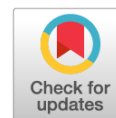


УДК 615.06: 616-005.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19179-86>

## Безопасность анестезии при острой кровопотере умеренной степени гиповолемии



© А.Г. Климов\*<sup>1</sup>, Я.А. Степанов<sup>2, 3</sup>, Л.П. Эрдниев<sup>3</sup>, И.В. Мокшанов<sup>2</sup>, А.Ю. Микшта<sup>2</sup>,  
И.П. Ивашев<sup>2</sup>, Н.В. Степанова<sup>3</sup>, В.А. Андреев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования

«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт» Министерства обороны Российской Федерации, Вольск-18;

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «48-й Центральный научно-исследовательский институт (Научно-исследовательский центр биологической защиты специального назначения)» Министерства обороны Российской Федерации, Екатеринбург

Острая кровопотеря — наиболее частая причина смерти в вооруженных конфликтах. Во время Великой Отечественной войны 37,2 % раненых погибли на поле боя от острой кровопотери и ее последствий. По статистике военных хирургов в локальных войнах последних десятилетий процент погибших от кровотечения на поле боя сохранялся довольно высоким: в Афганистане 43 % из-за несвоевременно оказанной первой медицинской помощи при огнестрельных и минно-взрывных ранениях, из них 27 % умерли от острой кровопотери. Во время контртеррористических операций на Северном Кавказе острая кровопотеря стала причиной смерти в 26,6 % случаев. Анализ вооруженных конфликтов последних лет показывает, что основными причинами смерти на поле боя остаются последствия проникающих ранений, в частности кровопотеря с сочетанными черепно-мозговыми травмами различного генеза. Вопрос обезболивания при дефиците объема циркулирующей крови, а также при продолжающемся кровотечении представляется сложным ввиду необходимости предотвращения развития шоковых состояний на фоне возможных побочных эффектов анестезии. В работе представлены фармакометрические и токсикометрические характеристики модельного агониста опиоидных рецепторов при острой кровопотере умеренной степени гиповолемии в эксперименте. Показано при этом повышение чувствительности белых крыс и кроликов к внутривенной анестезии по критериям глубокой анестезии в 7,3 и 7,5 раз соответственно; отсутствие изменений по критерию летальности при острой кровопотере умеренной степени гиповолемии. Выявлено уменьшение быстрого действия и увеличение продолжительности эффекта глубокой анестезии при гиповолемии после внутривенного введения модельного агониста опиоидных рецепторов в дозах 1 ED<sub>50</sub>. Произведена оценка широты терапевтического действия модельного агониста опиоидных рецепторов, по результатам которого выявлено увеличение данного показателя. Показана необходимость уточнения анестезиологического пособия при более тяжелых вариациях политравмы с кровопотерей.

**Ключевые слова:** острая кровопотеря; политравма; агонисты опиоидных рецепторов; анестезия; фармакометрия; токсикометрия.

### Как цитировать:

Климов А.Г., Степанов Я.А., Эрдниев Л.П., Мокшанов И.В., Микшта А.Ю., Ивашев И.П., Степанова Н.В., Андреев В.А. Безопасность анестезии при острой кровопотере умеренной степени гиповолемии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 1. С. 79–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19179-86>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19179-86>

# Safety of anesthesia in acute blood loss moderate hypovolemia

© Aleksei G. Klimov<sup>\*1</sup>, Yaroslav A. Stepanov<sup>2, 3</sup>, Leonid P. Erdniev<sup>2</sup>, Igor V. Mokshanov<sup>2</sup>, Alexandr Yu. Mikshta<sup>2</sup>, Igor P. Ivashev<sup>2</sup>, Nadezhda V. Stepanova<sup>3</sup>, Viktor A. Andreev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> 33<sup>rd</sup> Central Research and Testing Institute, Volsk-18, Russia;

<sup>3</sup> 48<sup>th</sup> Central Research Institute (Research Center for Biological Protection of Special Purpose), Yekaterinburg, Russia

