

## Доклиническая оценка эффективности экспериментальных инфузионных растворов разной осмолярности при острой кровопотере в эксперименте на крысах

И.А. Шперлинг<sup>1</sup>, А.В. Крупин<sup>1</sup>, Н.К. Арокина<sup>1,2</sup>, О.А. Рогов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины  
Минобороны России

195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

<sup>2</sup> Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН

199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

<sup>3</sup> Ростовский государственный медицинский университет

344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

### Резюме

Цель исследования – экспериментальная оценка эффективности инфузионных растворов разной осмолярности при острой кровопотере в эксперименте на крысах. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 30 крысах-самцах линии Вистар ( $320 \pm 35$  г). Дизайн исследования включал в себя обезболивание, моделирование острой кровопотери до 50 % объема циркулирующей крови, ее восполнение экспериментальными инфузионными растворами на основе производных полиглюкана (расчетная осмолярность 1026,6, 1784,2 и 2566,6 мОсм/л), исследование выживаемости, функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, кислотно-основного состояния и парциального давления газов крови через 5, 30, 60, 120, 180 мин после начала восполнения объема циркулирующей крови. В качестве препарата сравнения использован инфузионный раствор «Гемостабил». **Результаты.** Наибольшая выживаемость, восстановление гемодинамики и кислотно-основного состояния и парциального давления газов крови у крыс получены в результате инфузии раствора с осмолярностью 1026,6 мОсм/л. В этой группе животных выживаемость составила 100 %, артериальное давление восстанавливалось через 5 мин после начала инфузии, показатели кислотно-основного состояния, парциальное давление газов крови нормализовывались к 120-й минуте эксперимента. Все результаты имели статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) относительно значений в других экспериментальных группах. **Заключение.** Обращец раствора осмолярностью 1026,6 мОсм/л является наиболее эффективным для восстановления гемодинамики у крыс с кровопотерей до 50 % объема циркулирующей крови. Обоснована целесообразность исследования безопасности этого инфузионного раствора на основе производных полиглюкана в качестве препарата для восполнения острой кровопотери.

**Ключевые слова:** острая кровопотеря, артериальное давление, частота сердечных сокращений, кислотно-основное состояние крови, гипертонический инфузионный раствор.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Крупин А.В., e-mail: 1930i@mail.ru

**Для цитирования:** Шперлинг И.А., Крупин А.В., Арокина Н.К., Рогов О.А. Доклиническая оценка эффективности экспериментальных инфузионных растворов разной осмолярности при острой кровопотере в эксперименте на крысах. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):80–89. doi: 10.18699/SSMJ20240210

## Pre-clinical evaluation of effectiveness of infusion solutions with different osmolarity during acute blood loss in experiments on rats

I.A. Shperling<sup>1</sup>, A.V. Krupin<sup>1</sup>, N.K. Arokina<sup>1,2</sup>, O.A. Rogov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Minoborony of Russia  
195043, Saint-Petersburg, Lesoparkovaya, st., 4

<sup>2</sup> Pavlov Institute of Physiology of RAS  
199034, Saint-Petersburg, Makarova emb., 6

<sup>3</sup> Rostov State Government Medical University  
344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky ln., 29

## Abstract

The aim of the research was to experimentally evaluate the effectiveness of infusion solutions with different osmolarity during acute blood loss in experiments on rats. **Material and methods.** Experiments approved by the local Ethics Committee, have been done on 30 male rats line Vistar ( $320 \pm 35$  g). Design of the research included anesthesia, simulation of acute blood loss to 50 % of circulating blood volume, its replenishment with experimental infusion solutions based on polyglycan derivatives (estimated osmolarity 1026.6, 1784.2, 2566.6 mOsm/l), research of survivability, functional state of cardiovascular and respiratory systems, blood acid-base status and gas partial pressure 5, 30, 60, 120, 180 min after the beginning of replenishment of circulating blood volume. The infusion solution Hemostabil was used as a comparison product. **Results.** The highest survival rate, restoration of hemodynamics and acid-base state and blood acid-base status and gas partial pressure were obtained as a result of infusion of solution with osmolarity 1026.6 mOsm/l. In this group of animals survivability accounted for 100 %, arterial pressure restored in 5 minutes after the start of infusion, indicators of blood acid-base status and gas partial pressure normalized in 120 min of experiment. All of the results had statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) relative to values in other experimental groups. **Conclusions.** Sample of solution with osmolarity 1026.6 mOsm/l is the most effective in restoration of hemodynamics of rats with the blood loss up to 50 % of circulating blood volume. The expediency of the researches of safety of this infusion solution based on polyglucan derivatives in the capacity of medication for replenishment acute blood loss is substantiated.

**Key words:** acute blood loss, arterial pressure, the frequency of cardiac contractions, acid-base state of blood, hypertonic infusion solution.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Krupin A.V., e-mail: 1930i@mail.ru

**Citation:** Shperling I.A., Krupin A.V., Arokina N.K., Rogov O.A. Pre-clinical evaluation of effectiveness of infusion solutions with different osmolarity during acute blood loss in experiments on rats. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):80–89. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240210

## Введение

Анализ статистики различных чрезвычайных ситуаций показывает, что пострадавшие часто получают повреждения, сопровождающиеся острой кровопотерей и приводящие без адекватного лечения к высокому риску гибели. Утрата определенного объема циркулирующей крови (ОЦК) вызывает развитие патологических и компенсаторных реакций в организме [1, 2]. Нарушается макро- и микрогемодинамика, возникают гипоксия, полиорганная недостаточность [3–5]. Интенсивная терапия острой кровопотери предполагает проведение экстренных и неотложных мероприятий для устранения дефицита ОЦК. Восполнение ОЦК и стабилизация гемодинамики снижают риск развития необратимых патологических реакций организма в ответ на острую гиповолемию. При оказании помощи на месте получения травмы и на догоспитальном этапе рекомендовано вливание 1–2 литров плазмозамещающих растворов [6, 7].

