

ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОГО ВВЕДЕННЯ 10 % РОЗЧИНУ КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ У ЩУРІВ ЛІНІЇ Wistar: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

©О. І. Дронов¹, І. О. Ковальська¹, С. В. Земсков¹, Є. С. Козачук¹,
П. П. Бакунець¹, І. В. Жулкевич²

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця¹, Київ
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²

РЕЗЮМЕ. Мета дослідження – оцінити безпечність внутрішньопечінкового введення 10 % розчину кальцію хлориду в експерименті *in vivo*.

Матеріал і методи. Експеримент виконано на 26 дорослих щурах-самцях лінії Wistar. Інтрапечінкове введення 10 % кальцію хлориду здійснювали одноразово. Доза становила 5,0 мг/100,0 г ваги тіла тварини, у середньому (0,16±0,03) мл. Оцінювали показники гемограми, печінкових проб, концентрацію іонів кальцію, специфічні ускладнення, летальність. Терміни контролю – 1, 3 5, доби для гемограми та печінкових проб і 1, 5, 10 хвилини для іонізованого кальцію. Ускладнення та летальність оцінювали до 21 доби.

Результати. На 1 та 3 доби зміни параметрів гемограми та печінкових проб характеризувались зниженням рівня гемоглобіну (p=0,004) та збільшенням кількості лейкоцитів (p=0,005), рівнів загального білірубину (p=0,005), АлАт (p=0,005), АсАт (p=0,005), ЛФ (p=0,005), порівняно з початковими. На 5 добу відмічалась нормалізація цих параметрів до вихідних: гемоглобін (p=0,366), лейкоцити (p=0,051), загальний білірубін (p=0,469), АлАт (p=0,575), АсАт (p=0,959), ЛФ (p=0,169) відповідно. Підвищення концентрації іонізованого кальцію сироватки крові щурів на 1 хвилині, порівняно з вихідними (p=0,005), не супроводжувалось фатальними наслідками. Зміни всіх гематологічних параметрів відбувалися в межах референтних норм і не супроводжувались клінічними проявами. Післяопераційні ускладнення та летальність не були пов'язані з внутрішньопечінковим введенням препарату.

Висновок. Внутрішньопечінкове введення 10 % розчину кальцію хлориду в дозі 5,0 мг /100,0 мг ваги тіла тварини не супроводжується порушенням функціонального стану печінки, гомеостазу іонів кальцію крові, розвитком локальних ускладнень та летальністю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: 10 % розчин кальцію хлориду; внутрішньопечінкове введення; безпечність; ускладнення; летальність.

Вступ. Лікування злоякісних новоутворень печінки залишається однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної гепатології. Золотим стандартом лікування вогнищевої патології печінки (ВПП) злоякісного ґенезу залишається хірургічна резекція. Незважаючи на активне впровадження удосконалених хірургічних методик та збільшення можливостей періопераційного забезпечення, операбельність пацієнтів цієї категорії не перевищує 5–20 % [1–4]. Останнім часом з'явився цілий ряд методів локальної абляції, в основі яких лежить місцева деструкція патологічного вогнища, внаслідок дії фізичних та/або хімічних пошкоджувальних факторів. Серед широкого арсеналу локальних методів деструкції найперспективнішим залишається кріохірургічний, ефективність та безпечність якого доведена численними експериментальними та клінічними дослідженнями [5].

Питання радикальності кріогенної деструкції ВПП залишається відкритим, оскільки на відстані 15–20 мм від поверхні кріоаплікатора низькотемпературні показники (t 0 °С... -20 °С) не дозволяють забезпечити тотальну загибель пухлинних клітин [6–8]. Тому на сьогодні розвиток кріохірургії печінки безпосередньо пов'язаний з потенцію-

ванням цитодеструктивного ефекту наднизьких температур в найвіддаленіших від кріоаплікатора ділянках пухлинних вогнищ [9].

