

Ремизова М.И., Гербут К.А., Гришина Г.В., Нагорная К.Н.

Действие доноров оксида азота на микроциркуляцию при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

На модели геморрагического шока у крыс показано благоприятное действие на системную гемодинамику, микроциркуляцию, кислотно-основное состояние крови доноров оксида азота (L-аргинина и оксакома), вводимых как до кровопотери, так и после развития геморрагического шока. Применение доноров оксида азота существенно повышало выживаемость животных. L-аргинин и оксаком могут найти применение как в предоперационном периоде, так и при лечении геморрагического шока в составе инфузионных сред.

Ключевые слова: *геморрагический шок, инфузионная терапия, кровообращение, оксид азота, L-аргинин, оксаком*

Remizova M.I., Gerbout K.A., Grishina G.V., Nagornaya K.N.

Influence of the nitric oxide donors on the microcirculation in infusion therapy of the experimental hemorrhagic shock

Federal State Budget Institution «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology Federal Medico-Biological Agency», St-Petersburg, Russia

Infusion of the nitric oxide donors L-Arginine (150 mg/kg bolus) and Oxacom (3,2 μ M/ kg bolus) with saline solution has been shown improves cardiovascular and metabolic changes in animal model of hemorrhagic shock. As a result improves survival rats. These data made this effect clinically attractive.

Key words: *hemorrhagic shock, infusion therapy, rats, blood circulation, nitric oxide, L-Arginine, Oxacom*

Инфузионная терапия, восполняя утраченный объем крови при геморрагическом шоке, не всегда стойко восстанавливает ток крови в магистральных сосудах и в сосудах микроциркуляторного русла, что делает необходимым введение в организм терапевтических средств, способных поддерживать кровоток и, особенно, транскапиллярный обмен в микрососудах. Одним из путей восстановления микрокровотока является воздействие на эндотелиальный фактор расслабления сосудов, отождествляемый с оксидом азота (NO) [1].

Для обеспечения микроциркуляции и транскапиллярного обмена организму необходимо постоянно поддерживать так называемый базальный уровень NO. Одновременное дезагрегирующее действие NO и уменьшение адгезии тромбоцитов к стенкам сосудов способствует нормальному метаболизму в тканях и органах. Субстратом для образования NO является L-аргинин, а продукция базального уровня регулируется

эндотелиальной конститутивной синтазой (eNOS). Влиять на кровоток в сосудах возможно, направленно воздействуя на синтез оксида азота. Базальный уровень NO может быть поддержан как введением L-аргинина, так и препаратами, обратимо связывающими молекулы эндогенного NO, обеспечивая этим их сохранность при экстремальных состояниях и перемещение NO в клетки жизненно важных органов. Одним из таких препаратов является оксаком (динитрозильный комплекс железа с глутатионом), созданный под руководством профессора А.Ф.Ванина в НИИ химической физики РАН (Москва).

Цель исследования — изучение влияния доноров оксида азота L-аргинина и оксакома на кровоток в капиллярах серозной оболочки тонкой кишки крыс при инфузионной терапии геморрагического шока.

Методика

Выполнено 5 серий экспериментов на крысах самках массой 230 ± 5 г, под тиопенталовым наркозом (35—40 мг/кг). Кровопотерю (2,6—2,8 мл/100 г) проводили дробными кровопусканиями из левой сон-

Для корреспонденции: Ремизова Марина Иосифовна, д.мед.наук, гл. науч. сотр., руководитель группы экспериментальной трансфузиологии отдела кровезаменителей и компонентов крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

ной артерии в течение 35—45 мин до снижения артериального давления (АД) до 65—48 мм рт.ст.

1-я серия (n = 19) — контрольная, в которой по окончании кровопотери крысам вводили изотонический раствор натрия хлорида (ФР) в объеме, превышавшем в 2 раза объем эксфузированной крови.

Во 2-й серии (n = 10) за 20 мин до кровопотери вводили L-аргинин («Мерк») в дозе 150 мг/кг, а после кровопотери — ФР в том же объеме, что и в контроле.

В 3-й серии (n = 7) L-аргинин (150 мг/кг) вводили в составе ФР по окончании кровопотери.

В 4-й (n = 9) и 5-й (n = 8) сериях вводили оксаком (3,2 мкМ/кг) по той же схеме, как L-аргинин во 2-й и 3-й сериях опытов.