Перспективным для оказания экстренной медицинской помощи при острой кровопотере

является применение гиперосмолярных растворов в малых объемах, что позволяет значительно сокращать время проведения инфузионной терапии [8, 9]. Однако известно, что применение гипертонических инфузионных растворов может вызывать гипернатриемию (гиперхлоремию) с повышенной осмолярностью и метаболическим ацидозом, создавая предпосылки развития гиперосмолярного синдрома и гиперхлоремического ацидоза с отрицательными последствиями для пострадавших. Во избежание негативных последствий применения гипертонических растворов необходимо дополнительное введение изосмолярных растворов, что не всегда возможно на догоспитальном этапе при ограниченных возможностях в условиях чрезвычайных ситуаций [6, 10].

В связи с этим перспективной задачей является разработка инфузионных растворов, не требующих последующей инфузии изосмолярных растворов. Решением данной проблемы может быть исследование применения инфузионных растворов с достаточной, но при этом безопасной гипертоничностью, эффективных для использо-

вания на догоспитальном этапе, что определило цель настоящего исследования.

## Материал и методы

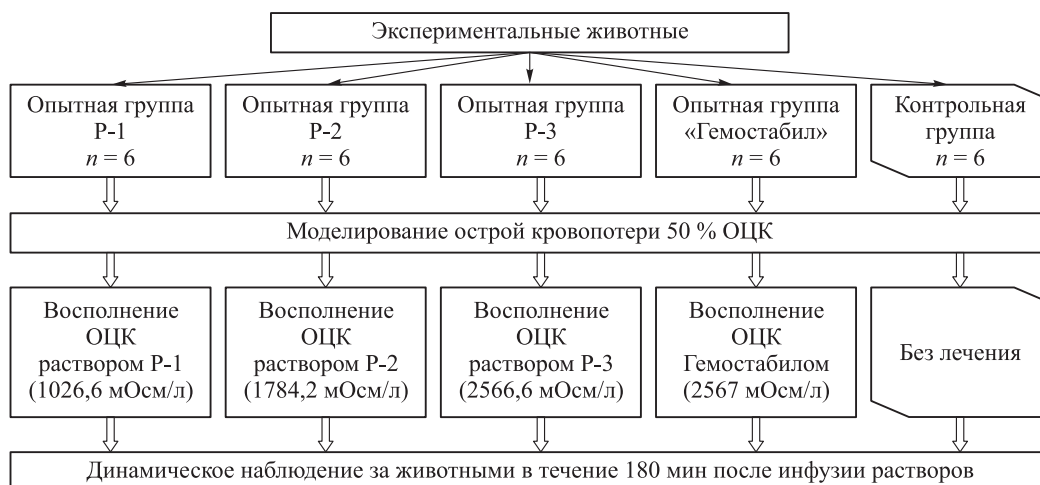
Эксперименты проведены на 30 крысах-самцах линии Вистар массой  $320 \pm 35$  г. Содержание крыс и все манипуляции с ними выполнены в соответствии с этическими принципами и нормативными документами по проведению экспериментов на животных, требованиями нормативно-правовых актов о порядке работы с лабораторными животными Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Исследование одобрено локальным комитетом по этике при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 224 от 23.07.2019).

Проведена оценка безопасности трех экспериментальных инфузионных растворов на основе производных полиглюкана, различных по содержанию хлорида натрия (расчетная осмолярность – 1026,6, 1784,2 и 2566,6 мОсм/л). В качестве препарата сравнения выбран «Гемостабил» (2567,0 мОсм/л). На первом этапе эксперимента крысы были распределены на пять групп по шесть животных в каждой: группа 1 – восполнение ОЦК раствором Р-1 (декстран 40000 кДа, 12,5 % нейтральных сахаров, 3 % NaCl, расчетная осмолярность 1026,6 мОсм/л); группа 2 – восполнение ОЦК раствором Р-2 (декстран 40000 кДа, 12,5 % нейтральных сахаров, 5 % NaCl, расчетная осмолярность 1784,2 мОсм/л); группа 3 – восполнение ОЦК раствором Р-3 (декстран 40000 кДа, 12,5 % нейтральных сахаров, 7,5 % NaCl, расчет-

ная осмолярность 2566,6 мОсм/л); группа 4 – восполнение ОЦК «Гемостабил» (декстран 4000 кДа, 12,5 % нейтральных сахаров, 7,5 % NaCl, расчетная осмолярность 2567,0 мОсм/л); группа 5 – контрольная (без восполнения ОЦК).

После общего обезболивания (внутримышечное введение раствора золетила 100 и 2%-го ксилазина 1:5 из расчета 0,01 мл/кг веса) для моделирования кровопотери и забора крови осуществляли доступ к артериям задних конечностей крыс с двух сторон. Через катетер левой бедренной артерии забирали кровь со скоростью 0,5 мл/мин с помощью инфузомата SN-50 (Sino, Китай) до достижения стойкой гипотонии в течение 2 мин (систолическое артериальное давление 35–40 мм рт. ст.). Объем кровопотери составлял 50 % ОЦК ( $8,52 \pm 0,57$  мл) исходя из расчетного ОЦК крысы 5 % от массы тела [11]. Продолжительность экфузии крови и 2 мин стойкой артериальной гипотонии считали как период кровопотери. Через 2 мин после стабилизации гипотонии животным опытных групп в левую бедренную артерию с помощью инфузомата вводили исследуемые растворы температурой 37 °С со скоростью 0,5 мл/мин в дозах 4 мл/кг веса животного (рекомендуемая доза для гипертонического раствора NaCl) [10]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

В ходе исследования оценивали выживаемость, показатели функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, кислотно-основное состояние (КОС). Среднее артериальное давление (СрАД) через катетер правой бедренной артерии, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхательных движений (ЧДД) регистрировали с помощью системы дат-



**Рис. 1.** Дизайн исследования по оценке эффективности инфузионных растворов при восполнении ОЦК после острой кровопотери

**Fig. 1.** Design of the research of evaluation of effectiveness of infusion solutions in CBV replenishment after acute blood loss

чиков и «АЦП» («L-Card», Россия; программа «L-Graph»), с помощью портативного биохимического анализатора i-STAT® (США) определяли кислотность (pH), парциальное давление углекислого газа и кислорода, концентрацию гидрокарбоната и лактата. Все показатели в опытных группах регистрировали до кровопотери, после периода кровопотери и через 5, 30, 60, 120, 180 мин после начала восполнения ОЦК. У крыс в контрольной группе данные оценивали в соответствующие промежутки времени. Выведение животных из опыта осуществляли путем введения летальной дозы лекарственного средства для общей анестезии животных (золетил 100).