Acute blood loss is the most common cause of death in armed conflicts. During the great Patriotic war, 37.2% of the wounded died on the battlefield from acute blood loss and its consequences. According to statistics of military surgeons in local wars, the percentage of deaths from bleeding on the battlefield has remained quite high in recent decades: in Afghanistan, 43% due to untimely first aid for gunshot and mine-explosive wounds, of which 27% died from acute blood loss. During counter-terrorism operations in the North Caucasus, acute blood loss was the cause of death in 26.6% of cases. Analysis of recent armed conflicts shows that the main causes of death on the battlefield are the consequences of penetrating wounds, in particular blood loss with combined traumatic brain injuries of various origins. The issue of analgesia for a lack of circulating blood volume, as well as for continuing bleeding, is complex due to the need to prevent the development of shock conditions against the background of possible side effects of anesthesia. The paper presents pharmacometric and toxicometric characteristics of a model agonist of opioid receptors in acute blood loss of moderate hypovolemia in an experiment. It was shown that the sensitivity of white rats and rabbits to intravenous anesthesia according to the criteria of deep anesthesia increased by 7.3 and 7.5 times, respectively; there were no changes in the mortality criterion for acute blood loss of moderate hypovolemia. A decrease in the speed of action and an increase in the duration of the effect of deep anesthesia in hypovolemia after intravenous administration of a model opioid receptor agonist at doses of 1 ED<sub>50</sub> was revealed. An assessment of the breadth of therapeutic action of the model agonist of opioid receptors was made, according to the results of which an increase in this indicator was revealed. It is shown that it is necessary to clarify the anaesthetic manual for more severe variations of polytrauma with blood loss.

**Keywords:** acute blood loss; polytrauma; agonists of opioid receptors; anesthesia; Pharmacopeia; toxicometry.

**To cite this article:**

Klimov AG, Stepanov YaA, Erdniev LP, Mokshanov IV, Mikshta AYu, Ivashev IP, Stepanova NV, Andreev VA. Safety of anesthesia in acute blood loss moderate hypovolemia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(1):79–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19179-86>

Received: 19.01.2021

Accepted: 17.02.2021

Published: 25.03.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Острая кровопотеря — распространенная патология на поле боя в военное время. В вооруженных конфликтах последних десятилетий широкое распространение приобрели боеприпасы взрывного типа действия, что ставит актуальными вопросы оптимизации медицинской помощи при политравме с патологиями военного времени [1, 6, 8]. Выбор анестезиологического пособия при политравме представляется сложной и неоднозначной проблемой, в частности из-за гипоксических осложнений анестезии. В данных условиях сопутствующие патологии с общими патофизиологическими точками приложения являются наиболее опасными.

Острая кровопотеря, как типовой патологический процесс, включает в себя стадийно развивающиеся нарушения организма, которые удовлетворительно совпадают с современным представлением «триады Селье»:

- активация компенсаторных механизмов;
- недостаточность компенсаторных механизмов;
- экстремальное регулирование жизнедеятельности организма.

К основным компенсаторным механизмам острой кровопотери (ОК) относят гемодинамические и волевические изменения. Последовательность включения механизмов компенсации определяется долей утраченного объема циркулирующей крови (ОЦК) [10]. Рядом авторов отмечено, что одномоментная потеря от 30 до 50 % ОЦК сама по себе не является непосредственной угрозой для жизни, но может быть причиной развития тяжелых осложнений [3–5]. Комбинированное действие гиповолемии и обезболивания также может проявиться токсическими осложнениями антиноцицептивной терапии или тяжелыми проявлениями дефицита ОЦК, вплоть до летальных исходов. Вместе с тем, несмотря на повышенную частоту встречаемости травматического шока, сопровождаемого кровопотерей (63 %), помимо острой проблемы восполнения ОЦК при данных состояниях необходимо адекватное обезболивание с целью оптимизации медицинской помощи на догоспитальном этапе [7].