Определяли АД, ударный объем сердца (УО) методом тетраполярной реографии [2]. Рассчитывали минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПС) и рабочий индекс левого желудочка (РИЛЖ). О состоянии микроциркуляции (МЦ) судили визуально по характеру микрокровотока в сосудах серозной оболочки тонкого кишечника методом контактной микроскопии в отраженном свете (микроскоп ЛЮАМ-КФ, ЛОМО). Изменения кровотока оценивали по балльной шкале [3]. Отсутствие видимых нарушений в капиллярах регистрировали как «0» баллов. С замедлением скорости движения эритроцитов по сосудам и появлением в микрососудах агрегатов клеточных элементов крови величина балла возрастала. Остановка кровотока в микрососудах оценивалась как стаз, величина балла при этом была максимальной и равнялась четырем. Микрокровоток исследовали до кровопотери, в состоянии геморрагического шока и через 10 и 60 минут после окончания инфузии кровезаменителя. В эти же периоды эксперимента производили

риферическое сопротивление сосудов (ОПС) и рабочий индекс левого желудочка (РИЛЖ). О состоянии микроциркуляции (МЦ) судили визуально по характеру микрокровотока в сосудах серозной оболочки тонкого кишечника методом контактной микроскопии в отраженном свете (микроскоп ЛЮАМ-КФ, ЛОМО). Изменения кровотока оценивали по балльной шкале [3]. Отсутствие видимых нарушений в капиллярах регистрировали как «0» баллов. С замедлением скорости движения эритроцитов по сосудам и появлением в микрососудах агрегатов клеточных элементов крови величина балла возрастала. Остановка кровотока в микрососудах оценивалась как стаз, величина балла при этом была максимальной и равнялась четырем. Микрокровоток исследовали до кровопотери, в состоянии геморрагического шока и через 10 и 60 минут после окончания инфузии кровезаменителя. В эти же периоды эксперимента производили

Таблица 1

Системная гемодинамика у крыс при геморрагическом шоке и инфузии физиологического раствора (серия 1-я), ФР в сочетании с L-аргиномом (серия 2-я и 3-я) или оксакомом (серия 4-я и 5-я), M ± m

Показатели	Серии	Исх.	Окончание кровопотери	После инфузии	
				10 мин	60 мин
АД, мм рт.ст.	1	139 ± 2	56 ± 4 ⁺	101 ± 3 ^{+#}	98 ± 3 ^{+#}
	2	135 ± 4	54 ± 6 ⁺	100 ± 4 ^{+#}	100 ± 5 ^{+#}
	3	139 ± 6	48 ± 6 ⁺	102 ± 5 ^{+#}	91 ± 6 ^{+#}
	4	144 ± 6	61 ± 8 ⁺	104 ± 5 ^{+#}	109 ± 7 ^{+#}
	5	138 ± 5	58 ± 8 ⁺	87 ± 4 ^{+#}	98 ± 5 ^{+#}
МОК, мл/мин × 100 г	1	15,4 ± 0,2	4,5 ± 0,4 ⁺	13,6 ± 0,5 ^{+#}	12,1 ± 0,7 ^{+#}
	2	15,1 ± 0,3	5,5 ± 0,7 ⁺	20,7 ± 1,7 ^{+#*}	18,2 ± 1,3 ^{+#*}
	3	15,2 ± 0,4	5,4 ± 0,5 ⁺	24,1 ± 2,2 ^{+#x}	23,5 ± 2,0 ^{+#x}
	4	15,3 ± 0,2	5,3 ± 0,8 ⁺	26,0 ± 2,0 ^{+#@}	21,2 ± 1,2 ^{+#@}
	5	14,0 ± 0,5	4,5 ± 0,5 ⁺	16,3 ± 0,8 ^{+#&°}	16,7 ± 1,6 ^{+#&°}
УО, мл/мин × кг	1	0,36 ± 0,01	0,13 ± 0,01 ⁺	0,37 ± 0,02	0,34 ± 0,02
	2	0,38 ± 0,01	0,18 ± 0,01 ⁺	0,52 ± 0,03 ^{+#*}	0,47 ± 0,03 ^{+#*}
	3	0,39 ± 0,02	0,17 ± 0,02 ⁺	0,66 ± 0,06 ^{+#x}	0,60 ± 0,07 ^{+#x}
	4	0,37 ± 0,01	0,15 ± 0,02 ⁺	0,63 ± 0,05 ^{+#@}	0,50 ± 0,03 ^{+#@}
	5	0,35 ± 0,0222	0,14 ± 0,01 ⁺	0,43 ± 0,03 ^{+#&}	0,42 ± 0,04 ^{+#&}
ОПС, дин × с × см ⁻⁵ / кг × 10 ⁻⁴	1	7,3 ± 0,1	10,7 ± 0,8 ⁺	6,1 ± 0,3 ^{+#}	7,0 ± 0,5 [#]
	2	7,2 ± 0,3	9,4 ± 1,3 ⁺	4,0 ± 0,2 ^{+#*}	4,7 ± 0,6 ^{+#*}
	3	7,4 ± 0,3	7,5 ± 1,3	3,5 ± 0,2 ^{+#x}	3,3 ± 0,2 ^{+#x}
	4	7,6 ± 0,3	9,1 ± 1,1 ⁺	3,4 ± 0,4 ^{+#@}	4,2 ± 0,4 ^{+#@}
	5	7,9 ± 0,2	11,2 ± 1,7 ⁺	4,3 ± 0,3 ^{+#°}	5,0 ± 0,6 ^{+#°}
РИЛЖ, кгм/мин × кг	1	290 ± 7	33 ± 3 ⁺	188 ± 10 ^{+#}	165 ± 11 ^{+#}
	2	274 ± 7	41 ± 7 ⁺	280 ± 31 ^{+#*}	245 ± 16 ^{+#*}
	3	283 ± 12	35 ± 5 ⁺	337 ± 46 ^{+#x}	292 ± 31 ^{+#x}
	4	299 ± 16	47 ± 9 ⁺	359 ± 25 ^{+#@}	308 ± 18 ^{+#@}
	5	262 ± 17	35 ± 5 ⁺	196 ± 13 ^{+#&}	234 ± 15 ^{+#&°}