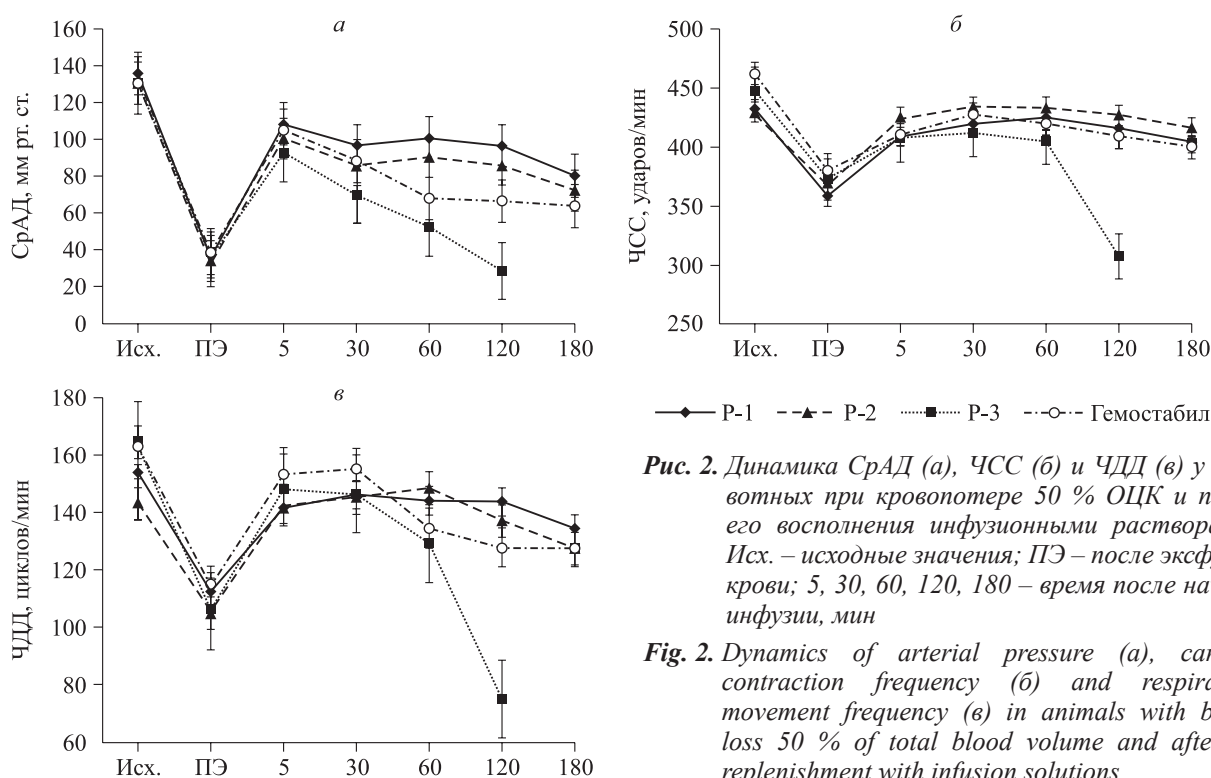
Для определения типа распределения данных использовали критерий Шапиро–Уилка. Полученные переменные в исследуемых выборках были представлены в виде медианы (Me) с 1-м и 3-м квартилями [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Для определения статистической значимости различий показателей в динамике в группе использовали непараметрический  $W$ -критерий Вилкоксона, между двумя сравниваемыми выборками различных групп – критерий Манна–Уитни.

## Результаты

Оценка выживаемости показала, что в контрольной группе, в которой животным моделировали острую кровопотерю в объеме 50 % ОЦК

и в дальнейшем ее не восполняли, гибель животных составила 100 %: четыре крысы погибли через 15–20 мин после окончания кровопотери, две – через 40–60 мин. Вливание раствора Р-1 обеспечило 100%-ю выживаемость животных в течение всего периода наблюдения (180 мин от начала стойкой гипотонии). После введения раствора Р-2 к окончанию периода наблюдения выжили четыре крысы, две погибли через 60 и 120 мин от начала стойкой гипотонии. В группах 3 и 4 наблюдалась 100%-я гибель животных в течение 180 мин от начала стойкой гипотонии.

В результате кровопотери 50 % ОЦК наблюдали снижение СрАД до 35–40 мм рт. ст., величины ЧСС и ЧДД. В контрольной группе у двух крыс после кровопотери за счет компенсаторного механизма СрАД повысилось только до 66–71 мм рт. ст. к 30-й минуте, затем снизилось; активизации дыхания и ЧСС не наблюдалось, что в целом привело к гибели животных. Реакция на лечение растворами состояла в быстром росте СрАД, так, уже к 5-й минуте наблюдали повышение этого показателя до 71–83 % от исходного уровня ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, а). К 30-й минуте СрАД у животных незначительно снижалось и составляло в группе 1 71 %, в группе 2 – 66 %, в группе 4 («Гемостабил») – 67 % от исходного. В группе 3 СрАД составило 53 %, что значимо меньше ( $p < 0,05$ ), чем при лечении раствором Р-1, и продолжало снижаться до 120 мин (или времени



**Рис. 2.** Динамика СрАД (а), ЧСС (б) и ЧДД (в) у животных при кровопотере 50 % ОЦК и после его восполнения инфузионными растворами; Исх. – исходные значения; ПЭ – после эксфузии крови; 5, 30, 60, 120, 180 – время после начала инфузии, мин

**Fig. 2.** Dynamics of arterial pressure (а), cardiac contraction frequency (б) and respiratory movement frequency (в) in animals with blood loss 50 % of total blood volume and after its replenishment with infusion solutions

гибели животных). Растворы Р-1 и Р-2 стабильно поддерживали этот уровень СрАД в течение 120 мин, но к 180-й минуте показатели снизились до 59 и 55 % от исходных соответственно. К 60-й минуте СрАД в группе 4 («Гемостабил») составляло 52 % от исходных значений, что значимо меньше ( $p < 0,05$ ), чем при лечении растворами Р-1 и Р-2.

