

УДК: 615.384:616.831-005.4-001.6

А. І. Семененко, Б. О. Кондрацький, Ю. Ю. Кобеляцький
**ВПЛИВ ДЕЯКИХ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ НА ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ
 В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ**

А. И. Семененко, Б. А. Кондрацкий, Ю. Ю. Кобеляцкий
**ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО
 ОБМЕНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

A. I. Semenko, B. O. Kondratskiy, Yu. Yu. Kobeliatskiy
**INFLUENCE OF SOME INFUSION SOLUTIONS ON INDICES OF ENERGY METABOLISM
 IN RATS BRAIN ON THE MODEL OF ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA**

У дослідях на щурах із модельним гострим порушенням мозкового кровотоку (двобічна перев'язка внутрішніх сонних артерій) встановлено, що уведення колоїдно-ізоосмолярного розчину волювен та колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % у дозі по 2,5 мл/кг 2 р/д (5,0 мл/кг на добу), щодоби через кожні 12 год впродовж 7-ми діб спостереження, супроводжувалось більш суттєвим, порівняно із терапією 0,9 % розчином NaCl (в аналогічній дозі) зменшенням енергодефіциту, процесів анаеробного гліколізу та покращанням аеробного окислення глюкози в ішемізованому головному мозку тварин ($p < 0,05$). За здатністю зменшувати прояви енергодефіциту на протязі 7-ми діб інсульту терапія розчином волювену була співставна з інфузією HAES-LX-5 % ($p > 0,05$).

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, HAES-LX-5 %, волювен, 0,9 % розчин NaCl.

В опытах на крысах с модельным острым нарушением мозгового кровотока (двусторонняя перевязка внутренних сонных артерий) установлено, что ввод коллоидно-изоосмолярного раствора Волювен и коллоидно-гиперосмолярного раствора HAES-LX-5 % в дозе 2,5 мл/кг 2 р/с (5,0 мл/кг в сутки), ежедневно через каждые 12 ч в течение 7-ми суток наблюдения, сопровождалось более существенным по сравнению с терапией 0,9 % раствором NaCl (в аналогичной дозе) уменьшением энергодефицита, процессов анаэробного гликолиза и улучшением аэробного окисления глюкозы в ишемизированной головном мозге животных ($p < 0,05$). По способности уменьшать проявления энергодефицита в течение 7-ми суток инсульта терапия раствором Волювена была сопоставима с инфузией HAES-LX-5 % ($p > 0,05$).

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, HAES-LX-5 %, Волювен, 0,9 % раствор NaCl.

In investigations on the rats with model acute disorder of the cerebral circulation (bilateral ligation of internal carotid arteries) was established that injection of colloid isoosmolar solution of voluven and colloid hyperosmolar solution of HAES-LX-5 % in a dose 2,5 ml/kg 2 times a day (5,0 ml/kg per day), everyday every 12 hours during 7 days of observation accompanied by more significant decreasing of energy deficiency, processes of anaerobic glycolysis and improving of aerobic oxidation of glucose in the ischemic brain of the animals ($p < 0,05$) comparing with therapy of 0,9 % NaCl solution (in the same dose).

Therapy of voluven solution was comparable to infusion of HAES-LX-5 % ($p > 0,05$) by ability to decrease manifestations of energy deficiency during 7 days of insult.

Keywords: acute disorder of the cerebral circulation, HAES-LX-5 %, voluven, 0,9 % NaCl solution

Розвиток ішемії головного мозку — це багатфакторний процес, який включає зниження енергопродукції з порушенням активного транспорту іонів через мембрани, глутаматну ексайтотоксичність, підвищення рівня іонів кальцію в нейронах [1]. Вираженість нейродеструктивних процесів при гострому порушенні мозкового кровотоку (ГПМК) залежить від локального зниження кровопостачання і на першому етапі характеризується формуванням енергетичного дефіциту та ацидозу. Стан енергозабезпечення клітин мозку пов'язаний із рівнем макроергічних фосфатів — аденозинтрифосфорної (АТФ), аденозиндифосфорної (АДФ) та аденозинмонофосфорної (АМФ) кислот. При цьому зміни вмісту аденілових нуклеотидів випереджають зміни інших функціонально-метаболічних показників життєдіяльності клітини [6—8]. На думку фахівців [3; 5], схему лікування хворих з ГПМК слід обов'язково доповнювати препаратами, які, впливаючи на окремі ланки патобіохімічного каскаду в нейронах, здатні подовжити період «терапевтичного вікна» та створити захист від реперфузійного пошкодження.

