних білих щурах-самцях масою 200-230 г, віком 3-4 місяці, на яких раніше не проводили жодних випробувань. В дослідні групи входило по 8 білих мишей (7 груп) та по 6 і 8 білих щурів (4 групи). Дослід на тваринах починали після попереднього спостереження за їх масою тіла, загальною поведінкою, руховою активністю, відношенням до їжі. Тварини перебували на звичайному раціоні, за 24 год до випробування тварини знаходились у приміщенні з постійною температурою, за 2 год до зважування і відбору тварин для випробування обмежували доступ до їжі й води. Супутньої патології у тварин не спостерігалось.

У дослідженні використовували новий розроблений білково-сольовий препарат ALX-5%, а також концентрований розчин ALX-2N, який містив всі компоненти у подвійній кількості. Відповідно до пропису препарат ALX-5% містить: донорський альбумін (5 %), п'ятиатомний спирт ксилітол (5 %), залужнювальні компоненти – натрію лактат (1,9 %) та натрію гідрокарбонат, а також електроліти Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> та Cl<sup>-</sup>. Теоретична осмолярність – 990 мОсм/л; рН 6,2–7,4. Розчини вводили внутрішньоочеревинно в наростаючих дозах. При дробному введенні препарати вводили з інтервалом 1,5 год після першого введення. Спостереження здійснювали протягом 48 годин після останнього введення. Критерієм оцінки токсичності служила кількість загиблих тварин, а також загальний стан, їх поведінка та рухові реакції тварин, що вижили. Підраховувалася частота дихання до і після введення препарату. Кількісна оцінка проявів інтоксикації та зміни поведінки не проводилась.

Експерименти на тваринах проводили відповідно до методичних рекомендацій Державного Фармакологічного Центру МОЗ України [14] з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з «Загальними принципами роботи на тваринах», затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001 рік) та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 26.02.2006 року та

«Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою».

Для клінічної оцінки гострої токсичності препарату середню смертельну дозу LD<sub>50</sub> обчислювали методом графічного пробіт-аналізу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні вивчення гострої токсичності білково-сольового розчину ALX-5% в експерименті на тваринах отримані наступні результати (див. *табл. 1*).

### ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1

#### ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ ALX-5% НА ТВАРИНАХ / DETERMINATION OF THE ACUTE TOXICITY OF THE ALX-5% DRUG ON ANIMALS

Кількість тварин / Number of animals	Маса групи тварин, г / Animals weight, g (M±m)	Доза на масу тварини, мл/кг / Dose per animal weight, mL/kg	Доза на одну тварину, мл / Dose per one animal, mL	Кількість загиблих тварин / Number of dead animals
Одноразове введення / Single injection				
Миші / Mouse (8)	27,5±0,2	45,0	1,25	0 *
Щури / Rats (6)	225,0±3,4	41,3	9,0-10,0	0 *
Багаторазове введення / Multiple injection				
Миші / Mouse (8)	28,7±0,3	174,0	5,0 (5 × 1,0)	0 **
Щури / Rats (6)	201,7±0,8	90,0	18,0 (6 × 3,0)	0 ***

**Примітка / Note:** \* – за весь період спостереження загибелі тварин та симптомів інтоксикації не відмічено; \*\* – після 2-3-х введень тварини малорухливі; після 4-5-ти введень спостерігається адинамія, тварини залягають на живіт; стан нормалізується через 24 год після першого введення; надалі загибелі тварин та симптомів інтоксикації не відмічено; \*\*\* – після 4-го введення тварини малорухливі, залягають на живіт; стан нормалізується через 24 год після першого введення; надалі загибелі тварин та симптомів інтоксикації не відмічено / \* – during the entire period of observation, the death of animals and symptoms of intoxication were not noted; \*\* – after 2-3 injections, the animals are immobile; after 4-5 injections, adynamia is observed, the animals lie on their stomachs; the condition normalizes 24 hours after the first injection; in the future, the death of animals and symptoms of intoxication were not noted; \*\*\* – after the 4th injection, the animals are immobile, lie down on their stomachs; the condition normalizes 24 hours after the first injection; in the future, the death of animals and symptoms of intoxication were not noted.

Як видно з наведених даних, в процесі експерименту загибелі тварин не спостерігалось в жодній з груп. Визначити LD<sub>50</sub> для ALX-5% при внутрішньоочеревинному введенні білим мишам та білим щурам виявилось неможливим, оскільки введення препарату у надлишковій дозі (174,0 мл/кг маси тіла для мишей та 90,0 мл/кг для щурів) не викликало загибелі тварин. Подальше збільшення об'єму введеного інфузійного розчину було недоцільним через можливий надлишковий гіперволемічний ефект.

Отже, проведені токсикологічні дослідження показали, що для препарату ALX-5%, умовною токсичною дозою є не менше як 174,0 мл/кг маси тіла для білих мишей, та 90,0 мл/кг маси тіла для білих щурів.