Примечание. Здесь и в последующих таблицах достоверность различий (p ≤ 0,05) по сравнению с исходными данными отмечена знаком ⁺, с данными после окончания кровопотери — [#]; между данными 1 и 2 серии — ^{*}; между данными 1 и 3 серии — ^x; между данными 1 и 4 серии — [@]; между данными 1 и 5 серии — [°]; между данными 4 и 5 серии — [&].

измерение АД и УО и брали пробы артериальной крови для определения показателей КОС. Газы крови (pCO_2) и кислотно-основное состояние (КОС) организма (pH и BE_a) исследовали на анализаторе ABL-500 фирмы «Radiometer» (Дания). Результаты обработаны статистически. Программа «Statistica 7.0».

Результаты и обсуждение

Кровопотеря приводила к снижению АД, уменьшению МОК (табл. 1). В 2—3 раза снижался ударный объем сердца. Число функционирующих капилляров в поле зрения составляло в сравнении с исходным 42—56%. Скорость движения эритроцитов в микрососудах слизистой оболочки тонкого кишечника замедлялась, а в ряде случаев наступал стаз. В капиллярах, где медленный кровоток сохранялся, появлялись агрегаты клеток крови. В крови отмечался метаболический ацидоз: снижался pH , возрастал дефицит буферных оснований, падало напряжение угольной кислоты.

Возмещение кровопотери ФР (серия 1) приводило к улучшению центральной гемодинамики (табл. 1). Через 10 и 60 мин после окончания инфузии АД повышалось. Возрастало УО, увеличивался МОК. ОПС возвращалось к исходным значениям. Скорость движения форменных элементов крови была ниже исходных значений (табл. 2). В большинстве капилляров через 10 и 60 мин после инфузии ФР наблюдались агрегаты эритроцитов. Полного восстановления капиллярного кровотока и дезагрегации

клеток крови не было отмечено ни в одном контрольном исследовании. Центральная гемодинамика и микроциркуляция под действием инфузии солевого раствора хотя и возросла, но не возвращалась к исходным величинам.

КОС у крыс (табл. 3) значительно изменилось. Через 10 мин по окончании инфузии дефицит буферных оснований уменьшился почти в 2 раза по сравнению с состоянием перед началом инфузии, до исходных значений возросло напряжение угольной кислоты в артериальной крови.

Коррекция pH крови достигалась на 10-й мин наблюдения за счет уменьшения BE , но к 60-й мин после окончания инфузии сохранялся метаболический ацидоз в стадии дыхательной компенсации.

