

**ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА КРОВООБРАЩЕНИЕ И СОСТОЯНИЕ
ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ПРИ
ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ШОКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Гришина Г.В., Ремизова М.И., Гербут К.А., Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии» ФМБА России

Резюме. На модели геморрагического шока у кроликов показано благоприятное действие на кровообращение и состояние оксидантно-антиоксидантной системы донора оксида азота – L-аргинина (200 мг/кг), вводимого в составе инфузионной среды, состоящей из изотонического раствора натрия хлорида (в объеме, превышающем в 2 раза эксфузированную кровь). Применение L-аргинина существенно повышает продолжительность жизни животных до 100% (в контроле 43%).

Ключевые слова: геморрагический шок, кровообращение, инфузионная терапия, оксидантно-антиоксидантная система, оксид азота, L-аргинин.

**EFFECT OF L-ARGININE ON BLOOD CIRCULATION AND THE STATE OF
OXIDATIVE-ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF ORGANISM WITH INFUSION
THERAPY IN EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC SHOCK**

Grishina G.V., Remizova M.I., Gerbout K.A., Rybakova L.P., Aleksanyan L.R.

FSBI «Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion FMBA of
Russia», St. Petersburg

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16, 717-74-73, reger201309@mail.ru

Abstract. On the model of hemorrhagic shock rabbits have investigated the possibility of correction of disorders of blood circulation of nitric oxide donor – L-arginine (200 mg/kg bolus), input in the composition of saline treatment (isotonic 0,9% solution of NaCl, 2x shed blood volume). It is suggested that infusion of L-arginine animals after hemorrhagic shock improve efficiency infusion therapy, restore systemic and microvascular hemodynamics and oxidative-

antioxidative system. Treatment of nitric oxide synthesis regulator increases survival of animals to 100% after infusion of L-arginine (43% control).

Keywords: hemorrhagic shock, blood circulation, infusion therapy, oxidative-antioxidative system, nitric oxide, L-arginine.

Введение. Разработка новых схем лечения геморрагического шока (ГШ) является важной задачей современной трансфузиологии. Остро развивающаяся недостаточность кровообращения жизненно важных органов в условиях гиповолемии и циркуляторной гипоксии нередко приводит к необратимому коллапсу и смерти. Необходимы дополнительные терапевтические средства, способные поддерживать при шоке ток крови и транскапиллярный обмен [1]. Одним из путей восстановления микрокровотока является эндотелийзависимая регуляция сосудистого тонуса [2].

При ГШ оксид азота (NO) непрерывно продуцируется в организме ферментативным путем, выполняя функции одного из регуляторов тонуса сосудов [3, 4]. NO – необычная сигнальная молекула, т.к. свободно покидает клетку без участия переносчиков и может выполнять целый ряд как положительных, так и отрицательных функций. Отмечено влияние NO на работу ионных каналов, фосфорилирование белков, в том числе белков, участвующих в регуляции функций митохондрий, процессов коагуляции и тромбоза. Уникальные биологические свойства NO дают возможность использовать данное соединение (путем управления его содержанием) в лечебных целях [5]. Влиять на состояние сосудистого тонуса при шоке и кровотока в сосудах, возможно, направленно воздействуя на синтез NO путем включения в инфузионную среду субстрата синтеза оксида азота – L-аргинина [6, 7], который вырабатывается макрофагами, при ферментативном превращении в цитруллин (реакция подобна монооксигеназной с участием цитохрома P450). В качестве препарата L-аргинин зарегистрирован в ряде зарубежных стран. В Российской Федерации применяется как пищевая добавка [3].

Большое значение в отношении исхода тяжелой кровопотери при инфузионной терапии этой патологии имеет состояние антиоксидантной системы (АОС) организма, поскольку именно кровезаменители являются ведущими препаратами в лечении шока и одновременно переносчиками ферментов АОС [8]. Установлено, что ГШ сопровождается развитием окислительного стресса [3]. В связи с выраженной многофункциональной ролью NO инфузионная терапия, включающая введение L-аргинина, может обеспечить

при шоке более стойкую коррекцию гемодинамики, кроме того повлиять на состояние антиоксидантной системы организма.

