

КОРРЕКЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ, ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ СУКЦИНАТ-СОДЕРЖАЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

© Андрей Глебович Васильев¹, Николай Валентинович Хайцев¹, Алексей Львович Балашов¹, Лев Дмитриевич Балашов¹, Алефтина Алексеевна Кравцова¹, Александр Петрович Трашков², Ксения Владимировна Морозова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

² Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова. 188300, Ленинградская обл., Гатчина, Орлова Роща, 1

Контактная информация: Андрей Глебович Васильев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail.: avas7@mail.ru

Резюме. Проведено гематологическое, биохимическое и функциональное исследование сердечно-сосудистой, дыхательной и кровеносной систем по оценке эффективности и безопасности инфузионной терапии сукцинатсодержащими препаратами Цитофлавин и Реамберин, в сравнении с препаратами Мексидол, Церебролизин и Стерофундин на модели острой массивной (35 мл/кг массы тела) кровопотери у крыс. Оценивалась активность ферментативного звена антиоксидантной системы. Патогенез острой массивной кровопотери на используемой экспериментальной модели включает в себя развитие гиповолемического шока постгеморрагического генеза, острой постгеморрагической анемии тяжелой степени. Применение исследуемых препаратов (Цитофлавин, Реамберин) и препаратов сравнения (Мексидол, Стерофундин) способствовало эффективной профилактике и терапии наблюдаемых нарушений работы различных органов и систем животных на используемой в эксперименте модели острого патологического процесса. Применение препарата сравнения (Церебролизин) показало невысокую эффективность на используемой в эксперименте модели острого патологического процесса при сохранении удовлетворительного профиля безопасности. Наибольшая эффективность (по совокупности оцениваемых терапевтических эффектов) наблюдалась при применении препарата Цитофлавин.

Ключевые слова: гематологические и биохимические показатели, массивная острая кровопотеря, геморрагический шок, постгеморрагическая анемия, Цитофлавин, Реамберин, Мексидол, Стерофундин, Церебролизин.

CORRECTION OF HEMATOLOGICAL, CARDIOVASCULAR AND PULMONARY PARAMETERS WITH SUCCINATE PREPARATIONS IN WHITE RATS AFTER MASSIVE BLOOD LOSS

© Andrey G. Vasiliev¹, Nikolai V. Haitsev¹, Alexey L. Balashov¹, Lev D. Balashov¹, Alefina A. Kravtsova¹, Alexander P. Trashkov², Ksenia V. Morozova¹

¹ SPbSPMU

² Petersburg Nuclear Physics institute named after B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov institute", Gatchina, Russia. Petersburg Institute of Nuclear Physics B.P. Konstantinova. 188300, Leningrad Region, Gatchina, Orlova Roscha, 1

Contact information: Andrey Glebovich Vasiliev — MD, professor, head of the department of pathological physiology with a course of immunopathology. E-mail.: avas7@mail.ru

Abstract. Hematologic, biochemical and functional studies of pulmonary, cardiovascular and hematologic systems assessing the effectiveness and safety of infusion therapy with succinate-containing medications Cytoflavin and Reamberin in comparison to Mexidol, Cerebrolysin and Sterofundin (35 ml/kg body mass) has

been accomplished in an acute massive hemorrhage model in rats. Antioxidant system enzyme activity was assessed. Acute massive hemorrhage pathogenesis in the experimental model utilized includes hypovolemic posthemorrhagic shock and severe posthemorrhagic anemia. The use of the studied medications (Cytoflavin and Reamberin) in comparison to Mexidol, Cerebrolysin and Sterofundin contributed to effective prophylaxis and therapy of various organs and systems disorders in the utilized acute experimental model. The use of Cerebrolysin has not demonstrated high effectiveness in the utilized acute pathologic process model while the safety profile had been maintained. Maximum effectiveness according to integrated therapeutic effects was characteristic of Cytoflavin.

Key words: hematologic and biochemical parameters, massive acute hemorrhage, hemorrhagic shock, posthemorrhagic anemia, Cytoflavin, Reamberin, Mexidol, Cerebrolysin, Sterofundin.

Острая массивная кровопотеря — это потеря более 50% объема циркулирующей крови в течение 3 часов или 150 мл/мин⁻¹ в пересчете на среднюю скорость кровотока [18]. Своевременная диагностика массивной кровопотери обеспечивает энергичные и эффективные действия для предотвращения развития геморрагического шока, в основе которого лежит неадекватная капиллярная перфузия, сопровождающаяся снижением оксигенации и нарушением метаболизма тканей и органов [6, 2, 10].

В условиях гипоксии и прогрессирующего энергодиффицита нарушаются процессы биологического окисления, что приводит к повышению уровня гидроксильных, супероксидных и пероксидных радикалов, активации свободнорадикальных механизмов повреждения клеточных структур [22, 15]. Если в физиологических условиях продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) вырабатываются во всех клетках как звено аэробного метаболизма и контролируются антиоксидантной системой (АОС), то при критических условиях гомеостаза возникает дисбаланс системы ПОЛ-АОС [8, 14]. Именно недостаточность компонентов системы антиоксидантной защиты, на фоне усиления окислительного воздействия, приводит к развитию «оксидативного стресса», являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран и затрагивающего как билипидный слой, так и мембранные белки, включая ферменты, участвующие в дыхательной цепи митохондрий [21, 22, 17, 13].

Глобальная ишемия тканей головного мозга определяет важность защиты его структурных элементов, в том числе эндотелия и астроцитов [9, 16, 5, 11]. Возникают неврологические последствия острой массивной кровопотери, которые зависят и от сочетания сопутствующих повреждающих факторов (операционной травмы, гипоксии экзогенного генеза, церебральной эмболии и др.).

Важнейшим этапом оказания медицинской помощи пациентам с массивной кровопотерей является восполнение и поддержание достаточного ОЦК. Это делает рациональную инфузионно-трансфузионную терапию основным средством профилактики и лечения осложнений острой потери крови. В настоящее время фармацевтический рынок насыщен различными коллоидными и кристаллоидными препаратами отечественного и зарубежного производства. Вместе с тем, оценка

их клинической эффективности и безопасности у пациентов с острой кровопотерей недостаточно полно описана в научной литературе, зачастую носит регистрационно-описательный характер. Выбор препарата и тактика терапии часто основывается на личном опыте врача. Это делает поиск новых, патогенетически обоснованных, высокоэффективных средств инфузионной поддержки пациентов с массивными кровотечениями одной из актуальных задач современной фармакологии.

В настоящее время для лечения острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, уменьшения повреждения головного мозга широко используют комбинацию янтарной кислоты, инозина, рибофлавина и никотинамида, которые входят в структуру отечественного лекарственного препарата Цитофлавин и улучшают энергетический обмен клетки на различных уровнях [16]. Однако эффективность Цитофлавина для различных систем организма при острой массивной кровопотере не изучалась и нуждается в проведении специального исследования.