При предварительном введении L-аргинина (2-я серия) после возмещения массивной кровопотери ФР гемодинамика значительно улучшилась по сравнению с контрольной серией (табл. 1). Через 10 и 60 мин после окончания инфузии УО превосходил исходный в полтора раза, хотя АД повышалось в такой же степени, как и в контрольной серии. Соответственно росту УО, увеличивался МОК. Уменьшение ОПС в среднем на 40% после инфузии ($p < 0,05$), скорее всего, было следствием действия L-аргинина, способствующего продукции NO и пополняющего его базальный уровень. РИЛЖ увеличивался и возвращался к исходному, что косвенно отражало возросшую сократительную способность сердечной мышцы.

В большинстве капилляров (серия 2) через 10 и 60 мин после окончания инфузии ФР количество аг-

Таблица 2

Микроциркуляция у крыс при геморрагическом шоке и инфузии ФР (серия 1), ФР в сочетании с L-аргинином (серия 2 и 3) или оксакомом (серия 4 и 5), $M \pm m$

Показатели	Серии	Исх.	Окончание кровопотери	После инфузии	
				10 мин	60 мин
КФК в поле зрения, % от исх.	1	100 ± 0	51 ± 4 ⁺	88 ± 4 [#]	97 ± 6 [#]
	2	100 ± 0	55 ± 6 ⁺	96 ± 3 [#]	97 ± 3 [#]
	3	100 ± 0	43 ± 3 ⁺	97 ± 3 [#]	97 ± 3 [#]
	4	100 ± 0	60 ± 5 ⁺	100 ± 0 [#]	100 ± 0 [#]
	5	100 ± 0	45 ± 4 ⁺	91 ± 4 [#]	92 ± 4 [#]
Скорость движения эритроцитов, баллы	1	0	-3,63 ± 0,06 ⁺	-0,89 ± 0,19 ^{+#}	-0,89 ± 0,12 ^{+#}
	2	0	-3,30 ± 0,21 ⁺	-0,70 ± 0,10 ^{+#}	-0,80 ± 0,10 ^{+#}
	3	0	-3,71 ± 0,14 ⁺	0 ± 0 ^{#x}	0 ± 0 ^{#x}
	4	0	-3,11 ± 0,11 ⁺	-0,44 ± 0,12 ^{+#@}	-0,44 ± 0,11 ^{+#@}
	5	0	-3,00 ± 0,00 ⁺	-0,50 ± 0,12 ^{+#°}	-0,38 ± 0,12 ^{+#°}
Агрегация эритроцитов, баллы	1	0	2,63 ± 0,12 ⁺	1,00 ± 0,12 ^{+#}	1,06 ± 0,12 ^{+#}
	2	0	2,40 ± 0,10 ⁺	0,90 ± 0,10 ^{+#}	0,80 ± 0,21 ^{+#}
	3	0	2,71 ± 0,16 ⁺	0 ± 0 ^{#x}	0 ± 0 ^{#x}
	4	0	2,11 ± 0,12 ⁺	0,56 ± 0,11 ^{+#}	0,44 ± 0,12 ^{+#@}
	5	0	2,00 ± 0 ⁺	0,75 ± 0,12 ^{+#}	0,38 ± 0,12 ^{+#°}

регатив эритроцитов и скорость движения форменных элементов крови была такой же, как и в контроле (табл. 2), но несмотря на это, восстановление системной гемодинамики было стойким в отличие от контрольных опытов. Действие L-аргинина на кровообращение в целом связано, скорее всего, с влиянием NO на работоспособность миокарда [4, 5].

Значительное восстановление гемодинамики сопровождалось выраженной коррекцией кислотно-основного состояния. Через 10 мин по окончании инфузии дефицит буферных оснований уменьшился (табл. 3) и тенденция к снижению сохранилась через 60 мин, чего не наблюдалось в контроле. К 60-й минуте метаболический ацидоз в стадии дыхательной компенсации был менее выраженным по сравнению с таковым в контрольной серии.

При введении L-аргинина после кровопотери (3-я серия) восстанавливалась до исходных значений скорость движения эритроцитов по капиллярам и существенно снижалось количество агрегатов эритроцитов, что способствовало росту УО и МОК, снижению ОПС и высокому РИЛЖ. Так, если восстановление скорости кровотока в капиллярах в 1-й серии было отмечено только в 6 опытах из 19 (32%), то в 3-й серии — во всех 7 опытах (100%). Под влиянием аргинина улучшался не только капиллярный, но и системный кровоток. В 3-й серии МОК превышал исходный в 100% опытов, в контрольной — восстановление МОК до величин, близких к исходным, наблюдалось только в 3-х опытах из 19 (16%).