У зв'язку з виявленою низькою токсичністю розробленого препарату ALX-5% та неможливістю збільшення об'ємів введеної рідини [14], для подальших досліджень використовували спеціально виготовлений концентрований розчин ALX-2N, який містив всі компоненти у подвійній концентрації (теоретична осмолярність – 1980 мОсмл).

Результати введення концентрованого розчину ALX-2N наведено в *табл. 2*.

## ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2

### ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ КОНЦЕНТРОВАНОГО РОЗЧИНУ ALX-2N НА ТВАРИНАХ / DETERMINATION OF THE ACUTE TOXICITY OF THE CONCENTRATED ALX-2N SOLUTION ON ANIMALS

Кількість тварин / Number of animals	Маса групи тварин, г / Animals weight, g (M±m)	Доза на масу тварини, мл/кг / Dose per animal weight, mL/kg	Доза на одну тварину, мл / Dose per one animal, mL	Кількість загиблих тварин / Number of dead animals
Одноразове введення / Single injection				
Миші / Mouse (8)	27,5±0,3	45,0	1,25	0 *
Щури / rats (6)	225,2±2,3	42,0	9,0-10,0	1 **
Багаторазове введення / Multiple injection				
Миші / Mouse (8)	25,2±0,4	40,0	1,0	0
Миші / Mouse (8)	28,5±0,5	60,0	1,7 (2 × 0,85)	3
Миші / Mouse (8)	27,5±0,4	80,0	2,25 (3 × 0,75)	7
Миші / Mouse (8)	29,3±0,5	100,0	3,0 (4 × 0,75)	8 ***
Щури / Rats (8)	217,5±1,9	50,0	10,5-11,4	6

**Примітка / Note:** \* – через 10-15 хв після введення тварини залягають на живіт, спостерігається адинамія; стан нормалізувався через 24 години після першого введення; надалі загибелі тварин та симптомів інтоксикації не відмічено; \*\* – після введення тварини малорухомі, деякі залягають на живіт; \*\*\* – всі тварини загинули в першу добу; після другого введення тварини залягали на живіт; адинамія, у деяких тремор / \* – after the introduction, after 10-15 minutes, the animals lie on their stomachs, adynamia is observed; the condition normalized 24 hours after the first injection; in the future, the death of animals and symptoms of intoxication were not noted; \*\* – after the injection, the animals are immobile, some lie on their stomachs; \*\*\* – all animals died on the first day; after the second injection, the animals lay down on their stomachs; adynamia, tremors in some experimental subjects.

Проведені токсикологічні дослідження показали, що LD<sub>50</sub> для концентрованого розчину ALX-2N у білих мишей при багаторазовому введенні складає 63,5 мл/кг, що в перерахунку на препарат ALX-5% становить 127,0 мл/кг маси тіла. LD<sub>50</sub> для концентрованого розчину ALX-2N у білих щурів є 42,5 мл/кг, що в перерахунку на препарат ALX-5% становить 85,0 мл/кг маси тіла.

Таким чином, для препарату ALX-5%, умовною токсичною дозою є доза більшою за 174,0 мл/кг маси тіла для білих мишей, та 90,0 мл/кг маси тіла для білих щурів. Для концентрованого розчину ALX-2N у білих мишей при багаторазовому введенні LD<sub>50</sub> є 63,5 мл/кг, що в перерахунку на препарат ALX-5% становить 127,0 мл/кг маси тіла. Для

концентрованого розчину ALX-2N у білих щурів LD<sub>50</sub> є 42,5 мл/кг, що в перерахунку на препарат ALX-5% становить 85,0 мл/кг маси тіла.

Отримані результати дозволяють шляхом обчислення встановити, що розрахункова максимальна добова терапевтична доза препарату ALX-5% для людини становить 12,0-18,0 мл/кг маси тіла; розрахункова середня терапевтична доза для людини складає 10,0 мл/кг маси тіла.

Згідно з даними літератури середня смертельна доза, зменшена в 10-25 разів, є наближеною до терапевтичної дози [15]. З огляду на отримані дані, а також дані літератури щодо застосування в клінічній практиці препаратів, подібних за складом до ALX-5%, після відповідного обчислення встановлено, що максимальна добова терапевтична доза препарату ALX-5% для людини становить 12,0-18,0 мл/кг маси тіла. Розрахункова середня терапевтична доза для людини складає 10 мл/кг маси тіла. Тобто, розроблений препарат ALX-5% за своїми токсикологічними характеристиками придатний для застосування у клінічній практиці.