Цель исследования: изучить влияние сукцинатсодержащих препаратов («Цитофлавин» и «Реамберин») на нарушения в системе крови, дыхания и сердечно-сосудистой системе при острой массивной кровопотере у крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 670 самцах белых крыс массой тела 195–205 г., разведения ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Были сформированы 8 экспериментальных групп:

Контроль» (n=12) — интактные крысы;

«Кровопотеря» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови объемом 30 мл/кг массы тела;

«Физраствор» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией физиологическим раствором;

«Цитофлавин» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией препаратом Цитофлавин;

«Реамберин» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией препаратом Реамберин;

«Мексидол» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией препаратом Мексидол;

«Церебролизин» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией препаратом Церебролизин;

«Стерофундин» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией препаратом Стерофундин.

Сведения об исследуемых лекарственных препаратах.

ЦИТОФЛАВИН производства ООО «Научно-технологической фармацевтической фирмы «ПОЛИСАН» (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»). *Активные компоненты:* янтарная кислота, никотинамид, рибоксин (*инозин*), рибофлавина мононуклеотид. Улучшает коронарный и мозговой ток крови, активизирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает нарушенное сознание, способствует регрессу неврологической симптоматики и улучшению когнитивных функций мозга.

РЕАМБЕРИН производства ООО «НТФФ «ПОЛИСАН». *Активный компонент:* меглюмина натрия сукцинат. Обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием.

Сведения о препаратах сравнения.

МЕКСИДОЛ производства НПК ГУ МЗ РФ. *Активные вещества:* этилметилгидроксипиридина сукцинат. Антиоксидантное и антигипоксическое средство с ноотропным действием.

ЦЕРЕБРОЛИЗИН производства EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG. *Активные вещества:* комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи. Повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма мозга.

СТЕРОФУНДИН производства Б. Браун Мельзунген АГ, Германия, Карл-Браун Штрассе 1, Д-34209, Мельзунген. *Активные вещества:* натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорида гексагидрат, кальция хлорида дигидрат, натрия ацетата тригидрат, яблочная кислота. Применяется для поддержания и восстановления водно-электролитного и кислотно-основного баланса.

Моделирование острой массивной кровопотери производили путем взятия крови в систему Monovette (SARSTEDT, Германия) из сердца крысы.

Введение исследуемых препаратов и физиологического раствора после острой массивной кровопотери производили в хвостовые вены крыс в объеме, эквивалентном объему взятой крови, через 30 минут после взятия крови (35 мл/кг массы тела животного).

Цитофлавин вводили в объеме 0,2 мл в 6,8 мл физиологического раствора,

Реамберин вводили в объеме 7,0 мл,

Мексидол вводили в дозе 15 мг/кг (0,3 мл) в 6,7 мл физиологического раствора,

Церебролизин вводили в объеме 0,2 мл в 6,8 мл физиологического раствора,

Стерофундин вводили в объеме 7,0 мл.

Инфузионная терапия проводилась на протяжении 10 суток эксперимента с 1-х по 9-е сутки от момента острой кровопотери. Объем инфузионной терапии (с 1-х по 9-е сутки):

Цитофлавин вводили в объеме 0,2 мл в 2,8 мл физиологического раствора (1,0 мл препарата/кг массы тела животного),

Реамберин вводили в объеме 3,0 мл (15 мл препарата/кг массы тела животного),

Мексидол вводили в дозе 15 мг/кг (0,3 мл) массы тела животного в 2,7 мл физиологического раствора,

Церебролизин вводили в объеме 0,2 мл в 2,8 мл физиологического раствора (1,0 мл препарата/кг массы тела животного),

Стерофундин вводили в объеме 3,0 мл (15 мл препарата/кг массы тела животного).

Взятие крови производили в 1-е, 3-и, 7-е и 10-е сутки после кровопотери путем транскутанной пункции сердца крысы в объеме не менее 6 мл. Взятие крови в дни введения инфузионных препаратов производилось через 3–4 часа после процедуры.

Определяли: гематокрит (HCT), эритроциты (RBC), ретикулоциты (RTC), эритроцитарный анизоцитоз (RDW_{RBC}), лейкоциты (WBC), лейкоцитарную формулу, тромбоциты (PLT), тромбоцитарный анизоцитоз (RDW_{PLT}). Мазок крови окрашивали по Май-Грюнвальд-Гимза. Расчет абсолютного количества форменных элементов производили в камере Горяева.

Экспресс-исследование биохимических показателей в крови подопытных животных производили при помощи анализатора ABBOTT i-STAT (Abbott Laboratories, США) и одноразовых картриджей CG8+. Для анализа использовали 95 мкл крови. Определяли: pH крови, парциальное содержание углекислого газа (pCO_2), парциальное содержание кислорода (pO_2), концентрацию бикарбонатного аниона (HCO_3^-), сатурацию крови (sO_2), концентрацию ионов натрия (Na^+), калия (K^+), содержание глюкозы (Glu) и гемоглобина (HGB).

Обработку крови осуществляли сразу после ее взятия по [12, 4].

Общепринятыми методами *in vitro* определяли: общее содержание белков в плазме крови (Обелок), концентрацию общего билирубина (ОБ) и его прямой фракции (ПБ), активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего холестерина (ОХ), триацилглицеридов (ТАГ) [7, 1, 19, 20, 3].

Состояние антиоксидантной системы и интенсивность перекисного окисления оценивали по уровню каталазы крови, супероксиддисмутазы (СОД) и концентрации малонового диальдегида (МДА).

Определяли: частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД). Исследование проводили при помощи гемодинамического монитора Philips mp 20 и программно-аппаратного комплекса PhysExp (ООО «Cardioprotect», Россия).

Статистическая обработка производилась при помощи пакета программ SPSS for Windows 13.0. Данные приведены в виде $M \pm SE$ (средняя арифметическая \pm ошибка средней арифметической). Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента. Достоверным уровнем отличий принимали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острая массивная кровопотеря приводила к развитию у крыс гиповолемического шока тяжелой степени. Послеоперационная летальность в группе «Кровопотеря» составила 32% (табл. 1). Как правило, животные погибали в течение первых суток от момента взятия крови (80% от общего числа погибших особей в группе), что соответствует острейшей и острой стадиям патологического процесса. Причиной смерти во всех случаях являлась острая сердечно-сосудистая не-

достаточность. Компенсаторные механизмы на этом этапе эксперимента включали в себя активацию работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем: у всех животных ЧСС превышала 650 уд/мин, ЧДД — 200 актов/минуту.