Возможно, введение L-аргинина, окажет ограничивающее влияние на интенсивность пероксидации липидов (ПОЛ), т.к. NO способен инактивировать супероксиданион – один из наиболее важных агентов свободнорадикального окисления. Взаимодействие этих радикалов приводит к появлению пероксинитрита, обладающего высокой токсичностью. Видимо, защитный эффект достигается при сбалансированном содержании NO и супероксиданион-радикала и требует определенного редокс-состояния клетки, необходимого для нейтрализации пероксинитрита [8].

Цель исследования. Изучение влияния регулятора синтеза оксида азота – L-аргинина на систему кровообращения и процессы пероксидации и антиоксидантной защиты при экспериментальном геморрагическом шоке.

Материалы и методы исследования. Работа согласована с этическим комитетом ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Эксперименты поставлены на наркотизированных тиопенталом натрия (35-40 мг/кг) кроликах весом 2500-3500 г. Препаровку сосудов производили под местной анестезией 1%-м раствором новокаина. Катетеризировали сонную артерию и яремную вену для определения минутного объема кровообращения (МОК) методом термодилуции [9], бедренную артерию для регистрации артериального давления (АД) и взятия проб артериальной крови и бедренную вену – для взятия проб смешанной венозной крови. Кроме того, в экспериментах определяли и другие показатели системной гемодинамики: ударный объем сердца (УО), рабочий индекс левого желудочка (РИЛЖ), общее периферическое сопротивление кровотоку (ОПС).

Микроциркуляцию (МЦ) исследовали в серозной оболочке тонкой кишки кролика методом прижизненной контактной микроскопии. О состоянии МЦ судили по количеству функционирующих капилляров (КФК). Замедление скорости кровотока и агрегацию эритроцитов в капиллярах оценивали по шкале, разработанной в лаборатории [10]. Изменения оценивали в баллах по отношению к исходному уровню, который принимали за ноль. Отсутствие агрегатов в микрососудах также принимали за ноль.

В крови определяли показатели кислородного режима организма на газоанализаторе ABL-800 ("Radiometer", Дания) (pO_2 – напряжение кислорода, насыщение гемоглобина кислородом – $HvO_2\%$, системный транспорт кислорода – QO_2 и общее потребление кислорода – VO_2).

Состояние окислительной системы оценивали по уровню вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), который определяли методом Андреевой Л.И. и соавт. [11] в сыворотке крови спектрофотометрическим методом (по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой); активность каталазы методом Королюк М.А. и соавт. [12] (КАТ, КФ 1.11.1.6) – на основании способности КАТ разлагать перекись водорода; активность ЦП (КФ 1.16.3.1, ферро - O₂- оксидоредуктаза) – по окислению фенилендиаминдигидрохлорида в присутствии ЦП – по Ravin H., Harvard M. [13]. Активность суммарной супероксиддисмутазы (СОД) (КФ 1.15.1.1) оценивали по степени торможения реакции окисления кверцетина [14].

Поставлено 3 серии экспериментов. В первой серии (контроль, n=7) после окончания кровопотери вводили 0,9% изотонический раствор натрия хлорида (ФР). Во 2-й серии ФР с аутокровью (в разведении, соответствующем содержанию гемоглобина – 1%,) и добавлением L-аргинина в дозе 200 мг/кг массы кролика (n=9). В 3-й серии к ФР в той же дозе добавляли только L-аргинин (n=10). В экспериментах использовали L-аргинин фирмы "Sigma".

Параметры гемодинамики, кислородный режим организма, показатели оксидантно-антиоксидантной системы определяли в исходном состоянии, по окончании кровопотери (до начала инфузии) и через 60 мин после завершения введения кровезаменителя. В эксперименте принято считать выжившими животных, которые прожили более 24-х часов.