Эксфузия крови вызывала у всех животных снижение ЧСС на 14–20 %. Вливание растворов повышало ЧСС до 89–96 % от показателей исходного состояния. У животных в группах, получавших лечение растворами Р-1, Р-2 и «Гемостабил», ЧСС к 60-й минуте составляла 98–100 % от исходных значений и оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения. У животных группы 3 с 30-й минуты начиналось снижение ЧСС до резкого падения к моменту гибели (120 мин) (рис. 2, б). Кровопотеря приводила к уменьшению ЧДД на 20–40 % (рис. 2, в). После начала восполнения ОЦК растворами Р-1, Р-2 и «Гемостабил» уже к 5-й минуте показатели восстанавливались и оставались стабильными на протяжении периода наблюдения (180 мин). Вливание раствора Р-3 также повышало ЧДД, однако начиная с 30-й минуты она начинала снижаться и достигала 45 % от исходных к моменту гибели (120 мин).

Изменения показателей КОС и парциального давления газов крови при кровопотере и восполнении ОЦК растворами представлены в таблице. По окончании периода стабильной гипотонии перед началом инфузии рН крови у животных всех групп понижался от 7,4 до 7,3–7,25. После введения исследуемых растворов падение замедлялось. К 5-й минуте после введения растворов Р-1, Р-2 и «Гемостабила» рН был выше, чем у крыс группы 3 ( $p < 0,05$ ), в дальнейший период наблюдения значения рН в группах 1, 2 и 4 держались практически на постоянном уровне. При возмещении кровопотери раствором Р-3 через 120 мин от начала инфузии рН артериальной крови значительно снижался ( $p < 0,05$ ). В результате эксфузии крови уровень лактата в крови увеличивался в 3,5–4 раза. К 5-й минуте после инфузии растворов Р-1 и Р-2 удалось уменьшить этот рост до 3-кратного, затем содержание лактата постепенно повышалось. К 120-й минуте в группе 3 было отмечено значительное увеличение концентрации лактата в 7,9 раза, в группе 4 – в 4 раза.

Кровопотеря приводила к снижению напряжения углекислого газа в артериальной крови на 22–25 %. Инфузия раствора Р-1 к 5-й минуте повышала  $pCO_2$  практически до исходного уровня, Р-2, Р-3 – до 87–90 %, «Гемостабил» – до 77 % от исходных значений. В течение дальнейшего периода наблюдения  $pCO_2$  постепенно уменьша-

лось, в группе 1 значение этого параметра через 120 мин после инфузии составляло 83 % от исходных значений, в группах 2, 3 и 4 – 66, 50 и 64 % соответственно. Парциальное давление кислорода после эксфузии крови было повышено у всех крыс на 14–18 %. Введение растворов Р-1, Р-2 и «Гемостабила» остановило рост показателя, и к 30-й минуте  $pO_2$  было выше на 4–7 % по сравнению с исходным. В дальнейшем в течение всего периода наблюдения значительных колебаний показателя в этих группах не наблюдали. В группе 3 к 120-й минуте после инфузии раствора  $pO_2$  уменьшалось до 82 % от исходного (см. таблицу). Кровопотеря вызывала снижение концентрации бикарбоната у всех животных на 32–40 %. Введение раствора Р-1 к 5-й минуте увеличило концентрацию  $HCO_3^-$  до 79 % от исходной, но к 120-й минуте показатель снизился до 70 %. После введения раствора Р-2 и «Гемостабила» происходило плавное снижение содержания бикарбоната, которое к 120-й минуте составляло 56 и 44 % от исходного соответственно. В отличие от этого, у крыс группы 3 на 30-й минуте наблюдалось усиление снижения концентрации  $HCO_3^-$ , которая к 120-й минуте составляла 31,1 % от исходной ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Как сказано выше, применение гипертонических инфузионных растворов может вызывать гипернатриемию и/или гиперхлоремию с повышенной осмолярностью и метаболическим ацидозом, с последующим развитием гиперосмолярного синдрома и гиперхлоремического ацидоза. С целью купирования данных последствий применяют изоосмолярные инфузионные растворы, которые необходимо вливать после использования гипертонических растворов [6]. В настоящей работе испытаны три экспериментальных раствора, одинаковых по основному составу и различных по содержанию натрия хлорида.