К исходу первого часа эксперимента наблюдалась постепенная стабилизация состояния животных (урезание ЧСС и ЧДД, выход из наркоза, начальная индукция локомоторной активности и пищевого поведения). До окончания условной острой стадии эксперимента (1-е сутки исследования) наблюдались выраженные остаточные нарушения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем по типу восстановления животного от гиповолемического шока. Помимо сниженной двигательной активности животных, отмечалось бледность глаз (изменение цвета глаз от красного до бледно-розового) и анурия в течении 8–18 часов от момента моделирования тяжелого шока. Гибель животных в этот период наблюдений обусловлена срывом механизмов краткосрочной адаптации к гиповолемии и циркуляторной гипоксии

Таблица 1. Летальность крыс от острой кровопотери при ее коррекции лекарственными препаратами

Группа	Период наблюдений	Летальность		
		Кол-во павших	Процент от исходного объема 95% ДИ	особей выборки в группе/подгруппе
Контроль (n=12)	1-е сутки	<i>Летальность крыс в контрольной группе не наблюдалась на всем протяжении исследования</i>		
	>1-х суток			
	Общая летальность			
Кровопотеря (n=94)	1-е сутки	24	80	61,4–92,3
	>1-х суток	6	20	7,7–38,6
	Общая летальность	30	32	22,7–42,3
Физраствор (n=94)	1-е сутки	25	86	68,3–96,1
	>1-х суток	4	14	3,9–31,7
	Общая летальность	29	31	21,7–41,2
Цитофлавин (n=94)	1-е сутки	20	→ 100	—
	>1-х суток	0	→ 0	—
	Общая летальность	20	21	13,5–30,9
Реамберин (n=94)	1-е сутки	17	94	7,3–99,9
	>1-х суток	1	6	0,1–27,2
	Общая летальность	18*	19	11,8–28,6
Мексидол (n=94)	1-е сутки	22	92	73,0–99,0
	>1-х суток	2	8	1,0–27,0
	Общая летальность	24	26	17,1–35,6
Церебролизин (n=94)	1-е сутки	27	87	70,2–96,4
	>1-х суток	4	13	3,6–29,8
	Общая летальность	31	33	23,6–43,4
Стерофундин (n=94)	1-е сутки	17	→ 100	—
	>1-х суток	0	→ 0	—
	Общая летальность	17*	18	10,9–27,4

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Кровопотеря»

и может быть объяснена индивидуальными особенностями животных и тяжестью проведенного оперативного вмешательства.

Смертность подопытных крыс (табл. 1), начиная со 2-х суток эксперимента, вызвана полной дезадаптацией систем жизнеобеспечения животных, обострением латентных сопутствующих заболеваний и врожденных пороков развития, не проявившихся в ходе наблюдений в период карантинирования животных.

Эквивалентное восполнение утраченного объема крови препаратами инфузионной терапии, проведенное на 30-й минуте эксперимента, в значительной степени способствовало коррекции наблюдаемых гемодинамических нарушений и приводило к снижению показателей послеоперационной летальности (табл. 1–2).

Применение исследуемых препаратов и препаратов сравнения для коррекции гиповолемического шока тяжелой степени не приводило к достоверному увеличению летальности

Таблица 2. Интегральные показатели состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс с острой массивной кровопотерей при её коррекции лекарственными препаратами (M±SE)

Группы	Период наблюдений	Исследуемые показатели			
		ЧДД	ЧСС	САД	ДАД
Контроль	0-е сутки	106,9±4,88	510,5±13,90	130,1±10,04	94,5±6,06
Кровопотеря	1-е сутки	¹ 143,7±11,12	¹ 562,0±9,84	131,9±14,82	100,0±9,38
	3-и сутки	122,4±17,10	549,1±40,11	132,2±16,18	100,3±10,74
	7-е сутки	101,5±8,50	555,1±28,41	128,4±20,24	98,3±9,81
	10-е сутки	109,9±10,51	514,2±9,76	133,2±9,50	95,7±10,01
Физраствор	1-е сутки	¹ 167,9±29,15	¹ 621,3±22,5^{1,2}	133,1±13,33	94,9±9,15
	3-и сутки	118,6±12,13	541,8±33,52	127,9±10,04	102,1±9,17
	7-е сутки	116,0±9,93	524,2±17,80	130,5±10,18	99,8±10,04
	10-е сутки	104,5±10,52	500,0±22,41	129,8±9,80	97,0±8,25
Цитофлавин	1-е сутки	155,9±13,02 ¹	¹ 563,6±10,11	122,3±23,43	101,7±10,11
	3-и сутки	117,3±9,84	516,8±31,24	120,7±21,00	102,6±9,74
	7-е сутки	105,2±12,17	520,4±18,21	132,5±30,11	91,6±10,44
	10-е сутки	101,8±20,15	511,9±11,61	122,2±13,25	93,0±10,17
Реамберин	1-е сутки	165,2±13,55¹	588,2±25,00¹	130,4±13,13	93,1±11,77
	3-и сутки	111,7±10,40	516,5±23,15	129,1±11,35	99,9±10,12
	7-е сутки	111,1±12,30	520,2±24,59	127,4±16,14	92,5±10,24
	10-е сутки	109,5±11,00	517,2±10,95	130,5±14,03	93,5±8,20
Мексидол	1-е сутки	158,3±14,02¹	534,5±12,85²	133,5±9,15	98,4±10,03
	3-и сутки	116,1±9,86	520,3±29,87	128,2±11,04	103,5±13,61
	7-е сутки	122,8±18,15	528,4±25,66	130,8±9,15	100,7±9,24
	10-е сутки	109,1±9,88	518,1±24,00	128,5±10,31	97,6±10,16
Церебролизин	1-е сутки	148,2±9,86¹	586,8±26,13¹	127,1±24,06	102,1±8,85
	3-и сутки	119,8±13,52	518,1±27,14	129,1±11,75	100,4±13,41
	7-е сутки	119,0±17,14	515,8±23,36	131,5±13,10	98,9±10,23
	10-е сутки	111,4±10,72	509,4±21,10	124,8±10,04	98,2±12,12
Стерофундин	1-е сутки	153,7±11,86¹	578,9±26,16¹	132,2±9,84	101,1±8,92
	3-и сутки	117,8±10,42	519,5±33,71	130,4±11,52	98,5±9,70
	7-е сутки	112,7±13,40	525,3±29,75	127,7±8,79	104,2±13,20
	10-е сутки	109,6±9,09	511,4±21,09	126,1±9,33	96,3±8,71

¹ — p<0,05 по сравнению с группой «Контроль»; ² — p<0,05 по сравнению с группой «Кровопотеря».

подопытных животных, что указывает на удовлетворительный профиль безопасности этих методов терапии изучаемого патологического процесса.

