






## ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2026-2-31-40>

### Ингаляция газовой смеси с аргонм и криптоном увеличивает выживаемость при острой массивной кровопотере: рандомизированное исследование на свиньях

А.М. Носов <sup>1</sup>, Р.Е. Лахин <sup>1,2,\*</sup>, В.А. Коровин <sup>1</sup>,  
К.Н. Демченко <sup>1</sup>, Н.А. Жирнова <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия  
им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия



<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский  
университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России,  
Саратов, Россия

#### Реферат

**ВВЕДЕНИЕ:** Острая массивная кровопотеря (ОМК) представляет собой критическое состояние, связанное с потерей значительного объема циркулирующей крови (ОЦК), приводящее к геморрагическому шоку и полиорганной недостаточности. В условиях догоспитального этапа и ограниченных ресурсов проведение своевременной и полноценной интенсивной терапии может быть невозможно или существенно отсрочено. В подобных ситуациях уменьшение доставки кислорода к тканям приводит к выраженной ишемии, а устойчивость клеток к гипоксическому повреждению становится одним из ключевых факторов неблагоприятных исходов. В связи с этим в последние годы особое внимание уделяется цитопротективным свойствам инертных газов. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Изучить влияние применения дыхательной смеси с повышенным содержанием инертных газов (аргона и криптона) на выживаемость при ОМК. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Проспективное рандомизированное контролируемое исследование на 16 свиньях (35–50 кг). Экспериментальные животные были рандомизированы на 2 группы: контрольная группа ( $n = 8$ ) (30 % кислородно-воздушная смесь) и опытная группа ( $n = 8$ ) (дыхательная смесь «Аргон-криптон»: 60 % аргона; 30 % кислорода и 10 % криптона). Моделировали ОМК до 50 % ОЦК без проведения инфузионной терапии. Оценивали выживаемость животных в течение 2 ч, мониторировали гемодинамику, изменения кислотно-основного равновесия, газового состава артериальной крови и гематологические показатели. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В опытной группе погибло 1 животное, в контрольной группе — 3 животных ( $p < 0,001$ ). После

## FUNDAMENTAL ISSUES IN INTENSIVE CARE MEDICINE

### Inhalation of argon-krypton gas mixture improves survival in cases of acute massive blood loss: a randomized study in pigs

A.M. Nosov <sup>1</sup>, R.E. Lakhin <sup>1,2,\*</sup>, V.A. Korovin <sup>1</sup>,  
K.N. Demchenko <sup>1</sup>, N.A. Zhirnova <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,  
Saratov, Russia

#### Abstract

**INTRODUCTION:** Acute massive blood loss is a critical condition associated with the loss of a significant volume of circulating blood, leading to hemorrhagic shock and multiorgan failure. In the setting of prehospital stage and scarce resources carrying out early and adequate intensive care may be impossible or significantly delayed. In these cases reduced oxygen delivery to tissues leads to severe ischemia, and cellular resistance to hypoxic damage becomes one of the key factors determining poor outcomes. Thus, in recent years special attention was given to cytoprotective properties of noble gases. **OBJECTIVE:** To study the effect of using respiratory mixtures with elevated concentrations of noble gases (argon and krypton) on survival in acute massive blood loss. **MATERIALS AND METHODS:** A prospective randomized controlled study was conducted on 16 pigs (35–50 kg). Experimental animals were randomized into 2 groups: a control group ( $n = 8$ ) (30 % oxygen-air mixture) and an experimental group ( $n = 8$ ) ("Argon-Krypton" mixture: 60 % argon, 30 % oxygen, and 10 % krypton). Acute massive blood loss up to 50 % of the total blood volume was simulated without infusion therapy. Animal survival over 2 hours was assessed, and hemodynamics, acid-base balance, arterial blood gas composition, and hematological parameters were monitored. **RESULTS:** In the experimental group, 1 animal died, compared to 3 animals in the control group ( $p < 0.001$ ). Following blood loss simulation the experimental group showed higher rates of mean arterial pressure 57 (53; 66) vs. 39 (20; 51) mm Hg, in the control group ( $p = 0.041$ ), partial pressure of oxygen 132 (90; 146) vs. 84 (76; 94) mm Hg ( $p = 0.028$ ) and arterial blood oxygen saturation 99 (97; 99) vs. 96 (94; 97) % ( $p = 0.015$ ).

моделирования кровопотери в опытной группе регистрировали более высокие значения среднего артериального давления (57 [53; 66] vs 39 [20; 51] мм рт. ст. в контрольной;  $p = 0,041$ ), парциального давления кислорода (132 [90; 146] vs 84 [76; 94] мм рт. ст.;  $p = 0,028$ ) и сатурации артериальной крови (99 [97; 99] vs 96 [94; 97] %;  $p = 0,015$ ). Кислотно-основное состояние в опытной группе оставалось стабильным, тогда как в контрольной группе наблюдалось прогрессирование метаболического ацидоза; через 2 ч наблюдения выявлены статистически значимые межгрупповые различия ( $p = 0,005$ ). **ВЫВОДЫ:** Применение газовой смеси с аргоном и криптоном при ОМК сопровождается повышением выживаемости крупных лабораторных животных (свиней), способствует стабилизации системной гемодинамики и снижению выраженности метаболического ацидоза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** геморрагический шок, выживаемость, аргон, криптон, кислород, животные

\* *Для корреспонденции:* Лахин Роман Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

☑ *Для цитирования:* Носов А.М., Лахин Р.Е., Коровин В.А., Демченко К.Н., Жирнова Н.А. Ингаляция газовой смеси с аргоном и криптоном увеличивает выживаемость при острой массивной кровопотере: рандомизированное исследование на свиньях. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2026; 2:31–40. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2026-2-31-40>

📧 *Поступила:* 15.01.2026

📄 *Принята к печати:* 15.02.2026

Acid-base status remained stable in the experimental group, whereas progressive metabolic acidosis was observed in the control group; statistically significant intergroup differences were found within 2 hours of monitoring ( $p = 0.005$ ). **CONCLUSIONS:** The use of a gas mixture containing argon and krypton in acute massive blood loss is associated with increased survival in large laboratory animals (pigs), promotes systemic hemodynamics stabilization and reduces the severity of metabolic acidosis.