В результате кровопотери 50 % ОЦК у всех животных развивалась стойкая гипотония, приводящая к снижению показателей СрАД, ЧСС и ЧДД. Все животные контрольной группы (без восполнения ОЦК) погибли, что подтверждает тяжесть выбранной модели кровопотери [12]; смерть животных в контрольной группе наступала в период, сопоставимый с периодом после начала инфузии в опытных группах, что позволяет говорить о равной тяжести кровопотери. У крыс опытных групп после инфузии исследуемых растворов к 5 мин отмечалось повышение СрАД до 88–94 % от исходного уровня, одновременное восстановление ЧСС и ЧДД указывало на по-

Изменение КОС и парциального давления газов крови при кровопотере и восполнении ОЦК экспериментальными растворами и «Гемостаблом»  
*Change of indicators acid-base status and blood gas partial pressure during blood loss and the replenishment of CBV with experimental solutions and "Hemostabil"*

| Параметр                    | Инфузионный раствор | Исходно               | После экфузии            | Срок исследования         |                           |                           |                           |                          |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                             |                     |                       |                          | Время после инфузии, мин  |                           |                           |                           |                          |
| <i>l</i>                    | 2                   | 3                     | 4                        | 5                         | 30                        | 60                        | 120                       | 180                      |
| pH                          | P-1                 | 7,39<br>[7,35; 7,41]  | 7,31<br>[7,28; 7,33]*    | 7,26<br>[7,22; 7,30]*     | 7,28<br>[7,23; 7,30]**    | 7,29<br>[7,26; 7,32]**    | 7,30<br>[7,27; 7,32]**    | 7,30<br>[7,28; 7,33]*    |
|                             | P-2                 | 7,35<br>[7,33; 7,40]  | 7,31<br>[7,29; 7,34]*    | 7,24<br>[7,22; 7,26]*     | 7,27<br>[7,24; 7,29]**    | 7,28<br>[7,26; 7,31]**    | 7,29<br>[7,26; 7,31]**    | 7,27<br>[7,24; 7,30]*    |
|                             | P-3                 | 7,38<br>[7,35; 7,42]  | 7,33<br>[7,30; 7,35]*    | 7,20<br>[7,18; 7,21]**    | 7,20<br>[7,17; 7,21]**    | 7,23<br>[7,21; 7,24]**    | 6,96<br>[6,90; 6,71]**    | —                        |
|                             | Гемостабил          | 7,37<br>[7,34; 7,40]  | 7,31<br>[7,28; 7,34]*    | 7,25<br>[7,23; 7,28]*     | 7,32<br>[7,30; 7,34]**    | 7,27<br>[7,25; 7,30]**    | 7,20<br>[7,16; 7,22]*     | —                        |
|                             | Контроль            | 7,39<br>[7,35; 7,42]  | 7,29<br>[7,24; 7,31]*    | 7,25<br>[7,18; 7,27]*     | 7,20<br>[7,11; 7,12]**    | 7,11                      | —                         | —                        |
| Содержание лактата, ммоль/л | P-1                 | 1,7<br>[1,6; 1,8]     | 7,0<br>[6,8; 7,2]*       | 5,4<br>[5,3; 5,6]**       | 6,3<br>[6,1; 6,4]**       | 6,3<br>[6,1; 6,5]**       | 6,1<br>[5,9; 6,2]**       | 6,7<br>[6,5; 6,8]*       |
|                             | P-2                 | 1,9<br>[1,7; 2,0]     | 6,9<br>[6,0; 6,3]*       | 5,6<br>[5,4; 5,7]**       | 5,5<br>[5,3; 5,8]**       | 5,4<br>[5,2; 5,6]**       | 6,4<br>[6,3; 6,6]**       | 5,8<br>[5,7; 6,0]*       |
|                             | P-3                 | 1,7<br>[1,6; 1,8]     | 6,8<br>[6,7; 7,0]*       | 6,8<br>[6,6; 6,9]*        | 7,9<br>[7,7; 8,1]**       | 8,5<br>[8,4; 8,7]**       | 13,4<br>[13,2; 13,7]**    | —                        |
|                             | Гемостабил          | 1,8<br>[1,6; 1,9]     | 6,8<br>[5,6; 6,1]*       | 5,2<br>[5,0; 5,5]**       | 6,8<br>[6,7; 7,0]**       | 7,5<br>[7,3; 7,7]**       | 7,2<br>[7,0; 7,3]*        | —                        |
|                             | Контроль            | 1,6<br>[1,5; 1,8]     | 6,8<br>[5,4; 7,5]*       | 7,9<br>[6,8; 8,7]**       | 9,2<br>[8,4; 9,7]**       | 9,5<br>[9,0; 9,9]**       | —                         | —                        |
| pO <sub>2</sub> , мм рт.ст. | P-1                 | 99,1<br>[97,4; 101,8] | 112,8<br>[110,6; 114,2]* | 111,0<br>[110,0; 113,2]** | 107,4<br>[105,8; 108,7]** | 110,0<br>[108,6; 112,4]** | 107,0<br>[105,0; 109,0]** | 111,7<br>[110,0; 112,9]* |
|                             | P-2                 | 96,1<br>[94,2; 99,6]  | 113,1<br>[112,1; 114,3]* | 99,7<br>[97,6; 101,3]*    | 100,3<br>[99,8; 101,2]**  | 103,4<br>[101,2; 104,4]** | 105,8<br>[103,8; 106,8]** | 101,6<br>[100,0; 103,2]* |
|                             | P-3                 | 99,7<br>[97,6; 102,2] | 116,8<br>[114,2; 118,8]* | 99,7<br>[97,7; 101,0]*    | 106,3<br>[105,3; 108,0]** | 106,3<br>[104,8; 108,0]** | 82,0<br>[81,2; 84,0]**    | —                        |
|                             | Гемостабил          | 99,0<br>[99,0; 103,0] | 109,0<br>[107,0; 110,2]* | 92,7<br>[91,1; 93,8]**    | 92,7<br>[91,3; 94,0]**    | 92,7<br>[91,0; 93,0]*     | 94,0<br>[93,0; 95,6]*     | —                        |
|                             | Контроль            | 98,5<br>[96,8; 102,6] | 118,0<br>[114,0; 130,3]* | 109,0<br>[106,3; 120,8]*  | 102,0<br>[98,0; 104,0]**  | 92,0<br>[89,5; 101,8]*    | —                         | —                        |