Справедливо заметить, что не при всех степенях тяжести кровопотери целесообразно проводить исследования для уточнения побочных эффектов анестезии на догоспитальном этапе. Очевидно, что при легких степенях тяжести применение анестетиков не вызывает необходимости, а тяжелые кровотечения в военное время можно разрешить только на этапе квалифицированной медицинской помощи. В данных условиях наиболее актуальна средняя степень тяжести кровотечения, предшоковое состояние с умеренной гиповолемией.

*Цель исследования* — оценить безопасность внутривенной анестезии модельным агонистом опиоидных рецепторов при острой кровопотере умеренной степени гиповолемии в остром периоде.

Задачи исследования:

- произвести моделирование острой кровопотери умеренной степени гиповолемии на белых крысах и кроликах;
- оценить чувствительность экспериментальных животных к модельному агонисту опиоидных рецепторов по критерию глубокой анестезии (ED) и по критерию летального эффекта (LD) при острой кровопотере;
- оценить изменение терапевтического индекса модельного агониста опиоидных рецепторов при острой кровопотере.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполняли в стандартных лабораторных условиях: при температуре воздуха от 18 до 24 °С, относительной влажности воздуха 40–60 % [2]. В экспериментах использовали клинически здоровых животных: белые крысы — от 0,18 до 0,3 кг; кролики — от 1,8 до 3,4 кг. Кормление животных осуществлялось один раз в сутки в первой половине дня, доступ животных к стандартному гранулированному корму и воде не ограничивался (режим питания — *ad libitum*). За 1 сут до начала введения рецептуры исследуемого препарата животных не кормили, маркировали раствором пикриновой кислоты. Перед проведением каждого эксперимента животные находились на карантине в течение 14 сут. Массу тела животных определяли с погрешностью не более  $\pm 1$  %. После чего животных разделили на группы: экспериментальную (ОК + анестезия); контрольную (анестезия), контрольную (ОК + введение физиологического раствора).

Моделирование острой большой кровопотери умеренной степени гиповолемии для экспериментальных животных осуществляли согласно классификации П.Г. Брюсова, что соответствует дефициту ОЦК 30 %, забор крови проводили в течение не более 1 ч (табл. 1).

Методические аспекты моделирования ОК включали в себя:

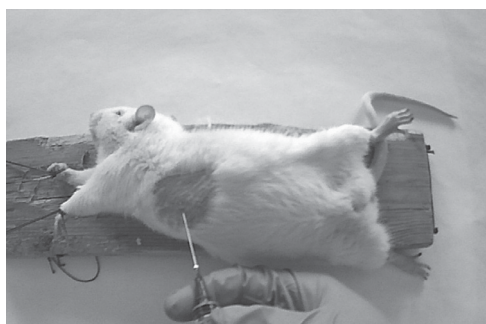
- определение массы тела экспериментальных животных;
- расчет объема кровопотери, соответствующий 30 % дефициту ОЦК;
- фиксацию и местное обезболивание экспериментальных животных;
- пункцию левого желудочка сердца (рис. 1).

Фиксацию животных производили в положении лежа, головной конец станка немного приподнимали; белых крыс фиксировали в нестандартном положении, разместив передние лапы в противоположных углах станка с целью более удобного обнажения операционного поля (рис. 1, а). Непосредственно забор крови осуществляли, выполняя пункцию левого желудочка сердца.

