

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

МОСКАЛЕНКО СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ
СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА ФОНЕ КУРСОВОГО ПРИЕМА
ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА
И ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК**

03.03.01 – физиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Шахматов Игорь Ильич

Томск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Влияние гипоксической и гиперкапнической гипоксии на систему гемостаза человека и животных.....	16
1.2. Возможные подходы к профилактике и коррекции гипоксических состояний.....	22
1.2.1. Механизмы адаптации при гипоксической и гиперкапнической гипоксии.....	23
1.2.2. Антигипоксанты, их основные механизмы действия.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Материал и объект исследования.....	32
2.2. Физиологические методы исследования.....	35
2.2.1. Метод моделирования однократных и многократных воздействий гипоксической гипоксии.....	35
2.2.2. Метод моделирования однократных и многократных воздействий гиперкапнической гипоксии.....	38
2.2.3. Метод моделирования однократной и многократной фармакологической коррекции эффектов гипоксии.....	40
2.3. Методы исследования системы гемостаза.....	41
2.3.1. Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза.....	42
2.3.2. Коагуляционные тесты, позволяющие оценить состояние внутреннего пути активации коагуляционного гемостаза.....	42
2.3.3. Коагуляционный тест, позволяющий оценить состояние внешнего пути активации коагуляционного гемостаза.....	43
2.3.4. Коагуляционные тесты, позволяющие оценить конечный этап образования фибринового сгустка.....	43
2.3.5. Тесты, оценивающие состояние антикоагулянтного звена плазменного гемостаза.....	43

2.3.6. Тест, позволяющий оценить состояние фибринолитической системы.....	45
2.3.7. Интегральный метод оценки состояния системы гемостаза.....	45
2.4. Статистическая обработка экспериментальных данных.....	46
2.5. Показатели системы гемостаза у интактных крыс.....	46
Глава 3. Состояние системы гемостаза при однократных воздействиях гипоксической, гиперкапнической гипоксии и мексидола.....	48
3.1. Влияние однократной гипоксической гипоксии на состояние системы гемостаза.....	49
3.1.1. Состояние системы гемостаза по завершении однократного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 ч - 7000 м).....	49
3.1.2. Состояние системы гемостаза по завершении однократного воздействия гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности (1 ч - 8000 м).....	54
3.2. Влияние однократной гиперкапнической гипоксии на состояние системы гемостаза.....	59
3.2.1. Состояние системы гемостаза по завершении однократного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O_2 - 9 %, CO_2 – 7 %; 20 минут).....	59
3.2.2. Состояние системы гемостаза по завершении однократного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности (O_2 - 5 %, CO_2 – 5 %; 20 минут).....	63
3.3. Состояние системы гемостаза по завершении однократного введения мексидола.....	69
Глава 4. Состояние системы гемостаза по завершении изолированного и сочетанного воздействия тренировочных режимов гипоксии и мексидола.....	74

4.1. Состояние системы гемостаза по завершении 30-кратного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 ч - 7000 м).....	75
4.2. Состояние системы гемостаза по завершении 30-кратного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O ₂ - 9 %, CO ₂ – 7 %; 20 минут).....	79
4.3. Состояние системы гемостаза по завершении курсового 30-дневного приема мексидола.....	83
4.4. Состояние системы гемостаза по завершении сочетанного 30-кратного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 час - 7000 м) и курсового приема мексидола.....	87
4.5. Состояние системы гемостаза по завершении сочетанного 30-кратного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O ₂ - 9 %, CO ₂ – 7 %; 20 минут) и курсового 30-дневного приема мексидола.....	91
Глава 5. Состояние системы гемостаза при однократном экстремальном воздействии гипоксической/гиперкапнической гипоксии по завершении предварительного курсового приема мексидола и гипоксических тренировок.....	96
5.1. Реакция системы гемостаза на однократное воздействие гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности (1 час - 8000 м) по завершении 30-кратного изолированного и сочетанного воздействий гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 час - 7000 м) и/или мексидола	97
5.1.1. Состояние системы гемостаза при однократной гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (1 час - 8000 м) по завершении предварительного 30-кратного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 час - 7000 м).....	98
5.1.2. Состояние системы гемостаза при однократной гипоксической	105

гипоксии тяжёлой интенсивности (1 час - 8000 м) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола.....	
5.1.3. Состояние системы гемостаза при однократной гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (1 час - 8000 м) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 час - 7000 м) и курсового приема мексидола.....	112
5.2. Реакция системы гемостаза на однократное воздействие гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$; 20 минут) по завершении предварительного 30-кратного изолированного и сочетанного воздействий гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$; 20 минут) и/или мексидола.....	118
5.2.1. Состояние системы гемостаза при однократной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$; 20 минут) по завершении предварительного 30-кратного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$; 20 минут).....	119
5.2.2. Состояние системы гемостаза при однократном гиперкапническом воздействии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$; 20 минут) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола.....	125
5.2.3. Состояние системы гемостаза при однократном гиперкапническом воздействии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$; 20 минут) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$; 20 минут) и курсового 30-дневного приема мексидола.....	130
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	139

6.1. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном воздействии гипоксической/гиперкапнической гипоксии и мексидола.....	139
6.1.1. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном воздействии гипоксической гипоксии различной интенсивности.....	140
6.1.2. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном воздействии гиперкапнической гипоксии различной интенсивности.....	144
6.1.3. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном введении мексидола.....	149
6.2. Состояние системы гемостаза при многократном изолированном и сочетанном воздействии гипоксической/гиперкапнической гипоксии и/или мексидола.....	149
6.2.1. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при многократном воздействии гипоксической гипоксии сильной интенсивности и гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности.....	151
6.2.2. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при многократном введении мексидола.....	152
6.2.3. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при сочетанном многократном воздействии гипоксической гипоксии сильной интенсивности/гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности и мексидола.....	153
6.2.4. Влияние курсового приема мексидола на показатели системы гемостаза при многократном воздействии гипоксической/гиперкапнической гипоксии.....	155
6.3. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном экстремальном воздействии гипоксической/	162

гиперкапнической гипоксии по завершении предварительных изолированных и сочетанных тренировочных циклов.....	
6.3.1. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном экстремальном воздействии гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности по завершении предварительных изолированных и сочетанных тренировок гипоксической гипоксией на фоне и без курсового приема мексидола.	163
6.3.2. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном экстремальном воздействии гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности по завершении предварительных изолированных и сочетанных тренировок гиперкапнической гипоксией на фоне и без курсового приема мексидола.....	168
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	173
ВЫВОДЫ.....	179
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	181
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	182

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Гипоксия – состояние организма, связанное с недостаточным поступлением кислорода к клеткам по причине недостатка его в окружающей атмосфере, нарушений со стороны крови или самих клеток [186].

Гипоксия может воздействовать на организм в повседневной жизни как в чистом виде (гипоксическая гипоксия (ГОГ), например, при подъемах в горы [134, 141]), так и в комбинированном виде (гиперкапническая гипоксия (ГКГ), например, при длительном нахождении в небольших замкнутых помещениях [82]).

Гипоксия может быть сопутствующим фактором при различных заболеваниях, усугубляя их течение [51, 67].

В литературе есть данные о том, что как ГОГ, так и ГКГ в зависимости от длительности и интенсивности может быть, как тренирующим, так и угрожающим фактором для жизни [21, 139, 140, 205, 206, 213, 216].

Известно, что адаптация к условиям гипоксии способствует к формированию различных приспособлений и механизмов в организме, направленных в конечном итоге, на повышение доставки O₂ тканям. В данном процессе участвуют все системы организма, в том числе и система гемостаза [21, 32, 139, 140, 217, 222].

Система гемостаза является одной из самой быстро реагирующих систем организма и может способствовать формированию, как эустрессорной, так и дистрессорной реакции организма в ответ на различные факторы окружающей среды [21, 52, 140]. В ряде работ ранее было показано, что сверхпороговое по силе или длительности стрессорные факторы в системе гемостаза приводят к дизадаптивным изменениям [21, 139].

На дистрессорное воздействие система гемостаза отвечает «состоянием тромботической готовности»: гиперкоагуляцией с признаками тромбинемии на фоне угнетения антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы [94]. Для того, чтобы снизить риск развития тромбинемии при дистрессорных воздействиях, необходимо повышать неспецифическую устойчивость организма с целью формирования «эффекта адаптированности» [177].

Одним из вариантов повышения устойчивости организма к экстремальным факторам является возможность применения тренировочных воздействий ГОГ и ГКГ [5, 16, 21, 63, 116, 138, 178, 201, 216].

Помимо немедикаментозных методов формирования адаптации, возможно осуществление и фармакологической коррекции, а именно, использование антигипоксантов [121]. Одним из антигипоксантов, широко используемых в медицине, является этилметилгидроксипиридина сукцинат

(«Мексидол») - эффект которого связан с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий за счет доставки в дыхательную цепь энергетических субстратов с помощью сукцината, что выполняет роль срочного адаптационного механизма при гипоксии [146].

Таким образом, оценка возможности формирования адаптивных изменений со стороны системы гемостаза по завершении различных видов прекондиционирования делает данный вопрос актуальным.

Степень разработанности темы исследования

В работах З.С. Баркагана, Б.И. Кузника, А.Ш. Бышевского, П.Д. Горизонтова, И.И. Шахматова была изучена роль системы гемостаза в процессах адаптации организма к различным стрессорным воздействиям.

Исследованию влияния гипоксии на состояние системы гемостаза у ряда экспериментальных животных при различных их видах (ГОГ и ГКГ), а также продолжительности и интенсивности гипоксического воздействия посвящены работы А.П. Сенина, В.М. Вдовина, М.Г. Полухиной, Ю.Л. Шевченко, S. Edwards, K. Gilany, K. Jain, M. Miliaru. При этом комплексной оценке состояния системы гемостаза при ГОГ сильной и тяжелой интенсивности и ГКГ субмаксимальной и максимальной интенсивности в данных работах уделяется недостаточно внимания, либо рассматривается влияние на систему гемостаза гипоксии менее выраженной степени воздействия.

В работах Т.А. Ворониной, С.А. Чукаева, В.Е. Новиковой, Д.В. Срубиллина были изучены эффекты, возникающие на фоне приема антигипоксантов при действии ГОГ и ГКГ. Однако в данных работах показано лишь общее действие антигипоксантов на организм в рамках выживаемости в создаваемых условиях, без комплексной оценки состояния системы гемостаза.

Оценка состояния системы гемостаза при однократных экстремальных стрессорных воздействиях, а также оценить возможность формирования

адаптивных изменений по завершении различных видов прекондиционирования делает данный вопрос актуальным.

Цель исследования: Оценить состояние системы гемостаза при экстремальных стрессорных воздействиях на фоне курсового приема этилметилгидроксипиридина сукцината и гипоксических тренировок.

Задачи исследования. Для достижения вышеуказанной цели были определены задачи:

1. Исследовать состояние системы гемостаза при однократных воздействиях гипоксической и гиперкапнической гипоксии различной интенсивности.

2. Выявить изменения состояния системы гемостаза при однократном и многократном изолированном приеме этилметилгидроксипиридина сукцината («Мексидол»).

3. Установить влияние многократного изолированного воздействия гипоксической/гиперкапнической гипоксии на состояние системы гемостаза.

4. Оценить состояние системы гемостаза по завершении многократного сочетанного воздействия гипоксической/гиперкапнической гипоксии на фоне курсового приема этилметилгидроксипиридина сукцината («Мексидол»).

5. Исследовать состояние системы гемостаза при однократном экстремальном воздействии гипоксической/гиперкапнической гипоксии по завершении предварительного изолированного воздействия курсового приема этилметилгидроксипиридина сукцината («Мексидол») и гипоксических тренировок.

6. Оценить состояние системы гемостаза при однократном экстремальном воздействии гипоксической/гиперкапнической гипоксии по завершении предварительного сочетанного воздействия курсового приема этилметилгидроксипиридина сукцината («Мексидол») и гипоксических тренировок.

Научная новизна:

Обнаружено, что с увеличением интенсивности однократного гипоксического воздействия (ГОГ от сильной до тяжелой интенсивности, ГКГ от субмаксимальной до максимальной интенсивности) повышается риск развития состояния тромботической готовности.

Впервые выявлено, что 30-дневный курсовой прием мексидола в дозировке 50 мг/кг приводит к снижению количества тромбоцитов и их агрегационной активности.

Впервые показано, что 30-кратное сочетанное тренировочное воздействие ГОГ/ГКГ и курсовой прием мексидола приводит к угнетению тромбоцитарного звена системы гемостаза, повышению антикоагулянтной активности плазмы, а при сочетанном воздействии мексидола и ГКГ - и к активации фибринолиза.

Показано, что предварительные изолированные 30-дневные гипоксические тренировки (ГОГ сильной интенсивности/ГКГ субмаксимальной интенсивности), предшествующие однократному воздействию экстремального стрессорного фактора в виде ГОГ тяжелой интенсивности/ГКГ максимальной интенсивности способствуют развитию долговременной адаптации со стороны системы гемостаза (сохранение большинства показателей на уровне интактной группы животных, за исключением некоторых параметров, характеризующие тромбоцитарное/плазменное звено системы гемостаза).

Впервые выявлено, что изолированный 30-дневный курсовой прием мексидола, предшествующий однократному воздействию ГОГ тяжелой интенсивности/ГКГ максимальной интенсивности не в полной мере компенсирует последствия однократного воздействия стрессорного фактора (возвращение большинства показателей системы гемостаза к уровню интактных животных, за исключением плазменного звена системы гемостаза и уровня РФМК).

Установлено, что 30-дневные гипоксические тренировки (ГОГ сильной интенсивности/ГКГ субмаксимальной интенсивности) на фоне фармакологического прекондиционирования (курсовое введение мексидола), предшествующие однократному воздействию стрессорного гипоксического фактора, полностью сохраняют показатели системы гемостаза на уровне интактных животных. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что 30-дневное сочетанное применение гипоксических тренировок на фоне мексидола является наиболее оптимальным режимом формирования долговременной адаптации к однократному действию стрессорных факторов.

Теоретическая и практическая значимость

В результате исследований выявлен адаптивный эффект предварительного изолированного курсового приема мексидола, выразившийся в снижении активации тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Установлены наиболее оптимальные тренировочные режимы в виде сочетанного воздействия гипоксических тренировок (ГОГ сильной/ГКГ субмаксимальной интенсивности) и мексидола, способствующие исчезновению подавляющего большинства коагулологических признаков развития состояния тромботической готовности и повышению антикоагулянтных и фибринолитических свойств плазмы в ответ на однократное экстремальное воздействие гипоксии различных видов.

Выявленные результаты позволяют выявить методы профилактики развития состояния тромботической готовности в виде немедикаментозного (гипоксические тренировки) и фармакологического прекондиционирования (курсовой прием мексидола).

Курсовой 30-дневный прием мексидола в дозировке 50 мг/кг, активно воздействующий на метаболические механизмы в клетке, способствует формированию резистентности к кислородному голоданию тканей, что повышает адаптационные резервы организма, в том числе и со стороны системы гемостаза.

Результаты, представленные в работе, могут составлять основу для дальнейшего изучения адаптивных эффектов антигипоксанта мексидола, а также для последующего его использования в профилактической, восстановительной и клинической медицине в ситуациях, сопровождающихся кислородным голоданием.

Результаты, представленные в работе, могут быть использованы в случае преподавания следующих дисциплин: нормальная физиология, патологическая физиология, гематология, фармакология.

Методология и методы исследования

Методологической основой данной работы являлся диалектический метод познания, который основан на системном подходе в изучении и оценки функций живого организма. В научной работе использовались методы научного познания: теоретико-эмпирические общенаучные методы индукции и дедукции, анализа и синтеза, моделирования и научной абстракции, метод статистической обработки. А также естественнонаучные методы: измерение, наблюдение, эксперимент и сравнение.

Положения, выносимые на защиту:

1. Однократное воздействие различных видов гипоксии приводит к развитию состояния тромботической готовности. Увеличение интенсивности как гипоксической, так и гиперкапнической гипоксии характеризуется повышением риска состояния тромботической готовности со стороны системы гемостаза.

2. Как однократное, так и 30-дневное введение мексидола в дозировке 50 мг/кг приводит к угнетению параметров сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Применение 30-дневных изолированных и сочетанных гипоксических тренировок без и на фоне курсового приема мексидола в дозировке 50 мг/кг способствуют снижению риска развития состояния тромботической готовности, выявленного при однократных аналогичных по интенсивности воздействиях стрессорных факторов.

3. Предварительные 30-дневные изолированные воздействия мексидола и гипоксических тренировок (гипоксическая гипоксия сильной интенсивности и гиперкапническая гипоксия субмаксимальной интенсивности), предшествующие однократному воздействию стрессорного гипоксического фактора, способствуют возвращению большинства показателей системы гемостаза к уровню интактных животных.

4. Предварительные 30-дневные гипоксические тренировки (гипоксическая гипоксия сильной интенсивности и гиперкапническая гипоксия субмаксимальной интенсивности) на фоне фармакологического preconditionирования (курсовое введение мексидола), предшествующие однократному воздействию стрессорного гипоксического фактора, полностью нормализуют показатели системы гемостаза.

Степень достоверности и апробации результатов. Полученные результаты были изложены и обсуждены на заседаниях кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (2017-2019 гг.); на заседаниях кафедры нормальной физиологии, а также кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (2020 гг.); на итоговых конференциях Научного общества молодых ученых, инноваторов и студентов ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (2017-2019 гг.); на XXVII международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты», (22 июня - 8 июля 2016 г., г. Новосибирск); на всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием «Медицинская весна – 2017» (25 мая 2017 г., г. Москва); на XXIII съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (18-22 сентября 2017 г., г. Воронеж); на сатиелитном симпозиуме «Стресс и адаптация» (15 декабря 2017 г., г. Барнаул); на Объединенном Конгрессе «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018» и IX Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии COITH'18 (4-

6 октября 2018 г., г. Санкт-Петербург); на научной конференции с международным участием «Нейрогуморальные механизмы регуляции физиологических функций в норме и при патологии», посвящённой 130-летию кафедр физиологии СибГМУ и НИ ТГУ (23-24 мая 2019 г., г. Томск); на VI Съезде физиологов стран СНГ (1-6 октября 2019 г., Сочи-Дагомыс).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты применяются в учебном процессе на базе кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (г. Барнаул) (разделы «Общая физиология», «Физиология системы крови» и «Физиология дыхательной системы») и на базе кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Публикации

Опубликовано 14 научных работ по теме исследования, в том числе 6 статей - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 статьи – в журналах, индексируемых в WoS, по теме диссертации получено свидетельство о «Государственной регистрации базы данных».

Изложена диссертационная работа на 207 страницах. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка сокращений, а также списка использованной литературы. Список литературы включает 231 источник: из них 146 - отечественных и 85 иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 67 рисунками.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы сформулированы цели и задачи исследования, а также выводы и выносимые на защиту основные положения. Весь представленный в диссертации материал получен, обработан и проанализирован автором.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Влияние гипоксической и гиперкапнической гипоксии на систему гемостаза человека и животных

Гипоксия – процесс, связанный с дефицитом кислорода в клетке и окружающей клетку среде и являющийся причиной большого количества функциональных нарушений в организме [186]. Причины, обуславливающие развитие состояния гипоксии, могут быть как экзогенные (подъем на высоту), так и эндогенные (функциональные изменения органов, изменения обмена веществ, сопровождающиеся повышением кислородного запроса тканей, действие токсинов и т.д.). Вне зависимости от этиологии, кислородная недостаточность способствует возникновению нарушений в метаболических и физиологических процессах в организме, определяющих состояние и работоспособность человека [142].

Первично возникшая гипоксия любого вида различной степени приводит к нарушению механизмов доставки в организм O_2 и его утилизации. Так, при выраженной степени гипоксемии, вызванной нарушением внешнего дыхания, страдает функция кардио-вазомоторного центра, уменьшается сократительная способность миокарда, нарушается проницаемость стенок сосудов, происходит изменения клеточных мембран, нарушается синтез дыхательных ферментов и т.д. Недостаточность кровоснабжения, приводящая к циркуляторной гипоксии, способствует изменению стенок сосудов и внутрисосудистых нарушений, затрудняющих кровотоки. Важная роль среди таких нарушений принадлежит ухудшению реологических свойств крови и системе гемостаза [70].

К настоящему времени накоплен материал отечественных и зарубежных исследователей о состоянии системы гемостаза в условиях высокогорья и в процессе адаптации к экспериментальной гипоксии [11, 135, 21, 139, 206, 149, 213, 216, 217, 222]. Адаптация к гипоксии является сложным процессом, в который вовлекается в том числе и система крови [78,

113]. Литературные данные о влиянии гипоксии на систему крови противоречивы [21, 139, 205, 216, 222].

Относительно небольшое число исследователей занималось изучением кровяных пластинок – тромбоцитов при воздействии гипоксии. Установлено, что их количество в условиях кислородной недостаточности увеличивается. Так, в работе З.И. Барбашовой (1972) в условиях острой гипоксии обнаружено увеличение количества кровяных пластинок [11]. По данным А.С. Турганбаевой и соавт. (1996) показано, что гипоксия стимулирует деятельность мегакариоцитов. Ею установлено, что после барокамерной гипоксии у крыс на «высоте» в 8000 м отмечается увеличение кровотока в селезенке и костях с костным мозгом [126]. В.А. Черешнев и соавт. (2002) также обнаружили у крыс после острой барокамерной гипоксии на высоте 7000 м в течение 6 часов воздействия ускорение перехода промегакариоцитов в мегакариоциты в красном костном мозге. При увеличении продолжительности воздействия 6-часовой гипоксии до 5 суток наблюдался тромбоцитоз в периферической крови за счет старых и уменьшенных в размерах тромбоцитов [135].

По представлению Ф.З. Меерсона (1988), при гипоксии возможна активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), лабилизация лизосом клеток эндотелия и форменных элементов крови, нарушение транспорта кальция, которое приводит к увеличению его в цитоплазме тромбоцитов и их активации [88].

А.Ј. Schreijer и соавт. (2010) в ходе своих исследований пришли к выводу, что гипоксия, помимо системного воспаления вызывает и активацию тромбоцитов, что приводит к их последующей дегрануляции [218].

А.С. Rocke и соавт. (2018) в своих исследованиях, показали, что в условиях гипоксии на высоте 5200 м у людей в крови наблюдается увеличение АДФ-агрегации тромбоцитов и значительная задержка в образовании сгустка. Однако, после 7 дня воздействия, отмечается нормализация агрегации тромбоцитов и коагуляции [213].

Однако, по данным Р. Bartsch (2006), в условиях высокогорья отмечается снижение количества тромбоцитов [149].

В плазменном звене системы гемостаза в ответ на острую гипоксию отмечены фазные изменения. Первоначальной реакцией системы коагуляционного звена является гиперкоагуляция. При этом более длительное пребывание в условиях гипоксии приводит к развитию гипокоагуляции, обусловленной потреблением факторов свертывания [21, 140].

В.М. Вдовин (2006) показал, что, как ГКГ, так и ГОГ активируют систему гемостаза. Было выявлено, что увеличение продолжительности однократного воздействия способствует нарастанию степени гиперкоагуляции в системе. Однако, в работе выявлены и существенные отличия в реакции системы гемостаза на различные виды гипоксического воздействия. ГКГ не сопровождается признаками развития выраженной тромбинемии. В то же время, при ГОГ, гиперкоагуляция сопровождается потреблением тромбоцитов, нарастанием уровня РФМК, снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности. Данная совокупность признаков характерна для развития состояния тромботической готовности [21].

М. Ninivaggi и соавт. (2015) в своих работах показали, что длительное пребывание на больших высотах может привести к активации коагуляционной системы в результате увеличения гематокрита и вязкости крови [205].

Активация коагуляционного каскада системы гемостаза объясняется выбросом катехоламинов в ходе формирования симпато-адреналовой реакции при экспериментальной гипоксии или в горах [46, 141, 161]. В работе Ю.Л. Шевченко (2000), было показано, что адреналин приводит к выбросу протромбина из эндотелия сосудов, который, превращаясь в активный тромбин, обеспечивает образование фибрин-мономеров из фибриногена [141].

Н.М. О'Бродович и соавт. (1984) показали, что после острого воздействия гипобарической гипоксии на высоте 4800 м происходит сокращение АПТВ и увеличение концентрации VIII плазменного фактора свертывания [206].

J. Hinkelbein и соавт. (2017) в экспериментах на мышах обнаружили, что гипобарическая гипоксия приводит к увеличению экспрессии протромбина [183].

Mannucci и соавт. (2002) в экспериментах после 24-часового пребывания людей на высоте 5060 м обнаружили формирование протромботического состояния [198]. Кроме того, M. Ninivaggi и соавт. (2015) зафиксировали повышение эндогенного потенциала тромбина у 15 здоровых людей на высоте 5500-5800 м, а также показали, что гипоксия вызывает протромботическое состояние [205].

В некотором роде все эти реакции на гипобарическую гипоксию указывают на критическое изменение взаимодействий компонентов системы крови внутри сосудистой системы. На большой высоте существует исходное гиперкоагуляционное состояние, сохраняющееся в течение нескольких недель, медленно регрессируя со временем, в ходе акклиматизации пациента. Это связано с временным увеличением факторов свертывания крови и дисфункции тромбоцитов [160, 185]. Однако, длительное пребывание (более 5 месяцев) на большой высоте приводит к развитию состояния гиперфибриногенемии, которое сохраняется до тех пор, пока пациент остается в условиях гипобарической гипоксии [219].

Однако, в литературе есть и другие опубликованные результаты, не обнаруживающие повышенного риска тромбообразования в условиях гипоксии [216, 217, 222].

Так, в работе З.И. Барбашовой (1972) в условиях острой гипоксии обнаружено удлинение времени свертывания крови, снижение уровня протромбина [11].

P. Bartsch и J.S. Gibbs (2007) не смогли показать никаких изменений в концентрации фибрина или тромбина во времени 22-часового восхождения от 3200 до 4559 м [150].

Длительная адаптация к высокогорью и хронической гипоксии, по мнению ряда авторов [128, 141, 149, 194, 199, 215] характеризуется снижением гемостатического потенциала крови. При этом одни авторы [112, 139] рассматривают гипокоагуляцию в условиях гипоксии как адаптацию, способствующую улучшению микроциркуляции. По мнению Ю.Л. Шевченко (2000) гипокоагуляционные изменения в горах выражаются в повышенной кровоточивости, которая связана не только с явлениями гипокоагуляции, но и с повышением проницаемости кровеносных капилляров [141].

Рядом авторов было отмечено повышение уровня антикоагулянтов в условиях гипоксии [9, 21, 49, 139]. При этом зарегистрировано и снижение антитромбинового резерва плазмы [12, 144].

По данным P. Bartsch (2006), в условиях высокогорья возникает гиперкоагуляционная направленность, сопровождающаяся повышением фибринолиза [149, 152].

Стоит отметить, что по данным других авторов, острая гипоксия стимулирует синтез ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1), способного замедлять лизис фибриновых сгустков [193, 225].

При этом, в ряде работ реакции со стороны фибринолитической системы в ответ на гипоксию зафиксировано не было [182, 205, 216].

Так, P.J. Nefti и его коллеги (2010) показали, что с повышением высоты при воздействии гипоксии происходит увеличение прокоагуляционного состояния в системе крови. При этом увеличение прокоагулянтов наблюдалось без ответной реакции фибринолиза, тем самым создавая претромботическое состояние на больших высотах [182].

M. Schaber с соавт. (2015) установили, что на высоте 4500 м при 12-часовой экспозиции в гипоксической камере, у участников эксперимента происходит значительное сокращение времени коагуляции, однако агрегация

тромбоцитов, антикоагулянтная и фибринолитическая активность остаются без изменений [216].

Также М. Niniraggi и соавт. (2015) показали, что в исследованиях на здоровых людях, которые были подвергнуты воздействию гипоксии в течение 7 дней на высоте 3900 м, уровни факторов фактора VIII и фон Виллебранда значительно увеличивались. Что же касается состояния фибринолитической активности и уровня фибриногена, то они оставались на прежнем уровне [205].

В отличие от эффектов гипобарической гипоксии, описанных выше, при сочетанном воздействии гипоксии и гиперкапнии на организм проявляется «синергизм» этих двух дыхательных газов, при котором на фоне гипоксии CO_2 более активно стимулирует вентиляционную функцию, приводя к улучшению обеспечения организма O_2 в гипоксических условиях среды обитания [5]. «Синергизм», описанный выше, нашел отражение и в реакциях системы гемостаза.

Так, при изучении влияния ГКГ (O_2 – 16,0 %, CO_2 - 5,0 %; 10 минут) на агрегационную способность у кошек, Э.С. Габриелян и Э.А. Мароян (1984) отметили, что ГКГ заметно уменьшает АДФ- и коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Авторы предполагают, что антиагрегационный эффект ГКГ объясняется изменением метаболизма простагландинов под действием CO_2 [27]. Установлено, что CO_2 стимулирует эндотелиальную NO-синтазу [158], что приводит к увеличению содержания в кровотоке оксида азота (II), который обладает дез- и антиагрегантным действием [84, 191].

В то же время, исследования М.Г. Полухиной (2003) показали, что однократное пребывание животных в условиях ГКГ (O_2 – 15,0-16,2 %, CO_2 - 4,0-5,0 %) не приводит к изменению количества и агрегационной функции тромбоцитов [107].

Исследования коагуляционного гемостаза показали, что первичной реакцией системы на однократную 20-минутную ГКГ (O_2 - 9–11 %, CO_2 - 7–8 %) является гиперкоагуляция. Однако, как более длительное однократное

воздействие, так и увеличение кратности ГКГ характеризуется повышением системы фибринолиза при сохранившейся антикоагулянтной активности, что способствует уменьшению риска развития внутрисосудистого свертывания [139, 217].

По данным В.П. Куликова (2004), гипокси-гиперкапнические тренировки крыс на протяжении 20 минут в течение 30 дней с концентрацией O_2 – 5 % и CO_2 4 %, приводили к активации тромбоцитарного гемостаза, удлинению времени свертывания крови по внутреннему пути и ускорению фибринолитической активности [62]. По мнению В.П. Куликова (2009) угнетение плазменного гемостаза, возможно, связано с повышением активности эндогенных антикоагулянтов [63].

Таким образом, противоречивость литературных данных, описывающих состояние системы гемостаза при различных гипоксических воздействиях, предполагает формирование различных типов гемостатических реакций в зависимости от вида, продолжительности и степени выраженности гипоксии и гиперкапнии.

1.2. Возможные подходы к профилактике и коррекции гипоксических состояний

Адаптация к периодической искусственно моделируемой гипоксии (или гипоксическое прекондиционирование) в последние годы эффективно используется в различных областях клинической и профилактической медицины, а также спортивной физиологии [31, 122].

Одним из вариантов повышения устойчивости системы гемостаза к гипоксии является возможность применения гипоксических тренировок. [16, 63, 116, 178].

Наряду с немедикаментозным прекондиционированием, возможно применение и метода фармакологической коррекции адаптивных изменений в организме [103, 121].

1.2.1. Механизмы адаптации при гипоксической и гиперкапнической гипоксии

Повышение устойчивости организма к условиям гипоксии вносит значительный вклад в формирование его неспецифической резистентности [89] и способствует профилактике ряда заболеваний [44, 68, 77].

Частота возникновения кислороддефицитных состояний определяет актуальность поиска научно-обоснованных физиологических и медикаментозных методов повышения толерантности организма к гипоксическому воздействию [54, 169]. Изучение механизмов способствующих повышению устойчивости к гипоксии имеет практическое значение, т.к. гипоксия является перспективным методом управления адаптационным процессом в плане развития долговременной адаптации к различным экстремальным факторам [89, 192]. Принимая во внимание то обстоятельство, что в генезе нарушений, возникающих при действии на организм многих экстремальных факторов, гипоксия играет ведущую роль, вполне логично, прежде всего, использовать гипоксию в качестве средства активного воздействия на адаптационный процесс и повышающего устойчивость к недостатку O_2 и общую неспецифическую резистентность организма [3, 91, 100].