На наш погляд, перспективним напрямком підвищення ефективності кріохірургічного методу є розробка способів, що дозволяють збільшити зону некротичних змін у патологічному субстраті шляхом поєднання дії наднизьких температур та хімічних агентів [9]. З цією метою ми розробили спосіб лікування ВПП шляхом поєднання кріогенного впливу та хімічної абляції 10 % розчином кальцію хлориду. Вибір 10 % кальцію хлориду ґрунтувався на його давно відомій вираженій подразнювальній дії та здатності викликати некроз при контакті з м'якими тканинами (при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні). Некротичні зміни можуть прогресувати в продовж 5–7 діб після ін'єкції. Патоморфологічним субстратом дії гіпертонічних розчинів хлориду кальцію на тканини є альтерація та некроз, що супроводжуються виразкуванням, фібринозно-гнійною ексудацією, тромбозом капілярів, ліпонекрозом та формуванням грануляційної тканини [10]. В основі деструктивної дії цього розчину лежить неспецифічне пошкодження клітин унаслідок їх дегідратації, та деструкція мітохондрій

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення клітин іонами Ca^{2+} , який відіграє роль мітохондріального токсину [10].

Системні та локальні побічні ефекти при парентеральному введенні 10 % розчину кальцію хлориду пов'язані з фізіологічною активністю іонізованого кальцію [11], тому питання безпечності внутрішньопечінкового введення цього препарату залишається відкритим.

Мета дослідження – оцінити безпечність внутрішньопечінкового введення 10 % розчину кальцію хлориду.

Матеріал і методи дослідження. Експеримент виконано як перший етап дослідження ролі 10 % розчину кальцію хлориду у якості потенціуювального фактора наднизьких температур на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України. Постановка експерименту здійснювалась на 26 дорослих щурах-самцях лінії Wistar (маса – 224–268 г). Усіх піддослідних тварин прооперували з лапаротомного доступу під загальним знеболюванням.

Інтрапаренхіматозне введення 10 % кальцію хлориду здійснювали одноразово інсуліновим шприцем з метою більшої точності дозування та меншої травматизації голкою тканин печінки в місці ін'єкції. Перед застосуванням, згідно з інструкцією, ампули з розчином підігрівали до температури тіла (36,0–37,0 °C). Дозу препарату (мл) визначали з розрахунку 1/10 летальної дози (LD_{50}) для щурів при внутрішньоочеревинному введенні, яка становить 50,0 мг на 100,0 г ваги тіла. Один мілілітр 10 % кальцію хлориду містить 100,0 мг кальцію хлориду. Таким чином, доза для внутрішньопечінкового введення становила 5,0 мг (0,05 мл) на 100,0 г ваги тіла тварини, в середньому (0,16±0,03) мл.

З метою оцінки безпечності визначали:

1. Лабораторні показники гемограми та печінкових проб;
2. Частоту та структуру специфічних ускладнень;
3. Летальність.

Показники гемограми (гемоглобін, лейкоцити) та біохімічного аналізу крові (загальний білірубін, АлАт, АсАт, лужна фосфатаза (ЛФ)) визначали на 1, 3 та 5 доби. Іонізований кальцій ($i\text{Ca}$) оцінювали на 1, 5, 10 хвилини. Отримані результати порівнювали з такими до маніпуляції. Період спостереження – 21 доба.

Збір венозної крові щурів після внутрішньопечінкової ін'єкції 10 % кальцію хлориду здійснювали з хвостової вени. Дослідження крові проводили за допомогою гематологічного аналізатора «Ебот-Спектрум» (фірма «Ебот», США), за допомогою набору реактивів фірми «Лакхема» (Чехія).

Межі референтних норм досліджуваних показників крові щурів-самців лінії Wistar:

1. Гемограма: гемоглобін – 147 г/л, лейкоцити – $7,7 \times 10^9$ /л;
2. Іонізований кальцій крові – 0,85 ммоль/л (0,27–1,26);
3. Печінкові проби: загальний білірубін – до 1,71 мкмоль/л, АлАт – 32 (17–50) Од/л, АсАт – 64 (39–92) д/л, ЛФ – 123 (39–216) Од/л.

Утримування і догляд за щурами, а також всі маніпуляції з ними проводили відповідно до державних і міжнародних стандартів гуманного ставлення до тварин – основних положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (1986) і не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), з відповідними положеннями ВООЗ, Міжнародним радам медичних товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) і законам України.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Застосування кріохірургічних технологій в комплексному лікуванні пухлин гепатопанкреатодуоденальної зони», № держреєстрації 116U004901; 2016-2018 рр., що виконувалась на кафедрі загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця і фінансувалась МОЗ України.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS 2.0 для Windows. Використовували непараметричні методи статистичного аналізу (критерії Фрідмана та Вілкоксона з поправкою Бонфероні). Середні значення показників позначали як ($\text{Me} \pm \text{m}$), де Me – медіана, m – похибка медіани. Статистично значимою різницею у групі дослідження вважали рівні $p < 0,0083$ (поправка Бонфероні).