**KEYWORDS:** hemorrhagic shock, survival rate, argon, krypton, oxygen, animals

\* *For correspondence:* Roman E. Lakhin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

☑ *For citation:* Nosov A.M., Lakhin R.E., Korovin V.A., Demchenko K.N., Zhirnova N.A. Inhalation of argon-krypton gas mixture improves survival in cases of acute massive blood loss: a randomized study in pigs. Annals of Critical Care. 2026; 2:31–40. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2026-2-31-40>

📧 *Received:* 15.01.2026

📄 *Accepted:* 15.02.2026

DOI: 10.21320/1818-474X-2026-2-31-40

## Введение

Острая массивная кровопотеря (ОМК) является угрожающим жизни состоянием, характеризующимся потерей 40 % и более объема циркулирующей крови (ОЦК), что нередко приводит к осложнениям в виде геморрагического шока, полиорганной недостаточности с высокой вероятностью летальных исходов. Ежегодно от тяжелой травмы и ее последствий в мире погибает более 5,8 млн человек, среди которых ОМК занимает главенствующее место [1–5].

В ситуациях, связанных с ОМК, критически важным аспектом является поддержание адекватной доставки кислорода к клеткам. Исследования показыва-

ют, что управление составом вдыхаемой газовой смеси в острый период травматической болезни может оказать значительное влияние на метаболические процессы, происходящие в организме, и, следовательно, на исход у пациентов, перенесших тяжелую травму и потерю крови [6–8]. При кровопотере, приводящей к уменьшению ОЦК и гипоксии органов и тканей, развивается каскад патофизиологических процессов, включающих активацию воспалительных реакций и окислительный стресс. Окислительный стресс, вызванный избытком свободных радикалов, может привести к повреждению клеточных структур, включая липиды, белки и нуклеиновые кислоты, что, в свою очередь, способствует апоптозу и некрозу клеток [9, 10]. Цитопротективные свой-

ства инертных газов, таких как аргон и криптон, при состояниях, связанных с кровопотерей, представляют собой новую область исследований в патофизиологии и клинической медицине. Данные газы, обладая уникальной физико-химической природой, демонстрируют ряд биологических эффектов, способствующих уменьшению клеточного повреждения и улучшению функциональных исходов при ОМК и ее осложнению в виде геморрагического шока [11].

Аргон оказывает антиоксидантное влияние, уменьшая образование свободных радикалов и защищая клетки от окислительного стресса [12]. Исследования показали, что этот инертный газ может оказывать защитное действие на нейроны во время гипоксии [13, 14]. В случаях, когда кровоснабжение мозга временно нарушается, применение аргона может помочь уменьшить клеточное повреждение и предотвратить гибель нейронов [15]. Механизмы действия криптона еще не до конца изучены, однако в исследованиях были показаны его цитопротективный, анксиолитический и анальгетический эффекты [16–18].

Таким образом, использование воздушных смесей с высоким содержанием инертных газов может способствовать снижению клеточного повреждения и улучшению исходов лечения раненых и пострадавших.

## Цель исследования

Изучить влияние применения дыхательной смеси с повышенным содержанием инертных газов (аргона и криптона) на выживаемость при острой массивной кровопотере.

## Материалы и методы

### Содержание и этические аспекты

Проведение экспериментального исследования одобрено на заседании независимого Этического комитета при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова от 27.06.2023, Протокол № 279.

Экспериментальная работа проведена с соблюдением правил использования и содержания лабораторных животных согласно Закону Российской Федерации «О ветеринарии» № 4979-1 от 14.05.1993, ГОСТ 33215-2014 и Рекомендаций Коллегии Евразийской экономической комиссии № 33 от 14.11.2023 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

Лабораторные животные до начала исследования содержались группами в боксе 1 сут для их адаптации. Перед началом исследования производили визуальный осмотр животных, исключались больные и ослаблен-

ные животные. Выведение из эксперимента по окончании последнего этапа проводили на фоне продолжающейся анестезии.

### Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование на экспериментальных животных проведено на базе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ с сентября по ноябрь 2024 г.

Исследование газовой смеси «Аргон-криптон» проводилось на 16 крупных лабораторных животных — свиньях одной породы, массой 35–50 кг. Размер выборки рассчитан с использованием специализированного программного обеспечения (G\*Power 3.1, Германия). Расчет был основан на выживаемости крупных лабораторных животных в течение 120 мин. На основании данных предыдущих исследований ожидаемый размер эффекта ( $d$ ) составил 1,45. При мощности 80 %, уровне значимости  $\alpha = 0,05$  требуемый объем выборки составил 8 животных в группе (всего 16 животных). Для моделирования ОМК животные были рандомизированы на две группы по 8 животных. Последовательность рандомизации формировалась с использованием генератора случайных чисел. В контрольной группе применяли кислородно-воздушную смесь с концентрацией  $O_2$  30 %. В опытной (экспериментальной) группе животные получали дыхательную смесь с повышенным содержанием инертных газов состава: аргон — 60 %, кислород — 30 %, криптон — 10 %.