## ВИСНОВКИ

1. Результати експериментального вивчення нового колоїдно-гіперосмолярного розчину на основі донорського альбуміну ALX-5% на гостру токсичність показали, що для препарату ALX-5% умовною токсичною дозою є не менше як 174,0 мл/кг маси тіла для білих мишей, та 90,0 мл/кг маси тіла для білих щурів.
2. Розрахункова максимальна добова терапевтична доза препарату ALX-5% для людини становить 12,0-18,0 мл/кг маси тіла. Розрахункова середня терапевтична доза для людини складає 10,0 мл/кг маси тіла.
3. Отримані результати експериментальних досліджень є підґрунтям для подальших досліджень розробленого препарату ALX-5%.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. *Duchesne JC, Guidry C, Hoffman JR, Park TS, Bock J, Lawson S, et al.* Low-volume resuscitation for severe intraoperative hemorrhage: a step in the right direction. *Am Surg.* 2012 Sep;78(9):936-41. doi: 10.1177/000313481207800931.
2. *Glumcher FS, Strepetova OV, Perebyinis MV.* [Experience of HyperHAES in clinic of intensive care]. *Emergency medicine.* 2013;2(49):44-7. Ukrainian.
3. *Wurlod VA, Howard J, Francey T, Schweighauser A, Adamik KN.* Comparison of the in vitro effects of saline, hypertonic hydroxyethyl starch, hypertonic saline, and two forms of hydroxyethyl starch on whole blood coagulation and platelet function in dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2015 Jul-Aug;25(4):474-87. doi: 10.1111/vec.12320.
4. *von Seth M, Lipcsey M, Engström P, Larsson A, Hillered L, Maripuu E, et al.* Rapid bolus administration does not increase the extravasation rate of albumin: a randomized controlled trial in the endotoxemic pig. *Shock.* 2017 Apr;47(4):514-9. doi: 10.1097/SHK.0000000000000761.
5. *Wigmore GJ, Anstey JR, St. John A, Greaney J, Morales-Codina M, Presneill JJ, et al.* 20% human albumin solution fluid bolus administration therapy in patients after cardiac surgery (the HAS FLAIR Study). *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(11):2920-7. doi: 10.1053/j.jvca.2019.03.049.
6. *Löffel LM, Hahn RG, Engel D, Wuethrich PY.* Intraoperative intravascular effect of lactated Ringer's solution and hyperoncotic albumin during hemorrhage in cystectomy patients. *Anesth Analg.* 2021 Aug 1;133(2):413-22. doi: 10.1213/ANE.00000000000005173.
7. *Mayerhöfer T., Wiedermann C.J, Joannidis M.* Use of albumin: state of the art. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2021 Nov;116(8):655-64. doi: 10.1007/s00063-021-00875-4.

8. *Makarova OI, Chaikovsky YuB.* [Features of ultrastructural longterm changes in the pulmonary respiratory tract of rats following the thermal injury when corrected by colloidal hyperosmolar infusion solution HAES-LX-5%]. *World of Medicine and Biology.* 2014;4(46):115-20. Ukrainian.
9. *Ocheretnyuk AO.* [The effect of HAES-LX 5% hyperosmolar colloid solution on dynamics of changes in the level of endogenous intoxication and inflammation in the rat's organism in the acute period of burn disease]. *Clinical Pharmacy.* 2015;19(4):58-61. doi: 10.24959/cphj.15.1367. Ukrainian.
10. *Semenenko OM, Yakovleva OO, Semenenko SI.* [Comparison of therapeutic effect solutions HAES-LX-5% and Laktoproteyinu weit sorbitol in conditions of burn disease changes of bioenergetic processes in the kidney]. *Clinical & Experimental Pathology.* 2015;XIV,2(52):180-4. doi: 10.24061/1727-4338.XIV.2.52.2015.39. Ukrainian.
11. *Ocheretniuk AA, Kondratskyi BO, Palamarchuk OV, Vashchuk VA.* [The rationale for the safety of colloid-hyperosmolar solutions for the correction of the functional state of the organism and lungs in the experiment in rats]. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry.* 2018;83(3):52-60. doi: 10.25040/ecpb2018.03.052. Ukrainian.
12. *Semenenko A, Kondratsky B, Hrebtiy G, Malyk S, Hinhuliak M, Bodnar R, et al.* Correction of neurological deficiency in patients with acute ischemic stroke by application of different qualitative composition of infusion solutions. *Wiad Lek.* 2019;72(4):543-7.
13. *Kondratskyi BO, Kachmaryk DL, Panas OM, Vynarchyk MYo, Kondratskyi YaB, Novak VL,* inventors; SI «The Institute for Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. [The complex protein-salt hyperosmolar infusion solution]. Patent for invention 123110 Ukraine. 2021 Feb 17. Ukrainian.
14. *Stefanov OV, editor.* [Preclinical studies of medications: methodical recommendations]. Kyiv: Avicena; 2001. 528 p. Ukrainian.
15. *Zapadniuk IP, Zapadniuk VI, Zacharia EA, Zapadniuk BV.* [Laboratory animals. Breeding, content, use in the experiment]. Kiev: Vyshha shkola; 1983. 383 p. Ukrainian.