Окончание таблицы

| 1                                                        | 2          | 3                    | 4                     | 5                       | 6                       | 7                       | 8                       | 9                     |
|----------------------------------------------------------|------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| pCO <sub>2</sub> ,<br>мм рт.ст.                          | P-1        | 39,6<br>[38,2; 42,4] | 31,8<br>[31,0; 32,6]* | 38,1<br>[37,0; 39,2]    | 35,3<br>[34,0; 36,0]*,† | 31,9<br>[31,0; 32,8]*,† | 31,9<br>[31,1; 33,0]*,† | 28,3<br>[27,5; 29,6]* |
|                                                          | P-2        | 44,4<br>[42,6; 46,4] | 34,4<br>[33,0; 36,0]* | 38,6<br>[37,2; 39,0]*   | 33,7<br>[32,1; 34,0]*,† | 31,7<br>[30,1; 33,0]*,† | 29,1<br>[28,0; 30,2]*   | 28,1<br>[27,0; 30,0]* |
|                                                          | P-3        | 43,3<br>[41,2; 44,9] | 29,6<br>[28,6; 31,2]* | 39,2<br>[38,0; 40,4]*   | 31,7<br>[30,2; 32,4]*,† | 25,0<br>[24,0; 26,1]*,† | 21,5<br>[20,2; 22,6]*   | —                     |
|                                                          | Гемостабил | 42,1<br>[40,3; 43,6] | 35,6<br>[34,4; 36,4]* | 36,3<br>[35,0; 36,9]*   | 35,3<br>[34,5; 36,8]*,† | 33,9<br>[31,8; 34,8]*,† | 30,0<br>[29,0; 31,2]*   | —                     |
|                                                          | Контроль   | 39,5<br>[38,6; 42,1] | 34,1<br>[32,3; 35,8]* | 33,3<br>[32,0; 34,7]*   | 28,2<br>[27,4; 28,5]*,† | 21,6<br>[21,0; 22,6]*,† | —                       | —                     |
|                                                          | P-1        | 22,9<br>[22,0; 23,4] | 15,3<br>[14,0; 15,6]* | 18,0<br>[17,2; 18,6]*,† | 16,9<br>[16,0; 17,8]*,† | 16,0<br>[15,4; 16,4]*,† | 16,1<br>[15,2; 16,7]*,† | 14,4<br>[13,8; 19,0]* |
| Содержание<br>HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ,<br>ммоль/л | P-2        | 24,6<br>[24,0; 25,6] | 16,7<br>[16,1; 17,8]* | 16,6<br>[16,0; 17,2]*,† | 15,7<br>[15,0; 16,6]*,† | 16,6<br>[16,2; 17,2]*,† | 13,7<br>[13,1; 14,9]*   | 14,4<br>[13,6; 15,2]* |
|                                                          | P-3        | 25,7<br>[24,9; 26,2] | 15,4<br>[14,6; 16,0]* | 15,3<br>[14,7; 15,9]*   | 13,3<br>[12,9; 13,9]*,† | 11,3<br>[11,0; 11,9]*,† | 8,0<br>[7,6; 8,4]*,†    | —                     |
|                                                          | Гемостабил | 27,2<br>[27,0; 27,8] | 18,0<br>[17,6; 18,2]* | 17,7<br>[17,2; 18,3]*,† | 16,8<br>[16,0; 17,4]*   | 15,8<br>[15,2; 16,4]*,† | 12,0<br>[11,8; 12,2]*   | —                     |
|                                                          | Контроль   | 25,1<br>[24,1; 25,6] | 14,8<br>[13,6; 16,0]* | 13,4<br>[11,8; 14,5]*,† | 10,1<br>[9,3; 12,1]*,†  | 8,4<br>[7,2; 10,2]*,†   | —                       | —                     |

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – исходных (до кровопотери), # – группы «Гемостабил», † – группы «Контроль».

ложительную динамику кислородного обеспечения тканей. Учитывая, что в патогенезе геморрагического шока, развивающегося в результате острой кровопотери, ключевую роль играет нарушение гемодинамики [13, 14], выживаемость животных в постинфузионный период свидетельствует о наличии выраженного гемодинамического эффекта у испытуемых растворов. Восполнение ОЦК инфузионным раствором меньшей осмолярности способствовало увеличению выживаемости животных.

В результате эксфузии крови у всех животных развивался метаболический ацидоз, уменьшались рН, насыщение крови кислородом, щелочной резерв крови. Известно, что снижение рН на 0,2–0,3 вызывает коматозное состояние, а на 0,3–0,4 – гибель [15–17]. Введение растворов Р-1 и Р-2 замедляло падение рН. Изменения рН крови коррелировали с динамикой концентрации гидрокарбоната, что объясняется компенсаторной реакцией карбонатной буферной системы крови в стабилизации кислотности плазмы крови. Так, динамика показателей буферных систем свидетельствовала о менее выраженном расходовании гидрокарбоната крови после введения раствора Р-1. После вливания растворов Р-2 и «Гемостабил» содержание HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> продолжало медленно снижаться на фоне уменьшения рН, что говорит о продолжении развития метаболического ацидоза [18]. При этом парциальное давление кислорода в крови у животных после инфузии раствора Р-1 было статистически значимо более высоким по сравнению с аналогичными показателями у животных в группе 4. После кровопотери произошла централизация кровообращения, сработали компенсаторные механизмы. Р-1 и Р-2 поддерживали уровень рО<sub>2</sub> на протяжении всего эксперимента более эффективно, чем растворы Р-3 и Р-4.

Полученные данные показали, что растворы Р-1 и Р-2 способствуют более благоприятному течению метаболических процессов в органах и тканях по сравнению с раствором Р-3. Это проявлялось в меньшей выраженности ацидоза, меньшей концентрации лактата и лучшей усвояемости кислорода, что косвенно свидетельствовало о нормализации микроциркуляции в тканях. Сред-

нюю продолжительность жизни животных после тяжелой кровопотери определяли такие биохимические показатели артериальной крови, как pH,  $\text{pCO}_2$ , концентрация гидрокарбоната и лактата. Введение раствора Р-3, по осмолярности схожего с «Гемостабилом», не обеспечило стабилизацию артериального давления, ЧСС и ЧДД, а также показателей КОС и парциального давления газов крови. Учитывая идентичное содержание ионов натрия и хлора в данных растворах, очевидно, что повышенный уровень сахаров в растворе Р-3 по сравнению с «Гемостабилом» негативно влиял на указанные показатели. Применение гипертонического (7,5 %) раствора натрия хлорида в сочетании с декстраном и дополнительными нейтральными сахарами приводило к увеличению агрегации крови, что в свою очередь снижало снабжение тканей кислородом, тем самым повышая концентрацию лактата [18], что ассоциируется с увеличением смертности [19] и коррелирует с выживаемостью в группе 3.