Таким образом, L-аргинин улучшает работу сердечной мышцы, нормализует нарушенную микроциркуляцию. Можно полагать, что основной эффект L-аргинина состоит в обеспечении адекватного количества субстрата для генерации NO. Механизм действия L-аргинина на сердце, возможно, связан с тем, что он защищает кардиомиоциты от действия свободных радикалов, что было продемонстрировано в экспериментах *in vitro* [6], поскольку аргинин через орнитин может превращаться в глютаминовую кислоту, обладающую антиоксидантной активностью.

Улучшение КОС при использовании L-аргинина в составе ФР было следствием более полного восстановления МЦ, чем при инфузии только ФР. В результате этого после окончания инфузии дефицит буферных оснований был ниже, а напряжение угольной кислоты выше в сравнении с контролем.

Применение оксакома до кровопотери и инфузии солевого раствора после кровопотери (серия 4) сопровождалось ростом АД (табл. 1). Увеличение УО и МОК, снижение ОПС и рост РИЛЖ были такими же как и в серии 2 и статистически значимо отличались от контроля.

Восстановление гемодинамики у животных этой серии способствовало выраженному уменьшению циркуляторной гипоксии, что нашло отражение в коррекции КОС (табл. 3). К 60-й минуте после окончания инфузии остаточный компенсированный метаболический ацидоз был таким же незначительным, как и у животных 2-й серии.

Таблица 3

Кислотно-основное состояние артериальной крови у крыс при геморрагическом шоке и инфузии ФР (серия 1), ФР в сочетании с L-аргинином (серия 2-я и 3-я) или оксакомом (серия 4-я и 5-я), $M \pm m$

Показатели	Серии	Исх.	Окончание кровопотери	После инфузии	
				10 мин	60 мин
рСО ₂ , мм рт.ст.	1	43,7 ± 0,9	24,5 ± 1,2 ⁺	31,8 ± 0,7 ⁺	27,7 ± 1,3 ⁺
	2	40,6 ± 1,9	25,9 ± 1,5 ⁺	30,8 ± 1,3 ⁺	29,1 ± 2,5 ⁺
	3	44,0 ± 2,6	30,5 ± 1,4 ⁺	30,4 ± 1,4 ⁺	30,8 ± 2,0 ⁺
	4	42,5 ± 1,4	23,9 ± 1,6 ⁺	28,5 ± 1,3 ⁺	26,6 ± 1,6 ⁺
	5	42,4 ± 0,9	25,2 ± 3,7 ⁺	34,7 ± 3,2 ⁺	33,9 ± 3,5 ⁺
рН	1	7,39 ± 0,01	7,35 ± 0,02 ⁺	7,35 ± 0,03 ⁺	7,37 ± 0,03 ⁺
	2	7,41 ± 0,01	7,36 ± 0,02 ⁺	7,39 ± 0,01	7,41 ± 0,03
	3	7,39 ± 0,01	7,34 ± 0,02 ⁺	7,42 ± 0,02	7,41 ± 0,02
	4	7,41 ± 0,01	7,38 ± 0,02	7,41 ± 0,01	7,44 ± 0,03
	5	7,41 ± 0,01	7,36 ± 0,04	7,33 ± 0,03	7,33 ± 0,04
ВЕ, ммоль/л	1	1,0 ± 0,4	-11,5 ± 0,7 ⁺	-7,0 ± 0,9 ⁺	-7,5 ± 1,2 ⁺
	2	1,0 ± 0,6	-10,1 ± 0,9 ⁺	-5,9 ± 0,9 ⁺	-5,6 ± 1,1 ⁺
	3	1,4 ± 0,8	-8,9 ± 0,7 ⁺	-3,0 ± 1,1 ⁺	-3,5 ± 1,3 ⁺
	4	1,1 ± 0,6	-10,0 ± 1,1 ⁺	-5,8 ± 0,7 ⁺	-5,7 ± 0,7 ⁺
	5	2,1 ± 0,5	-10,1 ± 0,9 ⁺	-7,0 ± 1,1 ⁺	-7,5 ± 1,2 ⁺

По-видимому, при профилактическом применении оксаком обратимо связывал эндогенный оксид азота, что способствовало более сохранному его расходованию при кровопотере и перемещению его в клетки и ткани при введении ФР. Высокая производительность сердечной мышцы у крыс этой серии и обеспечила восстановление кровообращения [7].