В настоящее время для обеспечения выживаемости человека в условиях кислородной недостаточности, а также гипоксии, сочетающейся с гиперкапнией, используются в основном средства индивидуальной защиты. При этом их применение ограничено из-за громоздкости, высокой стоимости, сложности эксплуатации и способности ограничивать движения и обзор и т.д. [155, 184].

Как показал анализ литературы, внимание ученых, занимающихся проблемами кислородной недостаточности, сосредоточено на выявлении клеточных механизмов адаптации к условиям гипоксии, а также на поиске

способов коррекции дефицита кислорода в организме и повышения его адаптационных резервов [13, 65, 119, 166, 202, 224].

Гипоксия является одним из стрессорных факторов и, по мере адаптации к ней в организме регистрируются стадии срочной и долговременной адаптации [88, 91, 130].

В стадии срочной адаптации в организме происходят механизмы, деятельность которых направлена на сохранение эффективного биологического окисления в тканях [51, 200]. Доказано, что в этой стадии приспособление к условиям гипоксии осуществляется с включением механизма стресса [13, 130]. Суть данного механизма состоит в активации симпато-адреналовой системы и системы АКТГ-глюкокортикоиды [200], которые стимулируют энергетические и пластические ресурсы организма органов и систем, обеспечивающих срочную адаптацию. Также в фазе срочной адаптации в условиях гипоксии повышается функция кислородтранспортной системы за счет гипервентиляции легких [195]. Гемодинамические механизмы компенсации гипоксии включаются одновременно с дыхательными вследствие возбуждения хеморецепторов сосудов гипоксемией [159]. Они заключаются в учащении и усилении сердечных сокращений [223]. При этом в миокарде увеличивается содержание миоглобина [153], происходит выброс в общий кровоток депонированной крови, богатой форменными элементами [159].

Общие закономерности долговременной адаптации проявляются при длительном или повторном действии на организм различных гипоксических факторов [209]. Основным условием формирования долговременной адаптации к гипоксии является многократность действия стрессорного фактора на организм и достаточно выраженные защитно-приспособительные механизмы, которые развиваются лишь со временем [29, 227]. Таким образом, формирующиеся при первой встрече с гипоксией защитные приспособления организма сохраняются на известный промежуток времени, оставляя следовую реакцию [100, 227]. Однако, несмотря на многократное

действие гипоксии, долговременная адаптация может и не произойти [103, 167]. Это может быть тогда, когда гипоксическое воздействие не обладает свойствами тренирующего фактора [91, 186]. В случае когда, гипоксия имеет слабую интенсивность и не приводит к включению в организме адаптивных механизмов. Или гипоксический фактор по интенсивности является умеренным, но он действует короткий промежуток времени или достаточно редко [167, 214]. Из-за большего промежутка между гипоксическими воздействиями следовые изменения редуцируются, и организм на каждое последующее воздействие гипоксии реагирует, как на первое [209]. При многократных гипоксических тренировках с оптимальным тренировочным режимом воздействия происходит переход от срочной к долговременной адаптации, что проявляется в активации биосинтеза нуклеиновых кислот и белков в различных органах организма [173]. Данный процесс способствует формированию «структурного следа», составляющего основу долговременной адаптации [88].

Таким образом, стадия долговременной адаптации характеризуется формированием системного «структурного следа». Важно отметить, что «структурный след» способствует не только адаптации к гипоксии, но и адаптации с целью формирования неспецифической резистентности организма, так называемой «перекрестной адаптации» [150, 229]. Так, при долговременной адаптации к гипоксии повышается устойчивость организма к физическому напряжению, ускорению и вибрации, психоэмоциональному перенапряжению и др. Таким образом, долговременная адаптация в значительной степени неспецифична [70].

Долговременные механизмы приспособления к условиям гипоксии направлены на адаптацию к низкому парциальному давлению кислорода в тканях [192]. Прежде всего, при дефиците кислорода в органах реализуется перестройка метаболизма, заключающаяся в уменьшении потребления O_2 клетками [69, 119, 224] и к активации ПОЛ [166].

Активация ПОЛ в условиях кислородной недостаточности приводит к ослаблению взаимодействия белков и липидов мембраны, что является процессом, защищающим клетку от разрушения [78]. Кроме того, при адаптации к гипоксии умеренно активируется ПОЛ и возрастает активность ферментов антиоксидантной защиты [44]. На клеточном уровне адаптация к гипоксии достигается, с одной стороны, за счет повышения эффективности энергетических путей, главным образом за счет увеличения активности анаэробного гликолиза, а с другой - за счет снижения энергозатратных процессов [202]. «Структурный след» при адаптации к кислородной недостаточности заключается и в снижении основного обмена и экономном использовании кислорода тканями [118, 224]. Реализация «структурного следа» адаптации к кислородной недостаточности приводит к уменьшению степени гипоксемии, гипервентиляции, устранению стресс-синдром, снижению напряжению системы кровообращения.

Доказано, что периодическое гипоксическое воздействие приводит к комплексу гематологических сдвигов [71, 163, 203], а также повышает устойчивость к лактоацидозу [174, 179], способствует процессу ангиогенеза [202]. Длительное многократное воздействие гипоксии способствует ангиогенезу путем модуляции регулятора индуцируемой гипоксией фактора 1 альфа (HIF-1 α), который в свою очередь, запускает активацию эритропоэтина [163]. HIF-1 α является основным регулятором в ответ на гипоксию, его проангиогенная активность включает регуляцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [175, 220], а также способствует выбросу в кровотоки эритропоэтина [176].

Стоит отметить, что при адаптации к гипобарической гипоксии на организм оказывает действие не только гипоксия, но и гипокапния. Высотная гипервентиляция, увеличивая доставку кислорода в легкие, вместе с тем приводит к избыточному вымыванию CO₂ из альвеолярного воздуха и крови [10], что способствует развитию феномена гипокапнии [19, 47, 118]. Гипокапния может вызвать клеточную или тканевую ишемию, уменьшая

приток клеточного кислорода и увеличивая потребность в клеточном кислороде. Кроме того, гипокапния приводит в организме к системной вазоконстрикции [79, 180, 187] и способствует повышению агрегации тромбоцитов [230], что приводит к выраженному снижению доставки кислорода к тканям.

В свою очередь, при адаптации к ГКГ на организм оказывает действие не только гипоксия, но и гиперкапния.

Исследованиями, направленными на изучение ГКГ на состояние системы гемостаза установлено, что однократное воздействие гипоксии с гиперкапнией ($O_2 - 10\%$, $CO_2 - 5\%$) приводит к снижению агрегации тромбоцитов [171], а также к менее выраженной активации коагуляционного звена системы гемостаза и менее существенным сдвигам со стороны антикоагулянтной и фибринолитической активности, по сравнению с изолированной гипоксией [207]. Кроме того, установлено, что гипокоагуляционный эффект ГКГ был выше, чем при действии как нормобарической, так и гипобарической гипоксии [21, 208].

Оптимальной концентрацией CO_2 в альвеолярном воздухе для тренирующего воздействия считается 3-6 % [4, 19]. Показано, что при повышении концентрации CO_2 (выше 7-9 %) в воздухе, происходит утрата регулирующей функции CO_2 , что приводит к нарушению гемодинамики, окислительно-восстановительных процессов, кислотно-щелочного баланса и дыхательной функции крови [196].

Таким образом, большим количеством исследований установлено, что в генезе нарушений, возникающих при действии на организм многих экстремальных факторов, гипоксия играет ведущую роль. Следовательно, гипоксию необходимо использовать в качестве средства активного воздействия на адаптационный процесс и повышающего устойчивость к недостатку O_2 [44, 77], а также общую неспецифическую резистентность организма [3, 59, 100].

Исходя из вышеизложенного, поиск новых эффективных способов, позволяющих устранить кислородную недостаточность, стал одним из ведущих направлений фундаментальной и клинической медицины [96].

1.2.2. Антигипоксантаы, их основные механизмы действия

В условиях острой гипобарической гипоксии, а также гиперкапнической гипоксии поддержание в крови адекватного уровня O_2 возможно с помощью антигипоксантаов [51, 54, 122].

В настоящее время известно, что основным нарушением при действии гипоксии являются нарушения энергетического обмена [74, 221]. Причины нарушения продукции энергии в клетке в условиях гипоксии могут быть различными. Однако, в основе всех нарушений при гипоксии является недостаточность энергопродуцирующей системы клетки – митохондриального окислительного фосфорилирования [39]. Развивается порочный круг: недостаток O_2 приводит к нарушению энергетического обмена и стимулирует свободнорадикальное окисление [80, 166], а также способствует повреждению мембраны митохондрий и лизосом [17, 166, 197], усугубляет энергодефицит. Важным патогенетическим механизмом развития гипоксических состояний служит активация процессов ПОЛ. Гипоксия способствует развитию состояния стресса в организме. Стресс активирует ПОЛ, что ведёт к нарушению структуры мембран и липидного обмена, а также токсическому действию на ткани [30, 210], нарушению целостности клеточных мембран [33].

В настоящее время есть возможность использовать антигипоксантаы для коррекции кислородной недостаточности. Антигипоксантаы - это вещества метаболического типа действия, которые корригируют изменения энергетического обмена и их последствия и повышают резистентность клеток, органов и организма в условиях кислородной недостаточности [72, 74, 118]. Антигипоксические средства обладает низкой токсичностью, не

вызывают серьёзные побочные эффекты и хорошо сочетаются со средствами, используемыми при лечении различных заболеваний [118]. В клинической медицине антигипоксанты используются в направлениях: нейропротекция, кардиопротекция, ангиопротекция, гепатопротекция, гастропротекция [66, 67, 75].

В диссертации был использован сукцинатсодержащий препарат «Мексидол» (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [228]. Мексидол приводит к усилению активации аэробного гликолиза в условиях кислородной недостаточности с повышением содержания АТФ и креатинфосфата, увеличению энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию мембран клетки [75].

Мексидол оказывает антигипоксическое действие в условиях гипобарической, гемической гипоксии, гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. Доказана эффективность мексидола при ишемии миокарда и при различных вариантах церебральной гипоксии [6]. Мексидол увеличивает содержание фосфатидилсерина и фосфатидилинозита и снижает соотношение холестерин/фосфолипиды, что характеризует его липидрегулирующие свойства; вызывает уменьшение вязкости мембраны и увеличение ее текучести [26]. Наряду с этим, мексидол стабилизирует мембранные форменных элементов крови – эритроцитов и тромбоцитов при их гемолизе [117, 131], обладает гиполипидемическим действием; повышает энергосинтезирующую функцию митохондрий [117].

Мексидол оказывает анксиолитическое, антиоксидантное, ноотропное, вегетотропное, противосудорожное, антипаркинсоническое действие, обладает способностью ингибировать свободнорадикальные процессы окисления липидов, а с другой стороны – противогипоксическим, противоишемическим и нейропротекторным действием [114, 117, 137]. Мексидол обладает и эндотелиопротекторным свойством [226], поскольку способен в условиях ишемии снижать биodeградацию NO и повышать экспрессию эндотелиальной изоформы NO-синтазы [38, 55, 56, 111]. В

результате происходит нормализация функционального состояния эндотелиоцитов сосудов с восстановлением продукции эндотелиальных антитромбогенных факторов [22, 125] снижением выброса проагрегантных соединений, что предполагает наличие у изучаемых веществ эндотелиопротекторной активности [111, 125].

Показано, что мексидол нормализует как тромбоцитарные механизмы, так и коагуляционные, фибринолитические свойства крови, что является одним из оснований использования препарата при нарушениях системы гемостаза [90].

Стоит учесть, что мексидол повышает количество оксигемоглобина, за счет нормализации сродства гемоглобина к кислороду и способности выделять лиганды, уменьшением содержания в эритроцитах комплексов гемоглобина с NO. [85].

Мексидол повышает устойчивость организма к воздействию экстремальных факторов и к условиям гипоксии. Исходя из этого данный препарат применяют при гипоксических состояниях в акушерстве [1]. Кроме того, данный антигипоксик активно используется в неврологической практике [15, 25] и при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [104]. Данный антигипоксик применяют и в лечении комплексной терапии сахарного диабета [23, 101], острого панкреатита [23, 40]. Известно, что мексидол обладает гепатопротекторным действием [124]. Имеются данные о положительном эффекте применения мексидола при лечении язвенной болезни [87], в лечении заболеваний полости рта [127]. В настоящее время мексидол входит в список лечебных средств для лечения сердечной недостаточности [53]. В настоящее время имеются сведения о положительных результатах лечения в дополнении с мексидолом инсультов [228], артериальной гипертензии [117, 168], метаболического синдрома [76], наркомании [106]. Мексидол эффективен при различных типах стрессорных ситуаций, при повышении устойчивости организма к действию различных

экстремальных факторов, таких, как физические и умственные нагрузки [98, 117].

Таким образом, защита организма от гипоксии с помощью антигипоксантов является одним из компонентов комплексной терапии заболеваний различной этиологии.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал и объект исследования

В качестве объекта исследования было использовано 340 белых половозрелых крыс-самцов линии Wistar [123].

Лабораторные крысы были выращены в виварии конвенциональных животных НИИ цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Животные на протяжении всего срока эксперимента содержались группами в клетках со свободным доступом к пище и воде [41] при температуре воздуха (+18...25 °С).

Использование животных проводили в соответствии с Директивой – 2010/63/EU [164], Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте [172] и с международными «Руководящими принципами ухода за животными и их использования в эксперименте» [115].

Материалом для исследования была кровь, плазма, богатая и бедная тромбоцитами.

Данные о животных, использованных в экспериментальных сериях, представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Характеристика животных, использованных в экспериментах

Серия	Контроль		Опыт		p
	<i>n</i>	<i>масса</i>	<i>n</i>	<i>масса</i>	
<i>Острые эксперименты</i>					
<i>Гипоксическая гипоксия</i>					
Однократная гипоксическая гипоксия (1 час – 7000 м)	10	218,9 ± 15,2	10	227,9 ± 18,4	>0,05

Серия	Контроль		Опыт		p
	n	масса	n	масса	
<i>Гипоксическая гипоксия</i>					
Однократная гипоксическая гипоксия (1 час – 8000 м)	10	228,6 ± 17,3	10	234,4 ± 16,7	>0,05
<i>Гиперкапническая гипоксия</i>					
Однократная гиперкапническая гипоксия (O ₂ – 9 %; CO ₂ – 7 %; 20 минут)	10	229,8 ± 18,9	10	234,7 ± 22,5	>0,05
Однократная гиперкапническая гипоксия (O ₂ – 5 %; CO ₂ – 5 %; 20 минут)	10	239,1 ± 14,4	10	244,8 ± 20,7	>0,05
<i>Мексидол</i>					
Однократное введение мексидола (50 мг/кг)	10	226,4 ± 24,9	10	238,9 ± 27,6	>0,05
<i>Хронические эксперименты</i>					
30-дневный курсовой приём мексидола (50 мг/кг)	10	216,9 ± 18,6	10	229,3 ± 24,8	>0,05
30-кратное воздействие гипоксической гипоксии (1 час - 7000 м)	10	248,2 ± 21,3	10	236,5 ± 17,0	>0,05
30-кратное воздействие гиперкапнической гипоксии (O ₂ - 9 %, CO ₂ – 7 %; 20 минут)	10	225,4 ± 16,7	10	236,9 ± 17,2	>0,05
30-кратное воздействие гипоксической гипоксии (1 час - 7000 м) и курсовой 30-дневный приём мексидола	10	256,2 ± 21,2	10	248,9 ± 15,4	>0,05
30-кратное воздействие гиперкапнической гипоксии (O ₂ - 9 %, CO ₂ – 7 %; 20 минут) и курсовой 30-дневный приём мексидола	10	234,7 ± 16,9	10	239,1 ± 26,2	>0,05

Серия	Контроль		Опыт		p
	n	масса	n	масса	
<i>Хронические эксперименты с тестовым завершающим воздействием</i>					
<i>Гипоксическая гипоксия</i>					
Однократная гипоксическая гипоксия (1 час - 8000 м) по завершении предварительного 30-кратного воздействия гипоксической гипоксии (1 час - 7000 м)	10	232,9 ± 24,8	10	244,6 ± 22,2	>0,05
Однократная гипоксическая гипоксия (1 час - 8000 м) по завершении предварительного курсового 30-дневного приёма мексидола	10	249,7 ± 15,8	10	237,1 ± 16,4	>0,05
Однократная гипоксическая гипоксия (1 час - 8000 м) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного воздействия гипоксической гипоксии (1 час - 7000 м) и курсового 30-дневного приёма мексидола	10	248,2 ± 22,4	10	256,8 ± 19,3	>0,05
<i>Гиперкапническая гипоксия</i>					
Однократная гиперкапническая гипоксия (O ₂ – 5 %, CO ₂ - 5 %; 20 минут) по завершении предварительного 30-кратного воздействия гиперкапнической гипоксии (O ₂ - 9 %, CO ₂ – 7 %; 20 минут)	10	229,6 ± 19,8	15	235,8 ± 21,7	>0,05

Серия	Контроль		Опыт		p
	n	масса	n	масса	
Однократная гиперкапническая гипоксия (O ₂ – 5 %, CO ₂ – 5 %; 20 минут) по завершении предварительного курсового 30-дневного приёма мексидола	10	236,1 ± 18,4	10	222,1 ± 23,4	>0,05
Однократная гиперкапническая гипоксия (O ₂ – 5 %, CO ₂ – 5 %; 20 минут) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного воздействия гиперкапнической гипоксии (O ₂ – 9 %, CO ₂ – 7 %; 20 минут) и курсового 30-дневного приёма мексидола	10	244,7 ± 15,6	10	232,4 ± 22,6	>0,05
<i>Интактные животные</i>					
n=20		248,2±20,5			

Примечание: n – количество особей в группе; p – уровень статистической значимости.

2.2. Физиологические методы исследования

2.2.1. Метод моделирования однократных и многократных воздействий гипоксической гипоксии

Для создания моделей ГОГ в настоящее время используются различные методы. Для этой цели применяются различные газовые смеси, обедненные O₂ с добавлением N₂ и CO₂ [4, 141], дыхание в замкнутой системе с поглощением CO₂ различными адсорберами [57], условия высокогорья [49].

Одним из наиболее широко применяемых и дешевых методов моделирования ГОГ является метод гипобарической гипоксии. Преимущества данной модели гипоксии, имитирующей условия высокогорья посредством «подъемов» в барокамере, заключаются в том, что имеется возможность точно дозировать степень гипоксии и длительность пребывания в условиях гипобарии [81].

ГОГ у животных моделировалась с помощью барокамеры приточно-вытяжного типа с объемом 52 л (в расчете 5,2 л жизненного объема воздуха на одно животное), в которой при помощи электронасоса создавалось необходимое разрежение воздуха (рис. 2.1). Поступление атмосферного воздуха осуществлялось с помощью приточного клапана. Для определения уровня «высоты подъема» в барокамере был установлен альтиметр.

Расчет «высоты подъема» производился согласно ГОСТ 4481-64 [141].

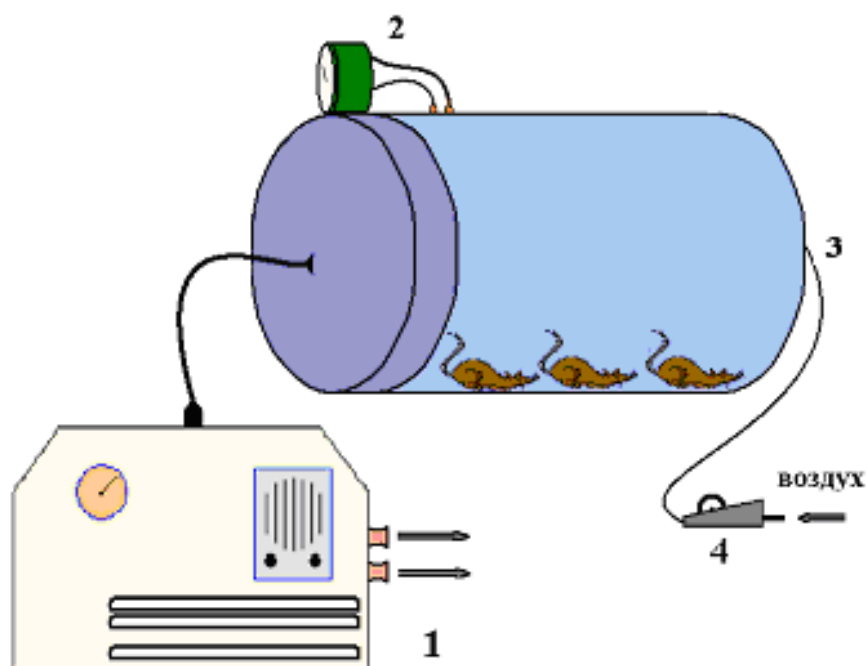


Рисунок 2.1. Установка для моделирования гипоксической гипоксии: 1 – электронасос; 2 – альтиметр; 3 — камера; 4 – приточный клапан.

Моделирование ГОГ «при подъеме на высоту» 4000 и 5000 м считают гипоксией низкой и средней интенсивности соответственно; на высоту 6000 и 7000 м – умеренно-сильной и сильной интенсивности; 8000 м и более – тяжелой интенсивности [83].

Помимо этого, выделяют несколько степеней ГОГ: латентную (скрытую), компенсированную, субкомпенсированную, декомпенсированную, терминальную. Латентная (скрытая) гипоксия развивается на высоте над уровнем моря 600–900 м, компенсированная гипоксия - 1500– 3500 м, субкомпенсированная – 3500 - 4800 м, декомпенсированная - более 5000 м, терминальная - 9000–11000 м [43].

В данной работе животные подвергались часовой однократной или 30-кратной ежедневной ГОГ посредством «подъема на высоту» в барокамере. В ходе эксперимента «скорость подъема» составляла 50 м/с [42]. Такая скорость является усредненной и оптимальной, исходя из литературных данных, где последняя колеблется в интервале от 25 до 100 м/с [120]. При повышении скорости подъема свыше 120-180 м/с у животных не включаются срочные адаптационные реакции организма, что может привести к гибели крыс [50]. Создаваемое в ходе экспериментов в барокамере разрежение воздуха соответствовало «подъему на высоту» 7000 м - гипоксия сильной интенсивности (307,9 мм рт. ст.) и 8000 м - гипоксия тяжелой интенсивности над уровнем моря (267,5 мм рт. ст.). В качестве максимально выраженной гипоксии, используемой нами в экспериментах для однократного экстремального воздействия, использовался «подъем на высоту» 8000 м, поскольку эксперименты с «подъемом на высоту» 9000 м закончились летально для всех крыс данной серии. Длительность экспозиции крыс «на высоте» составляла 1 час, после чего животные возвращались с такой же скоростью к условиям нормобарии.

Кровь у животных различных экспериментальных групп забирали на 1-й, 30-й и 31-й день гипоксического воздействия сразу после спуска с «высоты». Контролем являлись животные, находившиеся в барокамере в условиях обычного атмосферного давления (длительность пребывания была аналогичной, что и у опытных животных).

Тренировки крыс проводились с 15 до 18 часов исходя из того, что в вечернее время активность животных повышается [133].

2.2.2. Метод моделирования однократных и многократных воздействий гиперкапнической гипоксии

Для воспроизведения состояния ГКГ в экспериментальных условиях предложены следующие методические подходы: стенозирование дыхательных путей [86] снижение возбудимости дыхательного центра различными фармакологическими препаратами; создание искусственной газовой среды с заведомо повышенным уровнем содержания CO_2 [110]. Первые два способа мало стандартизированы и сопровождаются массой побочных эффектов (гипервентиляция, асфиксия, рвота, резкое угнетение ЦНС и т.д.), а также не имеют возможности количественной оценки возникающего состояния гиперкапнии, что делает эти методы малоприемлемыми.

Для моделирования ГКГ у лабораторных крыс была сконструирована специальная установка (рис. 2.3).

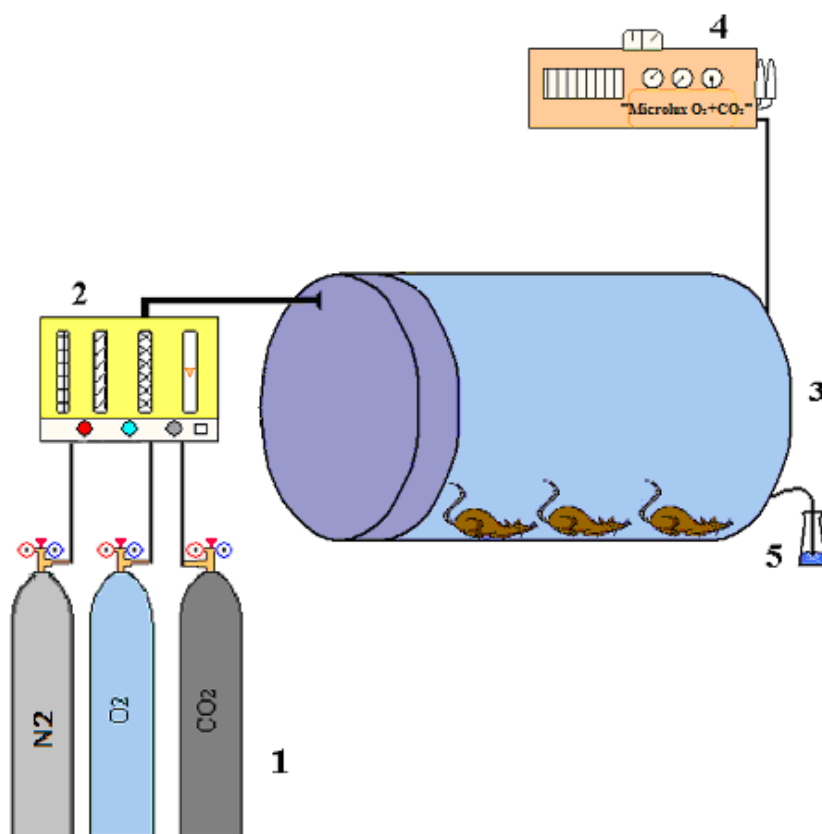


Рисунок 2.3. Установка для моделирования гиперкапнической гипоксии: 1 – баллоны с O_2 , CO_2 и N_2 ; 2 – ротаметры; 3 - камера; 4 – газоанализатор «Microlux O_2+CO_2 »; 5 – выпускной клапан.

Для моделирования ГКГ использовали специальную проточную камеру (жизненный объем воздуха на одно животное составлял 4,0 л), в которую подавалась заданная смесь газов со скоростью 15 л/мин. Основой для газовой смеси являлся N_2 , с которым в нужных пропорциях через ротаметры смешивали O_2 и CO_2 . Измерение уровня газов осуществлялся газоанализатором «Microlux O_2+CO_2 » (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия).

Однократная и 30-кратная ежедневная ГКГ моделировалась путем помещения животных в камеру, в которую подавалась заданная смесь газов в течение 20 минут. ГКГ субмаксимальной интенсивности характеризовалась газовым составом воздуха, содержащим O_2 – 9 %; CO_2 – 7 %; максимальной интенсивности - O_2 – 5 %; CO_2 – 5 %.

Тренировочный режим – 30-кратное 20-минутное воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности (9 % O₂, 7 % CO₂) был выбран, исходя из литературных данных [63, 217]. Тестовый режим – однократное 20-минутное воздействие ГКГ максимальной интенсивности (5 % O₂ и 5 % CO₂), был подобран экспериментальным путем, исходя из предельно допустимых концентраций O₂ и CO₂, при которых ещё наблюдалась 100 % выживаемость животных [63]. Более низкий процент CO₂ при моделировании ГКГ максимальной интенсивности обусловлен тем, что при дальнейшем снижении уровня O₂ в выдыхаемом воздухе нам не удалось повысить концентрацию CO₂ или даже сохранить его содержание на прежнем уровне из-за выраженной летальности животных при таких комбинациях дыхательных газов.

Кровь у животных различных экспериментальных групп забирали на 1-й, 30-й и 31-й день гиперкапнического воздействия сразу после извлечения из камеры.

Контролем служили животные, помещенные в аналогичную камеру с обычным атмосферным газовым составом воздуха на то же время, что и опытные группы.

2.2.3. Метод моделирования однократной и многократной фармакологической коррекции эффектов гипоксии

Для коррекции неблагоприятных сдвигов в состоянии систем организма, наблюдающихся при гипоксическом воздействии, использовали «Мексидол» («Фармасофт», Москва) - фармакологическое средство, относящееся к группе антигипоксантов, основным фармакологическим началом которого является сукцинатсодержащее производное 3-оксипиридина. Препарат во всех экспериментах вводился внутривентрально и использовался в дозировке 50 мг/кг. В зависимости от цели экспериментов

препарат вводился однократно или курсом, на протяжении 30 дней (1 инъекция в сутки).

Дозировка препарата мексидола для крыс (из расчета 5 мг на 100 г массы тела) рассчитывали на основании среднетерапевтических доз для человека, с применением констант биологической активности [132].

Все экспериментальные воздействия, которые были проведены в данной работе с использованием антигипоксанта, осуществлялись через 1 час после инъекции препарата мексидола, поскольку это время необходимо для достижения максимального пика концентрации препарата в крови [143].

Контрольные группы животных подвергались однократному или 30-кратному ежедневному внутривентральному введению 0,9 % раствора NaCl по той же схеме и в том же объеме, что и мексидола у опытных групп.

2.3. Методы исследования системы гемостаза

Забор крови у всех групп животных осуществлялся на фоне наркотизации - внутривентрально введение раствора золетила в дозе 5 мг/100 г [48]. При удовлетворительной наркотизации животного производилось вскрытие брюшной полости. Кровь забиралась в объеме 5 мл из печеночного синуса в шприц (с цитратом натрия 3,8 % (0,11 М)). Центрифугирование крови осуществлялось в центрифуге (7-минутное центрифугирование – скорость вращения 1000 об./мин) получали богатую тромбоцитами плазму [12] (для определения агрегационной активности тромбоцитов). Оставшуюся плазму подвергали 15-минутному центрифугированию (скорость вращения 3000 об./мин) [37], плазму использовали для оценки данных коагулограммы.

Определение количества тромбоцитов проводилось при помощи гематологического анализатора «Drew-3» (США).

Методы для определения клоттинговых тестов исследования системы гемостаза были проведены на коагулометре «Минилаб» (Россия).

Определение уровня АТ III осуществлялось при помощи спектрофотометра СФ-46 (Россия).

Запись тромбоэластограммы с использованием активатора «Start-tem» в режиме NATEM была произведена на аппарате Rotem Gamma (Германия).

Гематологические исследования выполнены с использованием коммерческих реагентов для исследования системы гемостаза производства ООО фирмы «Технология-Стандарт» (Россия, г. Барнаул).

По окончании забора крови наркотизированные животные умерщвлялись методом цервикальной дислокации [162, 211].

2.3.1. Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза

а) Запись агрегатограмм проводилась на агрегометре «Viola» (Россия), в ходе которой оценивалось время достижения максимальной агрегации [130].

Запись агрегатограмм проводили при смешивании богатой тромбоцитами плазмы и активатора агрегации тромбоцитов (АДФ) с использованием набора реагентов – «АДФ[™] - тест».

б) Количество тромбоцитов (PLT, $\times 10^9/л$) осуществлялось на гематологическом анализаторе «Drew-3» (США).

2.3.2. Коагуляционные тесты, позволяющие оценить состояние внутреннего пути активации коагуляционного гемостаза

а) Силиконовое время свертывания рекальцифицированной бедной тромбоцитами цитратной плазмы по Beller, Graeff (1971).

б) Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Caen et al. (1968) с помощью набора реагентов «АПТВ[™] - тест».

2.3.3. Коагуляционный тест, позволяющий оценить состояние внешнего пути активации коагуляционного гемостаза

а) Протромбиновое время свертывания плазмы по Quick (1935) с тромбопластином фирмы «Технология-Стандарт» (Техпластин™) [12].

2.3.4. Коагуляционные тесты, позволяющие оценить конечный этап образования фибринового сгустка

а) Тромбиновое время по Biggs, Macfarlane (1962).

В работе использовался набор реагентов для определения тромбинового времени – «Тромбо™ - тест».

б) Оценка времени полимеризации фибрин-мономера (ВПФМ) предназначена для определения замедления или ускорения процесса полимеризации фибрин-мономеров. Показатель оценивался с помощью набора реагентов «Тех-Полимер™ - тест».

в) Орто-фенантролиновый тест по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987) осуществлялся с помощью набора реагентов для определения уровня РФМК – «РФМК™ - тест, флаконный».

г) Содержание фибриногена регистрировалось методом по Clauss (1957) на коагулометре с использованием набора реагента - Тех-Фибриноген™.

2.3.5. Тесты, оценивающие состояние антикоагулянтного звена плазменного гемостаза

а) Определение уровня антитромбина III (АТ III) по В.А. Макарову и соавт. (2002) осуществлялось набором реагентов «ХромоТех™-Антитромбин».

б) Определение тромбин-гепаринового времени свертывания по К.М. Бишевскому (1986) осуществлялось набором реагентов «Гепарин^{ТМ}-тест». Поскольку данный диагностический набор реагентов разрабатывался для работы с человеческой плазмой, а некоторые показатели гемостаза крыс отличаются от человеческих [24], методика определения тромбин-гепаринового времени свертывания была адаптирована для крысиной плазмы.

Для исследования использовали разведение гепарина, при котором на нормальной пулированной крысиной плазме тромбин-гепариновое время свертывания с аттестованной активностью рабочего раствора тромбина составляло 45-55 с. Обычно это соотношение физиологического (0,9 %) раствора хлорида натрия и маточного раствора гепарина соответствовало 10:0,7; 10:0,6.

Проведение анализа. Анализ проводился в соответствии с инструкцией к набору реагентов. Нормальная пулированная крысиная плазма для исследований получалась не менее чем от 5 здоровых половозрелых крыс.

Расчет результатов

По полученным данным производили расчет индекса антитромбинового резерва плазмы (АРП) по следующей формуле (2):

$$\text{АРП (\%)} = \frac{O}{K} \times 100\%, \quad (2);$$

где: O — тромбин-гепариновое время свертывания в плазме опытных животных; K — тромбин-гепариновое время свертывания в контрольной нормальной плазме крыс.

2.3.6. Тест, позволяющий оценить состояние фибринолитической системы

а) Определение спонтанного эуглобулинового лизиса по Kowarzyk, Vuluck (1954) осуществлялось с помощью набора реагентов «Фибринолиз™-тест».

2.3.7. Интегральный метод оценки состояния системы гемостаза

а) Активационная тромбоэластография проводилась на стабилизированной цитратом натрия цельной крови при добавлении к ней активатора (0,2 моль/л хлорида кальция «Start-tem»). Запись ТЭГ проводилась на аппарате Rotem Gamma (Германия) в режиме исследования NATEM.

В ходе расшифровки тромбоэластограммы (ТЭГ) учитывались показатели:

Время начала образования сгустка (СТ - clotting time) – это время, которое указывает, насколько быстро начинается образование фибрина. На величину СТ оказывает влияние факторы свертывания и антикоагулянты.

Время образования сгустка (CFT - clot formation time) - время образования стабильного сгустка. На величину CFT оказывает влияние количество тромбоцитов и их участие в уплотнении сгустка, а также уровень фибриногена и его способность полимеризоваться.

Угол альфа (α°) – данный показатель описывает динамику свертывания – скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование.

Максимальная плотность сгустка (MCF - maximum clot firmness) - это измерение плотности сгустка, отражает прочность фибрина и тромбоцитов тромба. На величину MCF оказывают влияние тромбоциты, фибриноген (концентрация и способность полимеризоваться), фактор XIII, состояние фибринолиза.

Максимальный лизис (ML - maximum lysis) - уровень фибринолиза в соответствии с MCF, достигнутой в ходе измерения (% потерянной плотности сгустка).

2.4. Статистическая обработка экспериментальных данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Графическая обработка данных производилась в программе SigmaPlot 9.0. и SmartDraw 7.01.

Данные исследований представлены в виде Me [Q₂₅; Q₇₅], где Me – медиана; [Q₂₅; Q₇₅] – 25-й и 75-й перцентиль.

Поскольку не все наблюдаемые признаки подчинялись нормальному распределению, достоверность различий оценивали при помощи непараметрического U критерия Манна-Уитни. Для оценки однородности выборок был использован непараметрический однофакторный дисперсионный анализ (критерий Краскела-Уоллиса). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [28].

2.5. Показатели системы гемостаза у интактных крыс

Для получения референтных показателей гемостаза у крыс было проведено исследование у группы интактных животных в количестве 20 крыс. Данная группа находилась на свободном пищевом рационе и не подвергалась предварительным воздействиям.

Подготовка и отбор образцов плазмы животных для исследования производились по описанной ранее методике (см. п. 2.3).

В таблице 2.2 представлены показатели системы гемостаза у интактных крыс.

Референтные показатели системы гемостаза у интактных крыс

Методы исследования	Процентили	
	<i>Me</i>	25÷75
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	498,0	485,5 ÷ 521,3
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2	20,0 ÷ 25,6
Силиконовое время, с	219,0	208,1 ÷ 227,4
АПТВ, с	16,1	15,1 ÷ 17,0
Протромбиновое время, с	21,5	21,2 ÷ 22,6
Тромбиновое время, с	40,8	39,6 ÷ 42,7
ВПФМ, с	58,7	53,4 ÷ 62,3
РФМК, мг/ 100 мл	3,0	3,0 ÷ 3,0
Фибриноген, г/л	2,8	2,7 ÷ 3,0
Антитромбин III, %	94,8	91,4 ÷ 98,0
АРП, %	89,5	86,0 ÷ 92,4
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0	540,0 ÷ 630,0
СТ, с	223,5	215,8 ÷ 236,3
α°	70,0	63,7 ÷ 78,0
СФТ, с	78,0	67,8 ÷ 88,3
МСФ, мм	68,0	63,7 ÷ 71,0
ML, %	1,0	0,8 ÷ 1,0

Примечание: Me – медиана; 25÷75 – 25-й и 75-й процентили; АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; СФТ - время образования сгустка; МСФ - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Как видно из таблицы 2.2, полученные показатели системы гемостаза у группы интактных крыс находятся в пределах физиологической нормы [2, 52, 141].

ГЛАВА 3

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОДНОКРАТНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ ГИПОКСИЧЕСКОЙ, ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И МЕКСИДОЛА

В литературных источниках представлено множество данных о влиянии однократного воздействия ГОГ и ГКГ на системы организма [11, 21, 135, 139, 149, 205, 206, 213, 216, 217, 222], в том числе и на состояние системы гемостаза [11, 21, 139, 216, 217]. Тем не менее, научные работы, отражающие результаты исследований нарушения состояния системы гемостаза при действии ГОГ и ГКГ различной интенсивности, практически отсутствуют. Исходя из этого, цель экспериментов, результаты которых представлены в данной главе, состояла в изучении однократного воздействия ГОГ и ГКГ различной интенсивности на показатели свертывания крови у крыс линии Wistar.

Для реализации поставленных в работе задач было проведено исследование однократного влияния ГОГ/ГКГ различной интенсивности и мексидола на систему гемостаза у крыс-самцов линии Wistar. С этой целью было проведено 10 серий экспериментов.

Экспериментальные группы подвергались:

- 1-я опытная группа – часовому воздействию ГОГ сильной интенсивности (7000 м); 1-я контрольная группа - часовому пребыванию в барокамере в условиях обычного атмосферного давления;
- 2-я опытная группа – часовому воздействию ГОГ тяжелой интенсивности (8000 м); 2-я контрольная группа - часовому пребыванию в барокамере в условиях обычного атмосферного давления;
- 3-я опытная группа – 20-минутному воздействию ГКГ субмаксимальной интенсивности (9 % O₂, 7 % CO₂); 3-я контрольная группа – 20-минутному пребыванию в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха;

- 4-я опытная группа – 20-минутному воздействию ГКГ максимальной интенсивности (5 % O₂, 5 % CO₂); 4-я контрольная группа – 20-минутному пребыванию в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха;

- 5-я опытная группа – введению мексидола (50 мг/кг); 5-я контрольная группа - введению 0,9 % раствора NaCl по той же схеме и в том же объеме, что и мексидола у опытных групп.

Забор крови у крыс обеих групп осуществлялся сразу после извлечения из барокамеры.

3.1. Влияние однократной гипоксической гипоксии на состояние системы гемостаза

Однократная ГОГ моделировалась путем помещения животных, находившихся в барокамере в течение 1 часа, на высоту 7000 м (гипоксия сильной интенсивности) и 8000 м (гипоксия тяжелой интенсивности) (см. гл. 2). Забор крови у животных обеих групп осуществлялся сразу после извлечения из барокамеры. Контролем служили животные, помещенные в аналогичную хорошо вентилируемую камеру на то же время, что и опытные группы.

3.1.1. Состояние системы гемостаза по завершении однократного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 ч - 7000 м)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении однократного часового воздействия ГОГ сильной интенсивности, приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

**Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по
завершении однократного часового воздействия гипоксической
гипоксии сильной интенсивности (1 ч -7000 м)**

Методы исследования	Контроль № 1 (n=10)	Опыт № 1 (n=10)	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	473,0 [463,4÷487,7]	492,5 [456,8÷507,5]	>0,05
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	27,4 [23,9÷28,9]	39,4 [37,6÷40,5]	<0,001
Силиконовое время, с	216,0 [197,6÷231,4]	217,5 [207,8÷227,3]	>0,05
АПТВ, с	18,1 [17,1÷18,7]	16,7 [15,5÷17,2]	<0,01
Протромбиновое время, с	26,0 [25,0÷27,8]	24,4 [23,7÷24,8]	<0,01
Тромбиновое время, с	46,7 [44,9÷47,9]	43,1 [40,7÷45,7]	>0,05
ВПФМ, с	59,1 [56,9÷61,0]	50,0 [49,2÷52,0]	<0,001
Фибриноген, г/л	2,9 [2,8÷2,9]	2,3 [2,0÷2,3]	<0,001
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,1]	4,5 [4,0÷5,4]	<0,001
Антитромбин III, %	94,5 [89,1÷98,4]	89,0 [84,0÷90,7]	>0,05
Антитромбиновый резерв плазмы, %	87,9 [84,4÷92,4]	73,7 [71,9÷83,0]	<0,001
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [570,0÷630,0]	540,0 [532,5÷637,5]	>0,05
СТ, с	252,0 [236,7÷268,9]	234,0 [228,5÷246,9]	>0,05
α°	58,0 [54,6÷62,8]	67,0 [64,3÷72,7]	<0,05
СFT, с	126,0 [122,4÷132,0]	118,0 [114,2÷122,4]	>0,05
МСF, мм	73,0 [69,8÷77,9]	82,0 [76,5÷84,6]	<0,001
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	1,0 [0,7÷1,0]	>0,05

Примечание: *n* – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; *p* – уровень статистической значимости. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; СFT - время образования сгустка; МСF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Исходя из результатов, приведенных в таблице 3.1, у животных в плазме регистрировалась активация тромбоцитарного звена системы гемостаза - повышение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 44 % ($p < 0,001$).

В коагуляционном звене гемостаза отмечалась гиперкоагуляция по двум путям свертывания (укорочение АПТВ на 8 % ($p < 0,01$) и протромбинового времени на 6 % ($p < 0,01$)). Кроме того, гиперкоагуляция была зафиксирована и на конечном этапе свертывания (укорочение ВПФМ на 15 % ($p < 0,001$)). В ходе эксперимента было зарегистрировано уменьшение количества фибриногена на 21 % ($p < 0,001$), повышение уровня РФМК на 50 % ($p < 0,001$), снижение АРП плазмы на 16 % ($p < 0,001$).

Фибринолитическая активность по результатам коагулологических и тромбоэластографических исследований оставалась на прежнем уровне.

Данные, регистрируемые в ходе коагулологических исследований, подтверждались результатами ТЭГ. По данным ТЭГ в результате экспериментов отмечалось повышение угла α° на 16 % ($p < 0,05$) и MCF на 12 % ($p < 0,001$), что подтверждало гиперкоагуляцию, выявленную коагулологическими тестами.

В качестве примера представлены ТЭГ, зафиксированные у крыс контрольной (рис. 3.1) и опытной (рис. 3.2) групп.

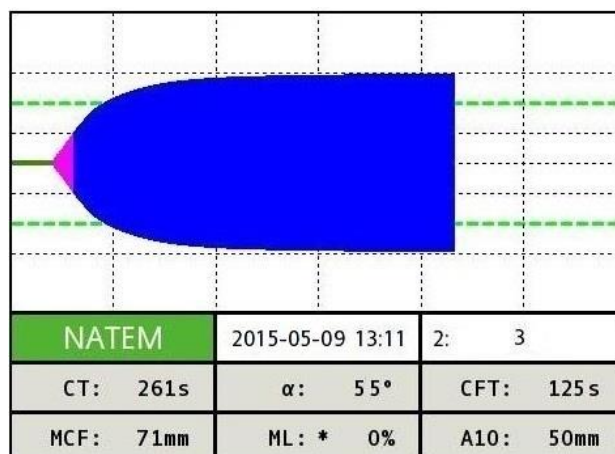


Рисунок 3.1 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 3), зарегистрированная по завершении однократного часового пребывания в барокамере в условиях обычного атмосферного давления.

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

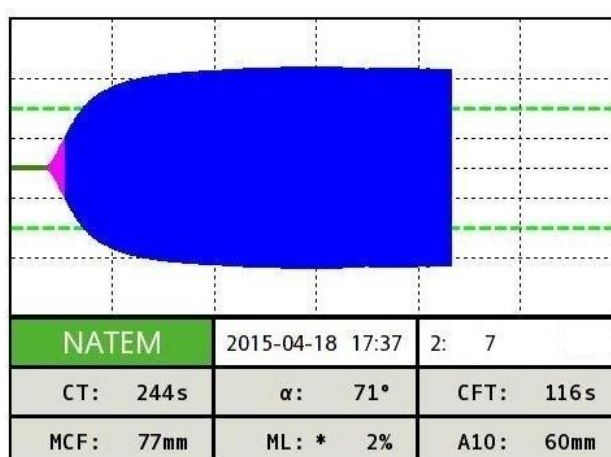


Рисунок 3.2 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 7), зарегистрированная по завершении однократного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м).

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

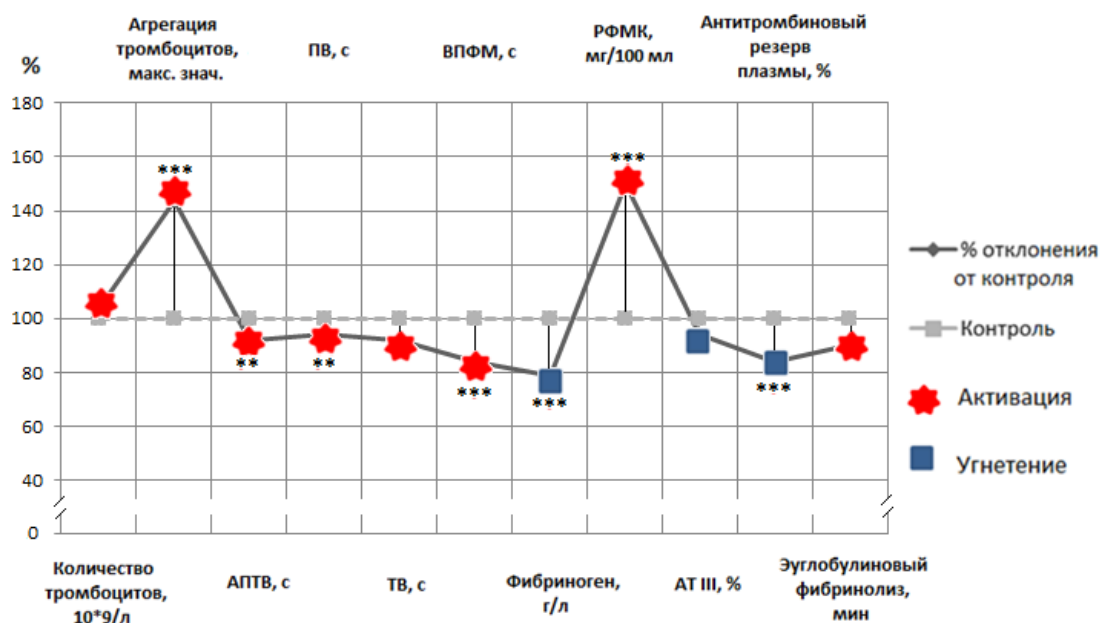


Рис. 3.3 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении однократного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

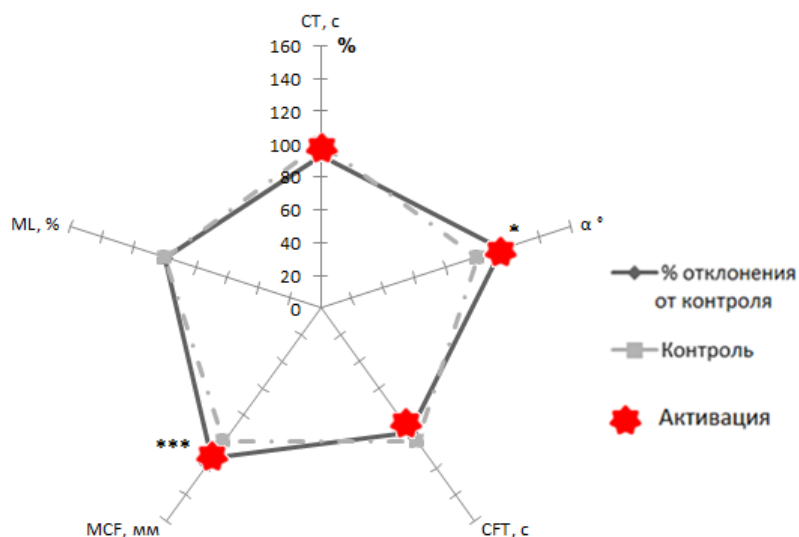


Рис. 3.4 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное по завершении однократного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Таким образом, установлено, что в результате однократного часового воздействия ГОГ сильной интенсивности отмечается активация как тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев системы гемостаза. Снижение концентрации фибриногена при высоком уровне РФМК могло свидетельствовать о его активном потреблении.

Кроме того, регистрировалось снижение антикоагулянтной активности плазмы.

3.1.2. Состояние системы гемостаза по завершении однократного воздействия гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности (1 ч - 8000 м)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении однократного часового воздействия ГОГ тяжелой интенсивности, приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении однократного часового воздействия гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности (1 ч -8000 м)

Методы исследования	Контроль № 2 (n=10)	Опыт № 2 (n=10)	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	472,0 [467,5÷481,2]	467,5 [455,0÷477,5]	>0,05
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	26,8 [24,0÷30,2]	44,2 [41,6÷49,0]	<0,001
Силиконовое время,	210,0 [204,8÷219,4]	197,0 [190,0÷199,0]	<0,01
АПТВ, с	17,0 [16,4÷17,8]	15,5 [15,2÷16,2]	<0,001
Протромбиновое время, с	28,9 [28,0÷29,8]	23,1 [22,3÷23,9]	<0,001
Тромбиновое время, с	44,4 [43,3÷47,8]	42,0 [40,7÷44,5]	>0,05
ВПФМ, с	58,4 [56,4÷62,4]	50,4 [49,1÷53,1]	<0,01

Окончание таблицы 3.2

Методы исследования	Контроль № 2 (n=10)	Опыт № 2 (n=10)	p
Фибриноген, г/л	2,9 [2,9÷3,0]	1,8 [1,7÷1,9]	<0,001
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,1]	6,5 [6,4÷7,0]	<0,001
Антитромбин III, %	100,5 [97,9÷104,6]	91,0 [88,3÷96,0]	<0,001
АПП, %	86,7 [82,5÷89,4]	69,6 [68,9÷70,0]	<0,001
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	570,0 [540,0÷607,5]	540,0 [510,0÷592,5]	>0,05
СТ, с	240,0 [231,4÷268,6]	178,0 [144,0÷194,2]	<0,001
α°	68,0 [64,3÷72,5]	79,0 [66,4÷87,8]	<0,01
CFT, с	125,0 [116,9÷132,4]	68,0 [63,2÷71,2]	<0,001
MCF, мм	69,0 [62,9÷73,2]	76,0 [72,3÷86,4]	<0,01
ML, %	0,0 [0,0÷0,0]	0,0 [0,0÷0,0]	>0,05

Примечание: *n* – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; *p* – уровень статистической значимости. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АПП – антитромбиновый резерв плазмы; СТ – время начала образования сгустка; α – угол альфа; CFT – время образования сгустка; MCF – максимальная плотность сгустка; ML – максимальный лизис.

Исходя из представленных данных, следует, что по завершении однократного часового воздействия ГОГ тяжёлой интенсивности была зафиксирована активация сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, что подтверждалось повышением АДФ-индуцированной агрегационной функции тромбоцитов на 65 % ($p < 0,001$).

По внутреннему пути свертывания была зафиксирована гиперкоагуляция (укорочение силиконового времени свертывания на 6 % ($p < 0,01$), АПТВ – на 9 % ($p < 0,001$)) и показателя СТ – на 26 % ($p < 0,001$).

Кроме того, по внешнему пути активации плазменного звена и на конечном этапе свертывания также отмечалась гиперкоагуляция – укорочение протромбинового времени на 20 % ($p < 0,001$), ВПФМ – на 14 %

($p < 0,01$), а также снижение концентрации фибриногена - на 38 % ($p < 0,001$). Важным признаком формирования у лабораторных животных более выраженного гиперкоагуляционного сдвига являлось увеличение содержания РФМК более, чем в 2 раза ($p < 0,001$).

Результаты коагулологических исследований подтверждались данными ТЭГ, где было зарегистрировано укорочение времени показателя СФТ на 46 % ($p < 0,001$) на фоне повышения угла α° на 16 % ($p < 0,01$) и МСФ - на 10 % ($p < 0,01$) (см. рис. 3.5 и 3.6).

Кроме того, было отмечено уменьшение антикоагулянтной активности плазмы, проявляющаяся в снижении уровня АТ III на 10 % ($p < 0,001$) и АРП плазмы - на 19 % ($p < 0,001$).

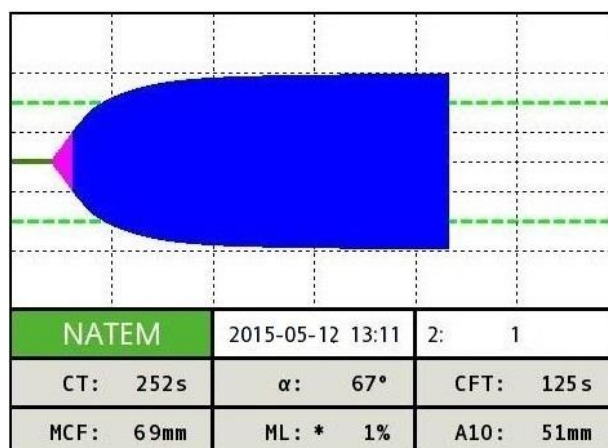


Рисунок 3.5 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 1), зарегистрированная по завершении однократного часового пребывания в барокамере в условиях обычного атмосферного давления.

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^\circ$); СФТ - время образования сгустка (сек); МСФ - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

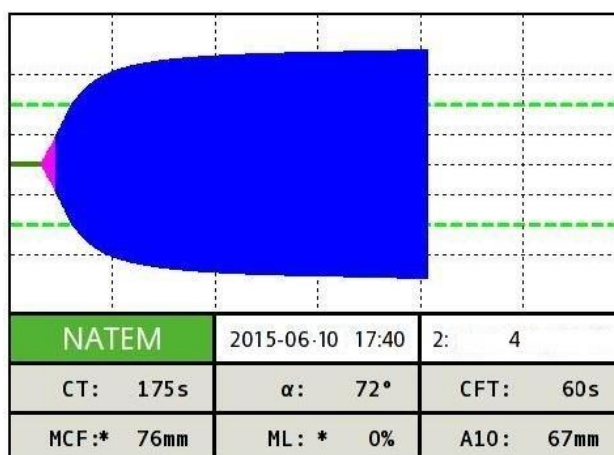


Рисунок 3.6 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 4), зарегистрированная по завершении однократного часового воздействия гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности (8000 м).

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

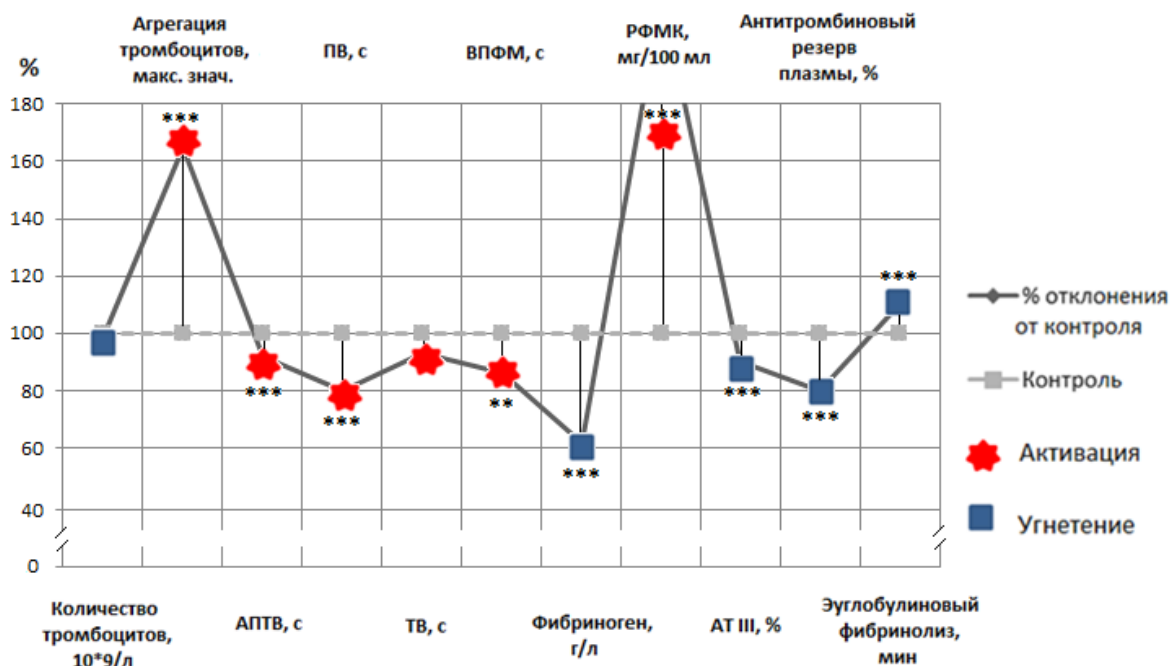


Рис. 3.7 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении однократного часового воздействия гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности (8000 м).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

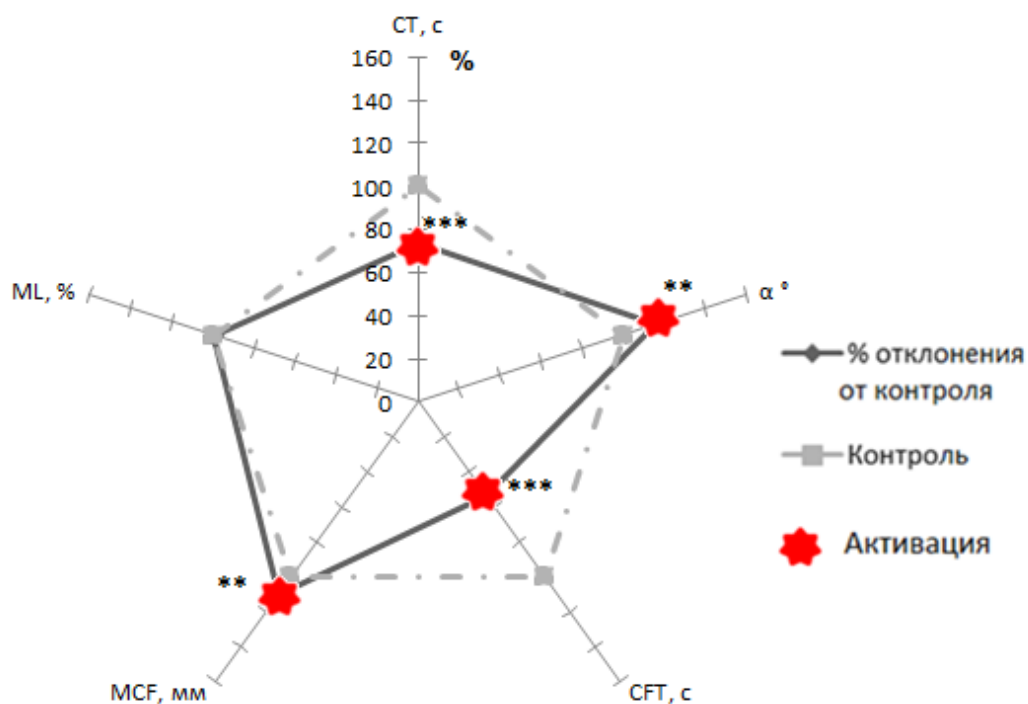


Рис. 3.8 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное по завершении однократного часового воздействия гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности (8000 м).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таким образом, установлено, что однократное часовое воздействие ГОГ тяжёлой интенсивности приводит к активации тромбоцитарного звена системы гемостаза, а также к усиливающейся по сравнению с ГОГ сильной интенсивности гиперкоагуляции, регистрирующейся на всех этапах плазменного гемостаза. В ходе проведенного исследования было зафиксировано снижение уровня фибриногена, при этом более чем в два раза повышалась концентрация РФМК. Со стороны антикоагулянтной активности регистрировалось снижение не только АРП плазмы, но и концентрации АТ III. Совокупность выявленных фактов свидетельствует о возникновении ряда признаков формирования в крови состояния тромботической готовности.

3.2. Влияние однократной гиперкапнической гипоксии на состояние системы гемостаза

Следующие серии экспериментов были выполнены для изучения влияния однократной ГКГ различной интенсивности на состояние системы гемостаза.

Однократная ГКГ моделировалась путем помещения животных в проточную камеру, в которую подавалась заданная смесь газов в течение 20 минут. ГКГ субмаксимальной интенсивности характеризовалась газовым составом воздуха, содержащим O₂ – 9 %; CO₂ – 7 %; максимальной интенсивности: O₂ – 5 %; CO₂ – 5 % (см. гл. 2).

Забор крови у крыс обеих групп осуществлялся сразу после извлечения из камеры. Контролем служили животные, помещенные в аналогичную хорошо вентилируемую камеру на то же время, что и опытные группы.