**Таблица 1.** Классификация кровопотерь по П.Г. Брюсову [3, 5]

По виду	По скорости развития
Травматическая: раневая, операционная Патологическая: заболевания, патологические процессы Искусственная: эксфузия, лечебные кровопускания	Острая: более 7 % ОЦК за час Подострая: от 5 до 7 % ОЦК за час Хроническая: менее 5 % ОЦК за час
По объему	По степени гиповолемии
Малая: от 0,5 до 10 % ОЦК Средняя: от 10 до 20 % ОЦК Большая: от 21 до 40 % ОЦК Массивная: от 41 до 70 % ОЦК Смертельная: свыше 70 % ОЦК	Легкая: дефицит ОЦК от 10 до 20 %, дефицит глобулярного объема (ГО) менее 30 %: шока нет Умеренная: дефицит ОЦК от 21 до 30 %, дефицит ГО от 31 до 45 %: шок развивается при длительной гиповолемии Тяжелая: дефицит ОЦК от 31 до 40 %, дефицит ГО от 46 до 60 %: шок неизбежен Крайне тяжелая: дефицит ОЦК более 40 %, дефицит ГО более 60 %: шок, терминальное состояние

Примечание. ОЦК — объем циркулирующей крови; ГО — глобулярный объем.



a



b

**Рис. 1.** Пункция левого желудочка сердца белой крысы (a) и кролика (b)**Таблица 2.** Относительный объем циркулирующей крови у различных видов экспериментальных животных [11]

Вид животных	Относительный объем циркулирующей крови, мл/кг
Белая крыса	50–70
Кролик	44–70

После инфильтрационной анестезии раствором новокаина в области III–IV межреберья слева по парастеральной линии, пункционной иглой (для белых крыс от инсулинового шприца, для кроликов — игла с мандреном 10 см) выполняли прокол грудной стенки. Для успешного забора крови необходимо, чтобы игла находилась под углом от 30 до 35° по отношению к фронтальной плоскости тела животного и имела направление на сочленение II ребра справа с грудиной. После прокола грудной стенки, когда конец иглы достигает левого желудочка, начинает ощущаться передаточная пульсация. В этот момент форсировано производили пункцию миокарда и извлекали мандрен (или производили забор крови шприцом). Струю крови направляли в мерный стакан для фиксации объема кровопотери.

Следует отметить, что соотношение ОЦК у различных биологических видов к единице массы тела неодинаково. После определения массы тела экспериментальных животных расчет объема кровопотери производили согласно данным в табл. 2 [11].

После моделирования ОК в остром периоде, то есть в первые минуты после пункции, оценивали чувствительность животных к внутривенной анестезии. В качестве объекта исследования был выбран модельный образец (МО) из группы агонистов опиоидных рецепторов по критерию выраженного эффекта глубокой анестезии, то есть бездвигательное боковое положение, отсутствие реакции на внешние раздражители, снижение роговичного рефлекса.

Внутривенное введение водных растворов МО в острый период гиповолемии осуществляли белым крысам в проксимальный отдел боковой вены хвоста, кроликам — в краевую вену уха. Относительный объем введения раствора животным составил 0,5 мл/кг белым крысам, 0,05 мл/кг — кроликам [9]. После оценки фармакометрических и токсикометрических характеристик образца производили исследования быстродействия и продолжительности развития клинических проявлений воздействия МО при введении в дозе 1 ED<sub>50</sub>, соответствующей для каждой группы животных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании острой кровопотери умеренной степени гиповолемии без анестезии контрольной группе животных (ОК + физиологический раствор): белые крысы ( $n = 6$ ) и кролики ( $n = 4$ ) выжили, период наблюдения составил 2 нед. Клиническая картина соответствовала дефициту ОЦК средней степени тяжести.

Получены результаты исследований оценки чувствительности организма животных к МО по критериям глубокой анестезии и летального эффекта (табл. 3–5, рис. 2).

Согласно данным табл. 3, фармакометрические показатели МО по критерию глубокой анестезии усиливаются в 7,3 и 7,5 раз для белых крыс и кроликов соответственно.

Клиническая картина эффективности МО у белых крыс с дефицитом ОЦК выражено усугублялась побочными эффектами. Животные были неактивны, превалировали гиподинамия, атаксия, сонливость. При введении исследуемого образца в эффективных дозах, наблюдали быстрое развитие потери сознания, после наступления первичных проявлений целевого эффекта. Клиническая картина глубокой анестезии у животных без ОК наступала более «плавно», симптомы коллапса отсутствовали, внезапности потери сознания не зафиксировано. Симптомы неврологического дефицита отсутствовали.