### Описание медицинского вмешательства

В условиях перевязочной путем внутримышечного введения препарата Zoletil®100 (дозировкой 20 мг/кг массы животного) в область бедра осуществлялась индукция анестезии. В целях профилактики аспирации и регургитации интубацию трахеи животным проводили в операционной в положении на животе. Далее животное переводили в положение на спине и под ультразвуковой навигацией катетеризировали бедренные артерии по Сельдингеру с применением интродьюсеров 6Fr. Установленные катетеры использовали для инвазивного мониторинга артериального давления, моделирования кровопотери, а также забора крови для лабораторных исследований. Затем с помощью аппарата искусственной вентиляции легких Mindray WATO EX-35 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай) начинали подачу газовой смеси, соответствующей группе исследования. Подача газовой смеси «Аргон-криптон» в дыхательный контур аппарата искусственной вентиляции легких осуществлялась с использованием устройства «Спасатель-микс» (смеситель респираторных газов, ООО «НИИ ГЕРОПРО», Россия), подключенного к баллону со смесью «Аргон-

криптон» (аргон 60 % об., кислород 30 % об., криптон 10 % об.) и к баллону с медицинским кислородом. Смеситель был соединен с дыхательным контуром аппарата искусственной вентиляции легких и обеспечивал дозированную подачу газов в контур со скоростью потока до 15 л/мин с поддержанием заданных концентраций компонентов во вдыхаемой смеси. Контроль состава газовой смеси осуществлялся встроенным в устройство «Спасатель-микс» блоком газоанализа, откалиброванным для работы с данной смесью.

Моделирование кровопотери проводили с помощью аппарата для плазмофереза «Гемма» (Россия). Через левую бедренную артерию забирали не менее 45 % и не более 50 % ОЦК, основываясь на снижении систолического артериального давления у животного до показателей не ниже 50 мм рт. ст. Общий объем кровопотери в миллилитрах и процентах к общему ОЦК рассчитывали по формуле:

$$V_{\text{оцк}} = M \times 0,07,$$

где  $V_{\text{оцк}}$  — объем циркулирующей крови, мл;  $M$  — масса животного, г.

Показатели систолического, диастолического и среднего артериального давления (СрАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания фиксировали в 6 точках: перед кровопотерей, при кровопотере 20 % ОЦК, 45 % ОЦК, через 30, 60 и 120 мин после кровопотери. Также забирали кровь для проведения клинического анализа венозной крови, газового состава крови, кислотно-основного состояния и концентрации лактата артериальной крови. Ингаляцию газовых смесей продолжали после кровопотери еще в течение 2 ч, далее проводили эвтаназию и аутопсию животных.

### Методы регистрации исходов

Оценка выживаемости животных была определена в качестве первичной контрольной точки. Вторичными конечными точками явились: клиническая оценка показателей системы кровообращения (СрАД, ЧСС); анализ различий в динамике гематологических маркеров (общее количество эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрита), парциального давления газов ( $\text{PaCO}_2$  и  $\text{PaO}_2$ ), сатурации артериальной крови ( $\text{SaO}_2$ ), кислотно-основного равновесия (рН крови), дефицита оснований (BE), концентрации бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) и лактата в артериальной крови.

Запись значений системной гемодинамики (артериального давления, ЧСС) осуществляли посредством системы датчиков для мониторинга за витальными функциями животного. Газовый состав и кислотно-основное состояние артериальной крови, а также содержание лактата измеряли в операционной анализатором VetScan i-STAT 1 (Abbott, США). Клинический анализ крови выполняли с помощью ветеринарного гематологического анализатора MicroCC-20 Plus (ветеринарная версия) (High Technology, Inc., USA).

### Статистический анализ

Сбор данных и статистический анализ результатов проводили в программах Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и Statistica 7, 10 (StatSoft. Inc., США). Ввиду ограниченного объема выборок, в качестве описательной статистики использовались показатели медианы (Me) и значений нижнего Q1 (25 %) и верхнего Q3 (75 %) квартилей, которые в тексте представлены в виде Me (Q1; Q3). Оценку статистической значимости проводили с использованием  $U$ -критерия Манна—Уитни, критериев Мозеса, Фридмана, Уилкоксона. Выживаемость групп представлена с помощью кривых Каплана—Мейера. Сравнение кривых выживаемости осуществляли с помощью логарифмического рангового критерия и модифицированного критерия Пето—Пето (Peto & Peto's modified Wilcoxon test). Уровень статистической значимости различий определялся как  $\alpha = 0,05$ . При множественных внутригрупповых сравнениях выбранных точек исследования (фон, 50 % ОЦК, 120 мин после моделирования ОМК) применялся  $t$ -критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони ( $\alpha = 0,025$ ).

### Результаты исследования

#### Первичная конечная точка

Оценка выживаемости показала, что лучшие итоги наблюдались в опытной группе. Во время эксперимента в опытной группе погибло 1 животное, в контрольной группе — 3 животных. Функция выживаемости на основании кривых Каплана—Мейера представлена на графике (рис. 1). По логарифмическому ранговому критерию и модифицированному критерию Пето—Пето статистической разницы между исследуемыми группами выявлено не было. Однако с учетом сравнения критических исходов в контрольной и опытной группах был использован критерий Мозеса, который показал наличие статистических различий ( $p < 0,001$ ). Относительный риск развития неблагоприятного исхода в контрольной группе был в 3 раза выше (RR (95% ДИ) = 3,0 (0,390–23,073)) с чувствительностью 0,750 и специфичностью 0,583.

#### Вторичные конечные точки

В ходе эксперимента на фоне продолжающейся кровопотери происходило снижение артериального давления в обеих группах исследования. Динамика СрАД в эксперименте представлена на графике (рис. 2). В процессе моделирования ОМК компенсацию кровопотери не проводили, поэтому СрАД существенно снизилось в обеих группах (с исходного уровня до кровопотери 50 % ОЦК): в опытной группе уменьшилось с 99 (74; 117) до 57 (53; 66) мм рт. ст. ( $p = 0,012$ ), в контрольной — с 94 (85; 106) до 39 (20; 51) мм рт. ст. ( $p = 0,018$ ).