Серед лікувальних заходів, що знижують ймовірність розвитку ішемії головного мозку при ГПМК, великий інтерес приділяють впливу на центральну гемодинаміку. Серед останніх важливе місце займає проблема інфузійної терапії. Вибір інфузійної терапії при захворюваннях

і ушкодженнях головного мозку є однією з найбільш складних проблем в комплексі консервативного лікування цих хворих [2].

Для ґрунтовного з'ясування наявності у інфузійних розчинів захисної дії на головний мозок при ГПМК, а саме колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 %, колоїдно-ізоосмолярного розчину волювен та ізоосмолярного 0,9 % NaCl, становило інтерес дослідити вплив окремої курсової терапії цими розчинами на стан енергетичного метаболізму в ішемізованому головному мозку.

Мета даної роботи — охарактеризувати вплив волювену та HAES-LX-5 % (zareєстрований в Україні в 2013 році під назвою Гекотон) в порівнянні з 0,9 % розчином NaCl на стан енергетичного метаболізму головного мозку щурів на моделі ГПМК.

Досліди проведено на 84 білих щурах-самцях масою 160—170 г, які перебували у стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з «Загальними принципами роботи на тваринах», затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 26.02.2006 р. ГПМК моделювали шляхом двобічної перев'язки внутрішніх сонних артерій. Розчини HAES-LX-5 % та волювен вводили внутрішньовенно в умовно ефективній дозі по 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу). Перше введення проводили через 30 хв після ГПМК і далі щодоби через кожні 12 год впродовж 7-ми

діб. Як референс-препарат застосовували 0,9 % розчин NaCl в аналогічній дозі і у тому ж режимі. Тварини групи контрольної патології не отримували жодної терапії (ГПМК без лікування).

Для біохімічних досліджень, після евтаназії тварин, виділяли головний мозок щурів, перфузували його холодним 1,15 % розчином калію хлориду і гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) в середовищі 1,15 % калію хлориду (співвідношення 1:3). Гомогенати центрифугували упродовж 30 хв при 600 g, відбирали аліквоти постійного супернатанту в мікропробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при температурі -20° С.

Вміст аденілових нуклеотидів визначали в безбілково-му трихлороцтовому екстракті тканин головного мозку 1:10 (10 % розчин трихлороцтової кислоти) хроматогра-

фічним методом [4]. Енергетичний заряд розраховували за формулою:

$$\text{Енергетичний заряд} = \frac{2\text{АТФ} + \text{АДФ}}{2 (\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ})}$$

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента, зміни показників вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Оцінка метаболізму аденілових нуклеотидів в тканинах головного мозку, показала, що у щурів з ішемічним ураженням мозку відмічався дисбаланс між рівнем аденілових нуклеотидів, а саме розвивався дефіцит основного макроерга АТФ та накопичувались моно- та дифосфати аденозину, що свідчить про пригнічення окисного фосфорилування та порушення його зв'язку з тканинним диханням (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив досліджуваних розчинів на вміст аденілових нуклеотидів в мозку щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу в різні терміни експерименту ($M \pm m, n = 7-10$)