3.2.1. Состояние системы гемостаза по завершении однократного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O₂ - 9 %, CO₂ – 7 %; 20 минут)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении однократного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности, приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O₂ - 9 %, CO₂ – 7 %)

Методы исследования	Контроль № 3 (n=10)	Опыт № 3 (n=10)	p
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	498,0 [494,1÷507,2]	463,5 [453,8÷468,0]	p<0,01

Окончание таблицы 3.3

Методы исследования	Контроль № 3 (n=10)	Опыт № 3 (n=10)	p
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	21,3 [18,9÷22,4]	23,6 [20,5÷25,1]	p>0,05
Силиконовое время, с	248,0 [234,7÷251,2]	221,0 [214,3÷227,3]	p<0,01
АПТВ, с	16,7 [16,2÷17,4]	12,1 [11,8÷12,6]	p<0,001
Протромбиновое время, с	22,1 [21,9÷23,3]	22,5 [21,7÷23,4]	p>0,05
Тромбиновое время, с	38,7 [35,6÷39,4]	34,1 [32,5÷36,3]	p<0,01
ВПФМ, с	60,3 [58,6÷65,9]	48,1 [46,6÷49,4]	p<0,001
Фибриноген, г/л	3,2 [2,9÷3,3]	2,5 [2,1÷2,6]	p<0,001
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷4,0]	3,2 [3,0÷3,3]	p>0,05
Антитромбин III, %	102,4 [99,4÷106,8]	96,2 [63,4÷97,7]	p<0,001
АРП, %	85,2 [83,7÷89,4]	86,5 [86,3÷88,9]	p>0,05
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	630,0 [570,0÷690,0]	685,0 [647,5÷720,0]	p>0,05
СТ, с	251,0 [235,3÷286,5]	239,0 [232,6÷244,0]	p>0,05
α°	64,0 [61,0÷69,3]	66,0 [62,7÷73,1]	p>0,05
CFT, с	129,0 [122,4÷133,8]	117,0 [114,4÷129,8]	p<0,01
MCF, мм	71,0 [68,9÷74,0]	74,0 [69,6÷80,1]	p>0,05
ML, %	1,0 [0,8÷1,3]	1,0 [0,8÷1,2]	p>0,05

Примечание: *n* – число наблюдений; данные представлены в виде Ме – медиана; [25÷75] – процентиля; *p* – уровень статистической значимости. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Как видно из таблицы 3.3, у экспериментальных животных по завершении однократного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности (O_2 - 9 %, CO_2 – 7 %) было отмечено уменьшение количества кровяных пластинок на 7 % ($p < 0,01$) при неизменной их агрегационной активности.

Со стороны плазменного звена системы гемостаза отмечалась гиперкоагуляция по внутреннему пути активации (укорочение силиконового времени на 11 % ($p < 0,01$) и АПТВ - на 28 % ($p < 0,001$)). Конечный этап активации системы гемостаза характеризовался гиперкоагуляцией, (укорочение тромбинового времени свёртывания и ВПФМ на 12 % ($p < 0,01$) и 20 % ($p < 0,001$) соответственно). Кроме того, было зарегистрировано уменьшение уровня фибриногена на 22 % ($p < 0,001$), а также снижение СФТ на 9 % ($p < 0,01$) по данным ТЭГ (см. рис. 3.9 и 3.10).

При этом концентрация АТ III снижалась на 6 % ($p < 0,001$).

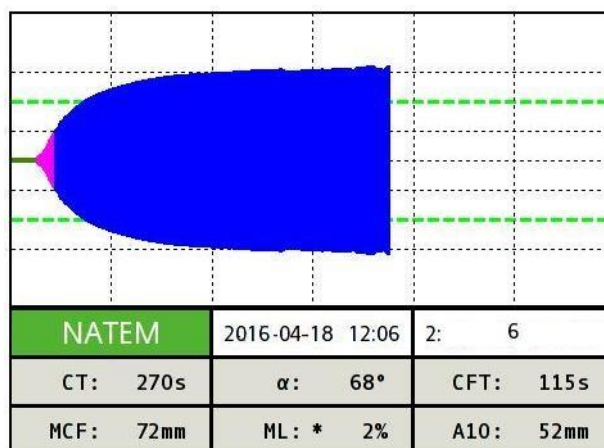


Рисунок 3.9 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 6), зарегистрированная по завершении однократного 20-минутного пребывания в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха.

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); СФТ - время образования сгустка (сек); МСФ - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

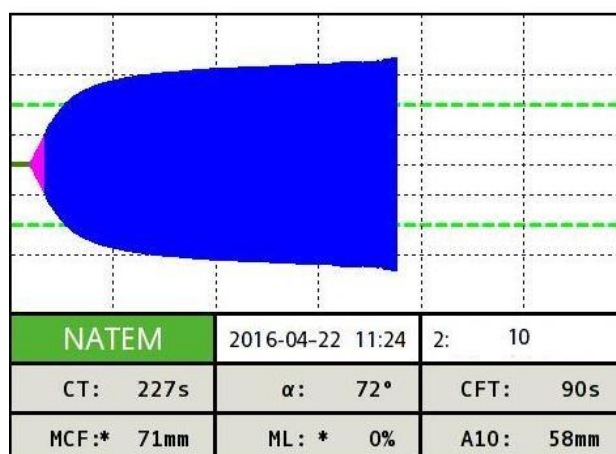


Рисунок 3.10 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 10), зарегистрированная по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$).

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^\circ$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

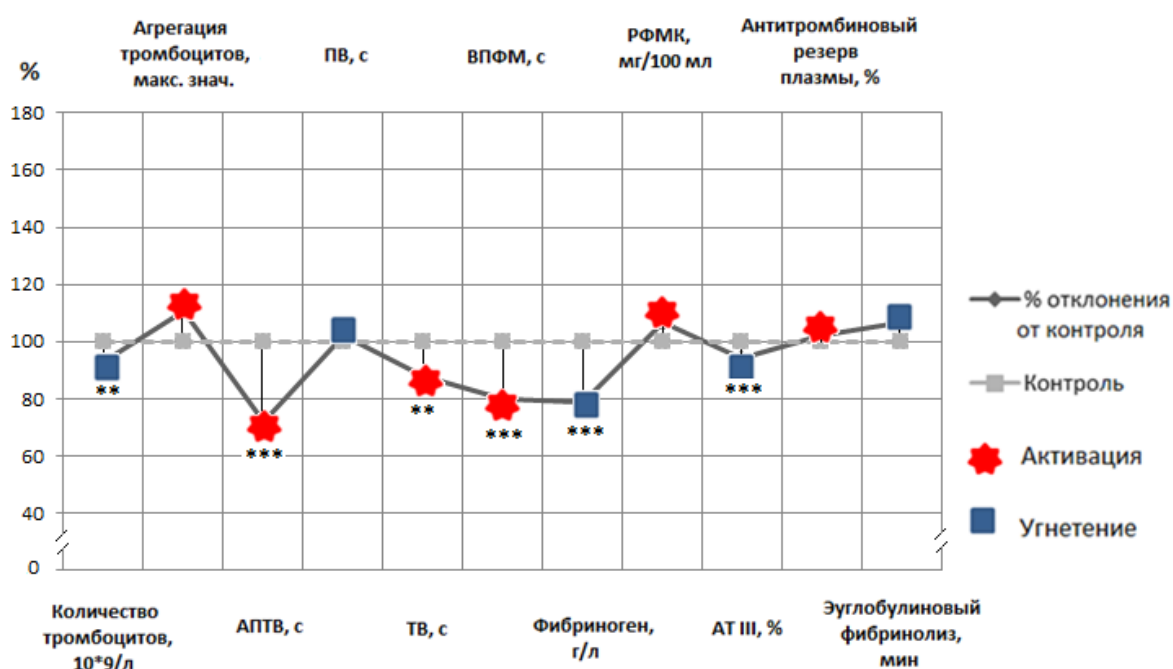


Рис. 3.11 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

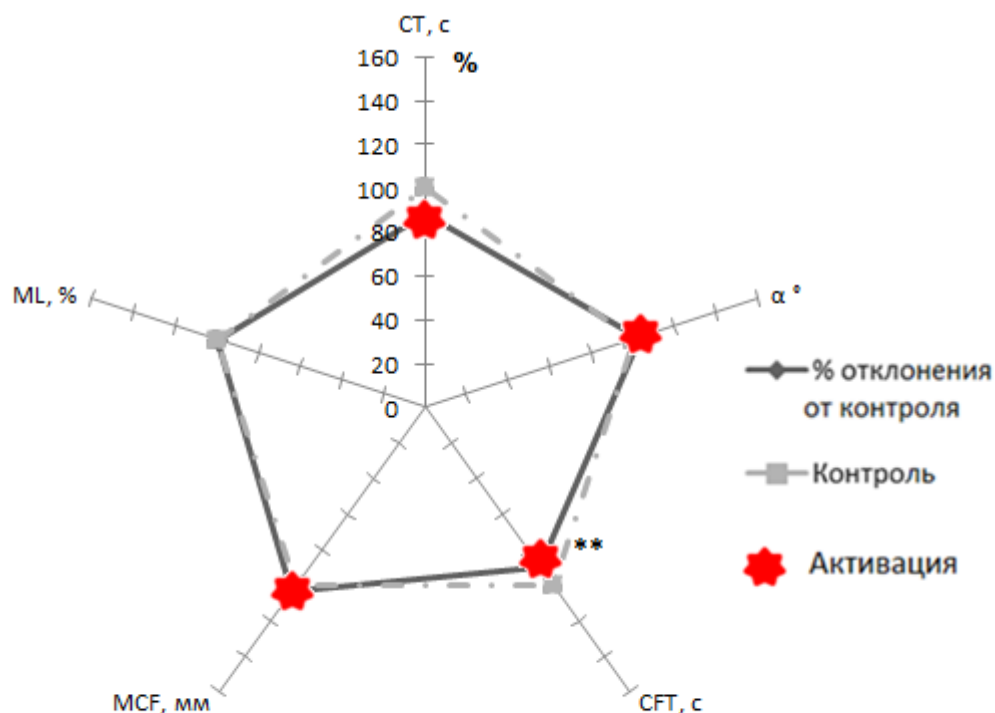


Рис. 3.12 Состояние показателей тромбозластограммы, зарегистрированное по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O_2 – 9 %, CO_2 – 7 %).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: ** – $p < 0,01$.

Таким образом, из представленных данных следует, что однократная 20-минутная ГКГ субмаксимальной интенсивности сопровождалась снижением количества тромбоцитов при неизменном уровне их агрегационной активности. Гиперкоагуляционный сдвиг отмечался по внутреннему пути и на конечном этапе свертывания. Кроме того, было зафиксировано снижение концентрации фибриногена. Уровень АТ III снижался, однако изменений со стороны АРП крови зафиксировано не было.

3.2.2. Состояние системы гемостаза по завершении однократного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности (O_2 - 5 %, CO_2 – 5 %; 20 минут)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении однократного 20-минутного воздействия ГКГ максимальной интенсивности, приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности (O₂ - 5 %, CO₂ – 5 %)

Методы исследования	Контроль № 4 (n=10)	Опыт № 4 (n=10)	p
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	496,0 [484,3÷512,0]	439,0 [428,3÷453,0]	p<0,001
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	20,1 [19,6÷22,3]	34,3 [30,3÷37,3]	p<0,001
Силиконовое время, с	250,5 [243,6÷259,4]	196,0 [187,5÷200,3]	p<0,001
АПТВ, с	15,9 [15,4÷16,3]	9,8 [9,6÷10,3]	p<0,001
Протромбиновое время, с	22,2 [21,9÷23,4]	20,0 [19,5÷20,4]	p<0,01
Тромбиновое время, с	39,6 [37,9÷40,2]	24,4 [23,2÷25,6]	p<0,001
ВПФМ, с	61,6 [60,3÷67,8]	48,1 [46,6÷49,4]	p<0,001
Фибриноген, г/л	3,0 [2,9÷3,2]	1,8 [1,5÷2,0]	p<0,001
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	6,9 [5,8÷7,5]	p<0,001
Антитромбин III, %	105,2 [103,2÷109,7]	90,0 [89,5÷93,2]	p<0,001
АРП, %	87,8 [84,9÷89,2]	78,6 [76,5÷80,5]	p<0,001
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	480,0 [480,0÷510,0]	p<0,001
СТ, с	236,0 [219,3÷252,8]	124,0 [116,2÷140,3]	p<0,001
α°	59,0 [52,0÷64,0]	78,0 [72,3÷84,0]	p<0,01

Окончание таблицы 3.4

Методы исследования	Контроль № 4 (n=10)	Опыт № 4 (n=10)	p
CFT, с	124,0 [118,9÷128,3]	72,0 [67,4÷76,0]	p<0,001
MCF, мм	67,0 [64,2÷73,6]	79,0 [70,6÷82,4]	p<0,01
ML, %	1,0 [0,8÷1,3]	2,0 [1,8÷2,3]	p<0,05

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Исходя из вышеизложенного, данное экспериментальное воздействие способствовало снижению количества кровяных пластинок на 11 % ($p<0,001$) и гипоагрегации (АДФ-индуцированная агрегация снижалась на 71 % ($p<0,001$)).

Со стороны внутреннего пути активации плазменного гемостаза регистрировалось укорочение силиконового времени свёртывания на 22 % ($p<0,001$) и АПТВ - на 39 % ($p<0,01$). На внешнем пути активации свёртывания отмечалось укорочение протромбинового времени на 10 % ($p<0,01$). Конечный этап свертывания также реагировал гиперкоагуляцией: снижение тромбинового времени на 39 % ($p<0,001$) и ВПФМ - на 22 % ($p<0,01$). По завершении 20-минутного воздействия ГКГ максимальной интенсивности уровень фибриногена снижался на 40 % ($p<0,001$). По окончании эксперимента было зафиксировано повышение уровня РФМК более чем в 2 раза ($p<0,001$).

Результаты ТЭГ также подтверждали выявленные клоттинговыми методиками гиперкоагуляционные сдвиги, что проявлялось в укорочении СТ на 47 % ($p<0,001$) и CFT - на 42 % ($p<0,001$). Кроме того, было

зафиксировано повышение угла α° на 32 % ($p<0,01$) и MCF - на 18 % ($p<0,001$).

АРП плазмы снижался на 11 % ($p<0,001$), уровень антикоагулянта АТ III уменьшался на 14 % ($p<0,01$).

Фибринолитическая активность плазмы (впервые в наших экспериментах) повышалась на 20 % ($p<0,001$). По данным тромбозластографии также отмечалось повышение ML в 2 раза ($p<0,05$) (см. рис. 3.13 и 3.14).

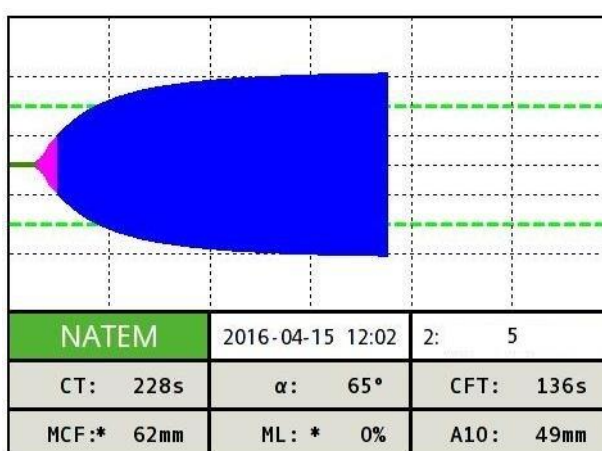


Рисунок 3.13 Тромбозластограмма (контроль, крыса № 5), зарегистрированная по завершении однократного 20-минутного пребывания в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха.

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^\circ$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

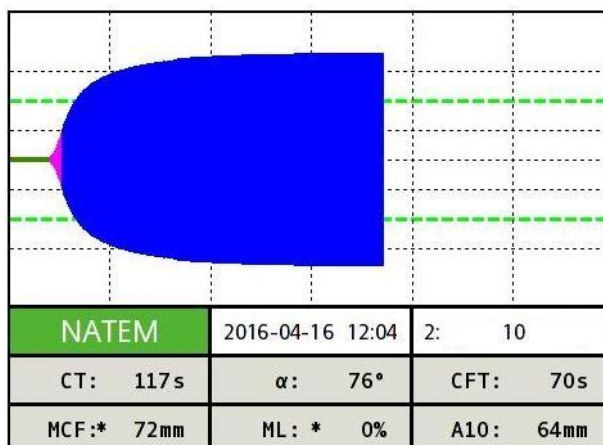


Рисунок 3.14 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 10), зарегистрированная по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$).

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^\circ$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

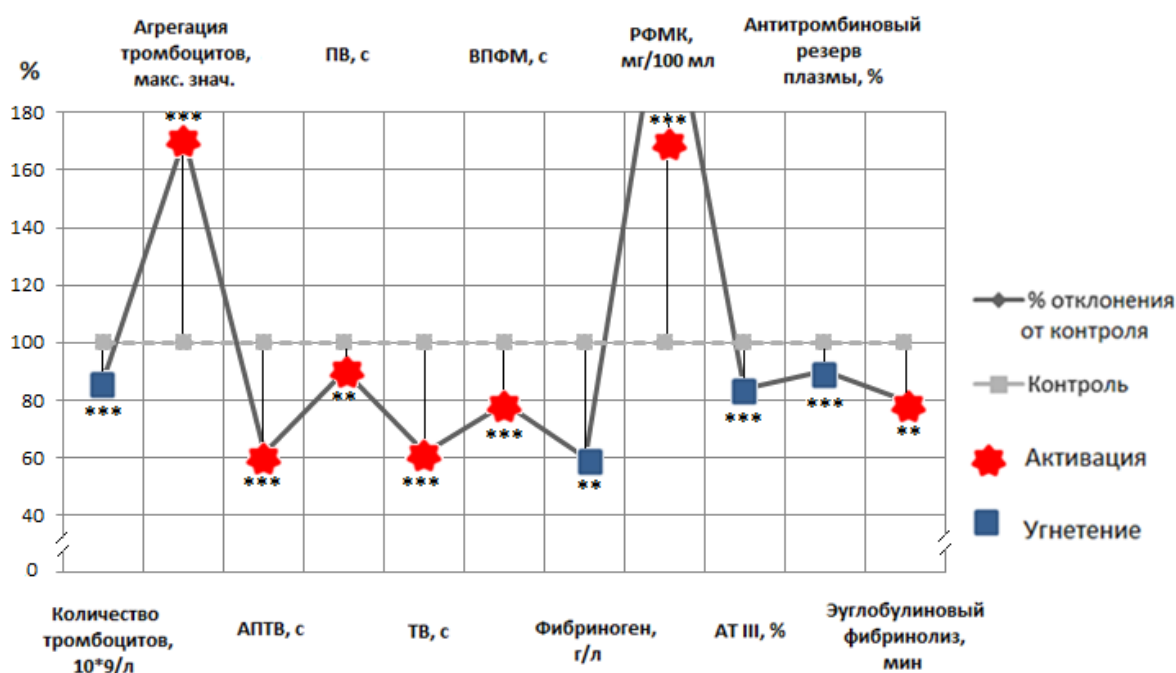


Рис. 3.15 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

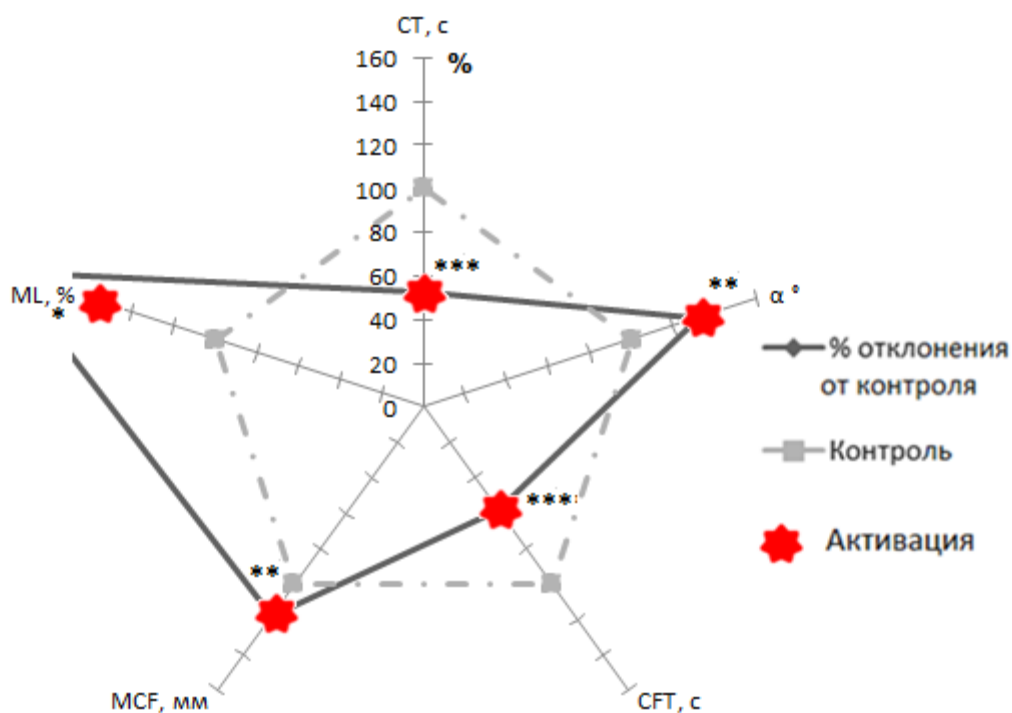


Рис. 3.16 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности (O_2 – 5 %, CO_2 – 5 %).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таким образом, выявлено, что однократная 20-минутная ГКГ максимальной интенсивности приводила к снижению количества тромбоцитов при одновременном повышении их агрегационной активности. Коагуляционный гемостаз на данное экспериментальное воздействие отреагировал гиперкоагуляционным сдвигом на всех этапах свертывания. При этом концентрация фибриногена снижалась, уровень РФМК повышался более чем в два раза по сравнению с группой контрольных животных.

Антикоагулянтная активность плазмы характеризовалась содружественным снижением уровня АТ III и АРП. Кроме того, впервые было зарегистрировано повышение фибринолитической активности плазмы.

3.3. Состояние системы гемостаза по завершении однократного введения мексидола

Для оценки влияния однократного введения мексидола на организм животных были проведены 2 серии экспериментов. Крысы опытной группы подвергались однократному внутривенному введению препарата мексидол в дозировке - 50 мг/кг. Животным контрольной группы вместо мексидола осуществлялось введение 0,9 % раствора NaCl по той же схеме. Забор крови у животных обеих групп осуществлялся через 1 час после осуществления инъекции.

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении однократного введения мексидола, приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении однократного введения мексидола (50 мг/кг)

Методы исследования	Контроль № 5 (n=10)	Опыт № 5 (n=10)	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	485,5 [473,7÷493,2]	473,0 [463,3÷480,8]	>0,05
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	24,3 [21,4÷26,9]	19,9 [18,3÷20,4]	<0,001
Силиконовое время,	219,5 [214,4÷226,8]	223,0 [217,3÷226,3]	>0,05
АПТВ, с	17,0 [16,4÷18,2]	16,3 [15,7÷16,8]	>0,05
Протромбиновое время, с	23,7 [23,1÷25,0]	22,5 [22,2÷24,0]	>0,05
Тромбиновое время, с	45,1 [43,6÷48,3]	44,4 [43,5÷46,3]	>0,05
ВПФМ, с	59,8 [59,6÷60,6]	60,1 [58,5÷63,3]	>0,05
Фибриноген, г/л	3,0 [3,0÷3,1]	3,1 [3,0÷3,2]	>0,05
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,1]	3,0 [3,0÷3,1]	>0,05
Антитромбин III, %	96,0 [92,9÷98,3]	97,6 [96,4÷98,3]	>0,05
АРП, %	88,3 [86,5÷89,0]	89,5 [88,1÷91,5]	>0,05

Окончание таблицы 3.5

Методы исследования	Контроль № 5 (n=10)	Опыт № 5 (n=10)	p
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	585,0 [530,0÷637,5]	600,0 [570,0÷615,0]	>0,05
СТ, с	242,0 [226,6÷250,6]	248,0 [230,4÷262,1]	>0,05
α°	71,0 [69,7÷74,9]	69,0 [66,5÷74,0]	>0,05
CFT, с	120,0 [118,1÷124,6]	116,0 [114,0÷119,8]	>0,05
MCF, мм	67,0 [63,9÷69,4]	64,0 [59,5÷66,0]	>0,05
ML, %	0,0 [0,0÷0,0]	0,0 [0,0÷0,0]	>0,05

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Как видно из таблицы 3.5, у крыс опытной группы по сравнению с контрольной, происходило снижение агрегационной активности тромбоцитов на 18 % ($p < 0,001$).

Статистически значимых изменений остальных параметров системы гемостаза зарегистрировано не было.

Результаты тромбоэластографии также подтверждали отсутствие сдвигов в системе гемостаза (см. рис. 3.17 и 3.18).

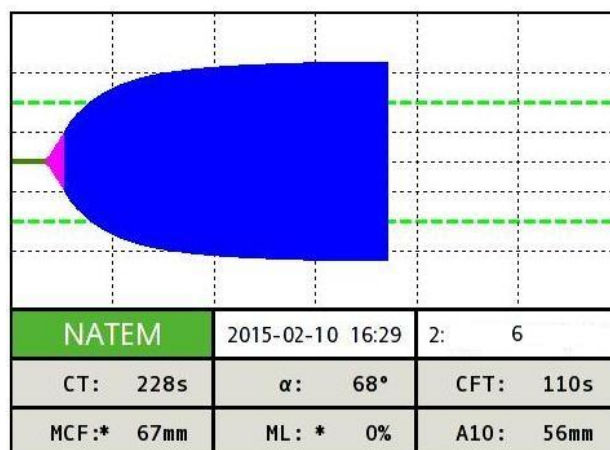


Рисунок 3.17 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 6), зарегистрированная по завершении однократной инъекции 0,9 % раствора NaCl.

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

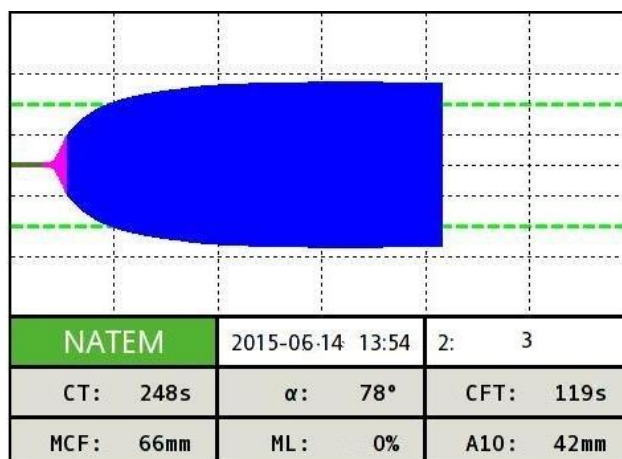


Рисунок 3.18 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 3), зарегистрированная по завершении однократного введения мексидола (50 мг/кг).

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

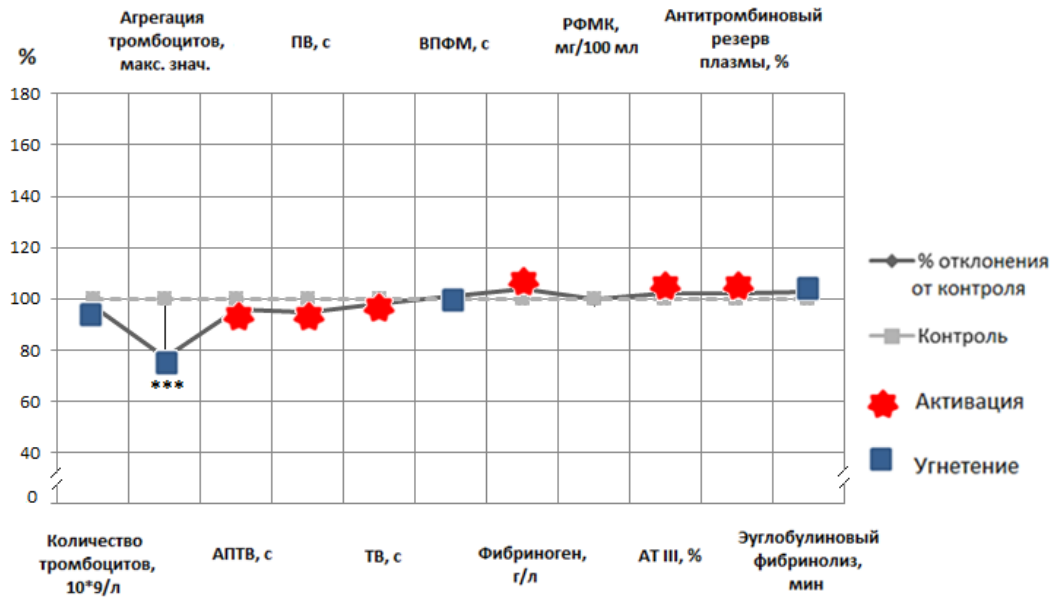


Рис. 3.19 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении однократного введения мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: *** – $p < 0,001$.

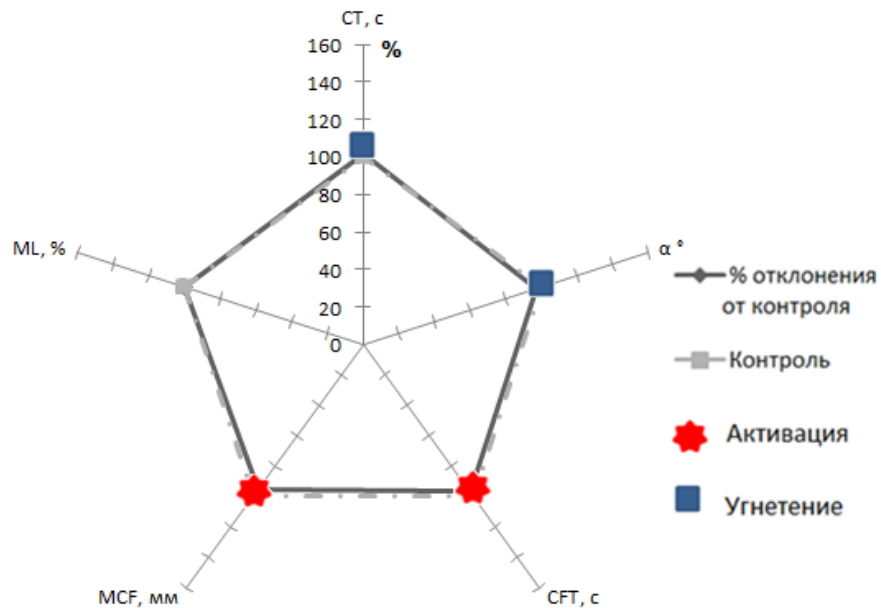


Рис. 3.20 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное по завершении однократного введения мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля.

Таким образом, из вышеизложенных данных следует, что однократное введение мексидола приводит к снижению агрегационной функции тромбоцитов. Со стороны других лабораторных показателей, характеризующих систему гемостаза, достоверных отличий в ответ на однократную инъекцию препарата, зарегистрировано не было.

* * *

Таким образом, полученные нами результаты собственных исследований в целом коррелируют с данными литературы, описывающими однократное воздействие ГОГ и ГКГ на гемостаз [21, 139, 217]. При этом, изменения, зафиксированные при однократном воздействии ГОГ, оказались схожими с изменениями в системе гемостаза по окончании однократного воздействия ГКГ. Это может указывать на единые механизмы активации свертывания крови при различных видах гипоксии.

Наряду с этим, при однократном воздействии ГКГ были обнаружены некоторые отличия от зафиксированных при аналогичном воздействии ГОГ, которые проявлялись в менее выраженном гиперкоагуляционном сдвиге и более низком уровне маркеров тромбинемии, что может быть расценено как более благоприятные изменения в системе гемостаза при таком виде гипоксии.

ГЛАВА 4

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПО ЗАВЕРШЕНИИ ИЗОЛИРОВАННОГО И СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТРЕНИРОВОЧНЫХ РЕЖИМОВ ГИПОКСИИ И МЕКСИДОЛА

Для поиска оптимального режима, способствующего максимальному снижению риска развития состояния тромботической готовности при однократных экстремальных стрессорных воздействиях ГОГ и ГКГ, были проведены эксперименты в виде многократных изолированных и сочетанных воздействий немедикаментозного (гипоксические тренировки) и фармакологического (препарат мексидол) прекондиционирования.