Наиболее высокие показатели эффективности в отношении рассматриваемого показателя, отражающего степень напряженности модели, были зарегистрированы в группах крыс, получавших Стерофундин, Реамберин и Цитофлавин. Введение подопытным животным этих препаратов приводило к существенному и клинически значимому снижению общей летальности в обследованных группах в 1,8 раза ($p=0,029$), 1,7 раза ($p=0,045$) и 1,5 раза ($p=0,099$), соответственно, за счет предотвращения гибели животных в острейшую и острую стадии патогенеза острой кровопотери. Наблюдаемый единственный случай гибели животного в отсроченный период наблюдений (3-и сутки) в группе крыс, получавших препарат Реамберин, на наш взгляд, является случайным событием и может рассматриваться как артефакт исследования.

Применение физиологического раствора, в качестве средства контроля терапевтического воздействия восполнения объема циркулирующей крови, а также препаратов Мексидол и Церебролизин на изучаемой модели патологического процесса оказалось малоэффективным по показателю «летальность» (табл. 1).

Массивная кровопотеря приводила к выраженным гемодинамическим нарушениям, регистрируемым на протяжении первых 3-х суток эксперимента. Этот период сопровождался острой адаптацией сердечно-сосудистой и дыхательной систем животных к циркуляторной и гемической гипоксии, что проявлялось в значительном увеличении всех исследуемых показателей системной гемодинамики у крыс группы «Кровопотеря», по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы (табл. 2).

Данные, представленные в таблице 2, указывают на отсутствие значимых изменений со стороны основных гемодинамических показателей подопытных животных на фоне введения исследуемых препаратов и препаратов сравнения. Исключением является изменение работы сердечно-сосудистой системы в группе крыс с острой массивной кровопотерей на фоне применения препарата Мексидол. Применение Мексидола приводило к выраженному, статистически значимому уменьшению ЧСС (табл. 2). При этом остальные гемодинамические показатели в группе «Мексидол» достоверно не отличались от результатов, полученных в группе «Кровопотеря».

В рамках настоящего исследования не представляется возможным дать исчерпывающее объяснение наблюдаемому эффекту препарата Мексидол; снижение ЧСС на фоне его применения у животных с гиповолемическим шоком тяжелой степени выявлено впервые и нуждается в дополнительной оценке.

Острая массивная кровопотеря приводила к значительным нарушениям в системе крови экспериментальных животных, что проявлялось в изменении содержания форменных элементов крови (табл. 3–4), ее биохимического профиля,

работы ключевых компонентов антиоксидантной системы (табл. 5).

К концу первых суток у всех животных, переживших массивную кровопотерю, происходило развитие тяжелой формы острой постгеморрагической анемии (ОПГА), что выражалось в статистически значимом уменьшении величины гематокрита, концентрации гемоглобина и содержания эритроцитов, по сравнению с исходными показателями (табл. 3). Низкие значения НСТ, HGB и RBC, достоверно отличающиеся от контрольных значений, регистрируются практически во всех обследуемых группах на протяжении первых 3 суток эксперимента, что является подтверждением степени тяжести выбранной модели постгеморрагического гиповолемического шока.

Анализ результатов исследования содержания в периферической крови крыс клеток эритроидного происхождения выявил признаки повышения активности красного костного мозга, что проявлялось тенденцией к нарастанию гематокрита с 3 до 7 суток послеоперационного периода, преимущественно за счет активации работы костного мозга крыс и, как следствие, увеличения количества ретикулоцитов. При этом, количество зрелых эритроцитов в крови крыс экспериментальных групп было незначительно снижено и достоверно отличалось от контрольных значений. Полная нормализация картины крови у крыс группы «Кровопотеря» была отмечена только к окончанию исследования (10-е сутки) (табл. 3–4).

Введение животным с острой массивной кровопотерей исследуемых препаратов и препаратов сравнения оказало мягкий, корригирующий эффект, заключающийся в активации работы костного мозга. Это проявлялось в быстром восполнении содержания эритроцитов в периферической крови, преимущественно за счет ретикулоцитов. Уже на первые сутки исследования уровень RTC в крови крыс групп, получавших лекарственные препараты, достоверно превышал контрольные значения ($p<0,01$). Значения этого показателя оставались на достоверно высоком уровне на всем протяжении периода наблюдений (табл. 3). Активация работы красного костного мозга способствовала более раннему восстановлению всех остальных показателей состояния эритроидной популяции форменных элементов крови.

Применение Церебролизина и физиологического раствора (положительный контроль эффектов быстрого восполнения ОЦК кристаллоидными растворами) практически не оказало влияния на состояние эритроидного ростка кроветворения. Практически на всем протяжении периода наблюдения уровень НСТ, RBC, RTC и HGB у крыс этих групп статистически значимо не отличался от показателей группы «Кровопотеря» (табл. 3). Это свидетельствует об отсутствии влияния указанных соединений на продукцию эритроидных клеток.

Качественный и количественный анализ лейкоцитарной формулы периферической крови подопытных крыс выявил незначительную тенденцию к повышению общего содержания лейкоцитов к третьим суткам после кровопотери, незначительно выходящую за пределы верхней границы нормы, принятой в лаборатории ($WBC; 16,0 \times 10^9/\text{л}$). Применение

Таблица 3. Состояние эритроцитарного роста кроветворения у крыс с острой кровопотерей при её коррекции лекарственными препаратами (M±SE)