Групи тварин	Контрольні точки	Показники			
		АТФ, мкмоль/г сухої тканини	АДФ, мкмоль/г сухої тканини	АМФ, мкмоль/г сухої тканини	Енергетичний заряд
Інтактні тварини	4 доба	2,84 ± 0,13	0,867 ± 0,018	0,591 ± 0,023	0,760 ± 0,007
	7 доба	2,87 ± 0,14	0,858 ± 0,015	0,585 ± 0,019	0,764 ± 0,006
ГПМК (контроль)	4 доба	1,54 ± 0,08*	1,96 ± 0,08*	0,966 ± 0,042*	0,564 ± 0,009* (-25,9 %)
	7 доба	1,68 ± 0,09*	1,88 ± 0,09*	0,928 ± 0,046*	0,584 ± 0,007*
ГПМК + 0,9 % NaCl	4 доба	1,67 ± 0,03* [+8,4 %]	1,79 ± 0,05* [-8,7 %]	0,884 ± 0,032* [-8,5 %]	0,591 ± 0,005* # [+4,8 %]
	7 доба	1,87 ± 0,05* [+11,3 %]	1,68 ± 0,04* [-10,6 %]	0,832 ± 0,021* [-10,3 %]	0,618 ± 0,002* # [+5,8 %]
ГПМК + волювен	4 доба	2,01 ± 0,07* #• [+30,5 %] {+20,4 %}	1,47 ± 0,07* #• [-25,0 %] {-17,9 %}	0,779 ± 0,032* #• [-19,4 %] {-11,9 %}	0,645 ± 0,005* #• [+14,4 %] {+9,1 %}
	7 доба	2,46 ± 0,05* #• [+46,4 %] {+31,6 %}	1,21 ± 0,06* #• [-35,6 %] {-28,0 %}	0,654 ± 0,019* #• [-29,5 %] {-21,4 %}	0,709 ± 0,004* #• [+21,4 %] {+14,7 %}
ГПМК + HAES-LX-5 %	4 доба	2,03 ± 0,05* #• [+31,8 %] {+21,6 %}	1,44 ± 0,08* #• [-26,5 %] {-19,5 %}	0,763 ± 0,025* #• [-21,0 %] {-13,7 %}	0,650 ± 0,007* #• [+15,3 %] {+10,0 %}
	7 доба	2,51 ± 0,04* #• [+49,4 %] {+34,2 %}	1,15 ± 0,08* #• [-38,8 %] {-31,5 %}	0,631 ± 0,008* #• [-32,0 %] {-24,2 %}	0,719 ± 0,005* #• [+23,1 %] {+16,3 %}

Примітки. Тут і далі: * — $p < 0,05$ відносно відповідної групи інтактних тварин; # — $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин з ГПМК; • — $p < 0,05$ відносно групи з 0,9 % розчином NaCl; у квадратних дужках — зміни відносно показника в групі контролю, %; у фігурних дужках — зміни відносно показника в групі з 0,9 % розчином NaCl, %

Застосування колоїдно-ізоосмолярного розчину волювену та колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % для лікування ГПМК в значній мірі покращувало обмін аденілових нуклеотидів та посилювало окисне фосфорилування. Так, експериментальна терапія ГПМК розчинами HAES-LX-5 % та волювену на 4-ту добу інсульту супроводжувалась збільшенням рівня АТФ та енергетичного заряду відносно щурів групи контрольної патології. Рівень АТФ підвищувався на 31,8 % (2,03 та 1,54 мкмоль/г) при застосуванні HAES-LX-5 %, та на 30,5 % (2,01 та 1,54 мкмоль/г) при застосуванні волювену. Енергетичний заряд збільшувався відповідно на 15,3 % (0,650 та 0,564) та 14,4 % (0,645 та 0,564). Рівень АДФ та АМФ у щурів, що отримували розчини HAES-LX-5 % та волювен на фоні

ГПМК був вірогідно меншим, порівняно з контрольною групою ГПМК без лікування, в середньому відповідно на 26,5 і 21,0 % та 25,0 і 19,4 % (див. табл. 1).