У кроликов на фоне гиповолемии также характерно изменение и извращение клинической симптоматики МО. Проявление целевого эффекта при введении образца в дозе 1 ED<sub>50</sub> характеризовалось внезапной потерей сознания по типу коллапса, бледностью и цианотическим

**Таблица 3.** Оценка эффективности воздействия модельного агониста опиоидных рецепторов при острой кровопотере

Вид животных	Воздействующая доза*	Количество животных с эффектом	Общее количество животных	Коэффициент изменения эффективности
Белая крыса	0,08 ED <sub>50</sub>	0	4	7,3
	0,15 ED <sub>50</sub>	3	4	
	0,30 ED <sub>50</sub>	4	4	
Кролик	0,03 ED <sub>50</sub>	0	4	7,5
	0,16 ED <sub>50</sub>	3	4	
	0,30 ED <sub>50</sub>	4	4	

\* Относительно 1 ED<sub>50</sub> модельного образца контрольной группы животных без острой кровопотери.

**Таблица 4.** Временные показатели действия модельного агониста опиоидных рецепторов при внутривенном введении в дозе 1 ED<sub>50</sub>

Вид животных	Группа животных	Время достижения эффекта глубокой анестезии, с ( $M \pm m$ )	Время сохранения эффекта глубокой анестезии, мин ( $M \pm m$ )
Белая крыса	ОК + анестезия ( $n = 4$ )	60,3 ± 0,7*	30,1 ± 0,7*
	Анестезия ( $n = 4$ )	32,0 ± 2,3	6,0 ± 2,4
Кролик	ОК + анестезия ( $n = 4$ )	33,1 ± 0,6	13,6 ± 0,8
	Анестезия ( $n = 4$ )	29,2 ± 1,1	11,7 ± 0,9

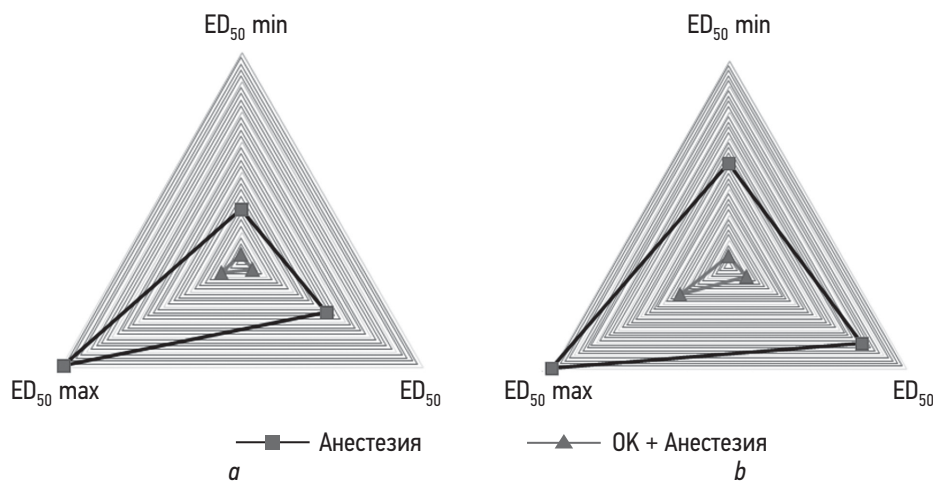
\* Различия с контрольной группой достоверны при  $p \leq 0,05$ .