Для проведения данных исследований было выполнено 10 серий экспериментов.

Все экспериментальные группы на протяжении 30 дней ежедневно подвергались:

- 1-я опытная группа – часовому воздействию ГОГ сильной интенсивности (7000 м); 1-я контрольная группа - часовому пребыванию в барокамере в условиях обычного атмосферного давления;

- 2-я опытная группа - 20-минутному воздействию ГКГ субмаксимальной интенсивности (9 % O₂, 7 % CO₂); 2-я контрольная группа – 20-минутному пребыванию в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха;

- 3-я опытная группа – введению мексидола (50 мг/кг); 3-я контрольная группа - введению 0,9 % раствора NaCl по той же схеме и в том же объеме, что и мексидола у опытных групп;

- 4-я опытная группа – сочетанному часовому воздействию ГОГ сильной интенсивности (7000 м) и введению мексидола (50 мг/кг); 4-я контрольная группа – часовому пребыванию в барокамере в условиях

обычного атмосферного давления и введению 0,9 % раствора NaCl по той же схеме;

- 5-я опытная группа – сочетанному 20-минутному воздействию ГКГ субмаксимальной интенсивности (O_2 – 9 %, CO_2 - 7 %) и введению мексидола (50 мг/кг); 5-я контрольная группа - 20-минутному пребыванию в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха и введению 0,9 % раствора NaCl по той же схеме.

Забор крови для исследования системы гемостаза у животных всех серий, представленных в данной главе, осуществлялся по завершении 30-го воздействия в рамках тренировочного цикла.

4.1. Состояние системы гемостаза по завершении 30-кратного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 ч - 7000 м)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении 30-кратного часового воздействия ГОГ сильной интенсивности, приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 ч -7000 м)

Методы исследования	Контроль № 1 (n=10)	Опыт № 1 (n=10)	p
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	495,0 [486,8÷499,3]	508,5 [502,5÷515,0]	>0,05
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	21,7 [21,3÷22,9]	26,1 [24,8÷27,4]	<0,001
Силиконовое время, с	222,0 [219,0÷226,0]	213,0 [206,8÷221,0]	>0,05
АПТВ, с	16,0 [15,7÷16,4]	14,6 [12,6÷15,3]	<0,001

Окончание таблицы 4.1

Методы исследования	Контроль № 1 (n=10)	Опыт № 1 (n=10)	p
Протромбиновое время, с	21,7 [20,4÷23,5]	21,2 [19,9÷22,0]	>0,05
Тромбиновое время, с	42,7 [39,8÷43,6]	41,9 [39,8÷44,0]	>0,05
ВПФМ, с	62,5 [60,8÷63,1]	61,9 [60,3÷64,7]	>0,05
Фибриноген, г/л	3,0 [2,8÷3,2]	3,7 [3,5÷3,9]	<0,01
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	3,0 [3,0÷3,1]	>0,05
Антитромбин III, %	102,5 [98,6÷105,7]	113,6 [110,9÷115,5]	<0,01
АРП, %	84,3 [82,3÷88,0]	91,6 [89,4÷96,4]	<0,001
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	615,0 [570,0÷660,0]	465,0 [450,0÷480,0]	<0,05
СТ, с	264,0 [258,9÷277,4]	268,0 [258,0÷272,4]	>0,05
α°	74,0 [67,2÷78,9]	74,0 [69,8÷76,8]	>0,05
SFT, с	116,0 [114,2÷128,9]	131,0 [118,9÷136,8]	<0,05
MCF, мм	78,0 [74,1÷83,8]	76,0 [69,3÷82,4]	>0,05
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	1,0 [1,0÷1,0]	>0,05

Примечание: *n* – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; *p* – уровень статистической значимости. АПТВ – активированное парциальное тромбoplastиновое время; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП – антитромбиновый резерв плазмы; СТ – время начала образования сгустка; α – угол альфа; SFT – время образования сгустка; MCF – максимальная плотность сгустка; ML – максимальный лизис.

Из представленных в таблице 4.1 данных видно, что у опытных крыс отмечалось увеличение агрегационной активности тромбоцитов на 20 % ($p < 0,001$).

АПТВ сокращалось в опытной группе на 9 % ($p < 0,001$). В ходе денного эксперимента наблюдался рост фибриногена на 24 % ($p < 0,01$), рост уровня АТ III на 11 % ($p < 0,01$) и АРП плазмы – на 9 % ($p < 0,001$). Активность фибринолитической системы повышалась на 24 % ($p < 0,05$).

По результатам ТЭГ было зарегистрировано удлинение показателя СФТ на 13 % ($p < 0,05$), что характеризовало замедление образования сгустка (см. рис. 4.1 и 4.2).

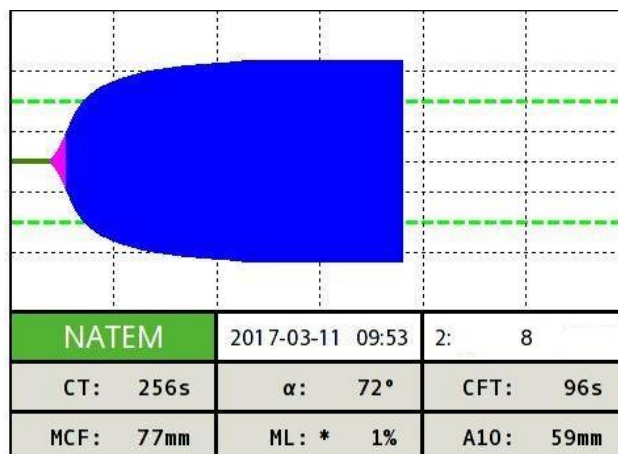


Рисунок 4.1 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 8), зарегистрированная по завершении 30-кратного часового пребывания в барокамере в условиях обычного атмосферного давления.

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); СФТ - время образования сгустка (сек); МСФ - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

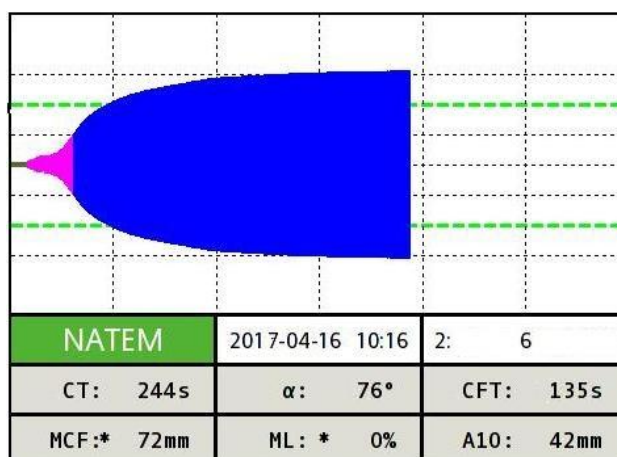


Рисунок 4.2 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 6), зарегистрированная по завершении 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м).

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); СФТ - время образования сгустка (сек); МСФ - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

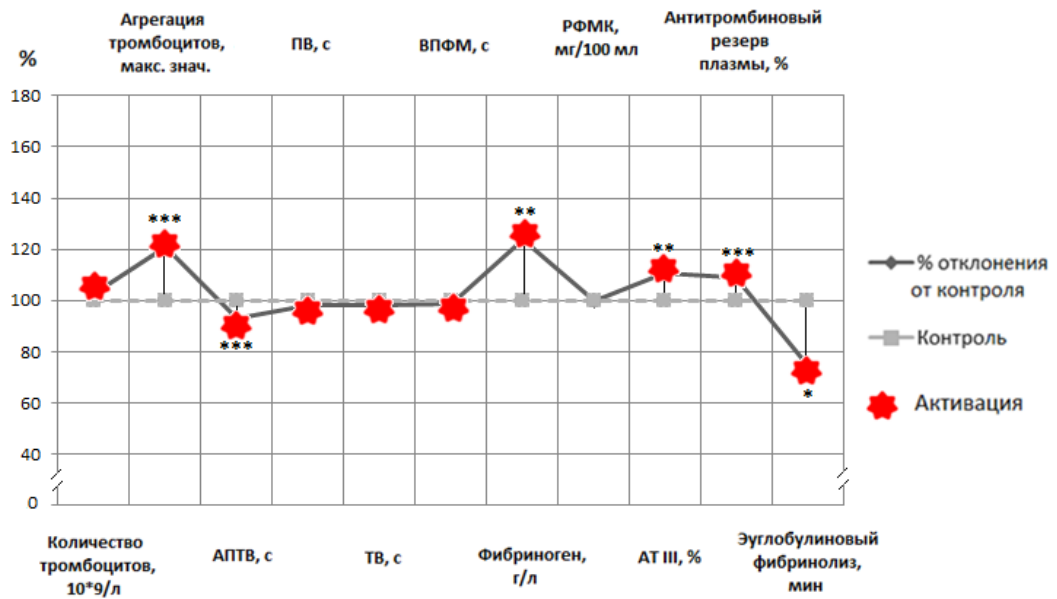


Рис. 4.3 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

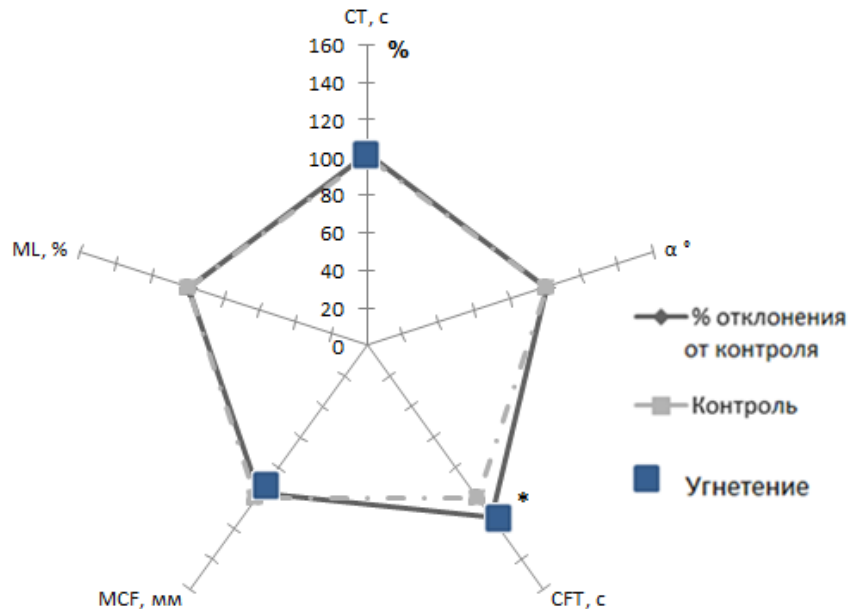


Рис. 4.4 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное по завершении 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$.

В данном эксперименте активация тромбоцитарного звена системы гемостаза сочеталась с гиперкоагуляцией, зарегистрированной по внутреннему пути плазменного гемостаза. При этом экспериментальное воздействие сопровождалось ростом антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы.

4.2. Состояние системы гемостаза по завершении 30-кратного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O₂ - 9 %, CO₂ – 7 %; 20 минут)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении 30-кратного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности, приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O₂ - 9 %, CO₂ – 7 %)

Методы исследования	Контроль № 2 (n=10)	Опыт № 2 (n=10)	p
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	493,0 [486,3÷501,9]	484,0 [475,0÷494,5]	>0,05
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	21,5 [21,4÷22,4]	21,4 [20,5÷22,9]	>0,05
Силиконовое время, с	216,0 [212,0÷218,0]	225,0 [220,8÷227,5]	>0,05
АПТВ, с	15,9 [15,3÷16,4]	15,4 [15,0÷15,9]	>0,05
Протромбиновое время, с	22,4 [21,5÷23,6]	24,1 [22,5÷25,2]	>0,05
Тромбиновое время, с	40,1 [38,4÷42,1]	43,2 [41,9÷44,9]	>0,05
ВПФМ, с	60,5 [60,3÷63,5]	52,2 [51,3÷53,9]	<0,001
Фибриноген, г/л	3,2 [2,9÷3,3]	3,8 [3,6÷3,9]	<0,001
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷4,0]	3,0 [3,1÷3,4]	>0,05

Окончание таблицы 4.2

Методы исследования	Контроль № 2 (n=10)	Опыт № 2 (n=10)	p
Антитромбин III, %	101,5 [99,4÷104,1]	115,4 [113,9÷117,4]	<0,001
АРП, %	87,6 [87,3÷90,6]	94,3 [92,8÷97,3]	<0,001
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	570,0 [540,0÷630,0]	465,0 [427,5÷502,5]	<0,01
СТ, с	248,0 [239,6÷255,6]	259,0 [256,9÷267,5]	>0,05
α°	68,0 [64,6÷72,3]	69,0 [67,5÷74,2]	>0,05
CFT, с	114,0 [108,3÷119,6]	104,0 [94,8÷106,5]	<0,001
MCF, мм	74,0 [68,5÷83,5]	70,0 [64,8÷73,2]	>0,05
ML, %	0,0 [0,0÷0,0]	2,0 [0,8÷2,3]	<0,05

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Как следует из результатов, приведенных в таблице 4.2, у животных наблюдалась активация на конечном этапе свёртывания (укорочение ВПФМ на 14 % ($p<0,001$)). При этом концентрация фибриногена повышалась на 19 % ($p<0,001$), а также отмечалось укорочение показателя CFT на 10 % ($p<0,001$).

Кроме того, в ходе данного исследования было зафиксировано повышение уровня АТ III и АРП плазмы на 14 % ($p<0,001$) и 8 % ($p<0,001$) соответственно и времени спонтанного эуглобулинового фибринолиза на 18 % ($p<0,01$). По данным ТЭГ, отмечалось повышение показателя максимального лизиса сгустка в 2 раза ($p<0,05$) (см. рис. 4.5 и 4.6).

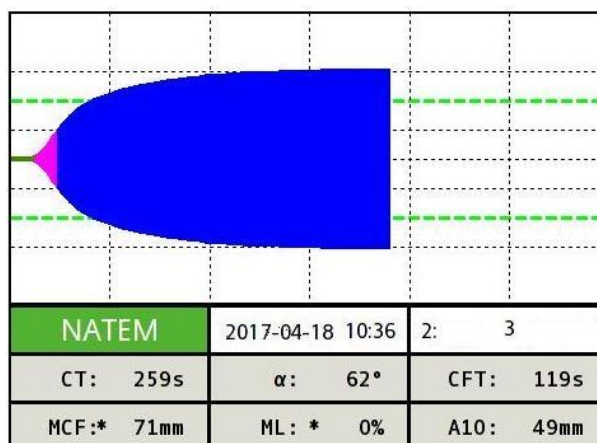


Рисунок 4.5 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 3), зарегистрированная по завершении 30-кратного 20-минутного пребывания в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха.

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

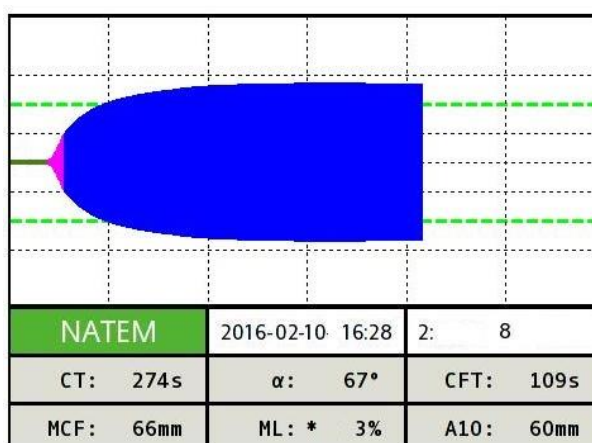


Рисунок 4.6 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 8), зарегистрированная по завершении 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O_2 – 9 %, CO_2 – 7 %).

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

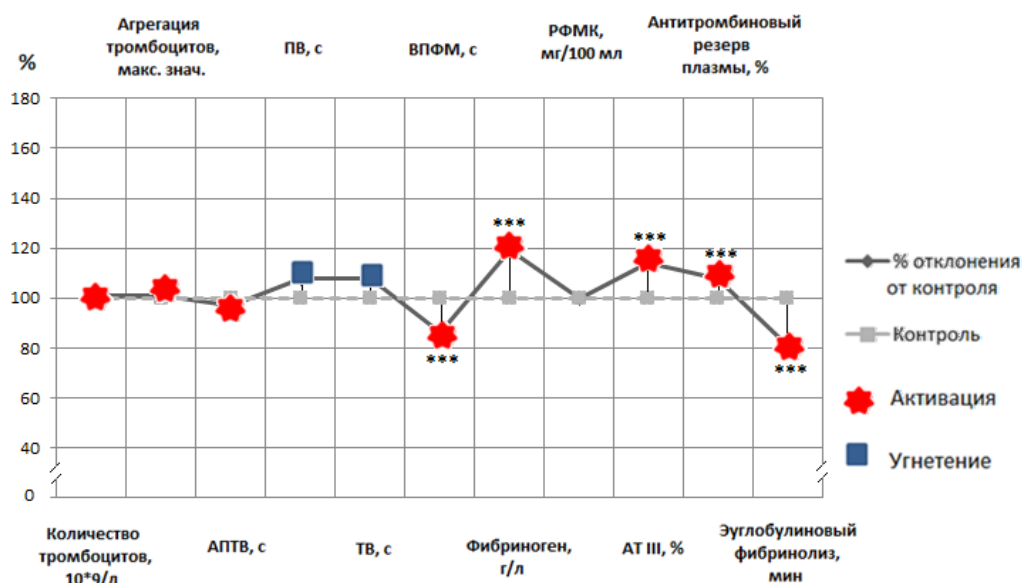


Рис. 4.7 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: *** – $p < 0,001$.

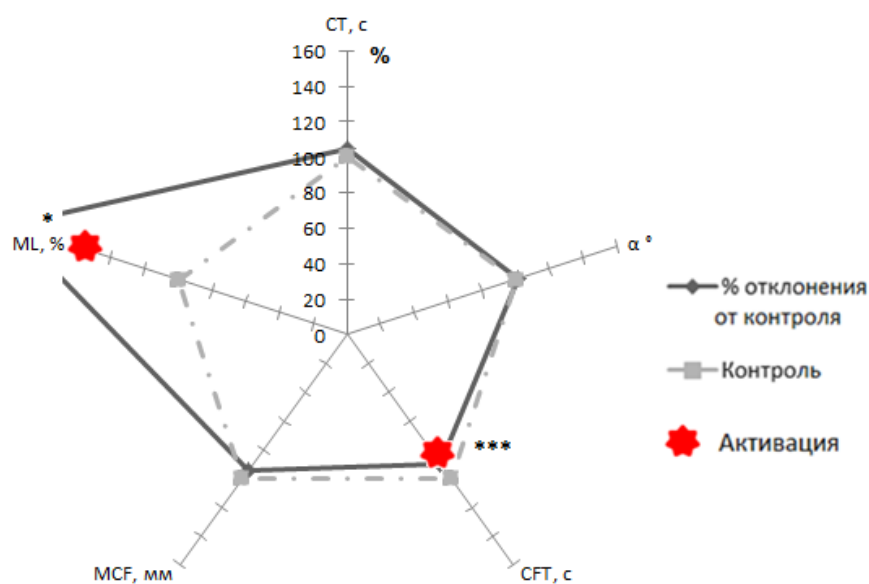


Рис. 4.8 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное по завершении 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Исходя из вышеизложенного, было отмечено, что в ответ на 30-кратное 20-минутное воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности со стороны плазменного звена системы гемостаза отмечалась гиперкоагуляция на конечном этапе свертывания и рост уровня фибриногена.

Антикоагулянтная активность плазмы характеризовалась повышением уровня АТ III и АРП. Кроме того, была отмечена активация фибринолитической системы крови после описываемого воздействия.

4.3. Состояние системы гемостаза по завершении курсового 30-дневного приема мексидола

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении курсового 30-дневного приема мексидола, приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг)

Методы исследования	Контроль № 3 (n=10)	Опыт № 3 (n=10)	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	477,0 [469,3÷487,1]	455,0 [446,8÷458,3]	<0,01
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	21,9 [19,9÷24,9]	17,4 [16,9÷17,9]	<0,05
Силиконовое время, с	213,0 [208,3÷215,3]	217,0 [214,8÷221,8]	>0,05
АПТВ, с	15,9 [15,6÷16,0]	16,1 [15,5÷16,4]	>0,05
Протромбиновое время, с	21,8 [20,6÷22,3]	22,1 [21,6÷23,8]	>0,05
Тромбиновое время, с	43,2 [42,3÷45,8]	44,7 [41,8÷46,7]	>0,05
ВПФМ, с	59,6 [58,6÷62,1]	62,4 [60,2÷64,8]	>0,05
Фибриноген, г/л	2,9 [2,8÷3,3]	3,1 [3,0÷3,3]	>0,05
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,5]	3,0 [3,1÷3,5]	>0,05
Антитромбин III, %	94,4 [92,0÷97,1]	98,2 [95,0÷99,3]	>0,05

Окончание таблицы 4.3

Методы исследования	Контроль № 3 (n=10)	Опыт № 3 (n=10)	p
АРП, %	87,5 [86,1÷88,4]	88,3 [86,0÷90,9]	>0,05
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	630,0 [594,5÷660,0]	600,0 [570,0÷630,0]	>0,05
СТ, с	264,0 [258,1÷286,3]	256,0 [232,1÷282,5]	>0,05
α°	70,0 [65,9÷72,4]	71,0 [64,2÷78,0]	>0,05
CFT, с	114,0 [108,4÷119,5]	112,0 [108,4÷119,7]	>0,05
MCF, мм	67,0 [65,1÷72,3]	58,0 [54,3÷63,0]	<0,01
ML, %	0,0 [0,÷0,0]	0,0 [0,0÷0,0]	>0,05

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Как видно из таблицы 4.3, у животных опытной группы по завершении 30-кратного ежедневного приема мексидола со стороны тромбоцитарного звена системы гемостаза выявлялось снижение количества кровяных пластинок на 5 % ($p<0,01$) и их агрегационной функции - на 21 % ($p<0,05$).

По данным ТЭГ отмечалось укорочение показателя MCF на 13 % ($p<0,01$), что характеризовало уменьшение плотности при формировании сгустка (см. рис. 4.9 и 4.10).

Достоверных изменений остальных показателей системы гемостаза зарегистрировано не было.

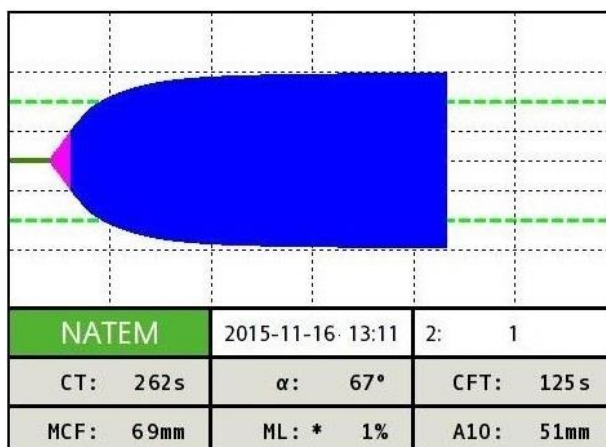


Рисунок 4.9 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 1), зарегистрированная по завершении 30-дневного курса инъекций 0,9 % раствора NaCl.

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

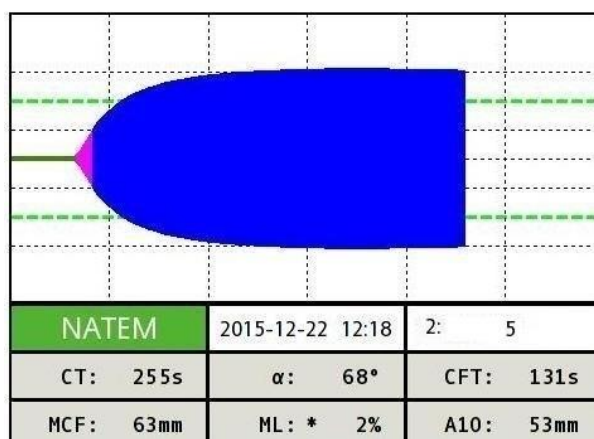


Рисунок 4.10 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 5), зарегистрированная по завершении курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

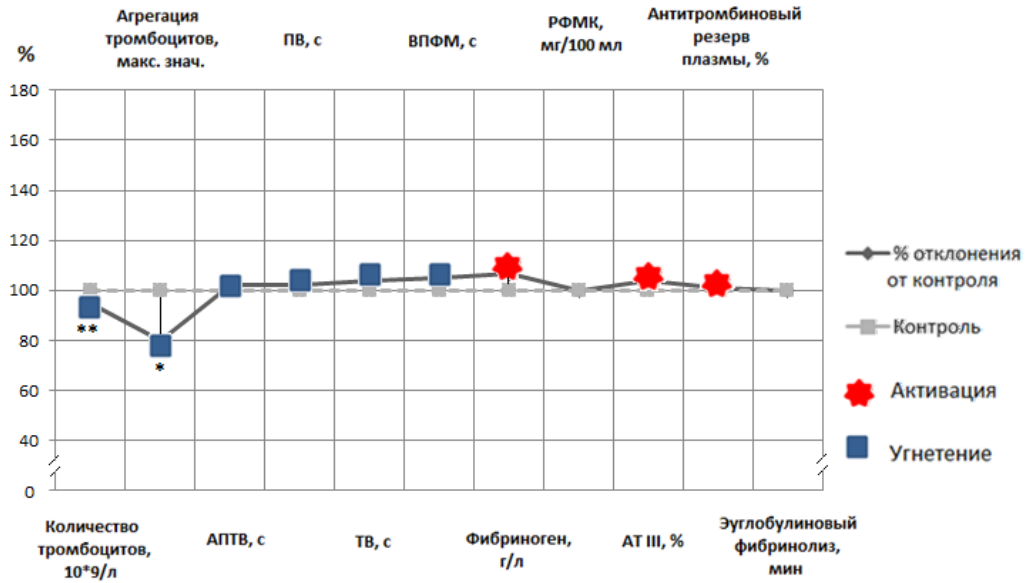


Рис. 4.11 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$.

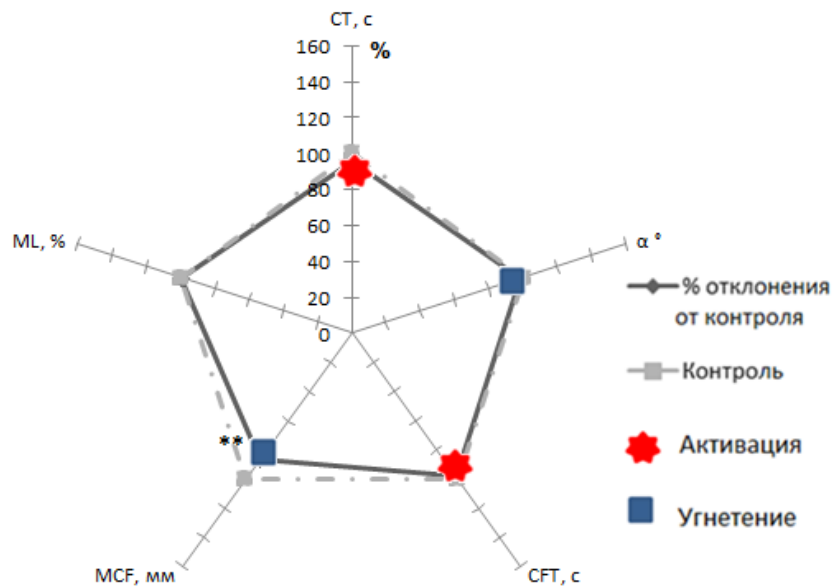


Рис. 4.12 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное по завершении курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: ** – $p < 0,01$.

Из вышеизложенных данных следует, что 30-кратное курсовое введение мексидола экспериментальным животным сопровождалось изменениями в тромбоцитарном звене системы гемостаза, что проявлялось в виде снижения не только количества тромбоцитов, но и их агрегационной активности.

4.4. Состояние системы гемостаза по завершении сочетанного 30-кратного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 час - 7000 м) и курсового приема мексидола

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении сочетанного 30-кратного часового воздействия ГОГ сильной интенсивности и курсового 30-дневного приема мексидола, приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении сочетанного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг)

Методы исследования	Контроль № 4 (n=10)	Опыт № 4 (n=10)	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	520,0 [514,6÷528,0]	482,0 [469,8÷486,8]	<0,001
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,4 [20,6÷24,4]	18,6 [17,2÷18,8]	<0,001
Силиконовое время, с	238,5 [227,0÷245,0]	223,5 [221,5÷225,8]	>0,05
АПТВ, с	15,7 [15,4÷16,1]	15,4 [14,9÷16,2]	>0,05
Протромбиновое время, с	22,4 [22,0÷23,5]	21,8 [21,4÷22,6]	>0,05
Тромбиновое время, с	40,8 [40,6÷43,1]	43,4 [41,8÷45,3]	>0,05
ВПФМ, с	61,7 [58,7÷65,2]	58,9 [58,0÷59,7]	>0,05
Фибриноген, г/л	2,9 [2,8÷3,1]	2,9 [2,5÷3,5]	>0,05
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	3,0 [3,0÷3,0]	>0,05

Окончание таблицы 4.4

Методы исследования	Контроль № 4 (n=10)	Опыт № 4 (n=10)	p
Антитромбин III, %	102,4 [102,4÷105,3]	116,2 [106,9÷118,6]	<0,05
АРП, %	84,3 [81,1÷87,5]	95,2 [90,2÷97,3]	<0,001
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	615,0 [570,0÷630,0]	630,0 [577,5÷652,5]	>0,05
СТ, с	268,0 [262,5÷277,3]	254,0 [250,6÷268,2]	>0,05
α°	69,0 [62,0÷78,2]	66,0 [60,5÷73,0]	>0,05
CFT, с	109,0 [104,4÷116,8]	102,0 [98,5÷109,3]	>0,05
MCF, мм	68,0 [62,6÷71,5]	54,0 [51,2÷63,0]	<0,001
ML, %	0,0 [0,0÷0,0]	0,0 [0,0÷0,0]	>0,05

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Представленные в таблице 4.4 данные свидетельствуют о том, что по завершении сочетанного 30-кратного часового воздействия ГОГ сильной интенсивности и курсового 30-дневного приема мексидола было зафиксировано угнетение тромбоцитарного звена системы гемостаза (уменьшение количества тромбоцитов на 8 % ($p<0,001$) и АДФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов - на 21 % ($p<0,001$)).

Изменений со стороны коагуляционного звена системы гемостаза выявлено не было.

Уровень АТ III и АРП плазмы после 30-кратного сочетанного воздействия ГОГ и мексидола повышался на 14 % ($p<0,05$) и 13 % ($p<0,001$) соответственно.

По данным ТЭГ было зарегистрировано укорочение показателя MCF на 21 % ($p < 0,01$) (см. рис. 4.13 и 4.14).

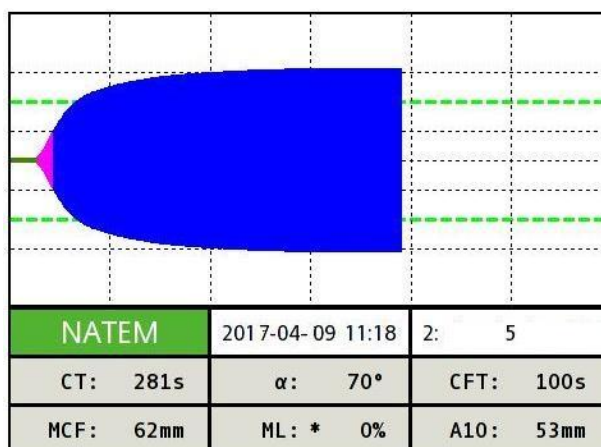


Рисунок 4.13 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 5), зарегистрированная по завершении 30-кратного часового пребывания в барокамере в условиях обычного атмосферного давления и 30-дневного курса инъекций 0,9 % раствора NaCl.