Оцінюючи дані, отримані у ході вивчення динаміки рівня АТФ, АДФ, АМФ та енергетичного заряду щурів з ГПМК на 7-му добу інсульту, було встановлено, що введення HAES-LX-5 % та волювену сприяє достовірному збільшенню рівня АТФ відносно групи контрольної патології в середньому відповідно на 49,4 та 46,4 %, енергетичного заряду — на 23,1 та 21,4 %; та зменшенню рівня АДФ — на 38,8 та 35,6 %; АМФ — на 32,0 та 29,5 %. З цих даних видно, що HAES-LX-5 % та волювен практично в однаковій мірі зменшували пертурбації в метаболізмі пуринів.

Під час порівняння впливу розчинів HAES-LX-5 % та волювену з впливом 0,9 % розчину NaCl, з'ясовано, що вже на 4 добу експерименту HAES-LX-5 % та волювен достовірно зменшували дисбаланс в обміні пуринових нуклеотидів. Вміст АТФ та енергетичний заряд у цих групах був вірогідно вищим порівняно з групою ГПМК + 0,9 % NaCl в середньому відповідно на 21,6 % і 10 % (HAES-LX-5 %) та 20,4 % і 9,1 % (волювен). Рівень АДФ у щурів, що отримували HAES-LX-5 % та волювен на фоні ГПМК, був вірогідно меншим, порівняно з групою ГПМК + 0,9 % NaCl, в середньому відповідно на 19,5 % та 17,9 %, хоча вказані показники все ще достовірно відрізнялись від таких у інтактних тварин. Експериментальна терапія ГПМК розчинами HAES-LX-5 % та волювен на 4-ту добу супроводжувалась вірогідно меншим рівнем АМФ відносно щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, відповідно на 13,7 % та 11,9 %.

В той же час використання HAES-LX-5 % та волювену протягом 7-ми діб виявляло більш виразну дію на обмін нуклеотидів порівняно з терапією протягом 4-х діб. Так, при застосуванні HAES-LX-5 % та волювену на фоні ГПМК вміст АТФ збільшувався порівняно з групою ГПМК + 0,9 % NaCl відповідно на 34,2 % та 31,6 %, енергетичний заряд — на 16,3 % та 14,7 %.

На 7-му добу після ГПМК терапія HAES-LX-5 % та волювену сприяла зменшенню рівня АДФ та АМФ. При цьому інфузія HAES-LX-5 %, аналогічно результатам, отриманим на 4-ту добу, виявилась більш ефективною, переважаючи 0,9 % розчин NaCl в середньому на 31,5 % (по АДФ) та на 24,2 % (по АМФ). Для волювену ці показники склали в середньому 28,0 % (по АДФ) та 21,4 % (по АМФ).

Таким чином, введення щурам HAES-LX-5 % та волювену після модельованого ГПМК в басейні внутрішньої

сонної артерії впродовж усього терміну спостереження супроводжувалось більш суттєвим, порівняно із терапією 0,9 % розчином NaCl, зменшенням енергодефіциту в ішемізованому головному мозку тварин.

Оцінюючи дефіцит основного макроерга АТФ та накопичення АДФ і АМФ, у групах щурів з ГПМК, яким проводили інфузію HAES-LX-5 % та волювену, можна зробити висновок, що за здатністю зменшувати прояви енергодефіциту на протязі 7-ми діб інсульту терапія розчином волювену була майже співставна з інфузією HAES-LX-5 % ($p > 0,05$) (див. табл. 1).

На думку деяких авторів [7, 8], зниження вмісту АТФ в ішемізованій тканині головного мозку призводить до компенсаторної активації анаеробного гліколізу і посиленого утворення лактату та іонів водню, що зумовлює розвиток метаболічного ацидозу. Дослідження вмісту лактату, пірувату та їх співвідношення показало, що за умов ішемічного інсульту пригнічувався процес аеробного окислення глюкози, посилювався анаеробний гліколіз та розвивався лактатацидоз в тканинах головного мозку (табл. 2).