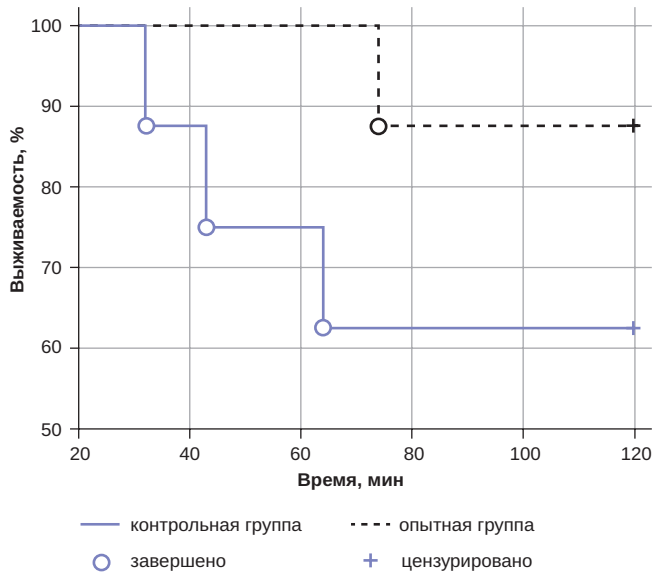


Рис. 1. Выживаемость животных в течение 120 мин после моделирования острой массивной кровопотери

Fig. 1. Animal survival within 120 minutes after acute massive blood loss simulation

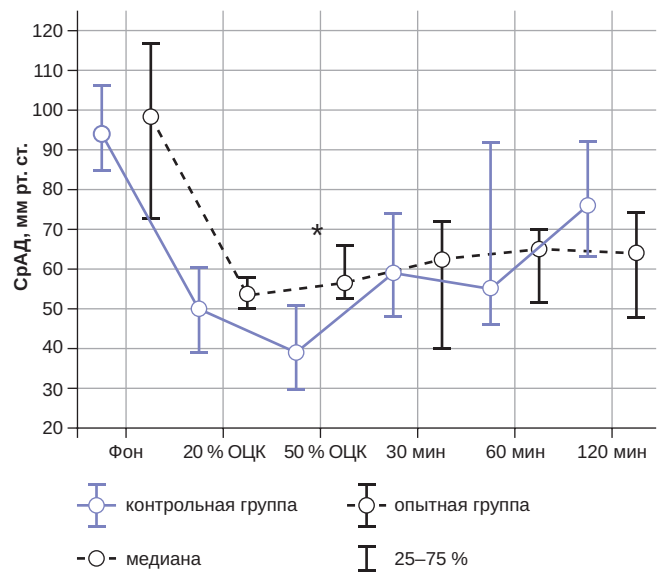


Рис. 2. Динамика уровня среднего артериального давления в эксперименте

Примечание: ОЦК — объем циркулирующей крови; СрАД — среднее артериальное давление.

\* Статистически значимые различия.

Fig. 2. Mean arterial pressure dynamics in the experiment

Note: ОЦК — circulating blood volume; СрАД — mean arterial pressure.

\* Statistically significant differences.

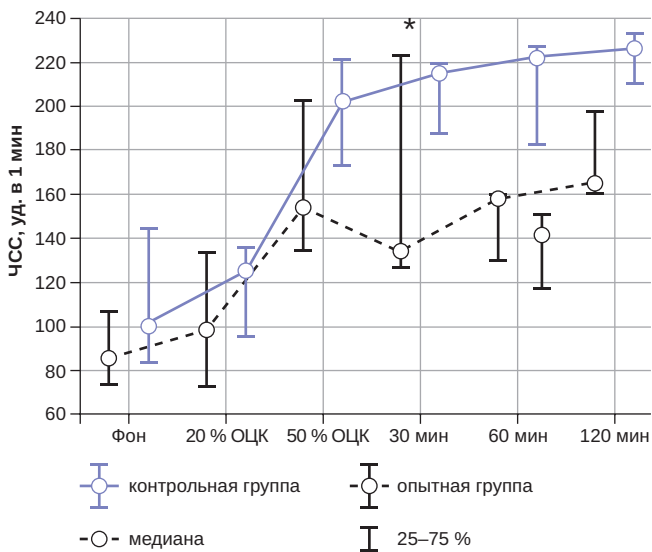


Рис. 3. Динамика уровня частоты сердечных сокращений в эксперименте

Примечание: ОЦК — объем циркулирующей крови; ЧСС — частота сердечных сокращений.

\* Статистически значимые различия.

Fig. 3. Heart rate dynamics in the experiment

Note: ОЦК — circulating blood volume; ЧСС — heart rate during.

\* Statistically significant differences.

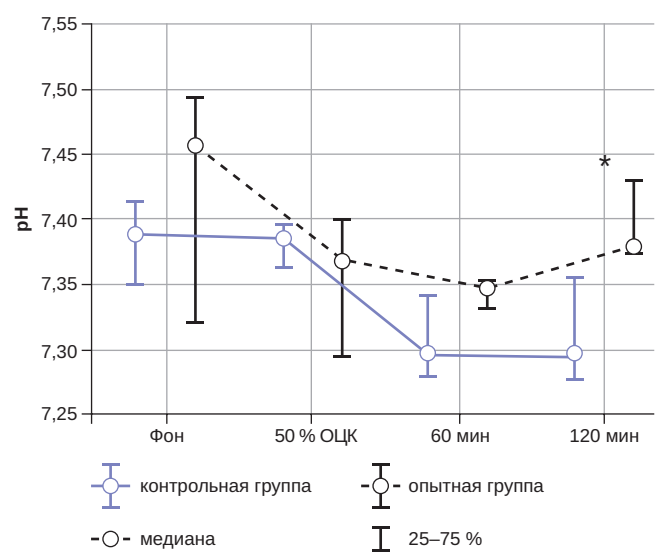


Рис. 4. Динамика уровня pH артериальной крови в эксперименте

Примечание: ОЦК — объем циркулирующей крови.

\* Статистически значимые различия.

Fig. 4. Changes in arterial blood pH during the experiment

Note: ОЦК — circulating blood volume.