**Таблица 5.** Изменение летальной способности модельного агониста опиоидных рецепторов при острой кровопотере

Вид животных	Воздействующая доза*	Количество животных с эффектом	Общее количество животных	Коэффициент изменения эффективности
Белая крыса	0,5 LD <sub>50</sub>	0	5	1,0
	1,0 LD <sub>50</sub>	3	6	
	5,0 LD <sub>50</sub>	5	5	
Кролик	0,5 LD <sub>50</sub>	0	5	1,2
	1,0 LD <sub>50</sub>	2	5	
	5,0 LD <sub>50</sub>	5	5	

\* Относительно 1 ED<sub>50</sub> модельного образца контрольной группы животных без острой кровопотери.





**Рис. 2.** Изменение средних эффективных доз модельного агониста опиоидных рецепторов при острой кровопотере для белых крыс (а) и кроликов (б)

оттенком видимых слизистых после наступления эффекта иммобилизации. При введении МО в дозе  $2 ED_{50}$  у животных наблюдали охлаждение конечностей на ощупь, горизонтальный нистагм, что свидетельствует о развитии неврологического дефицита. Наличие очаговой симптоматики центральной нервной системы у кроликов и ее отсутствие у белых крыс может свидетельствовать об усугублении побочных эффектов МО у более эволюционно организованных биологических видов на фоне гиповолемии. Косвенно об этом свидетельствует и более высокий коэффициент изменения эффективности МО у кроликов. В целом проявление эффекта глубокой анестезии сопровождалось полным отсутствием реакций на звуковые и тактильные раздражители, животные в положении лежа на боку не проявляли активных движений, глаза были закрыты.

На рис. 2 продемонстрировано, что интервалы  $ED_{50}$  на фоне ОК значительно меньше и не «перекрывают» интервалы  $ED_{50}$  без гиповолемии для белых крыс и кроликов. Данное графическое представление результатов свидетельствует о повышении эффективности анестезии при гиповолемии по критерию глубокой анестезии.

Данные табл. 4 свидетельствуют о достоверном увеличении времени достижения и сохранения эффекта глубокой анестезии при внутривенном введении МО в дозе  $1 ED_{50}$  у белых крыс, а также тенденции к увеличению — для кроликов. Усиление продолжительности действия исследуемого образца при гиповолемии может свидетельствовать о несостоятельности механизмов компенсации организма к данному комбинированному воздействию, а ослабление быстрого действия — об их частичной реализации.

При исследовании смертельного действия МО не было выявлено изменений токсиметрических характеристик образца — летальные дозы при гиповолемии для всего видового ряда удовлетворительно сходились с дозами контрольной группы, что свидетельствует об устойчивости к проявлению летального эффекта при ОК (табл. 5).

В этой связи терапевтический индекс МО увеличился аналогично средним эффективным дозам в 7,3 и 7,5 раз для белых крыс и кроликов соответственно. Вместе с тем нельзя исключить возможные побочные эффекты анестезии в отсроченном периоде и в данном случае повышение безопасности исследуемого образца можно считать условным.

В условиях ведения боевых действий острая кровопотеря в большинстве случаев сочетается с другими патологиями. При вооруженных конфликтах последних десятилетий наибольшую актуальность приобрели боеприпасы взрывного типа действия, что ставит сочетанные черепно-мозговые травмы, контузии внутренних органов, отрыв конечностей с острой кровопотерей в факторы риска проявления осложнений обезболивания на догоспитальном этапе, то есть непосредственно на поле боя. Вместе с тем очевидна необходимость антиноцицептивной защиты при патологиях военного времени для предупреждения шоковых состояний, для которых характерно стремительное развитие необратимых осложнений. В ранее проведенных нами исследованиях выявлено повышение опасности модельного агониста опиоидных рецепторов при черепно-мозговой травме [9]. При сопутствующем дефиците объема циркулирующей крови предполагаем еще большее повышение опасности анестезии, что требует дальнейшего изучения с целью совершенствования персонализированного подхода к анестезиологическому пособию в военное время. Такой подход может снизить смертность раненых, а также предупредить осложнения анестезии.