У наших дослідженнях на 4-ту добу спостереження експериментальна терапія ГПМК розчинами HAES-LX-5 % та волювен відносно щурів групи контрольної групи супроводжувалась зменшенням рівня лактату відповідно на 46,6 % та 47,8 % та співвідношення лактат/піруват відповідно на 64,0 % та 66,0 %. На 7-му добу спостереження рівень лактату зменшувався відповідно на 59,2 % та 60,3 %, а співвідношення лактат/піруват — на 75,0 % та 76,3 %. Вміст пірувату на 4-ту добу експерименту при застосуванні HAES-LX-5 % та волювену на фоні ГПМК збільшувався відповідно на 43,5 % та 46,4 %, а на 7-му добу — на 57,0 % та 61,4 %, порівняно з групою контролю (для всіх значень $p < 0,05$).

Таблиця 2

Вплив досліджуваних розчинів на вміст метаболітів глюкози в мозку щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу в різні терміни експерименту ($M \pm m, n = 7-10$)

Групи тварин	Контрольні точки	Показники		
		Лактат, мкмоль / г сухої тканини	Піруват, мкмоль / г сухої тканини	Лактат / Піруват
Інтактні тварини	4 доба	1,72 ± 0,05	0,286 ± 0,016	6,11 ± 0,28
	7 доба	1,67 ± 0,03	0,294 ± 0,016	5,77 ± 0,25
ГПМК (контроль)	4 доба	6,82 ± 0,15*	0,138 ± 0,010*	52,0 ± 3,94*
	7 доба	6,40 ± 0,05*	0,158 ± 0,011*	42,3 ± 2,91*
ГПМК + 0,9 %NaCl	4 доба	5,42 ± 0,09**	0,163 ± 0,004**	33,5 ± 0,97**
	7 доба	4,85 ± 0,11**	0,189 ± 0,006**	25,8 ± 0,59**
ГПМК + волювен	4 доба	3,56 ± 0,09*** [-47,8 %] {-34,3 %}	0,202 ± 0,009*** [+46,4 %] {+24,0 %}	17,7 ± 0,55*** [-66,0 %] {-47,2 %}
	7 доба	2,54 ± 0,04*** [-60,3 %] {-47,6 %}	0,255 ± 0,007*** [+61,4 %] {+35,0 %}	10,0 ± 0,32*** [-76,3 %] {-61,2 %}
ГПМК + HAES-LX-5 %	4 доба	3,64 ± 0,11*** [-46,6 %] {-32,8 %}	0,198 ± 0,012*** [+43,5 %] {+21,5 %}	18,7 ± 0,90*** [-64,0 %] {-44,2 %}
	7 доба	2,61 ± 0,06*** [-59,2 %] {-46,2 %}	0,248 ± 0,009*** [+57,0 %] {+31,2 %}	10,6 ± 0,28*** [-75,0 %] {-59,0 %}

Таким чином, застосування розчинів HAES-LX-5 % та волювен сприяло вираженій активації аеробних шляхів метаболізму глюкози та зменшенню лактатацидозу в клітинах мозку порівняно з ГПМК без лікування (див. табл. 2).

Під час порівняння ефективності досліджуваних розчинів встановлено, що внутрішньовенне введення щурів HAES-LX-5 % та волювену після ГПМК в басейні внутрішньої сонної артерії з подальшим продовженням інфузійної терапії впродовж усього терміну спостереження супроводжувалось більш суттєвим, порівняно із терапією 0,9 % розчином NaCl, зменшенням процесів анаеробного гліколізу та покращанням аеробного окислення глюкози (див. табл. 2). На тлі фармакотерапії розчинами HAES-LX-5 % та волювен відмічався вірогідно менший вміст пірувату (на 21,5; 24,0 % — станом на 4 добу; на 31,2 та 35,0 % — станом на 7 добу), вищий рівень лактату (на 32,8; 34,3 % — станом на 4 добу; на 46,2 та 47,6 % — станом на 7 добу) та їх співвідношення (44,2; 47,2 % — станом на 4 добу; на 59,0 та 61,2 % — станом на 7 добу), порівняно з групою, що були ліковані 0,9 % розчином NaCl (для всіх значень $p < 0,05$).