\* Statistically significant differences.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика лабораторных показателей на этапах эксперимента  
**Table 1.** Comparative analysis of laboratory findings at different stages of the experiment

Параметр	Исходно		50 % ОЦК		60 мин		120 мин	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
pH	7,460 (7,330; 7,495)	7,386 (7,350; 7,414)	7,370 (7,301; 7,400)	7,383 (7,363; 7,395)	7,348 (7,330; 7,350)	7,301 (7,281; 7,341)	7,380 (7,371; 7,430)	7,299 (7,277; 7,356)
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	45,0 (38,0; 49,8)	43,6 (38,6; 50,0)	40,1 (34,5; 43,5)	40,8 (36,5; 44,2)	40,5 (34,6; 52,2)	41,8 (38,1; 46,3)	36,1 (33,7; 47,6)	43,3 (37,4; 43,5)
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	125 (122; 142)	110 (94; 150)	132 (90; 146)	84 (76; 94)	114 (91; 132)	84 (70; 107)	106 (91; 125)	95 (78; 114)
BE, ммоль/л	3 (-2; 8)	1 (-1; 3)	0,645 (-2 (-6; 1)	0,645 (-2 (-3; 0)	0,645 (-2 (-7; 1)	0,491 (-5 (-8; -1)	1 (-1; 1)	-4 (-9; 0)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	27,5 (23,6; 32,3)	25,5 (24,1; 27,7)	21,6 (19,5; 25,6)	23,9 (21,8; 24,6)	23,5 (18,0; 27,1)	21,3 (18,6; 24,7)	26,2 (24,9; 27,0)	20,5 (14,6; 25,6)
Лактат, ммоль/л	1,95 (0,95; 2,53)	1,91 (1,49; 2,91)	4,58 (2,87; 4,94)	6,10 (5,43; 7,71)	6,73 (5,25; 9,70)	6,35 (6,09; 8,09)	7,65 (3,42; 11,69)	6,02 (5,54; 6,34)
SaO <sub>2</sub> , %	99 (98; 99)	98 (97; 100)	99 (97; 99)	96 (94; 97)	98 (95; 99)	96 (91; 98)	98 (96; 98)	97 (96; 98)
RBC, ×10 <sup>12</sup> /л	8,17 (7,53; 9,65)	8,05 (6,46; 10,0)	7,80 (7,09; 8,31)	7,25 (5,54; 8,26)	7,70 (7,21; 8,17)	7,00 (6,50; 7,96)	7,69 (6,72; 7,76)	7,63 (7,38; 8,12)
HGB, g/L	90 (81; 92)	87 (82; 93)	79 (73; 89)	75 (73; 90)	78 (71; 85)	90 (79; 95)	72 (71; 81)	96 (83; 102)
HCT, %	33,5 (28,2; 35,3)	32,5 (30,0; 38,7)	30,4 (25,8; 34,5)	29,2 (26,2; 33,6)	31,0 (27,4; 34,6)	32,8 (28,0; 34,4)	28,7 (27,7; 35,3)	34,8 (30,6; 36,9)
PLT, ×10 <sup>9</sup> /л	779 (719; 796)	682 (618; 835)	683 (646; 739)	641 (582; 808)	662 (621; 760)	636 (432; 740)	668 (556; 819)	716 (570; 805)

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> — концентрация бикарбоната; HCT — гематокрит; HGB — уровень гемоглобина; PLT — общее количество тромбоцитов; RBC — общее количество эритроцитов; SaO<sub>2</sub> — сатурация артериальной крови; BE — дефицит оснований; PaO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; pH — отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода; ОЦК — объем циркулирующей крови.  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> — bicarbonate concentration; HCT — hematocrit; HGB — hemoglobin level; PLT — thrombocyte level; RBC — total erythrocyte level; SaO<sub>2</sub> — arterial blood saturation; BE — base deficit; PaO<sub>2</sub> — partial pressure of oxygen of arterial blood; PaCO<sub>2</sub> — partial pressure of arterial carbon dioxide; pH — negative logarithm of hydrogen ions concentration; ОЦК — circulating blood volume.

Тем не менее статистический анализ показал, что СрАД в конце кровопотери было значимо выше в группе с ингаляцией инертных газов по сравнению с контролем ( $p = 0,041$ ). На этапах через 30, 60 и 120 мин после кровопотери значимых различий между группами не наблюдалось.

При снижении артериального давления в обеих группах происходило компенсаторное нарастание ЧСС (рис. 3). Однако в контрольной группе тахикардия у животных была выражена значимо сильнее, особенно через 1 ч наблюдения после ОМК, где различия достигли статистической значимости ( $p = 0,008$ ). В опытной группе к концу наблюдения ЧСС увеличилась с 86 (74; 107) до 165 (161; 198) уд/мин, в контроле — с 102 (84; 145) до 226 (210; 233) уд/мин.

Сравнительная характеристика между группами исследования лабораторных показателей на этапах эксперимента представлена в таблице.

Динамика рН в обеих группах продемонстрирована на графике (рис. 4). Исходные значения показателя находились в пределах референсного диапазона (7,330–7,480) и статистически не различались между группами ( $p > 0,05$ ). Через 60 мин после моделирования ОМК в контрольной группе зафиксировано значимое снижение рН с 7,386 (7,350; 7,414) до 7,301 (7,281; 7,341);  $p = 0,042$ . В опытной группе также отмечено существенное снижение рН с 7,460 (7,330; 7,495) до 7,348 (7,330; 7,350);  $p = 0,043$ .

В конце наблюдения в контрольной группе (кислородно-воздушная смесь) значения рН сохранялись на уровне выраженного ацидоза (7,299 [7,277; 7,356]), тогда как в опытной группе наблюдалась тенденция к восстановлению показателя (7,380 [7,377; 7,430]). Различия между группами к этому времени были статистически значимыми ( $p = 0,005$ ). В обеих группах животных наблюдалось повышение концентрации лактата артериальной крови (см. табл.). Более выраженное нарастание уровня лактата зафиксировано при потере 50 % ОЦК в контрольной группе, с 1,91 (1,49; 2,91) до 6,10 (5,43; 7,71) ммоль/л ( $p = 0,012$ ), тогда как в опытной группе — с 1,95 (0,95; 2,53) до 4,58 (2,87; 4,94) ммоль/л ( $p = 0,012$ ). Межгрупповые различия на данном этапе были статистически значимыми ( $p = 0,005$ ).