Результати й обговорення. Основні показники гемограми та печінкових проб крові до внутрішньопечінкового введення 10 % розчину кальцію хлориду та в контрольні терміни після введення наведено в таблиці 1.

При проведенні статистичної оцінки динаміки змін рівнів гемоглобіну встановлено статистично значиме його зниження, порівняно з середніми показниками до маніпуляції, на 1 ($p=0,004$) і 3 доби ($p=0,004$), і відсутність достовірної різниці між рівнем гемоглобіну до та на 5 післяопераційну добу ($p=0,366$). Такі ж результати відмічали і щодо кількості лейкоцитів – наявність статистично значущої різниці між парами «до введення – 1 доба після» ($p=0,005$) та «до введення – 3 доба

Таблиця 1. Основні показники гемограми крові щурів-самиць лінії Wistar (n=10) при внутрішньопечінковому введенні 10 % розчину кальцію хлориду

Показник	Терміни дослідження			
	до	1 доба	3 доба	5 доба
Гемоглобін, г/л	139,0±1,91	137,0±2,02	137,5±1,92	140,0±1,91
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	6,4±0,31	7,55±0,26	7,35±0,29	6,6±0,27
Загальний білірубін, мкмоль/л	1,26±0,11	1,34±0,09	1,29±0,11	1,24±0,11
АлАт, Од/л	29,65± 2,81	36,45±3,36	32,4±3,13	27,2±3,01
АсАт, Од/л	63,81±5,06	69,35±4,74	66,09±4,59	62,07±5,0
ЛФ, Од/л	59,97±5,13	67,28±5,06	64,44±4,91	60,91±4,95

після» ($p=0,005$) і відсутність різниці між парою «до введення – 5 доба після» ($p=0,051$).

На 1 та 3 доби після введення 10 % розчину кальцію хлориду спостерігали достовірне збільшення рівнів загального білірубину ($p=0,005$), АлАт ($p=0,005$), АсАт ($p=0,005$) та ЛФ ($p=0,005$), порівняно з початковим, та тенденцію до їх зменшення до вихідних значень на 5 добу з відсутністю достовірної різниці пари «до введення – 5 доба після» для загального білірубину ($p=0,469$), АлАт ($p=0,575$), АсАт ($p=0,959$), ЛФ ($p=0,169$).

У нашому дослідженні вихідна концентрація іонізованого кальцію крові щурів становила ($0,87\pm 0,093$) ммоль/л (від 0,37 до 1,14 ммоль/л). На 1 хвилину після внутрішньопечінкового введення 10 % розчину кальцію хлориду даний показник складав ($1,05\pm 0,099$) ммоль/л (від 0,44 до 1,19 ммоль/л), на 5 хвилину – ($0,88\pm 0,096$) ммоль/л (від 0,37 до 1,16 ммоль/л) і на 10 хвилину – ($0,89\pm 0,098$) ммоль/л (від 0,34 до 1,13). Встановлено статистично значиму різницю між парами «до введення – 1 хвилину після» ($p=0,005$) і відсутність достовірної різниці між парами «до введення – 5 хвилину після» ($p=0,010$) та «до введення – 10 хвилину після» ($p=0,810$).

Інтраопераційно під час внутрішньопечінкового введення 10 % розчину кальцію хлориду у 9 (36,0 %) із 26 тварин спостерігали незначну паренхіматозну кровотечу з місця проколу голкою, яка самостійно зупинялась через 10–15 с.

Формування субкапсулярної гематоми в місці ін'єкції відмічали у 6 (23,08 %) щурів. Контроль за гемостазом здійснювали впродовж 10 хвилин після введення. У жодної з тварин продовження кровотечі з ділянки ін'єкції 10 % розчину кальцію хлориду на момент зашивання лапаротомної рани не спостерігали. Інших інтраопераційних ускладнень не було. Інтраопераційної летальності під час введення препарату не зафіксовано.

Спостерігали такі ускладнення – нагноєння післяопераційної рани – у 11,6 % ($n=3$) щурів та повна евентрація – у 3,9 % ($n=1$) піддослідних тварин.