При порівнянні між собою, розчини HAES-LX-5 % та волювен за своїм впливом на процеси анаеробного гліколізу та аеробного окислення глюкози були співставними ($p < 0,05$).

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють зробити такі висновки.

1. Лікування щурів із модельною церебральною ішемією розчинами HAES-LX-5 % та волювену сприяє відновленню порушених процесів енергетичного обміну ($p < 0,05$) та суттєво зменшує прояви метаболічного ацидозу в ішемізованому мозку ($p < 0,05$).

2. У порівнянні з 0,9 % розчином NaCl, застосування HAES-LX-5 % та волювену супроводжувалось більш суттєвим зменшенням енергодефіциту, процесів анаеробного гліколізу та покращанням аеробного окислення глюкози в ішемізованому головному мозку тварин ($p < 0,05$).

3. За здатністю зменшувати прояви енергодефіциту та впливати на процеси анаеробного гліколізу та аеробного окислення глюкози препарати HAES-LX-5 % та волювен між собою практично не відрізнялись ($p > 0,05$).

4. Терапевтичний ефект, який був отриманий в експерименті від інфузійної терапії розчинами HAES-LX-5 %, волювену та 0,9 % NaCl, є підставою для подальшого поглибленого вивчення їх захисної дії на патобіохімічні ланки при гострому порушенні мозкового кровотоку.

Список літератури

1. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
2. Карзин А. В. Особенности инфузионной терапии при острых заболеваниях и повреждениях головного мозга, сопровождающихся внутримозжовыми кровоизлияниями : дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.37; 14.00.28 / Карзин Алексей Владимирович. — М., 2003. — 129 с.
3. Никонов В. В. Роль антагонистов глутаматных рецепторов (ПК-Мерц) в лечении поврежденного мозга (обзор литературы) / В. В. Никонов, И. Б. Савицкая // Медицина неотложных состояний. — 2012. — № 5(44). — С. 36—40.
4. Прохорова М. И. Современные методы биохимических исследований / М. И. Прохорова. — Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. — 272 с.
5. Трошин В. Д. Неотложная кардионеврология / В. Д. Трошин, Н. Н. Бровков. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 672 с.
6. Ходаківський О. А. Вплив адемоу на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю гострої церебральної ішемії / О. А. Ходаківський // Буковинський медичний вісник. — 2013. — № 2 (66). — Т. 17. — С. 140—143.
7. Шведський В. В. Вплив діакамфу гідрохлориду на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю церебральної ішемії на тлі цукрового діабету / В. В. Шведський, С. Ю. Штриголь, С. І. Мерзлікін // Клінічна фармація. — 2011. — Т. 15, № 3. — С. 57—61.
8. Malate-aspartate shunt in neuronal adaptation to ischemic conditions: molecular-biochemical mechanisms of activation and regulation / [I. F. Belenichev, Yu. M. Kolesnik, S. V. Pavlov et al.] // Neurochemical Journal. — 2012. — Vol. 6, № 1. — P. 22—28.

Надійшла до редакції 25.03.2014 р.

СЕМЕНЕНКО Андрій Ігорович, кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії № 1 курс анестезіології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця; e-mail: Semenenko05@gmail.com

КОНДРАЦЬКИЙ Богдан Олексійович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії технології трансфузійних препаратів Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України», м. Львів; e-mail: b.kondr@gmail.com

КОБЕЛЯЦЬКИЙ Юрій Юрійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; e-mail: kobeliatsky@ukr.net

SEMENENKO Andrii Igorovych, MD, PhD, assistant of the Department of surgery № 1 course of anesthesiology, of the Pirogov's Vinnytsya National medical University, Vinnytsya; e-mail: semenenko05@gmail.com

KONDRATSKYI Bogdan Oleksiiovych, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory of technology transfusion preparations, State institution "Institute of blood pathology and transfusion medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv; e-mail: b.kondr@gmail.com

KOBELIATSKYI Yurii Yuriiovych, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of anesthesiology and intensive care, SI "Dnipropetrovsk medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipropetrovsk; e-mail: kobeliatsky@ukr.net