Спустя 120 мин наблюдения в контрольной группе концентрация лактата сохранялась на стабильно повышенном уровне. В то же время в опытной группе зафиксировано последовательное увеличение уровня лактата до значений, сопоставимых с контролем: 7,65 (3,42; 11,69) ммоль/л (статистически значимые различия между группами на данном этапе не выявлены;  $p > 0,05$ ).

Исходные значения парциального давления  $O_2$  исходно были сопоставимы между группами (табл.). Однако при снижении ОЦК до 50 % выявлены статистически значимые межгрупповые различия ( $p = 0,028$ ). В опытной группе  $PaO_2$  оставался стабильным на про-

тяжении наблюдения ( $p > 0,05$ ), тогда как в контрольной группе существенно снизился со 110 (94; 150) до 84 (79; 93) мм рт. ст. ( $p = 0,027$ ). Межгрупповые различия  $PaO_2$  также были статистически значимы ( $p = 0,015$ ) и соответствовали динамике, выявленной для  $PaO_2$  (см. табл.).

В клиническом анализе крови для сравнения исследуемых групп использовались следующие показатели: общее количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, общее количество тромбоцитов, их динамика представлена в таблице. Статистический анализ не показал значимых различий между группами в данных показателях ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

ОМК остается одной из наиболее актуальных проблем в медицине критических состояний, представляя серьезную угрозу для жизни пациентов [19–22]. Особое внимание обращают на себя ситуации, связанные с длительной транспортировкой пострадавших в стационар или эвакуацией раненых из зон боевых действий, где время до оказания квалифицированной медицинской помощи может значительно превышать критические сроки, установленные правилом «золотого часа». По оценкам, около половины пациентов с ОМК умирают до прибытия в стационар [23, 24], поэтому догоспитальная помощь имеет решающее значение для своевременного выявления и адекватного лечения кровопотери [25]. В современных условиях поиск методов, способных продлить период выживаемости и стабилизировать состояние пациента с ОМК до прибытия в специализированное медицинское учреждение, продолжает оставаться важной научной и практической задачей.

Полученные нами данные о повышении выживаемости в экспериментальной модели, более стабильной гемодинамике и менее выраженных изменениях газового и кислотно-основного состава артериальной крови на фоне ингаляции газовой смеси с аргоном и криптоном в модели ОМК без инфузионной реперфузии позволяют предположить, что ключевой цитопротективный эффект реализуется на уровне защиты клеток от ишемического повреждения. Можно выдвинуть следующие гипотезы о молекулярных механизмах этих свойств:

- **Подавление апоптоза.** Основной цитопротективный эффект инертных газов может быть связан с активацией внутриклеточных сигнальных путей (таких как PI3K/Akt, ERK1/2, повышение уровня антиапоптотического белка Bcl-2, снижение проапоптотического белка Вах и др.), которые ингибируют митохондриальный путь апоптоза [26–28]. Аргон обладает кардиопротективными свойствами, которые, вероятно, реализуются за счет повышения уровня экспрессии микроРНК-21, которая подавляет синтез белков проапоптотических белков PDCD4 и PTEN в кардиомиоцитах [29, 30]. Это способствует более длитель-

ному поддержанию жизнеспособности клеток жизненно важных органов (миокарда, головного мозга, почек) в условиях глубокой ишемии.

- **Модуляция воспалительного ответа.** Аргон и в особенности криптон могут оказывать влияние на активность ключевых провоспалительных транскрипционных факторов (NF-κB), снижая синтез провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6). Это могло бы ограничить развитие синдрома системного воспалительного ответа, усугубляющего полиорганную дисфункцию при шоке [31].

В исследовании с моделированием ОМК выживаемость была выше у животных, получавших дыхательную газовую смесь с повышенным содержанием инертных газов по сравнению с группой, дышавшей кислородно-воздушной смесью. СрАД играет определяющую роль в оценке адекватности кровоснабжения жизненно важных органов, прежде всего сердца, мозга и почек. Низкие значения СрАД указывают на недостаточную перфузию тканей, что может привести к органной недостаточности. Для компенсации ОМК при сопутствующем снижении ОЦК у животных развивается компенсаторная тахикардия. В проведенном эксперименте были зафиксированы более стабильные показатели СрАД (в конце кровопотери) и ЧСС (в период наблюдения) в группе, получавшей дыхательную смесь с повышенным содержанием инертных газов, по сравнению с группой, получавшей кислородно-воздушную смесь. Такая разница в показателях гемодинамики при одинаковом объеме кровопотери у животных может быть обусловлена особенностями системной реакции на гиповолемические изменения. Исследуемые инертные газы обладают цитопротективными свойствами, а криптон — дополнительно антистрессорным эффектом, что может способствовать снижению выраженности симпатоадреналовой реакции и патологической вазоконстрикции. В этих условиях более эффективное поддержание СрАД может осуществляться благодаря более рациональному распределению сосудистого тонуса и лучшему сохранению микроциркуляции, а не только за счет компенсаторной тахикардии. Кроме того, стабилизация СрАД может быть связана с эндотелиопротективными свойствами инертных газов из-за общего снижения оксидативного стресса, что потенциально способствует улучшению микроперфузии органов и тканей.