Группы	Период наблюдений	Исследуемые показатели				
		HCT, %	RBC, $\times 10^{12}/л$	RTC, %/RBC	HGB, г/л	RDW _{RBC} , %
Контроль	0-е сутки	48,2±1,01	8,3±0,40	15,0±1,32	130,2±4,17	19,9±2,07
Кровопотеря	1-е сутки	22,5±4,12¹	3,1±0,87¹	14,1±3,55	80,1±7,13¹	17,9±6,42
	3-и сутки	30,9±1,20¹	3,5±1,05 ¹	22,2±1,54¹	82,4±10,05¹	29,4±10,00
	7-е сутки	42,4±4,18	7,0±0,81	26,0±4,11¹	102,5±5,19¹	33,7±4,14¹
	10-е сутки	45,0±2,74	8,8±0,63	20,3±5,19	135,1±8,40	20,2±0,09
Физраствор	1-е сутки	21,4±6,08 ¹	3,5±1,24¹	13,3±4,02	61,0±4,50^{1,2}	19,1±8,33
	3-и сутки	25,9±7,11¹	3,5±2,13¹	22,0±1,18¹	88,5±9,26¹	24,5±12,08
	7-е сутки	40,5±8,00	8,1±1,53	29,2±3,86¹	109,1±4,24¹	24,7±11,10
	10-е сутки	42,1±5,13	8,2±1,36	21,1±7,02	126,2±10,18	21,1±7,30
Цитофлавин	1-е сутки	28,9±5,08¹	4,6±1,12 ¹	20,8±1,13 ^{1,2}	77,2±9,05 ¹	1,2 28,1±2,13
	3-и сутки	40,1±2,03^{1,2}	5,0±2,66 ¹	28,5±4,16 ¹	95,0±12,44 ¹	1 34,1±5,32
	7-е сутки	47,1±8,22	8,1±0,55	29,4±3,13¹	128,1±4,20²	32,6±6,05¹
	10-е сутки	49,2±3,42	8,5±0,80	1 23,5±4,01	128,5±7,00	18,5±1,20
Реамберин	1-е сутки	24,4±6,20¹	5,2±1,66 ¹	1,2 21,3±2,19	81,3±9,15 ¹	1,2 31,5±3,35
	3-и сутки	41,4±2,35^{1,2}	6,9±0,83 ²	25,3±1,27 ¹	92,1±9,13 ¹	1 31,1±4,26
	7-е сутки	44,4±10,33	8,0±1,14	25,3±3,35 ¹	134,1±1,75 ²	30,5±2,51 ¹
	10-е сутки	43,6±9,52	8,1±1,01	1 22,1±2,23	130,5±9,11	19,4±1,39
Мексидол	1-е сутки	22,1±9,08¹	4,0±0,55 ¹	1,2 21,3±2,55	86,4±5,90 ¹	1,2 30,1±3,84
	3-и сутки	35,1±4,16¹	4,2±1,33 ¹	24,4±4,86 ¹	86,9±11,26 ¹	1 29,5±3,13
	7-е сутки	48,5±7,00	8,6±1,24	25,2±3,18¹	111,0±6,20¹	30,4±3,22¹
	10-е сутки	44,4±9,25	8,4±1,00	21,1±6,53	126,1±11,31	21,7±3,58
Церебролизин	1-е сутки	26,0±5,01¹	3,1±1,01¹	12,2±2,18	89,9±8,28¹	20,2±8,02
	3-и сутки	29,3±3,57¹	3,3±1,13 ¹	24,1±2,00 ¹	85,2±9,13 ¹	30,1±4,22 ¹
	7-е сутки	40,5±8,00	7,7±1,12	24,2±3,08¹	99,7±10,41¹	30,6±3,01¹
	10-е сутки	49,3±3,51	8,0±2,03	19,1±4,13	135,0±7,35	25,5±8,14
Стерофундин	1-е сутки	28,1±8,25¹	4,5±0,66 ¹	1,2 23,5±2,61	89,2±5,19 ¹	1,2 31,2±5,21
	3-и сутки	37,1±9,15¹	5,1±1,14 ¹	25,1±1,13 ¹	114,7±6,12 ^{1,2}	1 33,2±5,42
	7-е сутки	47,1±1,15	6,6±2,10	25,5±3,38¹	105,1±4,24¹	30,0±3,27¹
	10-е сутки	48,2±0,86	8,9±1,15	1 23,9±2,11	138,5±11,60	22,1±2,44

¹ — p<0,05 по сравнению с группой «Контроль»; ² — p<0,05 по сравнению с группой «Кровопотеря».

у подопытных крыс препаратов Цитофлавин, Реамберин, Мексидол и Стерофундин оказало существенное влияние на динамику оцениваемого показателя: уже на 1-е сутки эксперимента уровень WBC достоверно превышал показатели группы «Контроль» (табл. 4), что может рассматриваться как важный саногенетический механизм восстановления организма животных с гиповолемическим шоком тяжелой степени.

Эффективность Церебролизина и физиологического раствора оказалась сравнительно низкой и практически не влияла на общее содержание лейкоцитов (табл. 4). Практически на всем протяжении периода наблюдений уровень WBC у животных этих групп статистически значимо не отличался от показателей группы «Кровопотеря» (табл. 3), что свидетель-

ствует об отсутствии влияния указанных соединений на продукцию миелоидных клеток.

При этом нарушений лейкоцитарной формулы на всем протяжении периода наблюдений ни в одной из экспериментальных групп выявлено не было.

Умеренно выраженный лейкоцитоз в периферической крови крыс на фоне острой массивной кровопотери можно объяснить мобилизацией этих форменных элементов из внутрисосудистого пристеночного пула с последующей их концентрацией в кровеносном русле и с нарушением механизмов эмиграции лейкоцитов при развитии ОПГА (изменение уровня экспрессии молекул клеточной адгезии, капиллярный «противоток» по механизму Старлинга и др.). Проводимая терапия

Таблица 4. Показатели активности миелоидного роста кроветворения у крыс с острой кровопотерей при её коррекции лекарственными препаратами (M±SE)

Группы	Период наблюдений	Исследуемые показатели		
		WBC, $n \times 10^9/\text{л}$	PLT, $n \times 10^9/\text{л}$	RDW _{PLT} , %
Контроль	0-е сутки	8,7±0,45	804,2 ±22,54	19,0±3,05
Кровопотеря	1-е сутки	9,4±1,87	1135,1±38,65 ¹	31,2±2,10 ¹
	3-и сутки	16,1±1,81¹	795,4±35,48	17,2±4,07
	7-е сутки	13,3±2,05¹	811,9±56,20	18,1±2,24
	10-е сутки	9,0±1,10	864,8±40,81	20,4±3,15
Физраствор	1-е сутки	9,2±1,22	1099,4±51,33¹	27,8±1,82¹
	3-и сутки	13,7±1,34¹	859,2±58,41	19,6±3,37
	7-е сутки	13,8±1,28¹	824,5±49,23	19,0±3,16
	10-е сутки	8,8±1,36	869,1±61,24	19,1±2,42
Цитофлавин	1-е сутки	11,1±0,91 ¹	1240,1±98,01 ¹	35,5±3,90 ¹
	3-и сутки	19,2±3,79¹	724,1±93,54	21,3±5,25
	7-е сутки	14,5±1,18¹	794,1±60,05	19,6±3,14
	10-е сутки	9,2±2,00	783,2±65,21	18,7±2,20
Реамберин	1-е сутки	13,0±0,37 ^{1,2}	1308,2±59,15 ^{1,2}	36,8±6,22 ¹
	3-и сутки	14,5±2,02¹	892,1±81,33	18,8±5,13
	7-е сутки	14,0±1,64¹	860,3±79,31	17,5±3,18
	10-е сутки	9,4±1,29	849,1±66,15	19,4±2,66
Мексидол	1-е сутки	10,5±0,29 ¹	1100,3±93,19 ¹	32,0±1,61 ¹
	3-и сутки	12,9±1,01¹	842,0±64,13	19,4±3,23
	7-е сутки	12,5±3,18	821,1±40,00	19,3±2,52
	10-е сутки	9,4±1,50	802,4±35,36	19,1±3,02
Церебролизин	1-е сутки	9,8±2,13	994,5±40,13¹	28,9±1,47¹
	3-и сутки	15,5±2,34¹	823,5±46,24	20,1±7,27
	7-е сутки	14,1±2,62¹	787,5±61,13	19,4±2,99
	10-е сутки	8,7±0,73	810,5±39,96	21,0±5,26
Стерофундин	1-е сутки	16,3±2,11 ^{1,2}	1197,3±55,73 ¹	34,5±4,47 ¹
	3-и сутки	16,4±2,21¹	757,1±59,88	20,0±4,77
	7-е сутки	10,4±3,40	763,0±60,72	21,2±5,13
	10-е сутки	9,5±1,52	821,4±52,19	18,9±2,45

¹ — $p < 0.05$ по сравнению с группой «Контроль»; ² — $p < 0.05$ по сравнению с группой «Кровопотеря».