Представляет интерес увеличение терапевтического индекса модельного агониста опиоидных рецепторов при острой кровопотере. Данный показатель хотя и является признаком благоприятного течения анестезии при гиповолемии средней степени тяжести, однако не следует его переоценивать ввиду возможного развития осложнений. В данных условиях представляются актуальными дальнейшие исследования отсроченных

последствий анестезии при политравме, а также более сложных комбинированных патологий, например черепно-мозговые травмы с острой кровопотерей и сопутствующими нарушениями теплового баланса организма.

## ВЫВОДЫ

В ходе выполненного исследования оценена безопасность внутривенной анестезии модельным агонистом опиоидных рецепторов при острой кровопотере умеренной степени гиповолемии, в результате:

1) произведено моделирование острой кровопотери на белых крысах и кроликах по классификации П.Г. Брюсова, согласно которой для средней степени

тяжести характерен дефицит объема циркулирующей крови 30 %;

2) оценена чувствительность экспериментальных животных к модельному агонисту опиоидных рецепторов по критерию глубокой анестезии и по критерию летального эффекта. Выявлено увеличение эффективности исследуемого образца в 7,3 и 7,5 раза для белых крыс и кроликов соответственно; показано отсутствие изменений летальности. Временные характеристики эффекта глубокой анестезии изменяются в виде ослабления быстрой стродействия и усиления продолжительности эффекта;

3) выявлено увеличение терапевтического индекса модельного агониста опиоидных рецепторов для животных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бисенков Л.Н., Тынянкин Н.А. Особенности оказания хирургической помощи пострадавшим с минно-взрывными ранениями в армии Республики Афганистан // Военно-медицинский журнал. 1992. № 1. С. 19–22.
2. ГОСТ 12.1.005-88. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. Введ. 1989-01-01 (переиздание 2008-01-01). М.: Стандартинформ, 2008. 95 с. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200003608> Дата обращения: 25.02.21.
3. Антипенко В.С., Бадалов В.И., Бойко Э.В., и др. Военно-полевая хирургия / под ред. Гуманенко Е.К. 2-е изд., изм. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 768 с.
4. Лебединский К.М. Кровообращение и анестезия СПб.: Человек, 2012. 1068 с.
5. Военно-полевая хирургия / под ред. Лысенко М.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 576 с.
6. Нечаев Э.А., Косачев И.Д. Классификация и общая характеристика взрывных поражений // Труды Военно-медицинской академии. 1994. Т. 236. С. 8–30.

## REFERENCES

1. Bisenkov LN, Tynyanin NA. Osobennosti okazaniya khirurgicheskoi pomoschi postradavshim s minno-vzryvnyimi raneniyami v armii Respubliki Afganistan. *Voенno-meditsinskii zhurnal*. 1992;1:19–22 (In Russ.)
2. GOST 12.1.005-88 Sistema standartov bezopasnosti truda (SSBT). Obschie sanitarno-gigienicheskie trebovaniya k vozdukhу rabochei zony. Vveden 1989-01-01 (pereizdanie 2008-01-01). Moscow: Standartinform; 2008. 95 p. (In Russ.) Available from: <http://docs.cntd.ru/document/1200003608>. Accessed: 2021 Feb 25.
3. Antipenko VS, Badalov VI, Bojko JeV, et al. *Voенno-polevaya khirurgiya*. Gumanenko EK, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 768 p. (In Russ.)
4. Lebedinskii KM. *Krovoobraschenie I anesteziya*. Saint Petersburg: Chelovek; 2012. 1068 p. (In Russ.)
5. *Voенno-polevaya khirurgiya*. Lysenko MV, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 576 p. (In Russ.)
6. Nechaev EA, Kosachev ID. Klassifikatsiya I obschaya kharakteristika vzryvnykh porazhenii. *Trudy Voенnoi-Meditsinskoi Akademii*. 1994;236:8–30 (In Russ.)