При использовании газовой смеси с аргоном и криптоном отмечались менее выраженные изменения кислотно-основного равновесия к концу наблюдения, лучшие показатели газового состава артериальной крови ( $PaO_2$ ,  $SaO_2$ ) и меньшее нарастание уровня лактата после ОМК. При ОМК в условиях гиповолемии развивается метаболический ацидоз, обусловленный снижением ОЦК и нарушением обеспечения тканей кислоро-

дом. Ввиду этого происходит активация метаболизма по анаэробному пути, что сопровождается накоплением лактата. Снижение  $PaO_{2в}$  артериальной крови при ОМК происходит по причине резкого и значимого снижения ОЦК и, как следствие, уменьшается сердечный выброс, ухудшаются перфузия легких и газообмен. Так как в ходе эксперимента регуляция дыхания животных с помощью изменения параметров вентиляции легких была минимальна, влияние ОМК и ее осложнений отражалось на изменении  $PaO_2$ . Параллельно происходило снижение  $SaO_2$  ввиду уменьшения кислородотранспортной функции, ухудшения легочной функции и сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо вследствие тканевой гипоксии. Менее выраженный метаболический ацидоз и лучшее поддержание газового состава крови указывают на более эффективный аэробный метаболизм в тканях у животных опытной группы. Это прямое следствие предполагаемого цитопротективного действия смеси: сохранение функции митохондрий в условиях ишемии обеспечивает поддержание клетками окислительного фосфорилирования, снижая зависимость от анаэробного гликолиза, а также накопление молочной кислоты.

### Ограничения исследования

Вероятнее всего, отсутствие статистических различий при анализе выживаемости традиционными методами было связано с малой выборкой экспериментальных животных, именно поэтому тест Мозеса, который устойчив к влиянию экстремальных значений распределения, уверенно показал наличие статистических различий.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что применение дыхательной смеси с повышенным содержанием инертных газов (60 % аргона, 30 % кислорода и 10 % криптона) способствует повышению выживаемости крупных лабораторных животных при моделировании ОМК. Этот эффект сопровождался улучшением параметров оксигенации и большей стабильностью кислотно-основного равновесия, что свидетельствует об эффективности смеси в поддержании компенсаторных механизмов организма при развитии метаболических нарушений. Полученные результаты позволяют рассматривать использование этой дыхательной смеси с повышенным содержанием инертных газов как перспективный метод стабилизации состояния пострадавших и профилактики осложнений ОМК, особенно в условиях задержки оказания медицинской помощи или длительной транспортировки.

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

**Disclosure.** The authors declare no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Этическое утверждение.** Проведение исследования было одобрено независимым Этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Протокол № 279 от 27.06.2023.

**Ethics approval.** This study was approved by the local independent Ethical Committee at the S.M. Kirov Military Medical Academy (reference number: 279-27.06.2023).

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Декларация о наличии данных.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

**Data Availability Statement.** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

#### ORCID авторов:

Носов А.М. — 0000-0001-9977-6543

Лахин Р.Е. — 0000-0001-6819-9691

Коровин В.А. — 0009-0008-8255-845X

Демченко К.Н. — 0000-0001-5437-1163

Жирнова Н.А. — 0000-0002-9948-6260

## Литература/References

- [1] Заболотских И.Б., Григорьев Е.В., Афончиков В.С. и др. Гиповолемический шок у взрослых. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2024; 4: 7–39. [Zabolotskikh I.B., Grigoryev E.V., Afonchikov V.S., et al. Hypovolemic shock in adults. Guidelines of the All-Russian Public Organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". Annals of Critical Care. 2024; 4: 7–39. (In Russ)] DOI: 10.21320/1818-474X-2024-4-7-39
- [2] Eastridge B.J., Holcomb J.B., Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. *Transfusion*. 2019; 59(S2): 1423–8. DOI: 10.1111/trf.15161
- [3] Latif R.K., Clifford S.P., Baker J.A., et al. Traumatic hemorrhage and chain of survival. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2023; 31(1): 25. DOI: 10.1186/s13049-023-01088-8
- [4] Pohlman T.H., Fecher A.M., Arreola-Garcia C. Optimizing transfusion strategies in damage control resuscitation: current insights. *J Blood Med*. 2018; 20(9): 117–33. DOI: 10.2147/JBM.S165394
- [5] Wohlgemut J.M., Pisirir E., Stoner R.S., et al. Identification of major hemorrhage in trauma patients in the prehospital setting: diagnostic accuracy and impact on outcome. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2024; 9(1): e001214. DOI: 10.1136/tsaco-2023-001214
- [6] Endo Y., Hirokawa T., Miyasho T., et al. Monitoring the tissue perfusion during hemorrhagic shock and resuscitation: tissue-to-arterial carbon dioxide partial pressure gradient in a pig model. *J Transl Med*. 2021; 19(1): 390. DOI: 10.1186/s12967-021-03060-5
- [7] Meza Monge K., Rosa C., Sublette C., et al. Navigating Hemorrhagic Shock: Biomarkers, Therapies, and Challenges in Clinical Care. *Biomedicines*. 2024; 12(12): 2864. DOI: 10.3390/biomedicines12122864
- [8] Munoz C., Aletti F., Govender K., et al. Resuscitation After Hemorrhagic Shock in the Microcirculation Targeting Optimal Oxygen Delivery in the Design of Artificial Blood Substitutes. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 585638. DOI: 10.3389/fmed.2020.585638
- [9] Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 8416763. DOI: 10.1155/2017/8416763
- [10] Singer M., Young P.J., Laffey J.G., et al. Dangers of hyperoxia. *Crit Care*. 2021; 25(1): 440. DOI: 10.1186/s13054-021-03815-y
- [11] De Deken J., Rex S., Monbaliu D., et al. The Efficacy of Noble Gases in the Attenuation of Ischemia Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Crit Care Med*. 2016; 44(9): e886–e896. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001717