Післяопераційна летальність склала – 3,9 % ($n=1$). Причиною смерті тварини стала повна

евентрація на 8 добу післяопераційного періоду, що виникла внаслідок нагноєння післяопераційної рани. При розтині загблої тварини ознак абсцедування в ділянці внутрішньопечінкової ін'єкції 10 % розчину кальцію хлориду не виявлено. Плеврального випоту, тромбоемболійних ускладнень з боку легень не було.

На 21 добу після внутрішньопечінкової ін'єкції 10 % розчину кальцію хлориду проводили аутопсію піддослідних тварин. Ознак внутрішньочеревної кровотечі, перитоніту, абсцедування, внутрішньочеревного витоку жовчі, формування біліарних норичь у місці ін'єкції, плеврального випоту, тромбоемболійних ускладнень не виявлено.

У результаті аналізу отриманих даних встановлено, що зниження рівнів гемоглобіну та підвищення кількості лейкоцитів крові на 1 та 3 доби післяопераційного періоду, порівняно з початковими показниками, відбувалось у межах референтних норм для щурів-самиць лінії Wistar, не супроводжувалось клінічною симптоматикою і пов'язане з проведенням хірургічного втручання, оскільки всіх піддослідних тварин було прооперовано з лапаротомного доступу.

Зміни рівнів параметрів печінкових проб також відбувались у межах референтних норм. Це може свідчити, що внутрішньопечінкове введення 10 % розчину кальцію хлориду не супроводжується порушенням функціонального стану печінки, проявами цитолітичного синдрому та розвитком печінкової недостатності.

Зміни концентрації іонізованого кальцію відбувались у межах референтних норм, тому підвищення рівнів іонів кальцію на 1 хвилину спостереження не супроводжувалося клінічно значимим ефектом, незважаючи на наявність статистично значимої різниці між цими показниками, порівняно з початковими значеннями.

Висновок. Результати експериментального вивчення системних та локальних побічних ефектів внутрішньопечінкового введення 10 % розчину кальцію хлориду *in vivo* в дозі 10,0 мг (0,05 мл) на 100,0 мг ваги тіла тварини свідчать, що дана маніпуляція не супроводжується порушенням

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення функціонального стану печінки, гомеостазу іонізованого кальцію крові, локальними специфічними ускладненнями та летальністю.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого

експериментального вивчення ролі 10 % розчину кальцію хлориду як агента потенціювання наднизьких температур при лікуванні злоякісних новоутворень печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Forner A. Hepatocellular carcinoma / A. Forner, M. Reig, J. Bruix // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – P. 1301–1314.
2. Hepatocellular carcinoma: a review / J. Balogh, D. Victor 3rd, E. H. Asham [et al.] // *J. Hepatocell Carcinoma*. – 2016. – No. 3. – P. 41–53.
3. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. Nordlinger, D. Arnold // *Ann. Oncol.* – 2014. – No. 3. – P. 1–9.
4. The benefits of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases: a systematic review / T. L. Fitzgerald, J. Brinkley, S. Banks [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2014. – Vol. 399. – P. 989–1000.
5. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors / M. J. Ryan, J. Willatt, B. S. Majdalany [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 8 (3). – P. 191–199.
6. Термометрия процесса локального криовоздействия в биологической ткани на дискретных глубинах: разработка комплекса измерительного интраоперационного термодатчика четырехканального (КИИТ-4) / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, Д. И. Хоменко [и др.] // *Хирургия. Восточная Европа*. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 21–27.

REFERENCES

1. Forner, A., Reig, M., & Bruix, J. (2018). Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 391, 1301-1314. Retrieved from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
2. Balogh, J., Victor 3rd, D., Asham, E.H., Burroughs, S.G., Boktour, M., Saharia, A., ... & Monsour Jr., H.P. (2016). Hepatocellular carcinoma: a review. *J. Hepatocell Carcinoma*, 3, 41-53. Retrieved from: [doi:10.2147/JHC.S61146](https://doi.org/10.2147/JHC.S61146).
3. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B., & Arnold, D. (2014). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 3, 1-9. Retrieved from: [doi: 10.1093/annonc/mdu260](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu260).
4. Fitzgerald, T.L., Brinkley, J., Banks, S., Vohra, N., Englert, Z.P., & Zervos, E.E. (2014). The benefits of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *Langenbecks Arch. Surg.*, 399, 989-1000.
5. Ryan, M.J., Willatt, J., Majdalany, B.S., Kielar, A.Z., Chong, S., Ruma, J.A., & Pandya, A. (2016) Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J. Hepatol.*, 8 (3), 191-199. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v8.i3.191>.
6. Dronov, A.I., Kovalskaya, I.A., Homenko, D.I., Zharkov, A.Ya., Leshchenko, V.M., Krutko, O.A., & Kozachuk, Ye.S. (2018). Termometriia protsessu lokalnogo kriovozdeystviya v biologicheskoy tkani na diskretnykh glubinakh: razrabotka kompleksa izmeritelnogo intraoperatsionnogo termopar-