7. Самохвалов И.М., Головки К.П., Денисов А.В., и др. Первые отечественные устройства для внутрикостной инфузии — значимый вклад в улучшение догоспитальной помощи // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 4. С. 106–113.
8. Самохвалов И.М., Щеголев А.В., Гаврилин С.В., и др. Анестезиологическая и реаниматологическая помощь пострадавшим с политравмой. СПб.: ИнформМед, 2013. 142 с.
9. Степанов Я.А., Эрдниев Л.П., Микшанов А.Ю., и др. Эффективность анестезии при черепно-мозговой травме // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № S3. С. 107–109.
10. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2012. 832 с.
11. Шанин В.Ю. Патфизиология критических состояний. СПб.: Элби-СПб, 2003. 435 с.
12. Morton D.B., Abbot D., Barelay R., et al. Removal of blood from laboratory mammals and birds: First Report of the BVA/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Laboratory animals*. 1993. Vol. 27, No 1. P. 1–22.

7. Samokhvalov IM, Golovko KP, Denisov AV et al. The first domestic devices for intraosseous infusion – is the great advance of military medicine in pre-hospital stage enhancement. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(4):106–113. (In Russ.)
8. Samokhvalov IM, Schegolev AV, Gavrilin CV, et al. *Anesteziologicheskaya I reanimatologicheskaya pomoshch' postradavshim s politravmoi*. Saint Petersburg: InformMed; 2013. 142 p. (In Russ.)
9. Stepanov YA, Erdniev LP, Mikshta AY, et al. Effektivnost' anestezii pri cherepno-mozgovoi travme. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(3S):107–108. (In Russ.)
10. Khabriev RU. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veschestv*. Moscow: Medicina; 2012. 832 p. (In Russ.)
11. Shanin VY. *Patofiziologiya kriticheskikh sostoyanii*. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2003. 435 p. (In Russ.)
12. Morton DB, Abbot D, Barelay R, et al. Removal of blood from laboratory mammals and birds: First Report of the BVA/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Laboratory animals*. 1993;27(1):1–22.

## ОБ АВТОРАХ

**\*Алексей Григорьевич Климов**, д-р мед. наук;  
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6;  
eLibrary SPIN: 6178-2223; e-mail: alexklim1957@mail.ru

**Ярослав Андреевич Степанов**; eLibrary SPIN: 4751-2506;  
e-mail: yarespect@mail.ru

**Леонид Петрович Эрдниев**; eLibrary SPIN: 3094-3747;  
e-mail: imokshanov@mail.ru

**Игорь Викторович Мокшанов**; e-mail: imokshanov@mail.ru.

**Александр Юрьевич Микшта**; e-mail: imokshanov@mail.ru

**Игорь Петрович Ивашев**; e-mail: imokshanov@mail.ru

**Надежда Викторовна Степанова**; eLibrary SPIN: 5339-7700;  
e-mail: ya.nadya230292@yandex.ru

**Виктор Александрович Андреев**; eLibrary SPIN: 2987-0726;  
e-mail: victo-andree52@mail.ru

## AUTHORS INFO

**\*Aleksei G. Klimov**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 6 Acad. Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russia;  
eLibrary SPIN: 6178-2223; e-mail: alexklim1957@mail.ru

**Yaroslav A. Stepanov**; eLibrary SPIN: 4751-2506;  
e-mail: yarespect@mail.ru

**Leonid P. Erdniyev**; eLibrary SPIN: 3094-3747;  
e-mail: imokshanov@mail.ru

**Igor V. Mokshanov**; e-mail: imokshanov@mail.ru

**Alexandr Yu. Mikshta**; e-mail: imokshanov@mail.ru

**Igor P. Ivashev**; e-mail: imokshanov@mail.ru

**Nadezhda V. Stepanova**; eLibrary SPIN: 5339-7700;  
e-mail: ya.nadya230292@yandex.ru

**Viktor A. Andreev**; eLibrary SPIN: 2987-0726; e-mail: victo-  
andree52@mail.ru