У крыс группы 2 наблюдалась активизация параметров, сходная эффектами, наблюдаемыми в группе 1, но отсутствовала абсолютная выживаемость, поэтому нами сделан выбор в пользу раствора Р-1. Оказалось, что раствор Р-1, с меньшим содержанием хлорида натрия и меньший по осмолярности, обеспечил 100%-ю выживаемость животных без дополнительного вливания изоосмолярного раствора и более благоприятно влиял на функционирование сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также на показатели КОС и парциальное давление газов крови.

## Заключение

Абсолютная выживаемость, восстановление гемодинамики, КОС и парциального давления газов крови у крыс получены в результате внутриартериальной инфузии раствора Р-1 осмолярностью 1026,6 мОсм/л. В этой группе животных выживаемость составила 100 % без дополнительного вливания изоосмолярного раствора. Артериальное давление восстанавливалось через 5 мин после начала инфузии, показатели КОС и газов крови нормализовывались к 120-й минуте эксперимента. Все величины статистически значимо отличались от соответствующих показателей других экспериментальных групп. Образец раствора осмолярностью 1026,6 мОсм/л явился наиболее эффективным при восстановлении функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс с кровопотерей 50 % ОЦК. Обоснована целесообразность дальнейших исследований по изучению его эффективности и безопасности в качестве препарата для восполнения острой кро-

вопотери без дополнительного вливания изоосмолярного раствора на догоспитальном этапе.

## Список литературы

1. Крупин А.В., Шперлинг И.А., Романов П.А., Шперлинг М.И. Изменение функциональных и лабораторных показателей при восполнении острой кровопотери охлажденным гипертоническим раствором в эксперименте. *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопас. в чрезв. ситуациях*. 2018;(2):83–94. doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-2-83-94
2. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., Hoffman M., Mutch N.J., Schöchl H., Hunt B.J., Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021;7(1):30. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3
3. Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А. Кровезаменители, компоненты крови, посттрансфузионные реакции и осложнения. СПб.: Оптима, 2018. 287 с.
4. Григорьев Е.В., Лебединский К.М., Щеголев А.В., Бобовник С.В., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шень Н.П., Корнелюк Р.А. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов. *Анестезиол. и реаниматол.* 2020;(1):5–24. doi: 10.17116/anaesthesiology20200115
5. Щеголев А.В., Афончиков В.С., Грицай А.Н., Василицына А.В., Шаламов Д.В., Арбузова Д.Г. Анализ изменений в системе гемостаза при дилуции и кровопотере. *Анестезиол. и реаниматол.* 2020;(2):55–59. doi: 10.17116/anaesthesiology202002155
6. Вугерничек А.Ю. Колесников А.Н., Герастовский А.В. Индивидуализация выбора инфузионной терапии. *Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний*. 2023;1(8):33–42. doi: 10.55359/2782-3296.2023.26.88.004
7. Саткеева А.Ж. Особенности инфузионной терапии. *Бюл. науки и практ.* 2023;9(4):313–321. doi: 10.33619/2414-2948/89/38
8. Керимкулов Б.А., Кабулова Г.С., Исмаилов К.С., Тентиев А.А. Место малообъемной инфузионной терапии в лечении хирургических больных. *Мед. Кыргызстана*. 2018;(5):57–59.
9. Baek S.H., Jo Y.H., Ahn S., Medina-Liabres K., Oh Y.K., Lee J.B., Kim S. Risk of overcorrection in rapid intermittent bolus vs slow continuous infusion therapies of hypertonic saline for patients with symptomatic hyponatremia: *JAMA Intern. Med.* 2021;181(1):81–92. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5519
10. Рагимов А.А., Щербакова Г.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 256 с.
11. Стекольников А.А., Щербакова Г.Г., Яшин А.В., Шараськина О.Г., Денисенко В.Н., Донская Т.К., Винникова С.В., Куляков Г.В., Кузьмин В.А., Копылов С.Н., ... Ирицян Н.В. Лабораторные животные. СПб.: Лань, 2021. 316 с.

12. Шперлинг И.А., Крупин А.В., Арокина Н.К., Рогов О.А. Экспериментальная модель острой кровопотери на крысах для скрининговой оценки специфической активности инфузионных растворов. *Мед. академ. журн.* 2022;22(4):35–44. doi: 10.17816/MAJ109574

13. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Балашов А.Л., Балашов Л.Д., Кравцова А.А., Трашков А.П., Пахомова М.А. О патогенезе синдрома острой кровопотери. *Педиатр.* 2019;10(3):93–100. doi: 10.17816/PED10393-100

14. Курсов С.В., Никонов В.В., Скороплет С.Н. Кровопотеря. *Мед. неотлож. состояний.* 2019;(1):7–21. doi: 10.22141/2224-0586.1.96.2019.158741

15. Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А. Кровезаменители, компоненты крови, посттрансфузионные реакции и осложнения. СПб.: Оптима, 2017. 288 с.

16. Бурмистрова О.Ю. Основы реаниматологии. СПб.: Лань, 2020. 224 с.

17. Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В., Молчанов И.В. Эффективность применения раствора модифицированного жидкого желатина и аутокрови для восполнения острой кровопотери. *Анестезиол. и реаниматол.* 2018;(6):75–81. doi: 10.17116/anaesthesiology201806175

18. Григорьев Е.В., Лебединский К.М., Щеголев А.В., Бобовник С.В., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шень Н.П., Корнелюк Р.А. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов. *Анестезиол. и реаниматол.* 2020;(1):5–24. doi: 10.17116/anaesthesiology20200115

19. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Агаджанян В.В. Уровень лактата в крови как прогностический фактор летальности у пациентов с политравмой. *Политравма.* 2017;(4):53–58.