Инфузия после тяжелой кровопотери солевого раствора с оксаком в его составе (серия 5) так же, как и в 4-й, сопровождалась ростом АД (табл. 1). К 60-й минуте наблюдения УО и МОК были выше, чем в контроле. Скорость движения эритроцитов в капиллярах увеличилась и уменьшилось в поле зрения количество агрегатов (табл. 2), что, возможно, явилось одной из причин роста выживаемости животных при использовании доноров NO. В контрольной серии она составляла только 42%, во 2-й — 80%, в 3-й выжило 100% крыс, в 4-й — 78%, в 5-й — 75%.

На основании полученных результатов можно полагать, что доноры NO, вводимые до начала кровопотери, повышают устойчивость животных к геморрагическому шоку. L-аргинин и оксаком могут рассматриваться как перспективные кандидаты для применения в предоперационном периоде, а L-аргинин и в составе инфузионных сред при лечении геморрагического шока.

Список литературы

1. Реутов В.П. Химическая природа эндотелиального фактора релаксации. *Успехи биологической химии*. 1995; 35: 189-228.
2. Карпинский В.В., Словеснов С.В., Рерих Р.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1986; 1: 74-7.
3. Кочетыгов Н.И., Куликов А.М. Системная гемодинамика и микроциркуляция при лечении ожогового шока кровезамещающими растворами. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1982; 6: 24-30.

4. Angele M.K., Smail N., Wang P. et al. L-arginine restores the depressed cardiac output and regional perfusion after trauma — hemorrhage. *Surgery*. 1998; 124: 394-401.

5. Arora T.K., Malhotra A.K., Ivatury R., Mangino M.J. L-arginine infusion during resuscitation for hemorrhagic shock: impact and mechanism. *J. Trauma and Acute Care Surg*. 2012; 72(2): 397-402.

6. Nomani Y., Rao V., Shiono N. et al. Quenching the effects of L-arginine on free radical injury in cultured cardiomyocytes. *Surg. Today*. 1998; 28(4): 379-84.

7. Ремизова М.И., Кочетыгов Н.И., Гербут К.А., Ваннин А.Ф. Влияние динитрозильного комплекса железа с глутатионом как донора оксида азота на кровообращение у здоровых животных. *Биофизика*. 2008; 53(35): 867-73.

References

1. Reutov V.P. The chemical nature of endothelial derived relaxing factor. *Advances of Biological Chemistry*. 1995; 35: 189-228. (in Russian)

2. Karpinskiy V.V., Slovesnjv S.V., Pepikh R.A. Definitive cardiac output from small laboratory animals by tetrapolar rheography. *Pathological physiology and experimental therapy*. 1986; 1: 74-7. (in Russian)

3. Kochetygov N.I., Kulikov A.M. Systemic hemodynamics and microcirculation in the treatment of burn shock blood substitutes solutions. *Problems of Hematology and Blood Transfusion*. 1982; 6: 24-30. (in Russian)

4. Angele M.K., Smail N., Wang P. et al. L-arginine restores the depressed cardiac output and regional perfusion after trauma — hemorrhage. *Surgery*. 1998; 124: 394-401.

5. Arora T.K., Malhotra A.K., Ivatury R., Mangino M.J. L-arginine infusion during resuscitation for hemorrhagic shock: impact and mechanism. *J. Trauma and Acute Care Surg*. 2012; 72(2): 397-402.

6. Nomani Y., Rao V., Shiono N. et al. Quenching the effects of L-arginine on free radical injury in cultured cardiomyocytes. *Surg. Today*. 1998; 28(4): 379-84.

7. Remizova M.I., Kochetygov N.I., Gerbout K.A., Vannin A.F. Effect of the donor of nitric oxide, dinitrosyl iron complex with glutathione, on blood circulation in healthy animals. *Biophysics*. 2008; 53(35): 867-73. (in Russian)

Поступила 29.01.14

Received 29.01.14

Сведения об авторах:

Гербут Константин Андреевич, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. группы экспериментальной трансфузиологии отдела кровезаменителей и компонентов крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Гришина Галина Викторовна, науч. сотр. группы экспериментальной трансфузиологии отдела кровезаменителей и компонентов крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Нагорная Клавдия Николаевна, вед. инженер-программист группы экспериментальной трансфузиологии отдела кровезаменителей и компонентов крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России