метаболическими препаратами (Цитофлавин, Реамберин, Мексидол и Стерофундин), очевидно, способна ускорить процесс мобилизации лейкоцитов и, дополнительно, увеличить их продукцию в красном костном мозге.

Анализ содержания и функциональной активности тромбоцитов в периферическом кровотоке подопытных животных выявил характерное для патогенеза ОПГА статистически значимое увеличение тромбоцитокрита, регистрируемое уже к исходу 1-х суток во всех экспериментальных группах (табл. 4).

Проведение терапии приводит к умеренному волнообразному изменению уровня тромбоцитов в периферической крови, незначительно увеличивая тромбоцитокрит на начальных стадиях развития ОПГА и способствуя его снижению по мере стихания интенсивности патологического процесса (табл. 4). Наиболее выражено это наблюдалось при применении препаратов Реамберин, Цитофлавин и Стерофундин (табл. 4).

Вышеуказанная динамика уровня тромбоцитов прямо коррелировала с изменением показателей тромбоцитарного анизоцитоза ($r=0,713$; $p=0,041$; табл. 4), что является косвенным признаком быстрого увеличения тромбоцитарного пула из двух основных источников — красный костный мозг (более молодые и крупные форменные элементы) и секвестрационных пространств (более старые и мелкие форменные элементы).

Наблюдаемые колебания уровня тромбоцитов (резкое увеличение с последующей компенсацией) на фоне применения исследуемых препаратов, на наш взгляд, объясняются вовлеченностью этих форменных элементов в патогенез ОПГА на всех стадиях ее развития (активация тромбообразования для предотвращения кровотечения с последующим развитием кратковременной тромбоцитопении потребления) и мобилизацией форменных элементов из депо (селезенка, красный костный мозг) и из внутрисосудистого пристеночного пула. Наряду с этим, раннее эквивалентное восполнение ОЦК (особенно, препаратами с высокой метаболической активностью) приводит к существенному изменению течения постгеморрагической анемии и, вероятно, уменьшает продукцию факторов — индукторов гемопоза, в том числе, факторов роста тромбоцитов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению их содержания в кровотоке, наблюдаемому уже с 3-х суток эксперимента (табл. 4).

Биохимический анализ крови подопытных животных с острой массивной кровопотерей неожиданно не выявил серьезных нарушений метаболических процессов, что может быть обусловлено высокой реактивностью используемой в исследовании выборки лабораторных животных и большим резервом их адаптационно-приспособительных механизмов. Основные результаты, имеющие клинически и статистически достоверную динамику в ходе проведения эксперимента представлены в таблице 5.

К исходу первых суток в группах животных «Кровопотеря» и «Физраствор» наблюдалось незначительное уменьше-

ние содержания общего белка, достоверно отличающегося от контрольных показателей — меньше в среднем на 12,2% ($p=0,009$) и на 11,3% ($p=0,013$), соответственно (табл. 5). Применение любых препаратов способствовало сохранению протеинов крови на уровне, сопоставимом с группой «Контроль» на всем протяжении исследования. Вероятно это происходит за счет более эффективного перераспределения белков между интерстициальным и внутрисосудистым пространствами и/или за счет быстрой активации белоксинтетической функции печени.

Массивная кровопотеря, сопровождающаяся выходом в периферическую кровь большого количества «молодых» клеток из красного костного мозга (RTC) и мобилизацией «старых» клеток из пристеночного пула, депо и секвестрационных пространств, приводила к выраженному внутрисосудистому гемолизу, что проявлялось клинически значимой билирубинемией (табл. 5). Высокий уровень общего билирубина регистрировался с 1-х по 3-и сутки исследования (период интенсивного развития ОПГА). При этом наблюдалась умеренная тенденция к увеличению продукции прямого билирубина в крови животных ($p_{1-3\text{сут}}=0,059$), что является подтверждением нормальной работы гепатоцитов.

Терапия лекарственными препаратами и физиологическим раствором уже с 1-го дня эксперимента способствовала достоверному снижению содержания общего билирубина крови. При этом, средние значения ОБ в группе крыс «Реамберин», на всем протяжении исследования достоверно не отличались от контрольных значений и были статистически значимо меньше, чем в группе «Кровопотеря» (табл. 5).

Анализ активности в крови подопытных животных с острой кровопотерей ферментов-маркеров поражения печени (АЛТ, АСТ, ЛДГ и ЩФ) выявил факт их незначительного, недостоверного увеличения во всех обследованных группах, что является прямым доказательством нормальной работы этого органа в течение эксперимента. Коррекция гиповолемического шока тяжелой степени исследуемыми препаратами и препаратами сравнения также не приводила к статистически значимому изменению активности печеночных трансаминаз, дегидрогеназ и фосфатаз.

Патогенез острой массивной кровопотери включал в себя умеренное, статистически не значимое снижение суммарной концентрации в крови экспериментальных животных липопротеинов (ОХ), с их постепенным восстановлением к окончанию периода наблюдений (с 1-х по 10-е сутки; $p>0,20$). При этом не наблюдалось существенного изменения динамики содержания липидов в крови подопытных животных при проведении лечения, что свидетельствует о незначительном влиянии на обмен липидов исследуемых препаратов и препаратов сравнения.