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

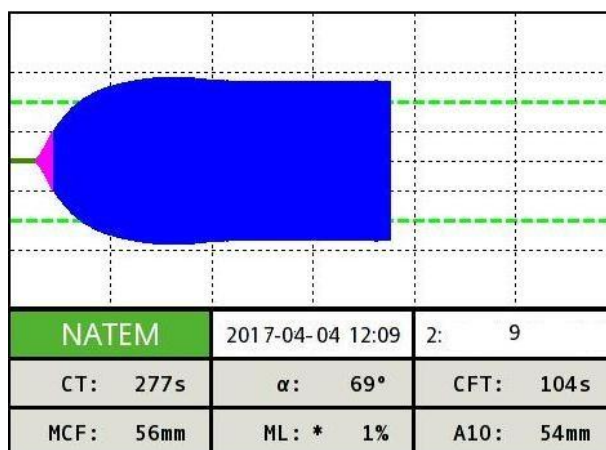


Рисунок 4.14 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 9), зарегистрированная по завершении сочетанного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

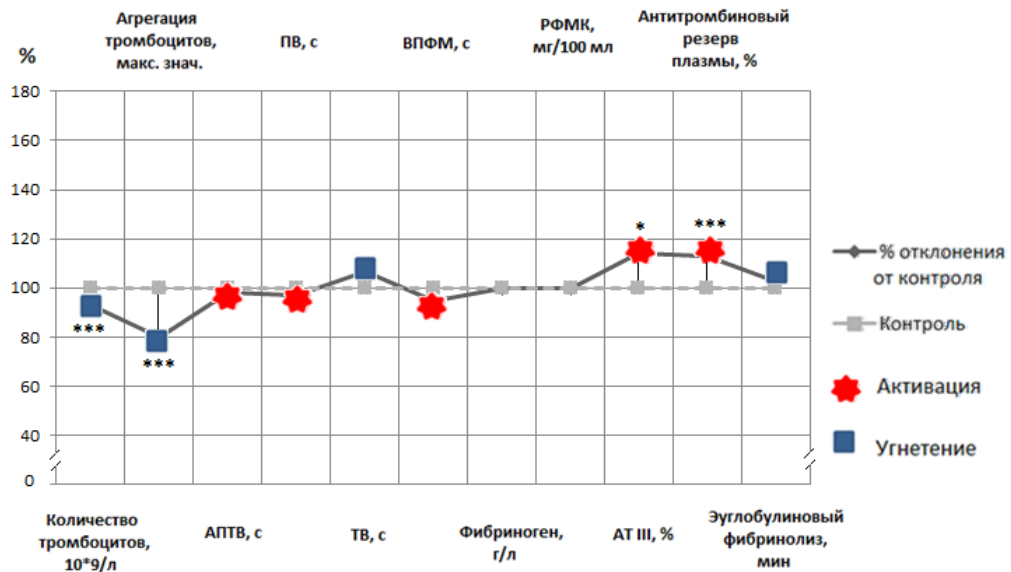


Рис. 4.15 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении сочетанного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

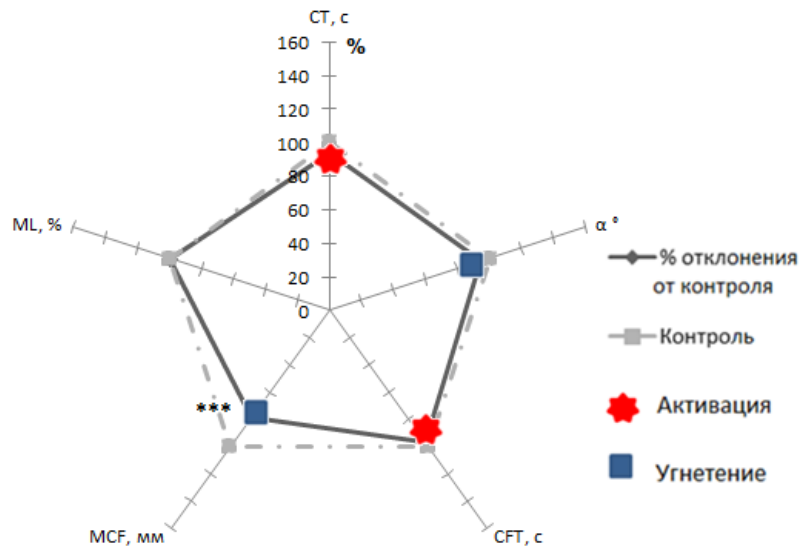


Рис. 4.16 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное по завершении сочетанного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: *** – $p < 0,001$.

Из вышеизложенных данных следует, что сочетанное 30-кратное часовое воздействие ГОГ сильной интенсивности и мексидола сопровождалось угнетением тромбоцитарного звена системы гемостаза и повышением антикоагулянтной активности плазмы.

4.5. Состояние системы гемостаза по завершении сочетанного 30-кратного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O₂ - 9 %, CO₂ – 7 %; 20 минут) и курсового 30-дневного приема мексидола

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности и курсового 30-дневного приема мексидола, приведены в таблице 4.5.

Таблица 4.5

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O₂ – 9 %, CO₂ - 7 %) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг)

Методы исследования	Контроль № 5 (n=10)	Опыт № 5 (n=10)	p
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	510,8 [497,5÷525,3]	487,5 [478,0÷495,8]	<0,001
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,6 [21,6÷24,9]	17,4 [16,8÷18,2]	<0,01
Силиконовое время, с	226,0 [214,3÷238,2]	231,0 [223,0÷237,0]	>0,05
АПТВ, с	15,9 [15,4÷16,7]	15,8 [15,0÷16,4]	>0,05
Протромбиновое время, с	21,4 [20,0÷23,1]	22,4 [21,3÷22,7]	>0,05
Тромбиновое время, с	44,2 [41,8÷47,2]	43,9 [42,4÷44,7]	>0,05
ВПФМ, с	59,6 [58,7÷60,3]	59,4 [58,5÷61,0]	>0,05
Фибриноген, г/л	2,9 [2,6÷3,2]	2,9 [2,5÷3,0]	>0,05
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	3,3 [3,0÷3,5]	>0,05

Окончание таблицы 4.5

Методы исследования	Контроль № 5 (n=10)	Опыт № 5 (n=10)	p
Антитромбин III, %	102,5 [99,0÷107,2]	103,7 [102,5÷108,7]	>0,05
АРП, %	87,4 [87,3÷89,8]	94,8 [92,5÷96,3]	<0,01
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	630,0 [540,0÷660,0]	510,0 [487,5÷540,0]	<0,001
СТ, с	278,0 [273,6÷291,5]	284,0 [279,6÷298,6]	>0,05
α°	69,0 [63,3÷72,8]	72,0 [69,3÷76,8]	>0,05
CFT, с	116,0 [108,9÷120,6]	120,0 [110,5÷128,7]	>0,05
MCF, мм	67,0 [63,2÷71,6]	64,0 [57,5÷69,6]	>0,05
ML, %	0,0 [0,0÷0,0]	3,0 [1,3÷3,7]	<0,05

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Как видно из таблицы 4.5, со стороны тромбоцитарного гемостаза регистрировалось снижение количества кровяных пластинок на 5 % ($p<0,001$) и снижение их агрегационной активности на 27 % ($p<0,01$).

Изменений в состоянии плазменного каскада системы свертывания выявлено не было.

Со стороны антикоагулянтной активности регистрировалось повышение АРП плазмы на 9 % ($p<0,01$).

Кроме того, было отмечено повышение фибринолиза, что проявлялось в укорочении времени спонтанного лизиса эуглобулинов на 19 % ($p<0,001$) и увеличение показателя ML в 3 раза ($p<0,05$) (см. рис. 4.17 и 4.18).

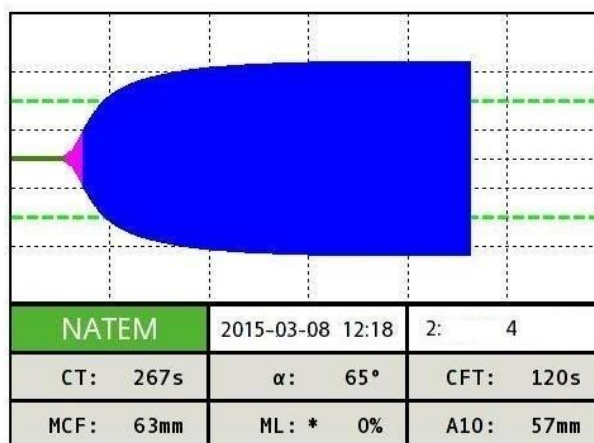


Рисунок 4.17 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 4), зарегистрированная по завершении 30-кратного 20-минутного пребывания в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха и 30-дневного курса инъекций 0,9 % раствора NaCl.

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

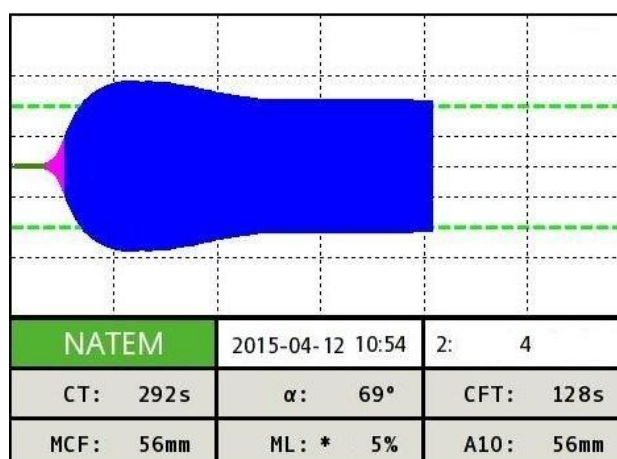


Рисунок 4.18 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 4), зарегистрированная по завершении сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O_2 – 9 %, CO_2 - 7 %) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

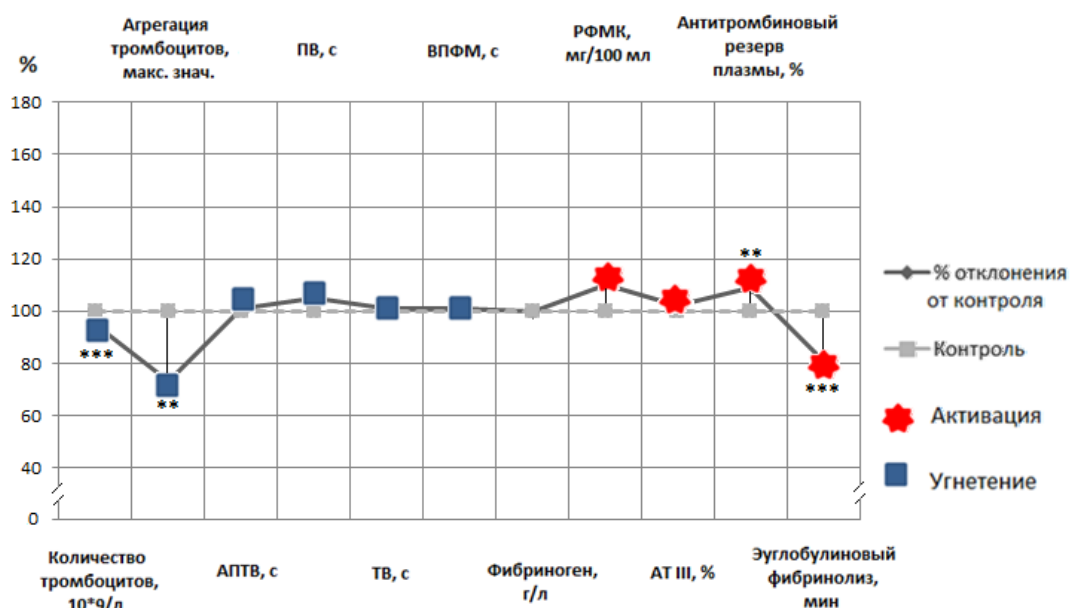


Рис. 4.19 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

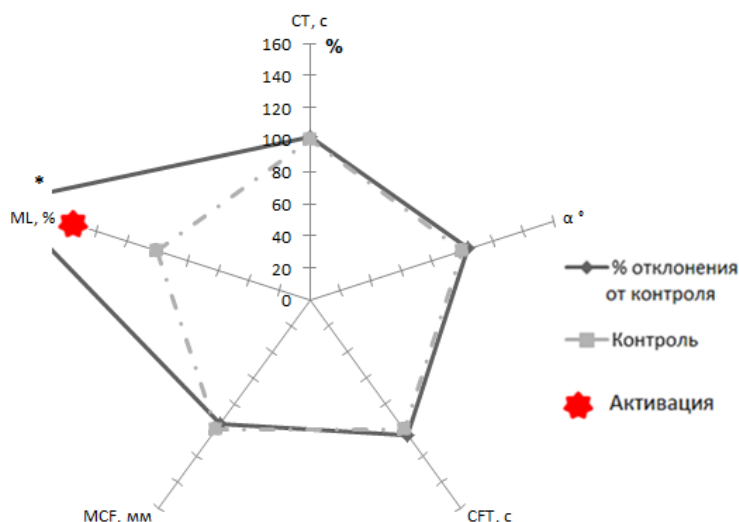


Рис. 4.20 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное по завершении сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно контроля. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$.

Таким образом, по завершении вышеописанного экспериментального воздействия отмечалось снижение агрегационной активности тромбоцитов и уменьшение их количества.

30-кратное сочетанное тренировочное 20-минутное воздействие ГКГ и антигипоксанта мексидола приводило к повышению антикоагулянтной активности плазмы, что проявлялось в повышении АРП. Кроме того, регистрировалась активация фибринолитической активности плазмы экспериментальных животных.

* * *

Таким образом, обобщая полученные данные, можно утверждать, что по завершении вышеописанных тренировочных циклов в виде изолированного и сочетанного воздействий двух вариантов гипоксических тренировок и мексидола, реакция со стороны системы гемостаза характеризовалась снижением количества тромбоцитов и их агрегационной активности, а также гипокоагуляцией в плазменном звене системы гемостаза при повышении антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы.

Стоит отметить, что при моделировании того или иного тренировочного режима вышеописанная ответная реакция со стороны системы гемостаза была выражена в разной степени и в той или иной мере способствовала снижению риска развития тромботической готовности, зафиксированного при обоих вариантах однократного гипоксического воздействия.

ГЛАВА 5

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ЭКСТРЕМАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ/ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПО ЗАВЕРШЕНИИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО КУРСОВОГО ПРИЕМА МЕКСИДОЛА И ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

Эксперименты, описанные в предыдущей главе, показали, что 30-дневное изолированное и сочетанное воздействие ГОГ/ГКГ и мексидола приводило к формированию у экспериментальных животных долговременной адаптации со стороны системы гемостаза, что проявлялось в разной степени снижении риска развития претромботического состояния.

Для выявления оптимального режима 30-дневных тренировок, обеспечивающих максимальный протекторный эффект при последующем воздействии экстремального стрессора в виде ГОГ тяжелой интенсивности (8000 м) или ГКГ максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) нами был выполнен следующий блок экспериментов из 12 серий.

В данных экспериментах, посвященных исследованию гипоксической гипоксии, перед действием экстремального фактора (ГОГ тяжелой интенсивности) предварительно были использованы модели 3-х тренировочных режимов.

1-й тренировочный режим моделировался путем помещения животных в барокамеру на 1 час в течение 30-ти дней на «высоту подъема» до 7000 м над уровнем моря, что соответствовало ГОГ сильной интенсивности.

2-й тренировочный режим подразумевал 30-кратное ежедневное введение мексидола в дозировке 50 мг/кг.

3-й тренировочный режим представлял собой сочетанное воздействие первых двух режимов.

В экспериментах, посвященных исследованию гиперкапнической гипоксии, перед действием экстремального фактора (ГКГ максимальной интенсивности) предварительно были использованы следующие модели:

4-й тренировочный режим моделировался путем помещения животных ежедневно в течение 30-ти дней на 20 минут в камеру, содержащую следующую газовую смесь: O_2 - 9 %, CO_2 - 7 % (ГКГ субмаксимальной интенсивности).

5-й тренировочный режим подразумевал 30-кратное ежедневное введение мексидола в дозировке 50 мг/кг.

6-й тренировочный режим представлял собой сочетанное воздействие первых двух режимов.

Контролем для всего экспериментального блока животных являлись крысы, находившиеся на протяжении 30 дней в аналогичных условиях, но лишённые специфического тренирующего воздействия.

Кровь для исследования у опытных и контрольных животных забиралась на 31-день сразу по окончании однократного экстремального воздействия (ГОГ тяжелой интенсивности (8000 м) или ГКГ максимальной интенсивности (O_2 – 5 %, CO_2 - 5 %)) по завершении 30-дневных предварительных тренировочных циклов.

Кроме того, для выявления комплексной оценки влияния стрессорных факторов на всем протяжении описываемых экспериментов на систему гемостаза, нами было проведено сравнение данных опытных групп с показателями интактной группой животных.

5.1. Реакция системы гемостаза на однократное воздействие гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности (1 час - 8000 м) по завершении 30-кратного изолированного и сочетанного воздействий гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 час - 7000 м) и/или мексидола

В данном блоке экспериментов, все группы животных на протяжении 30 дней ежедневно подвергались:

- 1-я опытная группа – часовому воздействию ГОГ сильной интенсивности (7000 м); 1-я контрольная группа - часовому пребыванию в барокамере в условиях обычного атмосферного давления;

- 2-я опытная группа – введению мексидола (50 мг/кг); 2-я контрольная группа - введению 0,9 % раствора NaCl по той же схеме и в том же объеме, что и с мексидолом у опытных групп;

- 3-я опытная группа – сочетанному часовому воздействию ГОГ сильной интенсивности (7000 м) и введению мексидола (50 мг/кг); 3-я контрольная группа – часовому пребыванию в барокамере в условиях обычного атмосферного давления и введению 0,9 % раствора NaCl по той же схеме.

На 31-й день эксперимента крысы всех опытных и контрольных групп подвергались однократному часовому экстремальному воздействию в виде ГОГ тяжелой интенсивности (8000 м).

5.1.1. Состояние системы гемостаза при однократной гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности (1 час - 8000 м) по завершении предварительного 30-кратного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 час - 7000 м)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные при однократной часовой ГОГ тяжелой интенсивности по завершении предварительного 30-кратного часового воздействия ГОГ сильной интенсивности, приведены в таблице 5.1.

Из представленных в таблице 5.1 данных видно, что у опытных животных по сравнению с контрольной группой отмечалось повышение кровяных пластинок на 16 % ($p < 0,001$), при этом их агрегационная активность снижалась на 18 % ($p < 0,01$).

Таблица 5.1

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м)

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	Контроль № 1 (n=10)	Опыт № 1 (n=10)	p
	1	2	3	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	498,0 [485,5÷521,3]	464,0 [421,7÷512,4]	540,0 [532,0,0÷554,0]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	44,4 [42,0÷45,9]	36,4 [31,3÷38,9]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	198,0 [194,8÷201,4]	212,5 [202,8÷222,5]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	15,5 [14,7÷16,2]	17,4 [16,7÷ 18,3]	$p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	29,0 [28,8÷29,8]	24,6 [22,9÷ 26,8]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	42,7 [41,7÷43,6]	41,8 [39,3÷46,4]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	50,1 [49,2÷51,3]	71,6 [67,7÷ 74,9]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	1,6 [1,5÷1,6]	2,7 [2,3÷2,8]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$

Окончание таблицы 5.1

1	2	3	4	5
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	6,8 [6,5÷7,0]	3,0 [3,0÷3,6]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
Антитромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	88,0 [85,9÷91,5]	117,5 [113,8÷124,3]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,01$
АРП, %	89,5 [86,0÷92,4]	67,9 [64,8÷77,9]	104,5 [94,3÷107,5]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	585,0 [537,5÷637,5]	630,0 [570,0÷667,5]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	166,0 [149,2÷172,3]	210,0 [185,2÷217,9]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
α°	70,0 [63,7÷78,0]	74,0 [66,5÷76,8]	69,0 [58,0÷72,4]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
CFT, с	78,0 [67,8÷88,3]	79,0 [65,2÷94,2]	90,0 [82,3÷96,2]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$
MCF, мм	68,0 [63,7÷71,0]	73,0 [68,4÷78,3]	70,0 [62,3÷79,3]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	1,0 [0,8÷1,0]	1,0 [0,8÷1,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости: p_{1-3} – уровень значимости различий опытной группы с интактными животными; p_{2-3} – уровень значимости различий опытной группы с контрольными животными. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Со стороны свёртывающей системы гемостаза у опытной группы животных, по сравнению с крысами, не подвергавшимися предварительному тренировочному воздействию ГОГ, наблюдалось угнетение внутреннего пути свертывания крови, на что указывало удлинение АПТВ на 12 % ($p < 0,05$) и силиконового времени свертывания крови - на 7 % ($p < 0,01$). По результатам ТЭГ также отмечалось удлинение показателя СТ на 26 % ($p < 0,001$). При этом, протромбиновое время (внешний путь активации коагуляционного гемостаза) укорачивалось на 15 % ($p < 0,001$). На конечном этапе свертывания отмечалось удлинение ВПФМ на 43 % ($p < 0,001$) и показателя СФТ - на 14 % ($p < 0,01$) (см. рис. 5.1 и 5.2).

Кроме того, в плазме экспериментальных животных регистрировалось снижение уровня РФМК на 56 % ($p < 0,001$) и повышение концентрации фибриногена на 69 % ($p < 0,001$).

Со стороны антикоагулянтной активности крови у крыс, составивших экспериментальную группу, было зафиксировано повышение концентрации АТ III и АРП плазмы на 34 % ($p < 0,01$) и 54 % ($p < 0,001$) соответственно.

Активность фибринолитической системы после описываемого воздействия не изменялась.

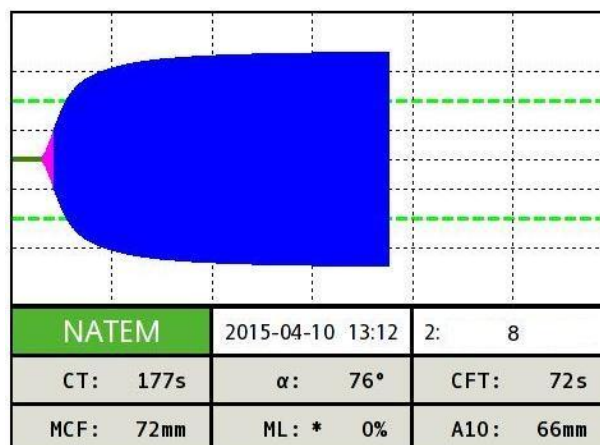


Рисунок 5.1 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 8), зарегистрированная при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного 30-кратного часового пребывания в барокамере в условиях обычного атмосферного давления.

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

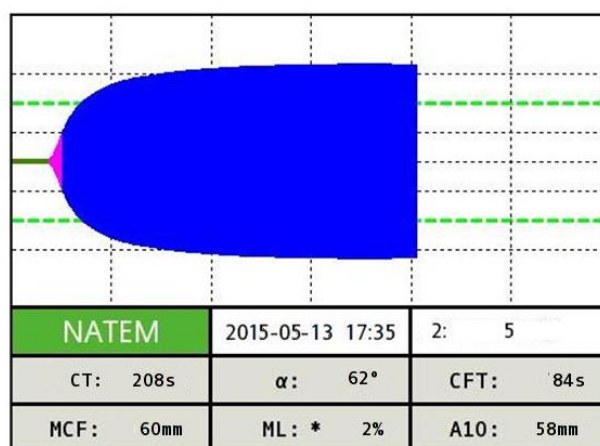


Рисунок 5.2 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 5), зарегистрированная при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м).

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

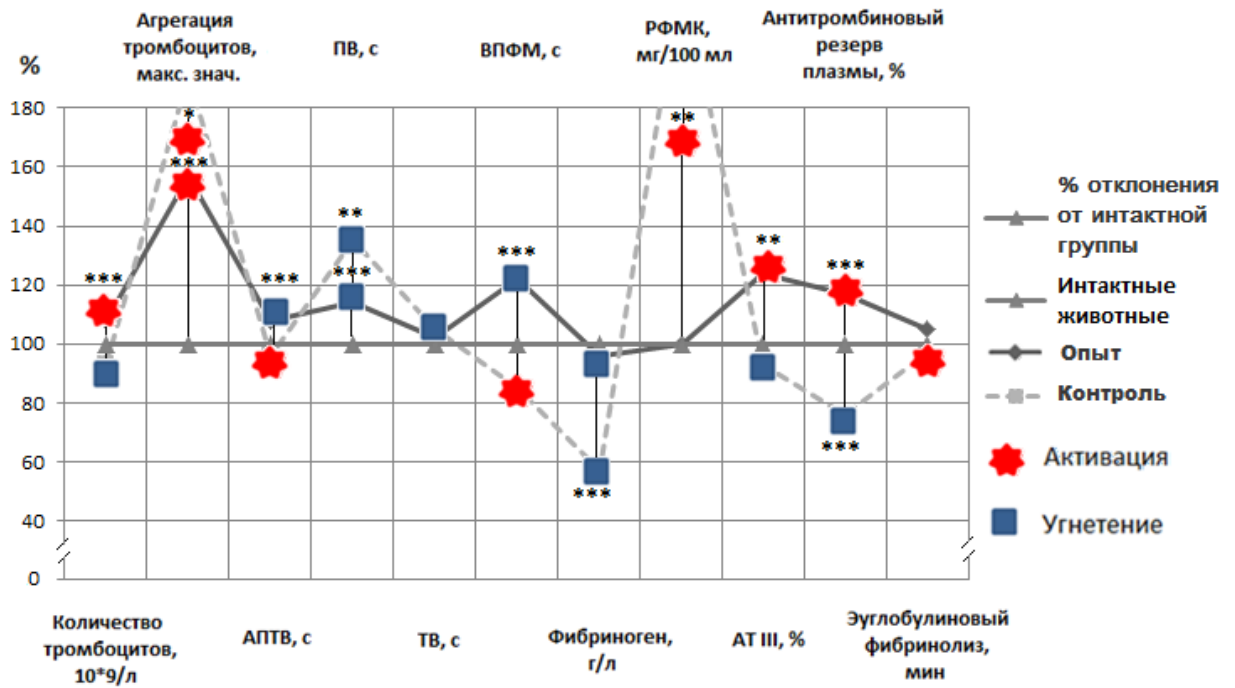


Рис. 5.3 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

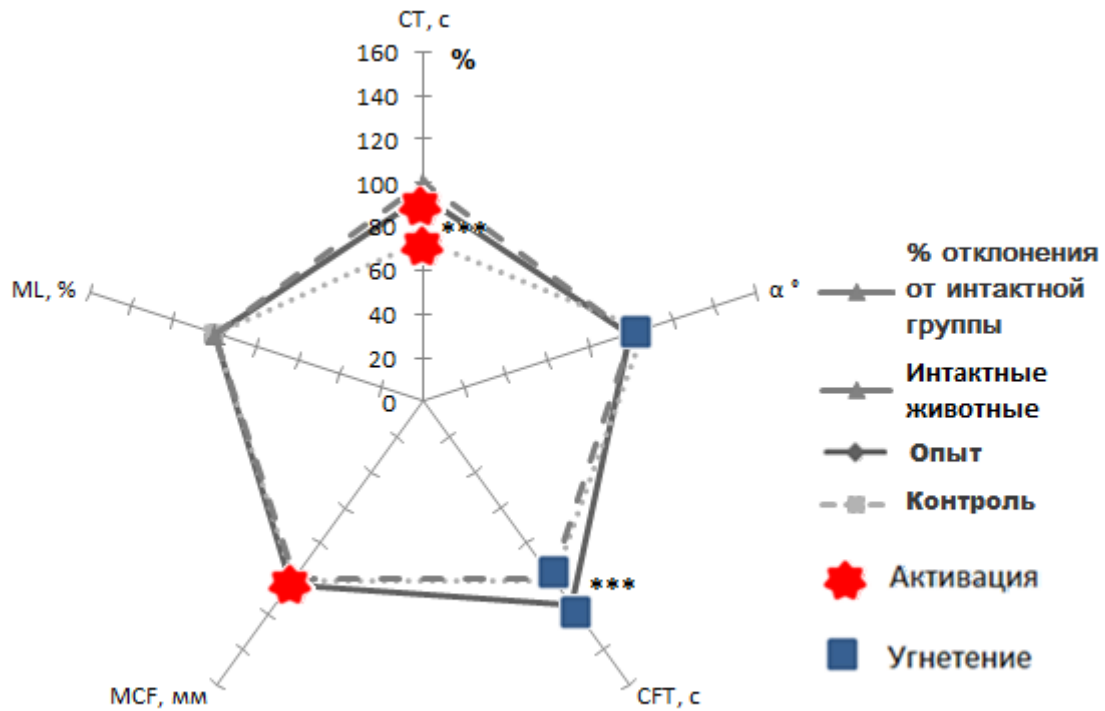


Рис. 5.4 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: *** – $p < 0,001$.

Таким образом, анализ результатов данных показал, что в ответ на данное экспериментальное воздействие в плазме регистрировался разнонаправленный сдвиг в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза (увеличение количества тромбоцитов при снижении их агрегационной функции). При этом коагуляционное звено системы гемостаза характеризовалось удлинением времени свертывания по внутреннему пути активации и на конечном этапе свертывания, однако гиперкоагуляция сохранялась по внешнему пути активации. Кроме того, было зафиксировано повышение концентрации фибриногена и снижение уровня РФМК, а также рост антикоагулянтной активности плазмы.

При этом, сравнение результатов, оценивающих состояние системы гемостаза у экспериментальных животных по сравнению с интактной группой, показало увеличение, как уровня тромбоцитов, так и их агрегационной активности. Со стороны коагуляционного гемостаза регистрировалась гипокоагуляция на всем протяжении каскада свертывания. Уровень фибриногена и РФМК экспериментальных животных не отличался от такового у интактных крыс. Антикоагулянтная активность экспериментальных животных была существенно выше, зарегистрированной у интактных крыс. При этом, фибринолитическая активность сохранялась на прежнем уровне.

5.1.2. Состояние системы гемостаза при однократной гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (1 час - 8000 м) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные при однократной часовой ГОГ тяжёлой интенсивности по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола, приведены в таблице 5.2.

Как видно из таблицы 5.2, у животных со стороны тромбоцитарного звена системы гемостаза отмечалось увеличение количества тромбоцитов на 20 % ($p < 0,001$) и снижение их агрегационной функции на 54 % ($p < 0,001$).

Со стороны коагуляционного звена свертывания было зафиксировано удлинение силиконового времени свертывания на 31 % ($p < 0,05$) и протромбинового времени на 12 % ($p < 0,001$). Кроме того, было зарегистрировано угнетение конечного этапа коагуляционного гемостаза, что подтверждалось удлинением ВПФМ на 39 % ($p < 0,001$) и укорочением показателя МСФ на 22 % ($p < 0,05$) по данным ТЭГ (см. рис. 5.5 и 5.6). При этом концентрация РФМК снижалась на 48 % ($p < 0,01$) возвращаясь к уровню интактных животных.

Изменений со стороны антикоагулянтной активности при данном экспериментальном воздействии не наблюдалось. Время эуглобулинового фибринолиза плазмы уменьшалось на 36 % ($p < 0,001$), что свидетельствовало об активации фибринолитической системы.