7. Mechanisms of cryoablation: Clinical consequences on malignant tumors / J. G. Baust, A. A. Gage, T. E. Bjerklund Johansen, J. M. Baust // *Cryobiology*. – 2014. – Vol. 68 (1). – P. 1–11.
8. Дяченко М. І. Проблеми та перспективи використання кріотехнологій в нейроонкології / М. І. Дяченко, М. М. Клименко, С. В. Доманський, Ю. Ю. Санкін, І. Г. Неचाєв // *Молодий вчений*. – 2016. – № 12 (39). – С. 303–306.
9. Температурні показники після кровопливу, потенційованого дистильованою водою, на експериментальній моделі печінки свині за умов відсутності спланхнічного кровотоку / О. І. Дронов, Д. І. Хоменко, П. П. Бакунець, В. В. Тетеріна // *Probl Cryobiol Cryomed*. – 2017. – № 27 (4). – С. 348–355.
10. Hyperbaric oxygen therapy in calcium chloride extravasation injuries: An experimental animal studyeur / S. Aydınçz, S. Sleymanoğlu, A. Naholu [et al.] // *J. Gen. Med.* – 2007. – No. 4 (4). – P. 186–189.
11. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Інструкція для медичного застосування препарату кальцію хлорид [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=19297>.

nogo chetyrehkanalnogo (KIIT-4) [Thermometry of the process of local cryoinfluence in biological tissue at discrete depths: development of a complex of measuring intraoperative four-channel thermocouple (KIIT-4)]. *Khirurgiya. Vostochnaya Yevropa – Surgery. Eastern Europe*, 7 (1), 21-27 [in Russian].

7. Baust, J.G., Gage, A.A., Johansen, T.E. B., & Baust, J.M. (2014). Mechanisms of cryoablation: Clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology*, 68 (1), 1-11. [doi:10.1016/j.cryobiol.2013.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2013.11.001).
8. Diachenko, M.I., Klymenko, M.M., Domanskyi, S.V., Sankin, Yu.Yu., & Nechaiev, I.H. (2016). Problemy ta perspektyvy vykorystannia kriotekhnolohii v neiroonkolohii [Problems and prospects of using cryotechnologies in neuroconclusion]. *Molodyi vchenyi – Young Scientist*, 12 (39), 303-306 [in Ukrainian].
9. Dronov, O.I., Khomenko, D.I., Bakunets, P.P., & Teterina, V.V. (2017). Temperaturni pokaznyky pislia kriovplyvu, potentsiiovanoho dystyliovanoiu vodoiu, na eksperymentalnii modeli pechinky svyni za umov vidsutnosti splankhnichnoho krovotoku [Temperature changes during cryoeffect potentiated with distilled water assessed in porcine liver model without splanchnic blood flow]. *Probl. Cryobiol Cryomed.*, 27 (4), 348-355 [in Ukrainian]. [doi: 10.15407/cryo27.04.348](https://doi.org/10.15407/cryo27.04.348).
10. Aydınçz, S., Sleymanoğlu, S., Naholu, A., Uzun, G., Karademir, F., Yıldız, Ş., & İsmail, S. (2007). Hyperbaric oxygen

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
therapy in calcium chloride extravasation injuries: An experimental animal study. *J. Gen. Med.*, 4 (4), 186-189.
11. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. Instruksiiia dlia medychnoho zastosuvannia preparatu kaltsiiu khloryd [Regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine. Instructions for medical use of calcium chloride]. Retrieved from: <http://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=19297> [in Ukrainian].