Оценка газового состава, водно-электролитного и кислотно-основного баланса крови также указывают на высокую адаптационную способность лабораторных крыс при развитии острой кровопотери — уже к исходу первых суток исследования все показатели, относящиеся к вышеуказанным

Таблица 5. Биохимические показатели крови у крыс с острой кровопотерей при её коррекции лекарственными препаратами (M±SE)

Группы	Период наблюдений	Исследуемые показатели			
		Обелок, г/л	ОБ, мкмоль/л	СОД, у.е./мл	МДА, ммоль/л
Контроль	0-е сутки	66,3±2,01	9,6±0,93	7,3±0,95	15,1±1,01
Кровопотеря	1-е сутки	1 54,1±2,12	1 37,0±5,30	5,9±1,02	22,6±2,15 ¹
	3-и сутки	62,2±3,67	1 16,1±2,23	6,1±0,94	18,5±2,91
	7-е сутки	66,8±3,15	11,1±4,05	6,6±0,80	11,8±2,44
	10-е сутки	64,3±2,40	10,9±2,13	7,0±0,93	14,5±1,06
Физраствор	1-е сутки	55,0±1,70¹	22,4±4,62^{1,2}	5,1±0,22 ¹	25,1±2,00 ¹
	3-и сутки	68,2±2,33	18,2±3,10¹	6,3±0,72	16,3±3,40
	7-е сутки	61,5±4,04	10,4±5,17	7,1±0,93	14,9±3,81
	10-е сутки	65,4±1,18	11,1±5,69	7,2±0,60	15,9±2,50
Цитофлавин	1-е сутки	63,3±3,40²	15,2±3,00^{1,2}	6,4±0,67	19,0±4,17
	3-и сутки	64,6±2,52	9,9±1,11²	6,9±0,81	18,8±4,08
	7-е сутки	69,1±5,00	10,5±1,04	6,9±0,57	16,0±2,15
	10-е сутки	61,6±2,51	10,0±0,88	7,5±1,05	15,5±3,22
Реамберин	1-е сутки	65,1±4,29²	14,5±4,92²	6,4±0,53	21,0±1,19 ¹
	3-и сутки	62,9±5,11	14,0±4,51	6,9±1,12	20,0±5,05
	7-е сутки	65,4±5,13	9,3±2,48	6,4±0,90	16,6±3,35
	10-е сутки	65,1±3,01	10,2±1,04	6,8±0,75	15,2±2,84
Мексидол	1-е сутки	63,2±2,81²	15,1±2,90^{1,2}	6,6±0,49	18,3±2,90
	3-и сутки	62,6±5,47	11,3±4,19	6,4±0,55	18,5±2,91
	7-е сутки	64,4±4,35	10,0±3,16	6,2±1,20	16,6±5,00
	10-е сутки	62,0±3,68	10,0±2,50	7,3±0,50	15,0±2,14
Церебролизин	1-е сутки	61,8±3,22²	23,2±1,90^{1,2}	6,0±0,95	25,1±1,69 ¹
	3-и сутки	65,1±0,98	19,3±4,08¹	6,6±1,14	19,0±4,84
	7-е сутки	62,0±3,44	12,2±4,41	7,1±0,53	18,3±4,01
	10-е сутки	63,3±4,15	9,5±3,00	7,2±0,77	15,9±3,08
Стерофундин	1-е сутки	65,5±5,00²	15,1±4,17¹	6,9±0,86	20,3±1,20 ¹
	3-и сутки	63,2±4,71	13,7±4,87	7,4±0,52	14,3±4,51
	7-е сутки	64,5±4,80	12,1±4,33	6,5±0,91	16,0±2,53
	10-е сутки	61,3±4,24	10,0±3,06	7,2±0,64	15,0±3,48

^{1*} — p<0,05 отличия по сравнению с группой «Контроль»; ^{2*} — p<0,05 отличия по сравнению с группой «Кровопотеря»; Обелок — общий белок, ОБ — общий билирубин, СОД — супероксиддисмутаза, МДА — малоновый диальдегид.

лабораторным анализам, во всех группах были в пределах клинической нормы и статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы. За весь период наблюдений (с 0-х по 10-е сутки) статистически значимых колебаний исследуемых параметров (концентрация ионов натрия, калия и бикарбонатного аниона, уровень кислотности среды, парциальное давление CO₂ и O₂ и уровень сатурации крови) выявлено не было.

Серьезные метаболические расстройства организма экспериментальных животных, индуцированные острой гипово-

лемией, транзиторной циркуляторной и гемической гипоксией, приводили к активации процессов перекисного окисления липидов и выраженной депрессии активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Это выражалось в статистически значимом пикообразном увеличении концентрации МДА в крови крыс с острой кровопотерей (в том числе на фоне введения физиологического раствора), сопровождающемся умеренным, недостоверным уменьшением содержания антиоксидантных комплексов (СОД) на 1-е сутки исследования (табл. 5).

Проводимая терапия оказывала умеренное влияние в отношении коррекции показателей баланса про- и антиоксидантных механизмов. Только препараты Цитофлавин и Мексидол способствовали полной нормализации работы антиоксидантной системы (табл. 5). Эффективность остальных изучаемых препаратов оказалась неожиданно невысокой.

ВЫВОДЫ

1. Модель острой массивной кровопотери у лабораторных крыс характеризуется развитием гиповолемического постгеморрагического шока в первые сутки после процедуры взятия крови и острой постгеморрагической анемии в течение 1-х, 3-х и 7-х суток послеоперационного периода.

2. Послеоперационная летальность в группе нелеченных животных («Кровопотеря») составляла 32% от общего количества животных в группе. Применение Стерофундина и Реамберина приводило к статистически значимому уменьшению общей летальности до 18% и 19%, соответственно. Препараты Цитофлавин, Мексидол, Церебролизин и физиологический раствор не оказали достоверного влияния на показатель послеоперационной летальности.

3. Острая массивная кровопотеря приводила к выраженным нарушениям в системе крови экспериментальных животных, сопровождающихся развитием тяжелой формы острой постгеморрагической анемии. Введение подопытным животным с острой массивной кровопотерей исследуемых препаратов (Цитофлавин, Реамберин) и препаратов сравнения (Мексидол, Стерофундин) оказывало мягкий, корректирующий эффект, заключающийся в активации работы костного мозга, что проявлялось быстрым восполнением содержания эритроцитов в периферической крови, преимущественно за счет ретикулоцитов. На фоне введения этих лекарственных препаратов отмечалось быстрое увеличение в периферическом кровотоке крыс лейкоцитов, не сопровождающееся изменением качественного состава лейкоцитарной формулы.