Таблица 5.2

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг)

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	Контроль № 2 (n=10)	Опыт № 2 (n=10)	p
	1	2	3	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	498,0 [485,5÷521,3]	466,0 [451,3÷502,4]	558,0 [536,8÷589,0]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	43,5 [43,0÷44,8]	20,1 [19,4÷24,3]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	185,5 [174,2÷190,1]	244,0 [218,5÷249,5]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	15,8 [15,2÷16,1]	15,1 [14,2÷15,6]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	28,0 [27,4÷28,7]	31,2 [31,0÷33,0]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,01$
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	42,7 [39,3÷43,8]	40,8 [38,2÷41,4]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	51,4 [50,1÷54,0]	71,6 [65,0÷76,5]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	1,8 [1,6÷2,0]	1,6 [1,4÷1,7]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$

Окончание таблицы 5.2

1	2	3	4	5
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	5,8 [4,5÷6,8]	3,0 [3,0÷3,0]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
Антитромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	92,5 [87,5÷98,0]	89,0 [88,0÷91,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
АРП, %	89,5 [86,0÷92,4]	98,2 [96,4÷99,7]	94,8 [93,3÷97,8]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	525,0 [472,5÷592,5]	360,0 [345,0÷375,0]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,01$
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	158,0 [148,3÷162,1]	176,0 [162,5÷192,5]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$
α°	70,0 [63,7÷78,0]	78,0 [71,5÷80,7]	81,0 [73,5÷84,2]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$
СFT, с	78,0 [67,8÷88,3]	66,0 [62,5÷72,3]	70,0 [63,6÷74,5]	$p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}>0,05$
МСF, мм	68,0 [63,7÷71,0]	74,0 [67,3÷78,2]	58,0 [52,5÷66,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	1,0 [0,8÷1,0]	1,0 [0,8÷1,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости: p_{1-3} – уровень значимости различий опытной группы с интактными животными; p_{2-3} – уровень значимости различий опытной группы с контрольными животными. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; СFT - время образования сгустка; МСF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

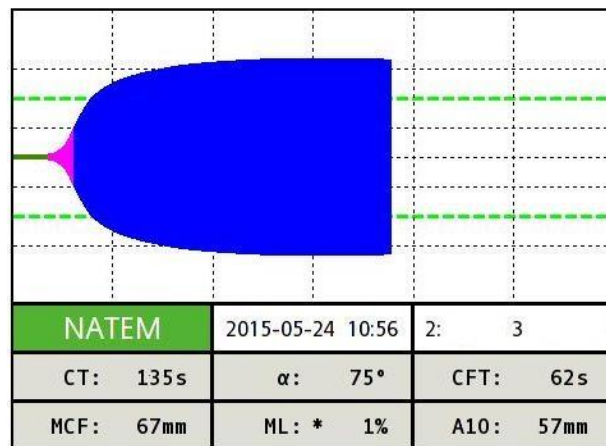


Рисунок 5.5 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 3), зарегистрированная при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного 30-дневного курса инъекций 0,9 % раствора NaCl.

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

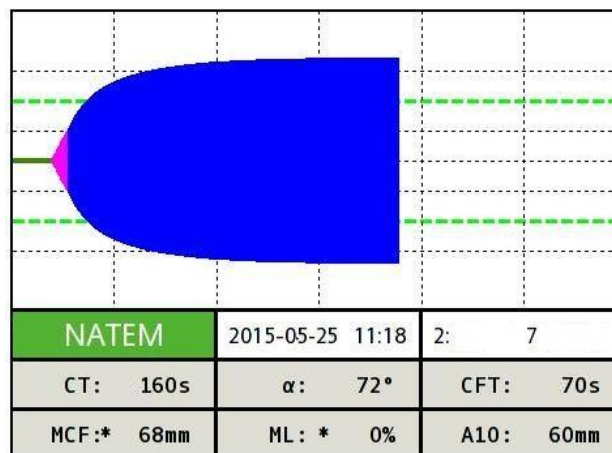


Рисунок 5.6 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 7), зарегистрированная при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

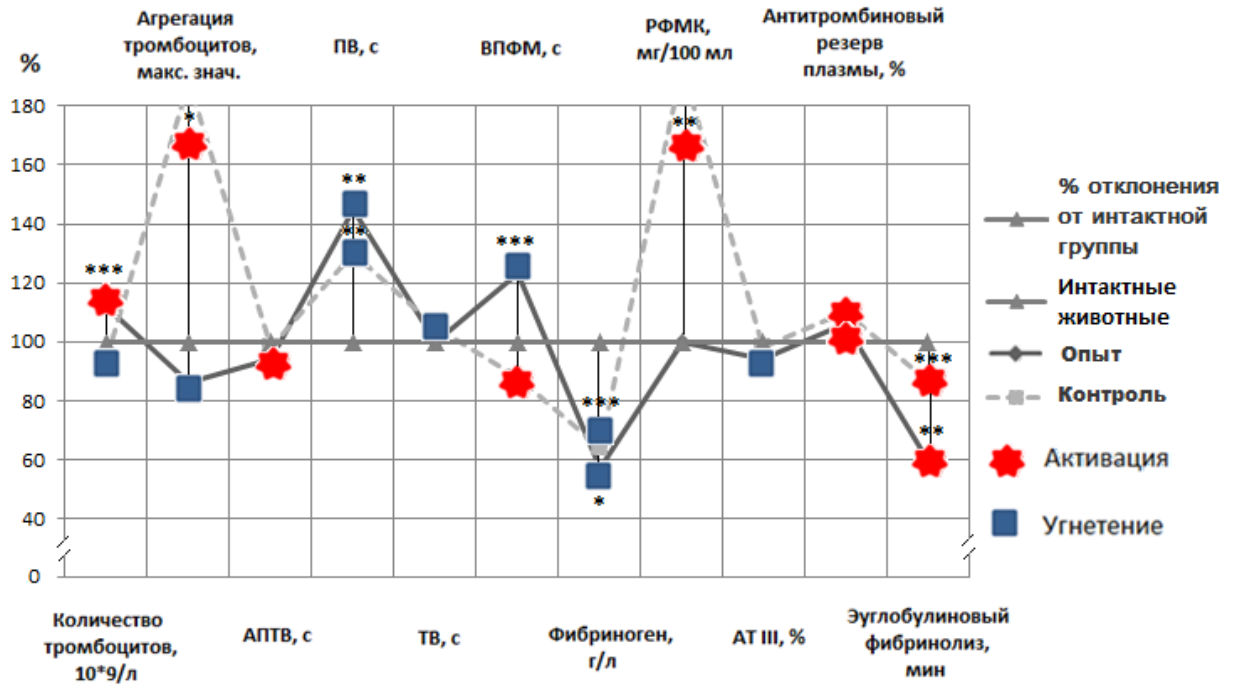


Рис. 5.7 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

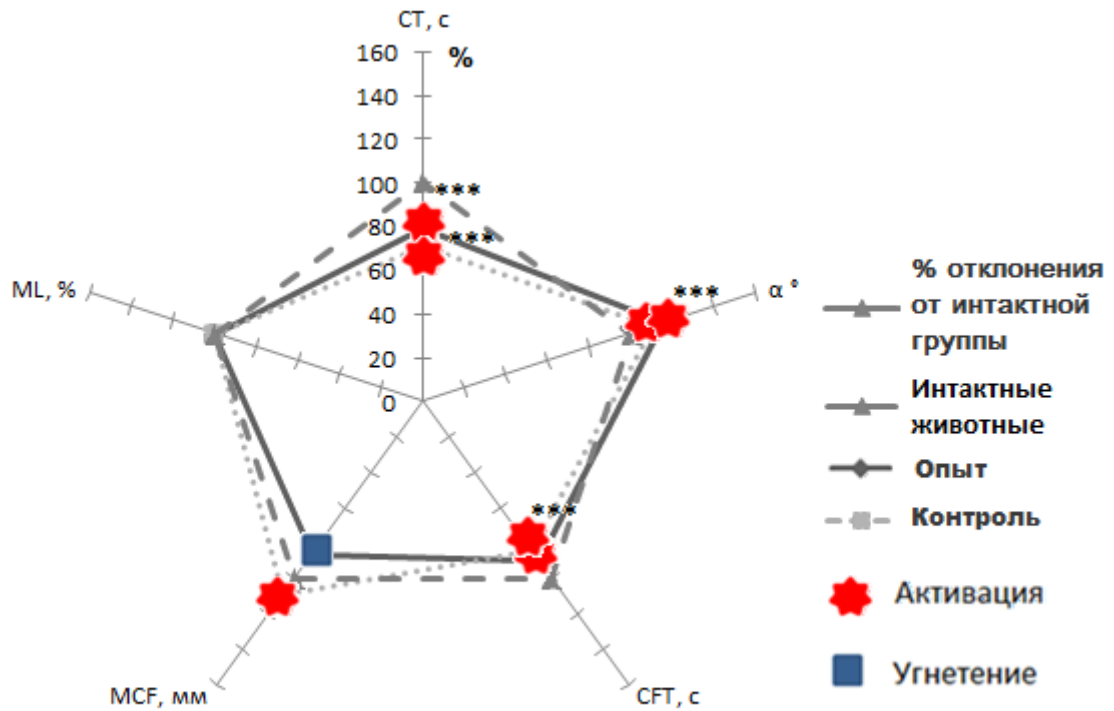


Рис. 5.8 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: *** – $p < 0,001$.

Таким образом, состояние системы гемостаза, зарегистрированное по окончании однократного часового воздействия ГОГ тяжелой интенсивности, последовавшего сразу по окончании 30-дневного курсового приема мексидола, характеризовалось увеличением количества тромбоцитов и угнетением их агрегационной активности. Со стороны плазменного звена системы гемостаза отмечалась гипокоагуляция по внешнему пути и на конечном этапе свертывания. У опытной группы животных концентрация РФМК снижалась по сравнению с контрольной. Фибринолитическая активность крови повышалась.

По сравнению с интактными животными у крыс экспериментальной группы регистрировалось увеличение количества тромбоцитов, выраженное

угнетение свертывания по внешнему пути активации и на конечном этапе коагуляции. Уровень фибриногена был снижен на фоне активации фибринолиза.

5.1.3. Состояние системы гемостаза при однократной гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (1 час - 8000 м) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (1 час - 7000 м) и курсового приема мексидола

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные при однократной часовой ГОГ тяжёлой интенсивности по завершении предварительного сочетанного 30-кратного часового воздействия ГОГ сильной интенсивности и курсового 30-дневного приема мексидола, приведены в таблице 5.3.

Из представленных в таблице 5.3 данных видно, что у крыс опытной группы по сравнению с контрольной отмечалось повышение количества тромбоцитов на 6 % ($p < 0,01$) и снижение их агрегационной активности на 44 % ($p < 0,05$).

Со стороны начальных этапов активации коагуляционного звена системы гемостаза была зарегистрирована гипокоагуляция. Так, показатель АПТВ, характеризующий внутренний этап активации, повышался на 17 % ($p < 0,001$), силиконовое время свертывания - на 22 % ($p < 0,001$). Кроме того, регистрировалась гипокоагуляция по внешнему пути активации (удлинение протромбинового времени свертывания на 12 % ($p < 0,05$)) и на конечном этапе свертывания (повышение ВПФМ на 9 % ($p < 0,01$)).

Таблица 5.3

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг)

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	Контроль № 3 (n=10)	Опыт № 3 (n=10)	p
	1	2	3	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	498,0 [485,5÷521,3]	468,5 [457,8÷472,3]	494,5 [483,3÷504,6]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	39,4 [37,2÷42,4]	22,0 [18,3÷23,2]	$p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}>0,05$
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	193,0 [184,1÷202,6]	234,0 [228,8÷241,8]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	14,3 [13,5÷15,2]	16,7 [16,5÷17,8]	$p_{2-3}>0,001$ $p_{1-3}>0,05$
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	26,8 [24,1÷28,8]	29,9 [29,3÷30,7]	$p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,01$
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	43,3 [41,3÷49,8]	42,4 [36,0÷42,9]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	53,7 [50,9÷54,3]	58,2 [56,0÷59,8]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	1,7 [1,6÷1,8]	2,3 [2,0÷2,5]	$p_{2-3}>0,001$ $p_{1-3}<0,001$

Окончание таблицы 5.3

1	2	3	4	5
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	6,0 [4,8÷7,3]	3,0 [3,0÷4,0]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$
Антитромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	87,0 [84,0÷93,5]	99,0 [95,0÷101,5]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$
АРП, %	89,5 [86,0÷92,4]	64,1 [58,4÷67,9]	134,5 [130,9÷144,5]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,01$
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	540,0 [535,0÷585,0]	590,0 [540,0÷630,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	186,0 [179,9÷194,2]	292,0 [269,3÷303,9]	$p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$
α°	70,0 [63,7÷78,0]	58,0 [52,1÷63,5]	60,0 [51,0÷64,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$
CFT, с	78,0 [67,8÷88,3]	84,0 [79,3÷86,8]	80,8 [74,9÷86,2]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
MCF, мм	68,0 [63,7÷71,0]	66,0 [59,4÷69,8]	58,0 [54,3÷64,1]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	0,0 [0,0÷0,0]	0,0 [0,0÷0,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости; p_{1-3} – уровень значимости различий опытной группы с интактными животными; p_{2-3} – уровень значимости различий опытной группы с контрольными животными. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Гипокоагуляция подтверждалась и изменениями по данным ТЭГ, а именно, удлинением показателя СТ на 57 % ($p < 0,05$) и снижением MCF - на 13 % ($p < 0,001$) (см. рис. 5.9 и 5.10). Кроме того, наблюдалось повышение концентрации фибриногена на 35 % ($p < 0,001$) и снижение уровня РФМК на 50 % ($p < 0,01$). Антикоагулянтная активность при данном воздействии характеризовалась повышением уровня АТ III на 14 % ($p < 0,01$). При этом было зафиксировано выраженное (более, чем в 2 раза) повышение гепаринкофакторной активности плазмы ($p < 0,001$).

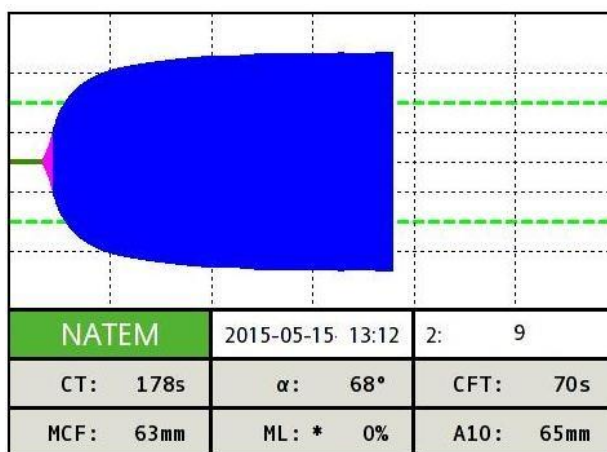


Рисунок 5.9 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 9), зарегистрированная при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного 30-кратного часового пребывания в барокамере в условиях обычного атмосферного давления и 30-дневного курса инъекций 0,9 % раствора NaCl.

Примечание СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа (°); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

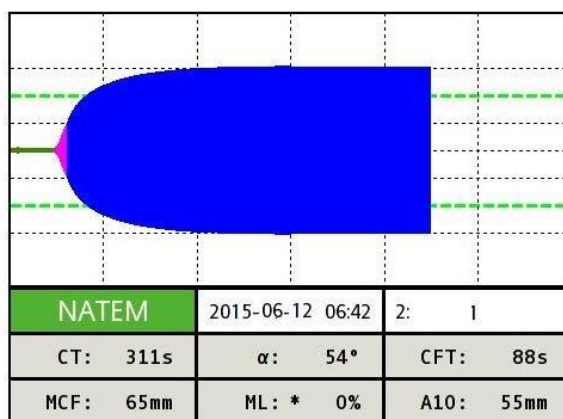


Рисунок 5.10 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 1), зарегистрированная при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^{\circ}$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

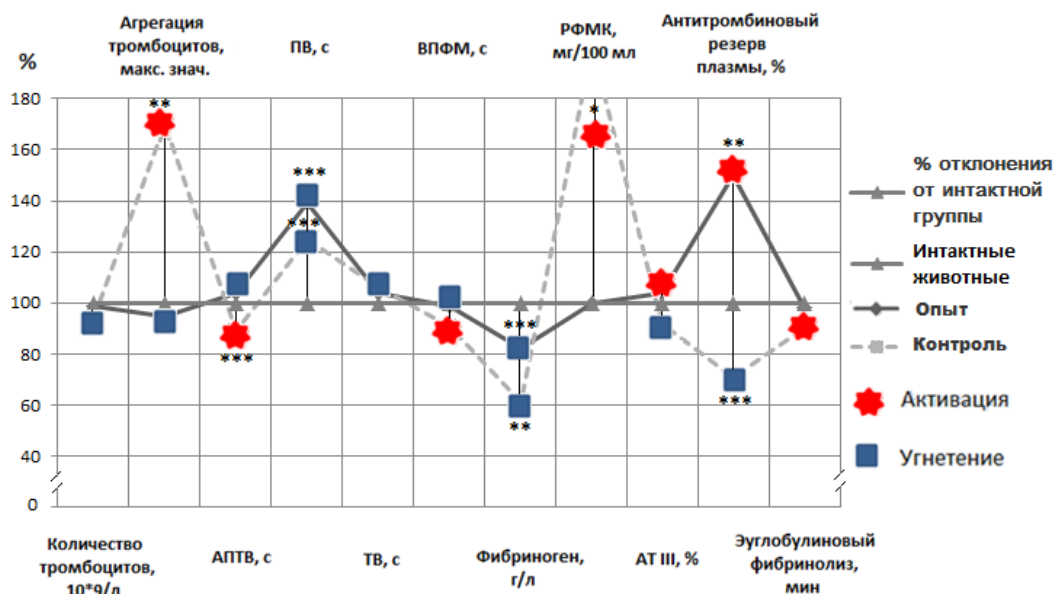


Рис. 5.11 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

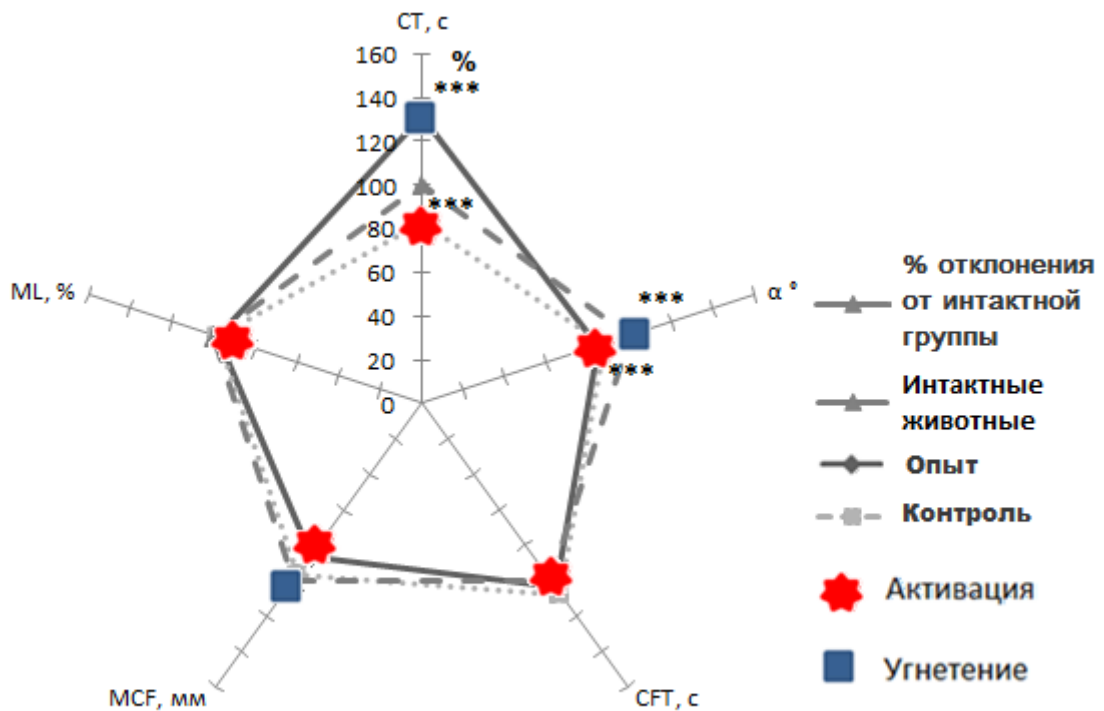


Рис. 5.12 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное при однократной часовой гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности (8000 м) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного часового воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности (7000 м) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: *** – $p < 0,001$.

Таким образом, анализ результатов экспериментов показал, что в ответ на однократное часовое воздействие ГОГ тяжелой интенсивности по завершении сочетанного воздействия обоих тренировочных режимов регистрируется повышение количества кровяных пластинок на фоне снижения их агрегационной активности. Со стороны плазменного звена системы гемостаза отмечается гипокоагуляционный сдвиг. Кроме того, был зафиксирован рост концентрации фибриногена и снижение уровня РФМК на фоне повышения антикоагулянтной активности плазмы.

Сравнение результатов, полученных у экспериментальной и интактной групп животных показало отсутствие изменений со стороны тромбоцитарного гемостаза на фоне гипокоагуляции по внешнему пути свертывания и снижения уровня фибриногена. Антикоагулянтная активность значительно превышала уровень у интактных животных.

5.2. Реакция системы гемостаза на однократное воздействие гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5 \%$, $CO_2 - 5 \%$; 20 минут) по завершении предварительного 30-кратного изолированного и сочетанного воздействий гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9 \%$, $CO_2 - 7 \%$; 20 минут) и/или мексидола

Все экспериментальные группы на протяжении 30 дней ежедневно подвергались:

- 4-я опытная группа – 20-минутному воздействию ГКГ субмаксимальной интенсивности (9% O_2 , 7% CO_2); 4-я контрольная группа – 20-минутному пребыванию в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха;

- 5-я опытная группа – введению мексидола (50 мг/кг); 5-я контрольная группа - введению $0,9 \%$ раствора $NaCl$ по той же схеме и в том же объеме, что и с мексидолом у опытных групп;

- 6-я опытная группа – сочетанному 20-минутному воздействию ГКГ субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9 \%$, $CO_2 - 7 \%$) и введению мексидола (50 мг/кг); 6-я контрольная группа - 20-минутному пребыванию в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха и введению $0,9 \%$ раствора $NaCl$ по той же схеме.

На 31-й день эксперимента крысы всех опытных и контрольных групп подвергались однократному 20-минутному экстремальному воздействию в виде ГКГ максимальной интенсивности ($O_2 - 5 \%$, $CO_2 - 5 \%$).

5.2.1. Состояние системы гемостаза при однократной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$; 20 минут) по завершении предварительного 30-кратного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$; 20 минут)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные при однократной 20-минутной ГКГ максимальной интенсивности по завершении предварительного 30-кратного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности, приведены в таблице 5.4.

Как видно из таблицы 5.4, у экспериментальных животных в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза были выявлены разнонаправленные изменения, а именно повышение количества тромбоцитов на 19 % ($p < 0,001$). Одновременно с этим было зафиксировано снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 32 % ($p < 0,001$).

Со стороны внутреннего пути свертывания плазмы наблюдалось удлинение АПТВ и силиконового времени свертывания на 54 % ($p < 0,001$) и 20 % ($p < 0,001$) соответственно. Кроме того, была зарегистрирована гипокоагуляция и по внешнему пути свертывания – удлинение протромбинового времени на 9 % ($p < 0,01$). На конечном этапе свертывания отмечалось повышение тромбинового времени и ВПФМ на 45 % ($p < 0,001$) и 40 % ($p < 0,001$) соответственно. Количество фибриногена по завершении данного воздействия возрастало на 61 % ($p < 0,001$), в то время как уровень РФМК снижался на 42 % ($p < 0,001$).

Таблица 5.4

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности (O_2 – 5 %, CO_2 - 5 %) по завершении предварительного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (O_2 – 9 %, CO_2 - 7 %)

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	Контроль № 4 (n=10)	Опыт № 4 (n=10)	p
	1	2	3	
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	498,0 [485,5÷521,3]	434,0 [427,1÷454,2]	515,0 [510,0÷519,5]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	31,8 [30,7÷32,5]	21,7 [20,2÷22,5]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	188,5 [181,3÷198,2]	226,0 [220,8÷235,8]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	10,0 [9,8÷10,4]	15,4 [15,0÷15,7]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	20,0 [19,2÷21,2]	21,8 [20,6÷22,3]	$p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	26,1 [23,4÷29,1]	37,8 [37,0÷39,3]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	44,9 [42,4÷48,0]	62,8 [60,6÷64,8]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	1,8 [1,7÷2,0]	2,9 [2,7÷3,0]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$

Окончание таблицы 5.4

1	2	3	4	5
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	6,0 [5,5÷6,5]	3,5 [3,5÷4,0]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Антитромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	92,5 [92,0÷94,0]	98,5 [97,3÷99,4]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$
АРП, %	89,5 [86,0÷92,4]	75,2 [73,9÷78,1]	89,9 [88,6÷92,0]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	525,0 [480,0÷592,5]	630,0 [600,0÷652,5]	$p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}>0,05$
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	160,0 [148,6÷171,2]	198,4 [183,3÷205,9]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
α°	70,0 [63,7÷78,0]	61,0 [56,1÷63,5]	58,6 [54,3÷64,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$
CFT, с	78,0 [67,8÷88,3]	84,0 [78,4÷88,4]	86,9 [82,5÷93,6]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
MCF, мм	68,0 [63,7÷71,0]	74,0 [69,4÷79,8]	86,0 [81,3÷92,0]	$p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,01$
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	0,0 [0,0÷0,0]	0,0 [0,0÷0,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – проценти; p – уровень статистической значимости: p_{1-3} – уровень значимости различий опытной группы с интактными животными; p_{2-3} – уровень значимости различий опытной группы с контрольными животными. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Антикоагулянтная активность плазмы возростала, о чем свидетельствовали повышение уровня АТ III на 7 % ($p < 0,01$), а также рост АРП на 20 % ($p < 0,001$).

При этом, время эуглобулинового фибринолиза плазмы в опытной группе увеличивалось на 20 % ($p < 0,05$), что свидетельствовало об угнетении фибринолитической системы крови.

По данным ТЭГ было зарегистрировано удлинение показателя СТ на 25 % ($p < 0,001$) и повышение MCF на 16 % ($p < 0,05$) (см. рис. 5.13 и 5.14).

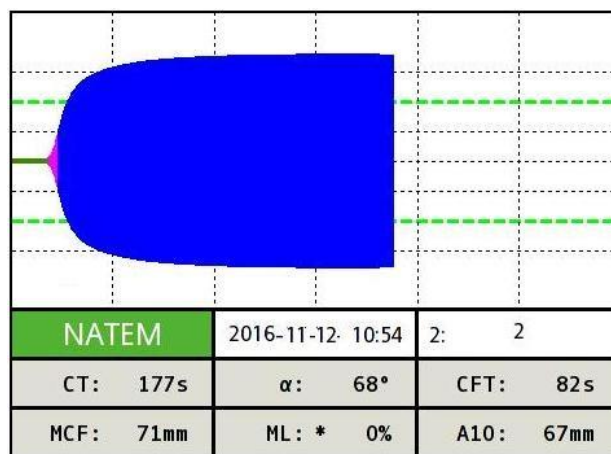


Рисунок 5.13 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 2), зарегистрированная при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного 30-кратного 20-минутного пребывания в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха.

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^\circ$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис ($^\circ$).

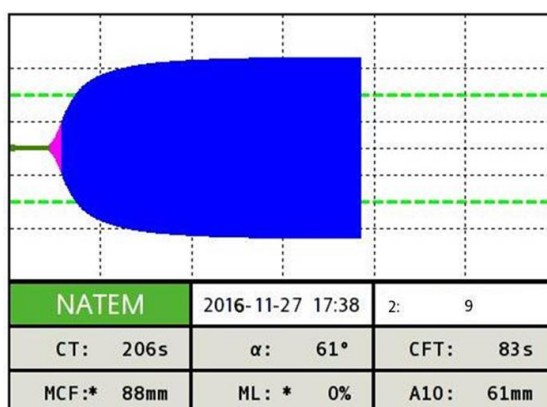


Рисунок 5.14 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 9), зарегистрированная при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$).

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^\circ$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

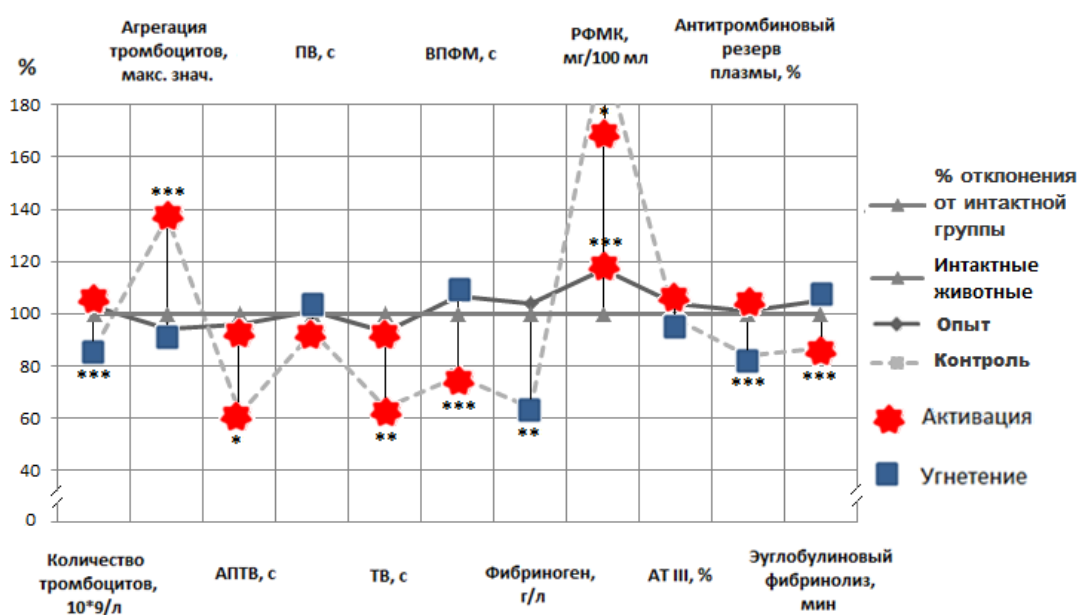


Рис. 5.15 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

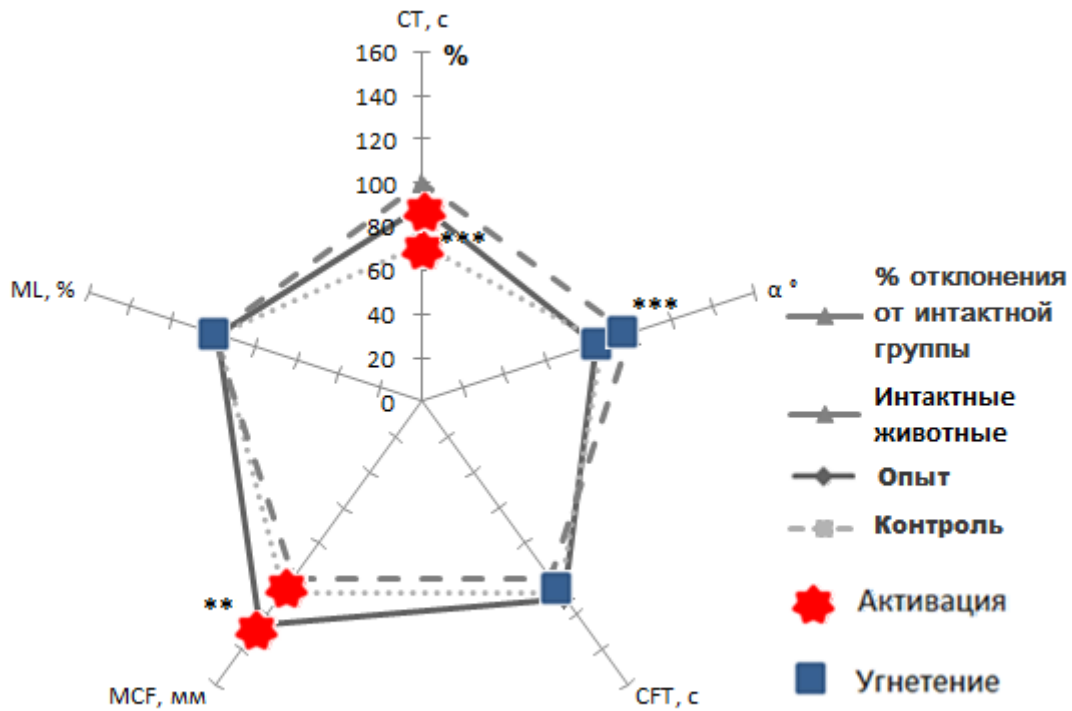


Рис. 5.16 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таким образом, из представленных данных следует, что однократное 20-минутное воздействие ГКГ максимальной интенсивности по завершении тренировочного режима ГКГ субмаксимальной интенсивности приводило, по сравнению с контрольными животными, к повышению количества тромбоцитов и снижению их агрегационной функции. Гипокоагуляция регистрировалась на протяжении всего плазменного каскада свертывания крови. Кроме того, отмечалось повышение концентрации фибриногена при существенном снижении уровня РФМК.