Наличие связи между изучаемыми показателями проводили с применением корреляционного анализа. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики в программе Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение.

В результате кровопотери АД и МОК снижались. К началу проведения инфузионной терапии у всех животных АД уменьшалось с 116 ± 1 до 63 ± 5 мм рт. ст. МОК падал более, чем в 2 раза по сравнению с исходным. Существенно уменьшался УО. Резко снижался РИЛЖ (почти в три раза). Повышалось общее периферическое сопротивление кровотоку. При исследовании состояния МЦ в стенке тонкой кишки отмечалось снижение скорости кровотока и уменьшение в поле зрения количества функционирующих капилляров (с 100 ± 0 до 53 ± 5 % к исх.); спазм капилляров, в некоторых из них – стаз, появление множественных агрегатов форменных элементов крови.

Изменениям системной гемодинамики и МЦ соответствовали и сдвиги кислородного режима организма (табл. 1). Значительные изменения наблюдались при анализе показателей напряжения кислорода в венозной крови (p_vO_2), системного транспорта кислорода (QO_2), общего потребления кислорода (VO_2). Отмечалось резкое снижение – более чем на 50%. Кровопотеря приводила к выраженному ухудшению кислородного режима организма, развивалась гипоксия.

Нарушения кровообращения сопровождалось изменениями метаболизма.

Среди причин нарушения функций сердца при шоке и смертельной кровопотере значительное место отводят инициации процессов свободнорадикального окисления, возникающей при гипоксии и усиливающейся при последующей реоксигенации [3,15].

Известно, что геморрагический шок сопровождается развитием окислительного стресса, результатом чего является усиление процессов перекисного окисления липидов. Активация процессов ПОЛ вызывает изменения фосфолипидного состава клеточных мембран. Повышение проницаемости мембранных барьеров приводит к развитию отека тканей, который затрудняет диффузию кислорода как из альвеолярного воздуха в кровь, так и из крови в клетки. Это, в свою очередь, усугубляет гипоксию [3,16].

Считается, что индикатором интенсивного образования продуктов пероксидации является увеличение содержания хотя бы одного из продуктов ПОЛ. По полученным в наших экспериментах данным, увеличение интенсивности свободнорадикального окисления при геморрагическом шоке сопровождалось усилением активности лишь отдельных звеньев системы антиоксидантной защиты (табл. 2).

При кислородной недостаточности (табл. 1) в ответ на усиление процессов ПОЛ, повышалась активность антиоксидантной защиты, в которую входят антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза и каталаза, а также белки, связывающие ионы металлов переменной валентности, в частности церулоплазмин, который рассматривается как основной внеклеточный антиоксидант. ЦП способен ингибировать аутоокисление липидов, вызванное неорганическим железом и аскорбиновой кислотой [8].

Согласно результатам опытов оказалось, что в контроле (ФР) содержание ЦП и каталазы в крови практически не изменялось. К окончанию кровопотери у животных не повышалось содержание в крови МДА – одного из промежуточных продуктов ПОЛ. Кроме того, у части кроликов к окончанию кровопотери содержание МДА снижалось на 15% в сравнении с исходными значениями.

Таблица 1– Изменения кислородного режима организма кроликов при геморрагическом шоке и инфузии: ФР (1-я серия, контроль) , ФР с аутокровью и L-аргинином (2-я серия, n=9), ФР с L-аргинином (3-я серия, n=10), M±m