4. Биохимический профиль крови обследуемых животных был изменен незначительно, что проявлялось умеренным снижением общего содержания белка, билирубинемией и снижением активности антиоксидантной системы. Наибольшая эффективность в коррекции этих метаболических нарушений была отмечена для препаратов Цитофлавин, Реамберин, Мексидол и Стерофундин. Применение Церебролизина оказалось недостаточно эффективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаховский С.Д., Балаховский И.С. Методы химического анализа крови. М.: Медгиз, 1953.
2. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии: Учебное пособие. СПб.: ООО Издательство ФОЛИАНТ, 2014.
3. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009; 4(33): 183–6.
4. Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П., Кравцова А.А., Казиханова С.Р., Хайрутдинов В.Р., Хведелидзе М.Г. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 5: 88–90.
5. Власов Т.Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии. Патология микроциркуляции и системы гемостаза. Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб., 1998.
6. Воробьев А.И. и др. Острая массивная кровопотеря. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001.
7. Зупанец И.А., Мисюрева С.В., Прописнова В.В. и др. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования. Харьков: НФаУ Золотые страницы; 2005.
8. Моргунов С.С. Коррекция тканевой гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастродуоденальных кровотечениях. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; 9: 71–5.
9. Одинак М.М., Вознюк И.А. Повреждение и защита гематоэнцефалического барьера при ишемии. СПб., 2003.
10. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. Педиатр. 2014; 5(2): 81–7.
11. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтшангоф А.З., Лазаренко И.Б., Маджидов С.А., Ахмедов М.А. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 4(45): 30–3.
12. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., Хайцев Н.В., Марченко С.П., Наумов А.Б., Колесниченко А.В., Хубулава Г.Г., Суворов В.В., Кравцова А.А. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. Педиатр. 2012; 3(2): 3–19.
13. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Кораблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF₁ как тест-система опухоли-ассоциированного неопластического генеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158(10): 500–2.
14. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(3): 17–21.
15. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 33(1): 148–53.
16. Цыган Н.В., Трашков А.П. Повреждение головного мозга и нейротрофические механизмы его защиты на модели острой церебральной гипоксии свиньи. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013; 35(3): 102–12.
17. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения). СПб.: ЭЛБИ; 2003.

18. Fakhry S.M. Sheldon G.F. Massive transfusion of the surgical patient. In: Jeffries L.C., Brecher M.E., eds. Massive transfusion. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks; 1994.
19. Friedman R.B., Young D.S. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACC Press; 1997.
20. Gella F.J., Olivella T., Crus Pastor M. et al. A simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin. Chim. Acta.* 1985; 153: 241–7.
21. Gutierrez G. Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit. Care Med.* 1991; 19(5): 619–26.
22. Kentner R. et al. Early antioxidant therapy with tempol during hemorrhagic shock increases survival in rats. *J. Trauma.* 2002; 53(5): 968–77.
11. Tagirov N.S., Nazarov T.KH., Vasil'yev A.G., Likhtshangof A.Z., Lazarenko I.B., Madzhidov S.A., Akhmedov M.A. Opyt primeneniya chre-skozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni. [The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2012; 4(45): 30–3. (in Russian).
12. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Tsygan N.V., Khaytsev N.V., Marchenko S.P., Naumov A.B., Kolesnichenko A.V., Khubulava G.G., Suvorov V.V., Kravtsova A.A. Antitromboticheskaya terapiya v onkologii: sovremennoye sostoyaniye problemy i nereshennyye voprosy. [Antithrombotic therapy in oncology: current state of the problem and unresolved issues]. *Pediatr.* 2012; 3(2): 3–19. (in Russian).
13. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova Ye.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'yev A.G., Anisimov V.N. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. [Leukemia P-388 in CDF1 mice as a test system for tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2014; 158(10): 500–2. (in Russian).
14. Trashkov A.P., Vasil'ev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochek u krys. [Metabolic therapy of urolithiasis in various models of kidney damage in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2015; 78(3): 17–21. (in Russian).
15. Trashkov A.P., Vasil'ev A.G., Dement'eva E.A. i dr. Sravnitel'naya harakteristika narushenij raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitiy eksperimental'nykh opuholej razlichnogo gistologicheskogo tipa. [Comparative characteristics of disturbances in the plasma component of the rat hemostasis system during the development of experimental tumors of various histological types]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2011; 33(1): 148–53. (in Russian).
16. Cygan N.V., Trashkov A.P. Povrezhdenie golovnogo mozga i neyrotroficheskie mekhanizmy ego zashchity na modeli ostroj cerebral'noj gipoksii svini'. [Brain damage and neurotrophic mechanisms for its protection in a model of acute porcine cerebral hypoxia]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2013; 35(3): 102–12. (in Russian).
17. Shanin YU.N., Shanin V.YU., Zinov'yev Ye.V. Antioksidantnaya terapiya v klinicheskoy praktike (teoreticheskoye obosnovaniye i strategiya provedeniya). [Antioxidant therapy in clinical practice (theoretical basis and strategy)]. SPb.: ELBI; 2003. (in Russian).

REFERENCES

1. Balahovskij S.D., Balahovskij I.S. Metody himicheskogo analiza krovi. [Blood chemistry methods]. M.: Medgiz; 1953. (in Russian).
2. Vasiliev A.G., Khajcev N.V., Trashkov A.P. Praktikum po patofiziologii. [Pathophysiology Workshop]. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg: OOO Izdatel'stvo FOLIANT; 2014. (in Russian).
3. Vasil'yev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musayev S.A. Chre-skozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiaz. [Transcutaneous nephrolithotripsy in the treatment of staghorn nephrolithiasis]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoj akademii im. I.I. Mechnikova.* 2009; 4(33): 183–6. (in Russian).
4. Vasil'yev A.G., Zaslavskiy D.V., Trashkov A.P., Kravtsova A.A., Kazikhanova S.R., Khayrutdinov V.R., Khvedelidze M.G. Izmeneniya gormonal'nogo statusa u patsiyentov s ochagovym vul'garnym psoriazom. [Changes in hormonal status in patients with focal vulgar psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011; 5: 88–90. (in Russian).
5. Vlasov T.D. Sistemnyye narusheniya mikrotsirkulyatsii kak sledstviye organnoy postishemicheskoy reperfuzii. Patofiziologiya mikrotsirkulyatsii i sistemy gemostaza. [Systemic disorders of microcirculation as a result of organ post-ischemic reperfusion. Pathophysiology of microcirculation and hemostasis]. Pod red. N.N. Petrishcheva. СПб., 1998. (in Russian).
6. Vorob'yev A.I. i dr. Ostraya massivnaya krovopoterya. [Acute massive blood loss]. M.: GEOTAR-MED. 2001. (in Russian).
7. Zupanets I.A., Misyureva S.V., Propisnova V.V. i dr. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: metody issledovaniya. [Clinical laboratory diagnostics: research methods]. Khar'kov: NFaU Zolotyie stranitsy; 2005. (in Russian).
8. Morgunov S.S. Korrektsiya tkanevoy gipoksii i protsessov svobodnoradikal'nogo okisleniya pri gastroduodenal'nykh krovotecheniyakh. [Correction of tissue hypoxia and processes of free radical oxidation in gastroduodenal bleeding]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2011; 9: 71–5. (in Russian).
9. Odinak M.M., Voznyuk I.A. Povrezhdeniye i zashchita gematoentsefalicheskogo bar'yera pri ishemii. [Damage and protection of the blood-brain barrier in ischemia]. SPb., 2003. (in Russian).
10. Strukov D.V., Aleksandrovich YU.S., Vasil'yev A.G. Aktual'nyye problemy sepsisa i septicheskogo shoka. [Actual problems of sepsis and septic shock]. *Pediatr.* 2014; 5(2): 81–7. (in Russian).