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ 10 % РАСТВОРА КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА У КРЫС ЛИНИИ W1STAR: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

©А. И. Дронов¹, И. А. Ковальська¹, С. В. Земсков¹, Е. С. Козачук¹,
П. П. Бакунец¹, И. В. Жулкевич²

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев¹

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины²

РЕЗЮМЕ. Цель исследования – оценить безопасность внутривенного введения 10 % раствора хлорида кальция в эксперименте *in vivo*.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 26 взрослых крысах-самках линии Wistar. Интравенное введение 10 % кальция хлорида выполняли однократно. Доза составляла 5,0 мг / 100,0 г веса тела животного, в среднем (0,16±0,03) мл. Оценивали показатели гемограммы, печеночных проб, концентрацию ионов кальция, специфические осложнения, летальность. Сроки контроля: 1, 3, 5, сутки для гемограммы и печеночных проб и 1, 5, 10 минуты для ионизированного кальция. Осложнения и летальность оценивали до 21 суток.

Результаты. На 1 и 3 сутки изменения параметров гемограммы и печеночных проб характеризовались снижением уровня гемоглобина (p=0,004) и увеличением количества лейкоцитов (p=0,005), уровней общего билирубина (p=0,005), АлАт (p=0,005), АсАт (p=0,005), ЩФ (p=0,005), по сравнению с исходными. На 5 сутки отмечалась нормализация этих параметров к исходным: гемоглобин (p=0,366), лейкоциты (p=0,051), общий билирубин (p=0,469), АлАт (p=0,575), АсАт (p=0,959), ЩФ (p=0,169) соответственно. Повышение концентрации ионизированного кальция сыворотки крови крыс на первый минуте, по сравнению с исходными (p=0,005), не сопровождалось фатальными последствиями. Изменения всех гематологических параметров происходили в пределах референтных норм и не сопровождалось клиническими проявлениями. Послеоперационные осложнения и летальность не были связаны с внутривенным введением препарата.

Вывод. Внутривенное введение 10 % раствора кальция хлорида в дозе 5,0 мг / 100,0 мг веса тела животного не сопровождается нарушением функционального состояния печени, гомеостаза ионов кальция крови, развитием локальных осложнений и летальностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 10 % раствор кальция хлорида; внутривенное введение; безопасность; осложнения; летальность.

SAFETY ASSESSMENT OF INTRAHEPATIC INJECTION OF 10 % CALCIUM CHLORIDE SOLUTION IN W1STAR RATS: EXPERIMENTAL STUDY

О. И. Дронов¹, И. О. Ковальська¹, С. В. Земсков¹, Е. С. Козачук¹, П. П. Бакунец¹, И. В. Жулкевич²

О. Bohomolets National Medical University¹

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University²

SUMMARY. The aim of experimental study was to evaluate the safety of intrahepatic administration of 10 % calcium chloride solution *in vivo*.

Material and Methods. The experiment was performed on 26 adult Wistar rats. Intrahepatic administration of 10 % calcium chloride was performed once. The dose was 5.0 mg/100.0 g of body weight of the animal. Average dose was (0.16±0.03) ml. There were evaluated: blood count test, liver function tests, ionized calcium concentration, specific complications, mortality. The follow-up time: 1, 3, 5, day for blood count test and liver samples and 1, 5, 10 minutes for ionized calcium. Complications and mortality were assessed up to 21 days.

Results. On the 1st and 3rd day, changes in the parameters of general blood count and liver tests were characterized by a decreasing of hemoglobin rates (p=0.004) and increasing of leukocytes count (p=0.005), levels of total bilirubin (p=0.005), ALT (p=0.005), AST (p=0.005), alkaline phosphatase (p=0.005) as compared to baseline. On the 5th day, these parameters were normalized to baseline: hemoglobin (p=0.366), leukocytes (p=0.051), total bilirubin (p=0.469), ALT (p=0.575), AST (p=0.959), alkaline phosphatase (p=0.169), respectively. Increasing of ionized calcium concentration in the rats blood serum in the first minute compared with the initial (p=0.005) was not accompanied by fatal consequences. Changes in all hematological parameters occurred within the referent rates and were not accompanied by clinical manifestations. Postoperative complications and mortality were not associated with intrahepatic administration of the drug.

Conclusion. Intrahepatic administration of 10 % calcium chloride solution at a dose of 5.0/100.0 mg of body weight of an animal is not accompanied by impaired liver function, homeostasis of blood calcium ions, the development of local complications and mortality.

KEY WORDS: 10 % calcium chloride solution; intrahepatic administration; safety; complications; mortality.

Отримано 3.05.2019