Показатели	Серии	До кровопотери	После кровопотери	Время после инфузии, 60мин
p _v O ₂ , мм рт.ст.	1	32,4±4,3	19,6±1,6 ⁺	24,6±1,8 ⁺
	2	35,9±2,1	21,8±1,6 ⁺	23,3±1,8 ⁺
	3	33,2±2,2	25,8±4,4	26,8±3,7
p _a O ₂ - p _v O ₂	1	60,8±6,8	90,3±8,1 ⁺	67,6±6,3
	2	54,2±2,3	77,2±6,8 ⁺	74,2±9,0 [*]
	3	57,1± 2,9	69,3± 6,7	70,6±7,6
Hb _a O ₂ -Hb _v O ₂ , %	1	43,0±7,1	74,9±3,1 ⁺	62,8±3,8 ⁺
	2	32,3±3,9	66,0±11,2 ⁺	60,6±11,8 ⁺
	3	40,4± 4,4	65,7± 7,1	61,8±9,0
QO ₂ ,мл(минкг) ⁻¹	1	38,6± 2,7	13,9± 1,6 ⁺	18,6±2,2 ⁺
	2	28,5±4,7	13,4±1,4 ⁺	14,9±2,9 ⁺ *
	3	32,9± 2,4	17,2± 1,6 ⁺	16,5±1,5 ⁺
VO ₂ ,мл(минкг) ⁻¹	1	18,1± 3,3	10,6± 1,5	12,2±1,4
	2	8,2±1,5	9,2±0,7	9,6±1,8
	3	13,2± 1,5	11,1± 2,0	9,1±1,3

Примечание: здесь и в последующих таблицах статистическая значимость различий (p≤0.05) отмечена знаком ⁺ по сравнению с исходными данными, с данными после окончания кровопотери – ^{*}; между данными 1 и 2 серий – ^{*}.

Применение кровезаменителя вместе с L-аргинином способствовало активации каталазы, снижению продуктов пероксидации в крови во 2 серии экспериментов (табл. 2). При нарастании тяжести геморрагического шока происходил рост активности КАТ – на 21-30% в сравнении с исходным уровнем. Содержание церулоплазмينا не повышалось. Причем, при выраженных к концу кровопотери нарушениях гемодинамики, не отмечалось нарастание в крови содержание МДА и церулоплазмينا.

Таблица 2 – Показатели окислительно-антиокислительной системы при ГШ и его инфузионной терапии изотоническим раствором натрия хлорида (ФР) (1-я серия, контроль, n=7), ФР с аутокровью и L-аргинином (2-я серия, n=9), ФР с L-аргинином (3-я серия, n=10), M±m

Показатели	Серии	Периоды эксперимента		
		Исходн.	Окончание кровопотери	Время после инфузии, 60 мин
МДА (мкмоль/л)	1	7,9±0,8	6,5±0,5	6,7±0,7
	2	7,1±0,5	6,5±0,5	6,2±0,6
	3	7,0±0,6	6,1±0,6	7,6±0,7
Активность каталазы (усл.ед. акт.)	1	5,8±0,5	5,3±0,6	5,8±0,4
	2	4,8±0,4	5,8±0,4 ⁺	6,7±0,4 ⁺
	3	3,7±0,6	5,2±0,4 ⁺	6,6±0,3 ⁺
Содержание церулоплазмينا (г/л)	1	0,35±0,04	0,33±0,06	0,33±0,03
	2	0,37±0,08	0,29±0,05	0,26±0,12 ⁺
	3	0,25±0,02	0,22±0,03	0,18±0,03
СОД (усл.ед. акт.)	1	37±4	37±3	38±4
	2	51±6	48±4	47±5
	3	54±3	51±3	50±2
Коэффициент СОД/КАТ	1	7,3±1,7	8,2±1,5	7,0±0,9
	2	11,8±2,4	9,0±1,4	7,2±1,0 ⁺
	3	15,5±2,2	10,2±0,8	7,8±0,4 ⁺

Таким образом, значительные нарушения системной гемодинамики и кислородного режима при геморрагическом шоке приводили к изменениям метаболизма и на фоне этих изменений начинали инфузионную терапию ГШ.