## References

1. Krupin A.V., Shperling I.A., Romanov P.A., Shperling M.I. Change of functional and laboratory parameters after compensation of acute blood loss with cooled hypertonic solution in experiment. *Mediko-biologicheskiye i sotsial'no-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh = Medical-Biological and Social-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2018;(2):83–94. [In Russian]. doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-2-83-94

2. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., Hoffman M., Mutch N.J., Schöchl H., Hunt B.J., Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021;7(1):30. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3

3. Bakhovadinov B.B., Baryshev B.A. Blood substitutes, blood components, post-transfusion reactions and complications. Saint-Petersburg: Optima, 2018. 288 p. [In Russian].

4. Grigoryev E.V., Lebedinskii K.M., Shchegolev A.V., Bobovnik S.V., Bulanov A.Yu., Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Shen N.P., Kornelyuk R.A. Resuscitation and intensive care in acute massive blood loss in adults (clinical guidelines). *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2020;(1):5–24. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology20200115

5. Shchegolev A.V., Afonchikov V.S., Gricaj A.N., Vasilitsyna A.V., Shalamov D.V., Arbuzova D.G. Analysis of hemostatic changes in haemodilution and blood loss. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2020;(2):55–59. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology202002155

6. Vugernichek A.Yu., Kolesnikov A.N., Gerasovskiy A.V. Individualization of the choice of infusion therapy (literary review). *Voennaya i takticheskaya meditsina, meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Military and Tactical Medicine, Emergency Medicine.* 2023;1(8):33–42. [In Russian]. doi: 10.55359/2782-3296.2023.26.88.004

7. Satkeeva A.Z. Features of infusion therapy. *Byulleten' nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice.* 2023;9(4):313–321. [In Russian]. doi: 10.33619/2414-2948/89/38

8. Kerimkulov B.A., Kabulova G.S., Ismailov K.S., Tentiev A.A. The place of low-volume infusion therapy in the treatment of surgical patients. *Meditsina Kyrgyzstana = Medicine of Kyrgyzstan.* 2018;(5):57–59. [In Russian].

9. Baek S.H., Jo Y.H., Ahn S., Medina-Liabres K., Oh Y.K., Lee J.B., Kim S. Risk of overcorrection in rapid intermittent bolus vs slow continuous infusion therapies of hypertonic saline for patients with symptomatic hyponatremia: *JAMA Intern. Med.* 2021;181(1):81–92. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5519

10. Ragimov A.A., Shcherbakova G.N. Infusion-transfusion therapy: guidance. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 256 p. [In Russian].

11. Stekolnikova A.A., Shcherbakova G.G., Yashin A.V., Sharaskina O.G., Denisenko V.N., Donskaya T.K., Vinnikova S.V., Kulyakov G.V., Kuzmin V.A., Kopylov S.N., ... Iritsyan N.V. Laboratory animals. Saint-Petersburg: Lan', 2021. 316 p. [In Russian].

12. Shperling I.A., Krupin A.V., Arokina N.K., Rogov O.A. Experimental model of acute blood loss using rats for screening evaluation of non-specific activity of infusion solutions. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal.* 2022;22(4):35–44. [In Russian]. doi: 10.17816/MAJ109574

13. Vasiliev A.G., Khaitsev N.V., Balashov A.L., Balashov L.D., Kravtsova A.A., Trashkov A.P., Pakhomova M.A. Pathogenesis of acute hemorrhage syndrome. *Pediatr = Pediatrician.* 2019;10(3):93–100. [In Russian]. doi: 10.17816/PED10393-100

14. Kursov S.V., Nikonov V.V., Skoroplet S.N. Blood loss. *Medsina neotlozhnykh sostoyanii = Emergency medicine*. 2019;(1):7–21. [In Russian]. doi: 10.22141/2224-0586.1.96.2019.158741
15. Bahovadinov B.B., Baryshev B.A. Blood substitutes, blood components, post-transfusion reactions and complications. Saint-Petersburg: Optima, 2017. 288 p. [In Russian].
16. Burmistrova O.Yu. Basics of resuscitation science. Saint-Petersburg: Lan'; 2020. 224 p. [In Russian].
17. Ryzhkov I.A., Zarzhetskij Yu.V., Molchanov I.V. The efficacy of modified fluid gelatin and autologous blood for blood replacement in acute blood loss. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018;(6):75–81. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology201806175
18. Grigoryev E.V., Lebedinskii K.M., Shchegolev A.V., Bobovnik S.V., Bulanov A.Yu., Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Shen N.P., Kornelyuk R.A. Resuscitation and intensive care in acute massive blood loss in adults (clinical guidelines). *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020;(1):5–24. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology20200115
19. Ustyantseva I.M., Khokhlova O.I., Agadzhanian V.V. Blood lactate as a predictor of mortality in patients with polytrauma. *Politравма = Polytrauma*. 2017;(4):53–58. [In Russian].

#### Информация об авторах:

**Шперлинг Игорь Алексеевич**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7029-8602

**Крупин Алексей Владимирович**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-7683-8115, e-mail: 1930i@mail.ru

**Арокина Надежда Константиновна**, д.б.н., ORCID: 0000-0002-2079-1300

**Рогов Олег Александрович**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0302-3211

#### Information about the authors:

**Igor A. Shperling**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7029-8602

**Alexey V. Krupin**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7683-8115, e-mail: 1930i@mail.ru

**Nadezhda K. Arokina**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2079-1300

**Oleg A. Rogov**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0302-3211

Поступила в редакцию 08.07.2023

После доработки 26.01.2024

После повторной доработки 06.02.2024

Принята к публикации 06.02.2024

Received 08.07.2023

Revision received 26.01.2024

Second revision received 06.02.2024

Accepted 06.02.2024