- [12] Боева Е.А., Гребенчиков О.А. Органопротективные свойства аргона (обзор). Общая реаниматология. 2022; 18(5): 44–59. [Boeva E.A., Grebenchikov O.A. Organoprotective Properties of Argon (Review). General Reanimatology. 2022; 18(5): 44–59. (In Russ)] DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-44-59
- [13] Zhao H., Mitchell S., Koumpa S., et al. Heme oxygenase-1 mediates neuroprotection conferred by argon in combination with hypothermia in neonatal hypoxia-ischemia brain injury. Anesthesiology. 2016; 125(1): 180–92. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001128
- [14] Liang M., Ahmad F., Dickinson R. Neuroprotection by the noble gases argon and xenon as treatments for acquired brain injury: a preclinical systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2022; 129(2): 200–18. DOI: 10.1016/j.bja.2022.04.016
- [15] He J., Xue K., Liu J., et al. Timely and Appropriate Administration of Inhaled Argon Provides Better Outcomes for tMCAO Mice: A Controlled, Randomized, and Double-Blind Animal Study. Neurocrit Care. 2022; 37(1): 91–101. DOI: 10.1007/s12028-022-01448-9
- [16] Pagliaro P., Weber N.C., Femminò S., et al. Gasotransmitters and noble gases in cardioprotection: unraveling molecular pathways for future therapeutic strategies. Basic Res Cardiol. 2024; 119(4): 509–44. DOI: 10.1007/s00395-024-01061-1
- [17] Потапов А.В., Потапов С.В., Добровольский А.П. Применение криптона в терапии соматоформных психических расстройств. Патент № 2769783 С1 Российская Федерация, 2021. МПК А61М 16/12. № 2021111287. [Potapov A.V., Potapov S.V., Dobrovolskiy A.P. Use of krypton in therapy of somatoform mental disorders. Patent RU2769783 C1. Russian Federation; 2021. (In Russ)]
- [18] Солдатов П.Э., Шулагин Ю.А., Тюрин-Кузьмин А.Ю., Дьяченко А.И. Устойчивость к гипоксической гипоксии после предварительного воздействия нормоксических дыхательных смесей, содержащих аргон или криптон. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021; 55(3): 74–80. [Soldatov P.E., Shulaguin Yu.A., Tyurin-Kuzmin A.Yu., Dyachenko A.I. Endurance of Hypoxic Hypoxia after Preliminary Breathing of Normoxic Mixtures Containing Argon or Krypton. Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021; 55(3): 74–80. (In Russ)] DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-3-74-80
- [19] Bernhardt I.M., Moore E.E., Sauaia A., et al. Shock, Whole Blood, and Assessment of Traumatic Brain Injury (SWAT) Study Group. Timing of trauma deaths due to uncontrolled bleeding have not changed in three decades: A multicenter study of patients in hemorrhagic shock. Am J Surg. 2025; 250: 116510. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2025.116510
- [20] Cannon J.W. Hemorrhagic Shock. N Engl J Med. 2018; 378(4): 370–9. DOI: 10.1056/NEJMra1705649
- [21] Fulton II M.R., Schwartfeger S. EMS Tactical Damage Control Resuscitation Protocol. StatPearls. 2024. Available from: <https://www.statpearls.com/point-of-care/158068>
- [22] Самохвалов И.М., Гончаров А.В., Чирский В.С. и др. «Потенциально спасаемые» раненые — резерв снижения догоспитальной летальности при ранениях и травмах. Скорая медицинская помощь. 2019; 20(3): 10–7. [Samokhvalov I.M., Goncharov A.V., Chirskij V.S., et al. "Potentially Survivable" Casualties — Reserve to Reduce Pre-Hospital Lethality in Injuries and Traumas. Emergency Medical Care. 2019; 20(3): 10–7. (In Russ)] DOI: 10.24884/2072-6716-2019-0-3-10-17
- [23] Berry C., Gallagher J.M., Goodloe J.M., et al. Prehospital Hemorrhage Control and Treatment by Clinicians: A Joint Position Statement. Prehosp Emerg Care. 2023; 27(5): 544–51. DOI: 10.1080/10903127.2023.2195487
- [24] Tompeck A.J., Gaidhar A.U.R., Dowling M., et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. J Trauma Acute Care Surg. 2020; 88(1): e1–e21. DOI: 10.1097/TA.0000000000002508
- [25] Van Turenhout E.C., Bossers S.M., Loer S.A., et al. Pre-hospital transfusion of red blood cells. Part 1: A scoping review of current practice and transfusion triggers. Transfus Med. 2020; 30(2): 86–105. DOI: 10.1111/tme.12667
- [26] Scheid S., Lejarre A., Wollborn J., Buerkle H., Goebel U., Ulbrich F. Argon preconditioning protect neuronal cells with a Toll-like receptor-mediated effect. Neural Regen Res. 2023; 18(6): 1371–7. DOI: 10.4103/1673-5374.355978
- [27] Bao L., Liu Y., Jia Q., et al. Argon neuroprotection in ischemic stroke and its underlying mechanism. Brain Res Bull. 2024; 212: 110964. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.110964
- [28] Fumagalli F., Olivari D., Boccardo A., et al. Ventilation with argon improves survival with good neurological recovery after prolonged untreated cardiac arrest in pigs. J Am Heart Assoc. 2020; 9(24): e016494. DOI: 10.1161/JAHA.120.016494
- [29] Qi H., Zhang J., Shang Y., et al. Argon inhibits reactive oxygen species oxidative stress via the miR-21-mediated PDCD4/PTEN pathway to prevent myocardial ischemia/reperfusion injury. Bioengineered. 2021; 12(1): 5529–39. DOI: 10.1080/21655979.2021.1965696
- [30] Dai B., Wang F., Nie X., et al. The Cell Type-Specific Functions of miR-21 in Cardiovascular Diseases. Front Genet. 2020; 11: 563166. DOI: 10.3389/fgene.2020.563166
- [31] Antonova V.V., Silachev D.N., Plotnikov E.Y., et al. Neuroprotective Effects of Krypton Inhalation on Photothrombotic Ischemic Stroke. Biomedicines. 2024; 12(3): 635. DOI: 10.3390/biomedicines12030635