К окончанию лечения, после переливания солевого раствора с регулятором синтеза NO АД повышалось с 72±5 до 92±3 мм рт.ст. (в контроле незначительно снижалось до 86±5 мм рт.ст.). МОК во 2-й и 3-й сериях достигал через 10 мин по окончании инфузии исходных значений (165±7 и 197±10 мл/мин•кг соответственно), через 60 мин несколько снижался, но оставался достоверно бóльшим, чем в контроле. Сходные результаты по данным коррекции ударного объема сердца. РИЛЖ под влиянием L-аргинина увеличивался практически до исходных величин (с 92±12 до 251±10 кГм). Возрастание МОК, УО и РИЛЖ в результате действия регулятора синтеза NO происходило на фоне сниженного ОПС, что косвенно свидетельствовало об образовании NO из L-аргинина.

Количество функционирующих капилляров после кровопотери (перед лечением) во всех сериях экспериментов снижалось наполовину. Инфузия ФР с L-аргинином способствовала значительному увеличению КФК, особенно под влиянием L-аргинина в 3 серии (до 100%). L-аргинин также обладал выраженным дезагрегирующим действием, снижая количество агрегатов до исходного уровня (с 2,0±0 до 0,4±0,1 баллов). L-аргинин

нормализовал работу сердца и периферическое кровообращение, несмотря на снижение общего периферического сопротивления кровотоку.

При улучшении гемодинамики и уменьшении проявления гипоксии (возрастании QO_2 , VO_2 – табл. 1), отмечалось снижение в крови МДА – до $6,2 \pm 0,6$ $\mu\text{M}/\text{л}$ во второй серии экспериментов (табл. 2). Содержание церулоплазмينا в крови снижалось ниже исходных значений во 2-й и третьей сериях опытов. Уменьшение содержания ЦП в крови могло происходить как вследствие снижения антиоксидантной (АО) защиты, так и в связи с тем, что ЦП покидал сосудистое русло с выпущенной кровью. Возможно также, что церулоплазмин расходовался частично на инактивацию МДА и других продуктов ПОЛ.

В представленных экспериментах в крови у кроликов нарастала активность каталазы, что можно рассматривать как благоприятное влияние введения L-аргинина с инфузионной средой (2-я и 3-я серии). Активность СОД после кровопотери в большинстве экспериментов незначительно снижалась. Поэтому коэффициент СОД/КАТ также уменьшался, т.е. при кровопотере сопряженное действие рассматриваемой ферментной цепи было нарушено.

Присутствие в инфузионной среде L-аргинина способствовало активации каталазы и снижению содержания МДА (кроме 3 серии) и ЦП. Возможно, в 3 серии увеличение МДА происходило за счет его вымывания в кровь из ранее ишемизированных в результате кровопотери тканей.

Литературные данные свидетельствуют о том, что образование оксида азота способствует как поддержанию артериального давления и функции миокарда, так и защите сердечной мышцы от оксидативного повреждения [6,15-17]. Установлено, что NO обладает антиоксидантными свойствами и одним из защитных действий NO является возможность увеличивать активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих их генов [2, 8]. Вероятно, подобные позитивные изменения компонентов антиоксидантной защиты способствуют адаптации и жизнеспособности клеток в неблагоприятных условиях, хотя определяемые в наших экспериментах в крови компоненты этой системы достоверно не отличались от значений в контрольной серии.

Для обеспечения выживаемости организма необходимо повысить уровень антиоксидантной защиты. Наиболее важным и эффективным звеном антиоксидантной защиты считаются ферменты – супероксиддисмутаза и каталаза, которые интересуют экспериментаторов и клиницистов с целью применения их для лечения, в частности, различных видов шока и предупреждения реперфузионных повреждений.

Улучшение кровообращения, газотранспортной функции крови при применении солевого раствора вместе с одним из регуляторов синтеза NO в составе инфузионной среды, благоприятно повлияло на антиоксидантную защиту и повышало выживаемость животных. Продолжительность жизни животных в экспериментах увеличивалась с 43% в контроле до 74% при введении L-аргинина с ФР и аутокровью и до 100% при введении ФР с L-аргинином. Можно заключить, что увеличение продукции оксида азота из L-аргинина способствует сохранению достаточного уровня NO, что позволяет при геморрагическом шоке поддерживать нормальную перфузию жизненно важных органов. Следовательно, L-аргинин, вводимый после кровопотери в составе инфузионной среды, повышает эффективность инфузионной терапии геморрагического шока.

За рубежом для нормализации кровообращения применяются препараты, созданные на основе оксида азота. В частности, на Украине используется с этой целью препарат тивортин (в таблетированной форме и в растворе для инъекций). Широкое применение также получили препараты, содержащие L-аргинин [3].

Таким образом, лечебная эффективность кровезаменителей при шоке может быть повышена с помощью включения в инфузионную среду L-аргинина. Согласно результатам опытов, состояние окислительно-антиоксидантной системы испытывало при геморрагическом шоке дисбаланс, однако отрицательных нарушений выявлено не было.

Однако, при инфузии одного солевого раствора (ФР) последствия реоксигенации организма, перенесшего длительную циркуляторную гипоксию сказались на выживаемости животных. Введение в инфузионную среду L-аргинина увеличивало продолжительность жизни животных.

Следовательно, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют рассматривать L-аргинин в качестве перспективного средства для включения в схемы инфузионной терапии геморрагического шока, что актуально для современной медицины, нуждающейся в эффективных методах лечения большого числа пострадавших при возникновении экстремальных ситуаций.

Литература

1. Гришина Г.В. Современные кровезаменители при кровопотере и шоке// Вестник службы крови России. – 2013. № 4. – С. 38-45.
2. Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Exogenous nitric oxide induces protection during hemorrhagic shock//Resuscitation. – 2009. – V. 80 (6). – P. 707-712.
3. Гришина Г.В. Применение регуляторов синтеза оксида азота при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте// Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – СПб., 2014. – 136 с.
4. Arora T.K., Malhotra A.K., Ivatury R. et al. L-Arginine infusion during resuscitation for hemorrhagic shock: impact and mechanism // The Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2012. – V. 72, № 2. – P. 397-402
5. Ремизова М.И., Гербут К.А., Гришина Г.В. и др. Действие доноров оксида азота на микроциркуляцию при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте // Патол. физиол. и экспер. терапия. – 2014. – № 4. – С. 91-95.
6. Кочетыгов Н.И., Гербут К.А., Ремизова М.И. и др. Применение регуляторов синтеза оксида азота при геморрагическом шоке и его инфузионной терапии в эксперименте // Патол. физиол. и экспер. терапия. – 2011. – №3. – С. 35-39.
7. Гришина Г.В., Гербут К.А., Ремизова М.И. и др. Применение продуцента оксида азота – L-аргинина при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте// Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 2012. – Т.154, № 9. – С. 290-293.
8. Путилина Ф.Е., Галкина О.В., Ещенко Н.Д. и др. Свободнорадикальное окисление.– СПб., 2008. – 161 с.
9. Определение сердечного выброса методом терморазведения / М.И.Гуревич, С.А. Берштейн, Д.А. Голов и др. // Физиол. журнал СССР.– 1967. –Т.53. – С. 50-54.
10. Кочетыгов Н.И., Куликов А.М. Системная гемодинамика и микроциркуляция при лечении ожогового шока кровезамещающими растворами // Пробл. гематол. перелив. крови – 1982. – № 6. – С. 24-30.
11. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекиси липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 41-43.
12. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-18.
13. Ravin H., Harvard M. Rapid test for hepatolenticular degeneration //Lancet. – 1956. – Vol.1. – P. 726-727.

14. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. –Т.36, №2. – С. 88-91.

15. Марков Х.М. L-аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 87-95.

16. Зинчук В.В. Газотранспортная функция крови и NO// ГрГМУ. – 2009. – № 2. – С. 34-37.

17. Гришина Г.В., Гербут К.А., Ремизова М.И. Изучение эффективности регуляторов синтеза оксида азота при инфузионной терапии геморрагического шока изотоническим раствором натрия хлорида с аутокровью // Трансфузиология. – 2016. – Т.17, № 1. – С. 49-56.