Со стороны противосвертывающей системы было зарегистрировано повышение активности антикоагулянтной функции плазмы, в то время как фибринолитическая система была угнетена.

По сравнению с интактными животными система гемостаза у животных данной экспериментальной группы практически не имела отличий за исключением уровня РФМК, который был незначительно повышен.

5.2.2. Состояние системы гемостаза при однократном гиперкапническом воздействии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$; 20 минут) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные при однократной 20-минутной ГКГ максимальной интенсивности по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола, приведены в таблице 5.5.

Как видно из таблицы 5.5, в ходе эксперимента у опытных животных было выявлено угнетение тромбоцитарного звена системы гемостаза (снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 56 % ($p < 0,001$)).

АПТВ, оценивающее внутренний путь свертывания, удлинялось в опытной группе на 16 % ($p < 0,01$). Кроме того, концентрация фибриногена повышалась на 14 % ($p < 0,01$), а уровень РФМК снижался на 32 % ($p < 0,01$),

Максимальная плотность сгустка (МСФ), оцениваемая по ТЭГ, снижалась на 11 % ($p < 0,001$) (см. рис. 5.17 и 5.18).

Таблица 5.5

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности (O_2 – 5 %, CO_2 - 5 %) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг)

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	Контроль № 5 (n=10)	Опыт № 5 (n=10)	p
	1	2	3	
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	498,0 [485,5÷521,3]	436,5 [428,1÷454,9]	427,5 [418,3÷434,8]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	32,3 [31,6÷37,5]	14,3 [13,0÷15,7]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,01$
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	193,5 [183,2÷214,8]	210,5 [208,0÷215,3]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	10,5 [9,8÷10,7]	12,2 [11,5÷13,3]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	21,4 [20,6÷23,1]	22,2 [21,5÷23,5]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	27,2 [26,8÷28,9]	31,1 [29,9÷32,3]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	45,2 [42,5÷48,6]	52,3 [51,5÷53,2]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	2,1 [1,8÷2,2]	2,4 [2,3÷2,6]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$

Окончание таблицы 5.5

1	2	3	4	5
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	6,3 [4,8÷6,9]	4,3 [3,6÷5,3]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,01$
Антитромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	94,4 [93,6÷96,7]	94,3 [93,4÷95,2]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
АРП, %	89,5 [86,0÷92,4]	75,8 [73,9÷77,1]	85,0 [84,0÷86,2]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	525,0 [510,0÷540,0]	705,0 [690,0÷720,0]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	174,0 [168,2÷181,2]	188,7 [179,3÷190,5]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
α°	70,0 [63,7÷78,0]	62,8 [57,1÷69,5]	67,2 [64,0÷72,8]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
СФТ, с	78,0 [67,8÷88,3]	92,0 [88,2÷101,4]	94,4 [85,5÷96,6]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$
МСФ, мм	68,0 [63,7÷71,0]	76,0 [68,4÷79,8]	68,0 [65,3÷71,0]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	0,0 [0,0÷0,0]	0,0 [0,0÷0,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости: p_{1-3} – уровень значимости различий опытной группы с интактными животными; p_{2-3} – уровень значимости различий опытной группы с контрольными животными. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; СФТ - время образования сгустка; МСФ - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

При этом изменения уровня АТ III не происходило, тогда как, АРП увеличивался на 12 % ($p < 0,001$), лизис сгустка был удлинен на 34 % ($p < 0,01$).

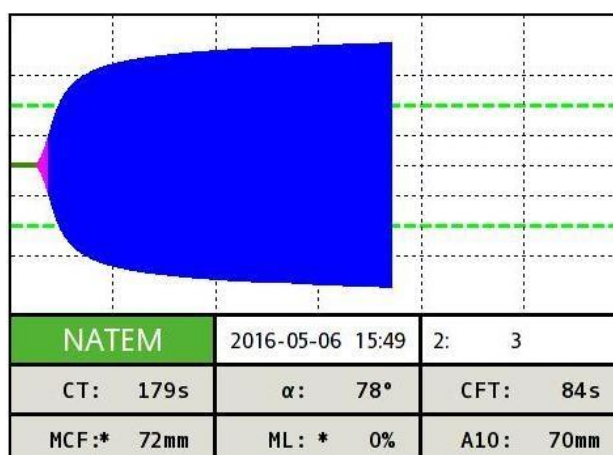


Рисунок 5.17 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 3), зарегистрированная при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного 30-дневного курса инъекций 0,9 % раствора NaCl.

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^\circ$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

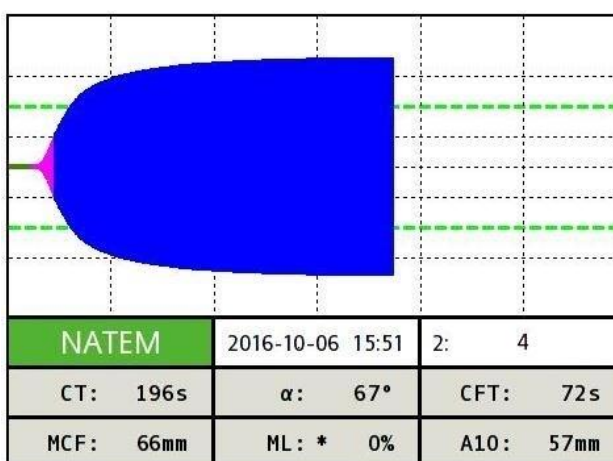


Рисунок 5.18 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 4), зарегистрированная при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: СТ - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^\circ$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

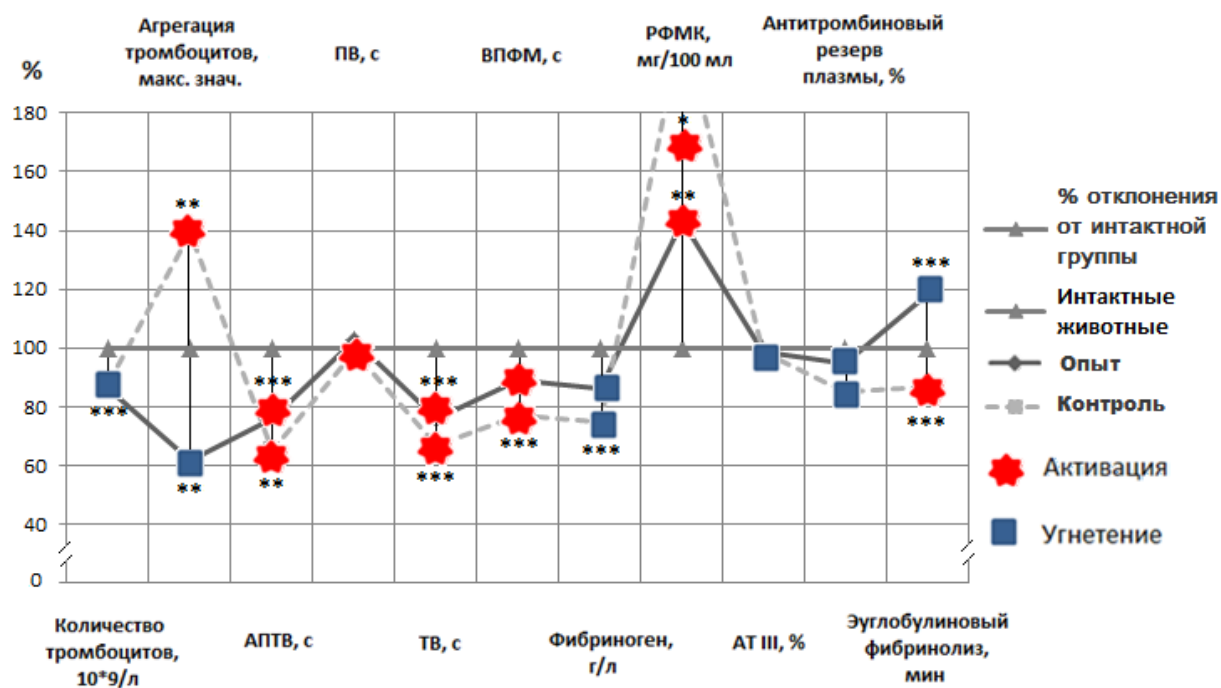


Рис. 5.19 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

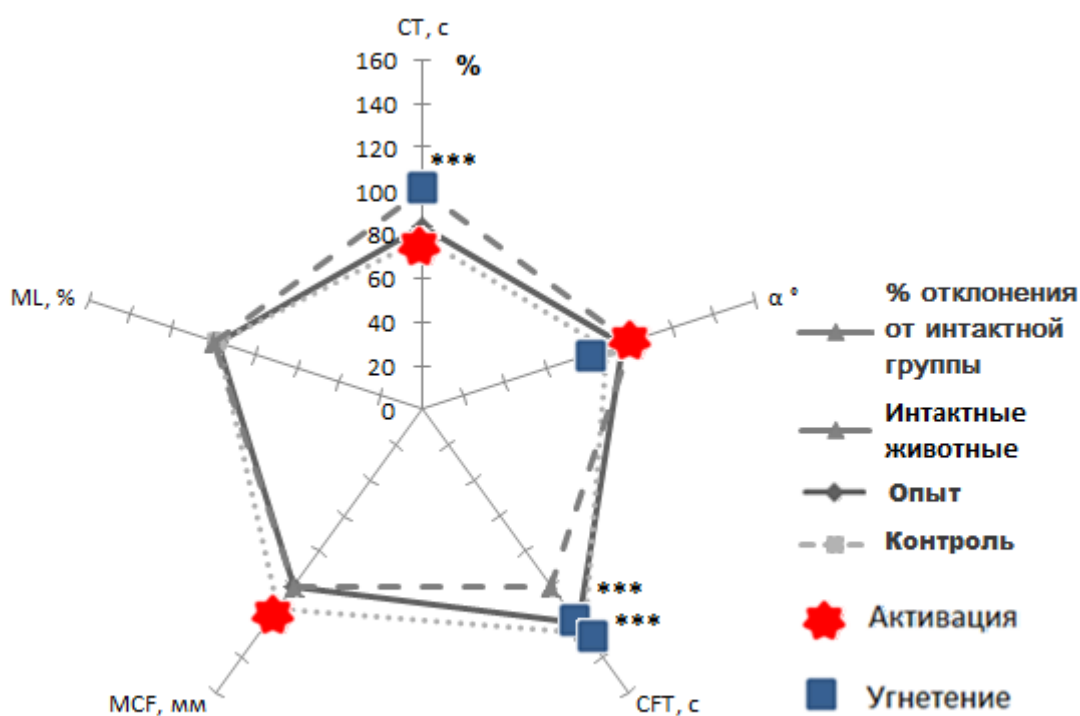


Рис. 5.20 Состояние показателей тромбоэластограммы, зарегистрированное при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: *** – $p < 0,001$.

Таким образом, из вышеизложенных данных следует, что в ответ на однократную 20-минутную ГКГ максимальной интенсивности по завершении курсового 30-дневного приема мексидола регистрировалось угнетение агрегационной активности тромбоцитов. Со стороны плазменного звена системы гемостаза была зафиксирована гипокоагуляция по внутреннему пути свертывания. Кроме того, был зарегистрирован рост уровня фибриногена, при этом концентрация РФМК снижалась. Антикоагулянтная активность плазмы повышалась на фоне угнетения фибринолитической системы.

По сравнению с показателями системы гемостаза, зарегистрированными у интактных животных, у крыс, составивших экспериментальную группу, регистрировалось угнетение тромбоцитарного звена гемостаза – снижение количества тромбоцитов и их агрегационной активности. При этом, плазменный гемостаз реагировал активацией внутреннего пути и конечного этапа свертывания. Количество РФМК превышало интактный уровень. Фибринолитическая активность была понижена.

5.2.3. Состояние системы гемостаза при однократном гиперкапническом воздействии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$; 20 минут) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$; 20 минут) и курсового 30-дневного приема мексидола

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные при однократной 20-минутной ГКГ максимальной интенсивности по завершении предварительного сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности и курсового 30-дневного приема мексидола, приведены в таблице 5.6.

Как видно из таблицы 5.6, в ходе экспериментов у крыс опытной группы было зафиксировано повышение количества тромбоцитов на 10 % ($p < 0,001$), при этом их агрегационная активность снижалась на 44 % ($p < 0,01$).

Наряду с этим, была зарегистрирована гипокоагуляция по внутреннему пути свертывания (удлинение силиконового времени и АПТВ на 30 % ($p < 0,001$) и 48 % ($p < 0,001$) соответственно). Данные ТЭГ также подтверждали изменения, выявленные клоттинговыми методами исследования, а именно характеризовались удлинением показателя СТ на 29 % ($p < 0,001$). Показатели, характеризующие конечный этап свертывания (тромбиновое время и ВПФМ), удлинялись соответственно на 58 и 42 % ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

Таблица 5.6

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг)

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	Контроль № 6 (n=10)	Опыт № 6 (n=10)	p
	1	2	3	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	498,0 [485,5÷521,3]	437,5 [428,5÷448,1]	480,0 [469,8÷495,5]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	31,9 [30,2÷34,1]	18,0 [17,0÷18,5]	$p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	186,5 [173,2÷194,8]	242,0 [240,5÷245,8]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	10,8 [9,7÷11,6]	16,0 [15,7÷16,8]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	21,7 [20,3÷22,1]	21,5 [20,6÷22,6]	$p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	25,5 [23,2÷28,1]	40,3 [39,5÷41,9]	$p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	47,3 [45,6÷48,6]	67,1 [65,5÷68,0]	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	1,9 [1,8÷2,4]	3,0 [3,0÷3,5]	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$

Окончание таблицы 5.6

1	2	3	4	5
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	6,0 [5,0÷6,9]	3,3 [3,0÷3,5]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
Антитромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	95,2 [93,7÷98,4]	107,1 [104,3÷112,2]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
АРП, %	89,5 [86,0÷92,4]	75,3 [72,8÷77,1]	92,3 [89,6÷96,7]	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	510,0 [480,0÷562,5]	660,0 [607,5÷690,0]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	181,0 [176,9÷191,2]	232,7 [228,3÷243,9]	$p_{2-3}>0,001$ $p_{1-3}>0,05$
α°	70,0 [63,7÷78,0]	64,0 [58,3÷66,5]	57,2 [54,0÷62,0]	$p_{2-3}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$
СFT, с	78,0 [67,8÷88,3]	90,6 [85,3÷94,4]	92,4 [88,6÷99,7]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$
МСF, мм	68,0 [63,7÷71,0]	78,2 [74,8÷81,8]	64,0 [60,3÷69,0]	$p_{2-3}<0,05$ $p_{1-3}>0,05$
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	0,0 [0,0÷0,0]	0,0 [0,0÷0,0]	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – проценти; p – уровень статистической значимости: p_{1-3} – уровень значимости различий опытной группы с интактными животными; p_{2-3} – уровень значимости различий опытной группы с контрольными животными. АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; СFT - время образования сгустка; МСF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Уровень фибриногена по завершении экспериментального воздействия повышался на 58 % ($p < 0,05$), РФМК снижался на 45 % ($p < 0,001$).

По данным ТЭГ также отмечались достоверные гипокоагуляционные изменения по данным MCF и угла α° - снижение на 11 % и 18 % ($p < 0,01$; $p < 0,05$) соответственно (см. рис. 5.21 и 5.22).

Кроме того, в ходе эксперимента было зарегистрировано повышение уровня АТ III на 13 % ($p < 0,001$) и АРП плазмы на 23 % ($p < 0,001$).

Фибринолитическая активность уменьшалась на 30 % ($p < 0,01$).

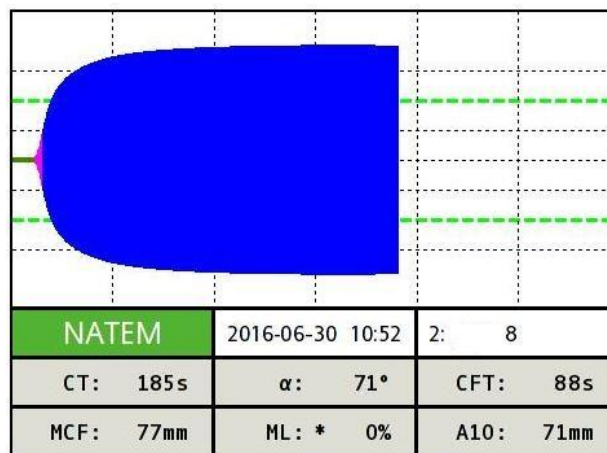


Рисунок 5.21 Тромбоэластограмма (контроль, крыса № 8), зарегистрированная при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного 30-кратного 20-минутного пребывания в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха и 30-дневного курса инъекций 0,9 % раствора NaCl.

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^\circ$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

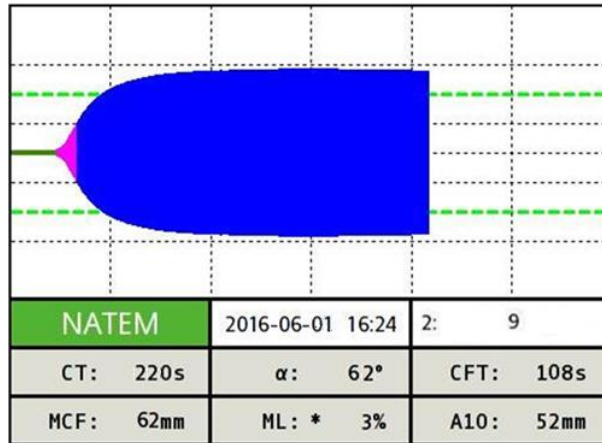


Рисунок 5.22 Тромбоэластограмма (опыт, крыса № 9), зарегистрированная при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: CT - время начала образования сгустка (сек); α - угол альфа ($^\circ$); CFT - время образования сгустка (сек); MCF - максимальная плотность сгустка (мм); ML - максимальный лизис (%).

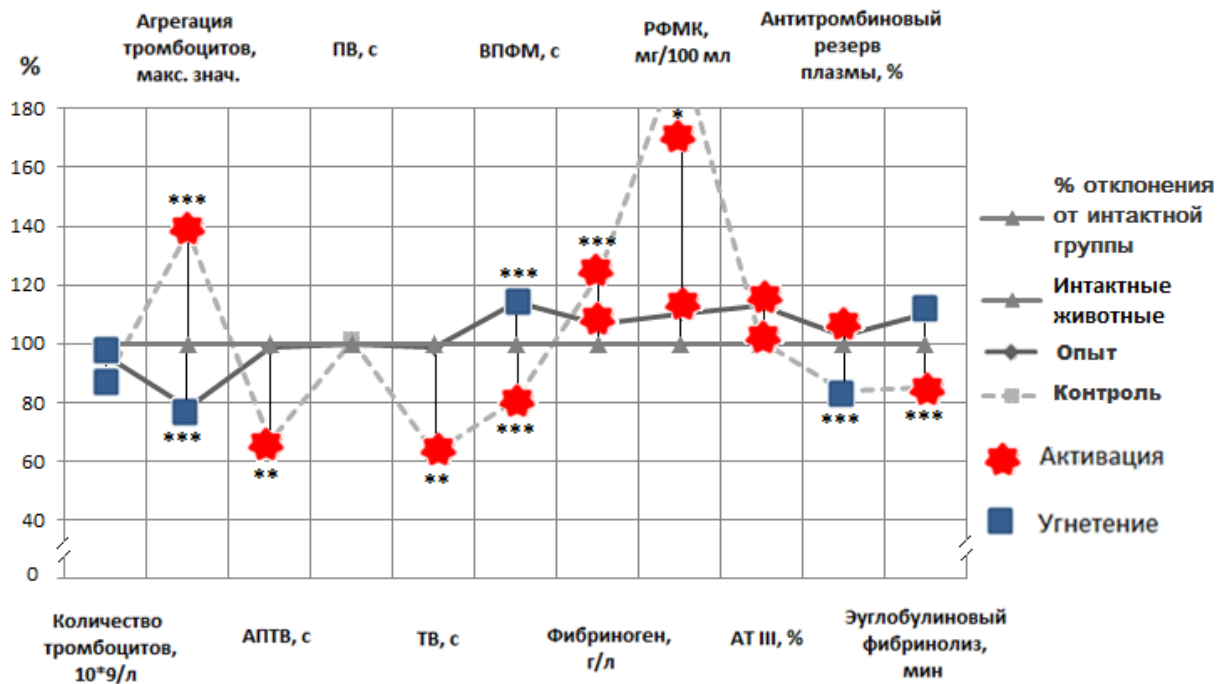


Рис. 5.23 Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

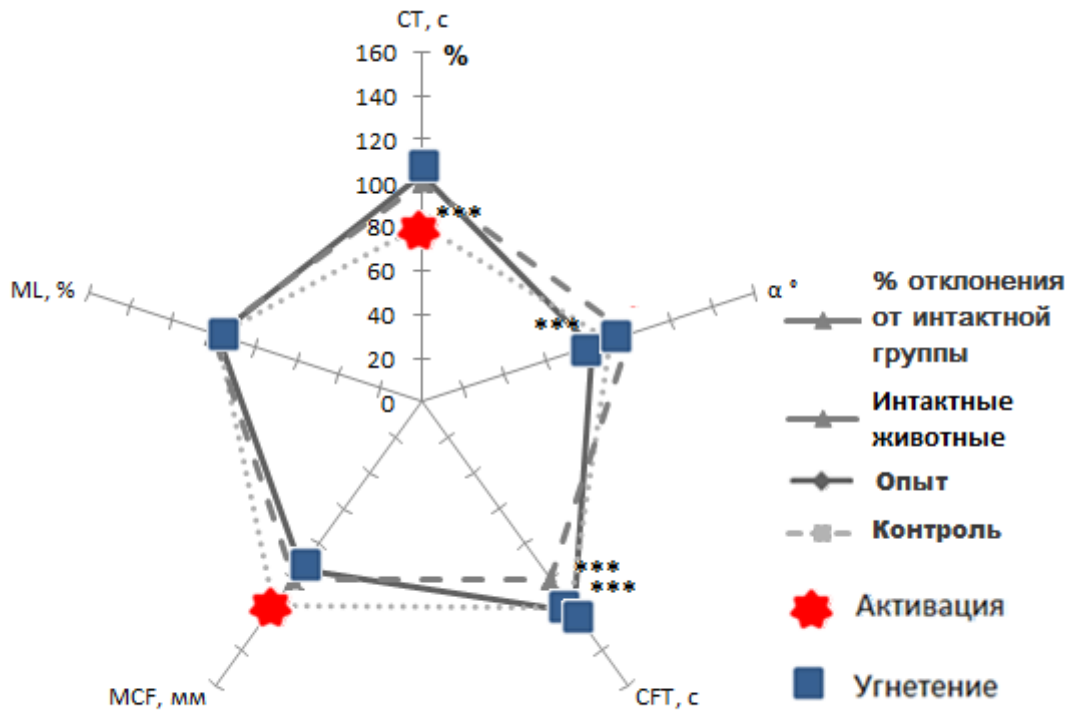


Рис. 5.24 Состояние показателей тромбозластограммы, зарегистрированное при однократной 20-минутной гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ($O_2 - 5\%$, $CO_2 - 5\%$) по завершении предварительного сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности ($O_2 - 9\%$, $CO_2 - 7\%$) и курсового 30-дневного приема мексидола (50 мг/кг).

Примечание: На рисунке представлены параметры, выраженные в % относительно интактной группы. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Исходя из вышеизложенного, было выявлено, что в ответ на однократное экстремальное гипоксическое воздействие (20-минутная ГКГ максимальной интенсивности) по завершении сочетанных гипоксических тренировок и курсового приема мексидола регистрировалось повышение количества кровяных пластинок и снижение их агрегационной активности.

Со стороны коагуляционного звена системы гемостаза отмечалась гипокоагуляция по внутреннему пути активации и на конечном этапе свертывания крови.

Кроме того, в ходе экспериментального исследования было обнаружено повышение концентрации фибриногена при снижении уровня РФМК.

Вышеописанное воздействие приводило к росту антикоагулянтной активности плазмы, что проявлялось в повышении уровня АРП и концентрации АТ III. Кроме того, регистрировалось угнетение фибринолитической активности плазмы экспериментальных животных.

При сравнении данных, зафиксированных у экспериментальных животных с показателями интактной группы, обнаружена нормализация большинства параметров, характеризующих состояние тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза за исключением агрегационной функции тромбоцитов (снижение) и ВПФМ (рост показателя).

* * *

Таким образом, полученные в работе результаты исследований дают экспериментальное обоснование для возможных путей снижения риска развития тромботических состояний в системе гемостаза с помощью предварительного применения различных тренировочных циклов.

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Важной задачей в физиологии является изучение адаптационных механизмов к действию экстремальных факторов, в том числе и к условиям гипоксии [54, 88, 192]. К настоящему времени известно, что различные воздействия стрессорных факторов могут являться прямыми факторами риска, при которых угроза возникновения состояния тромботической готовности возрастает [20, 46, 140].

Система гемостаза, как известно, является наиболее лабильной и реактивной системой при действии различных факторов среды и принимает участие в формировании неспецифической резистентности организма [71]. Отсутствие в литературе однозначной информации о состоянии системы гемостаза при различных видах, продолжительности и интенсивности воздействия гипоксии, возможности формирования адаптационных изменений и реакций со стороны системы гемостаза на действие экстремальных факторов в виде ГОГ и ГКГ на организм, в том числе, с использованием антигипоксантов, делает исследования актуальными.

В связи с этим, в работе были изучены параметры, характеризующие систему гемостаза при различных сочетаниях однократного воздействия ГОГ/ГКГ разной интенсивности и введения мексидола, а также при многократном изолированном и сочетанном воздействии ГОГ/ГКГ и мексидола. Кроме того, в работе представлена информация о комплексном адаптивном влиянии предварительного как изолированного, так и сочетанного курсового приема мексидола и гипоксических тренировок на систему гемостаза при однократном воздействии экстремального фактора.

6.1. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном воздействии гипоксической/гиперкапнической гипоксии и мексидола

Для изучения состояния системы гемостаза у крыс при однократном воздействии ГОГ в эксперименте использовалась модель, при которой крысы подвергались часовому воздействию гипобарической гипоксии посредством «подъема на высоту» в барокамере на 7000 м (ГОГ сильной интенсивности) и 8000 м (ГОГ тяжелой интенсивности). Для того, чтобы оценить влияние однократного воздействия ГКГ на состояние системы гемостаза, в работе была использована модель, в ходе чего животные помещались в камеру, в которую подавалась заданная смесь газов в течение 20 минут. ГКГ субмаксимальной интенсивности характеризовалась газовым составом воздуха, содержащим $O_2 - 9\%$; $CO_2 - 7\%$; максимальной интенсивности - $O_2 - 5\%$; $CO_2 - 5\%$. Для оценки состояния системы гемостаза при однократном введении мексидола препарат вводился экспериментальным животным внутрибрюшинно в дозировке 50 мг/кг. Все опытные животные были поделены на 5 групп: одна из них подвергалась однократному введению мексидола, остальные четыре группы животных - ГОГ/ГКГ различной интенсивности. В качестве объекта в ходе эксперимента были использованы самцы белых крыс линии Wistar. Показатели системы гемостаза оценивались сразу по завершении эксперимента.

6.1.1. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном воздействии гипоксической гипоксии различной интенсивности

Совокупность изменений показателей системы гемостаза по завершении однократного часового воздействия ГОГ сильной и тяжелой интенсивности, представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1

**Показатели системы гемостаза, зарегистрированные
по завершении однократного часового воздействия гипоксической
гипоксии сильной и тяжелой интенсивности**

Методы исследования	Интактная группа (n=10)	ГОГ сильной интенсивности (n=10)	ГОГ тяжелой интенсивности (n=10)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	498,0 [485,5÷521,3]	492,5 [456,8÷507,5] ($\Delta+4\%$)	467,5 [455,0÷477,5] ($\Delta-1\%$)
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	39,4*** [37,6÷40,5] ($\Delta+44\%$)	44,2*** [41,6÷49,0] ($\Delta+65\%$)
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	217,5 [207,8÷227,3] ($\Delta+1\%$)	197,0** [190,0÷199,0] ($\Delta-6\%$)
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	16,7** [15,5÷17,2] ($\Delta-8\%$)	15,5*** [15,2÷16,2] ($\Delta-9\%$)
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	24,4** [23,7÷24,8] ($\Delta-6\%$)	23,1*** [22,3÷23,9] ($\Delta-20\%$)
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	43,1 [40,7÷45,7] ($\Delta-8\%$)	42,0 [40,7÷44,5] ($\Delta-5\%$)
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	50,0*** [49,2÷52,0] ($\Delta-15\%$)	50,4** [49,1÷53,1] ($\Delta-14\%$)
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	2,3*** [2,0÷2,3] ($\Delta-21\%$)	1,8*** [1,7÷1,9] ($\Delta-38\%$)
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	4,5*** [4,0÷5,4] ($\Delta+150\%$)	6,5*** [6,4÷7,0] ($\Delta+216\%$)
Антитромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	89,0 [84,0÷90,7] ($\Delta-5\%$)	91,0*** [88,3÷96,0] ($\Delta-10\%$)
АРП, %	89,5 [86,0÷92,4]	73,7*** [71,9÷83,0] ($\Delta-16\%$)	69,6*** [68,9÷70,0] ($\Delta-20\%$)

Окончание таблицы 6.1

Методы исследования	Интактная группа (n=10)	ГОГ сильной интенсивности (n=10)	ГОГ тяжелой интенсивности (n=10)
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	540,0 [532,5÷637,5] (Δ-10 %)	540,0 [510,0÷592,5] (Δ-5 %)
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	234,0 [228,5÷246,9] (Δ-7 %)	178,0*** [144,0÷194,2] (Δ-26 %)
α °	70,0 [63,7÷78,0]	67,0 [64,3÷72,7]* (Δ+16 %)	79,0** [66,4÷87,8] (Δ+16 %)
CFT, с	78,0 [67,8÷88,3]	118,0 [114,2÷122,4] (Δ-6 %)	68,0*** [63,2÷71,2] (Δ-46 %)
MCF, мм	68,0 [63,7÷71,0]	82,0*** [76,5÷84,6] (Δ+13 %)	76,0** [72,3÷86,4] (Δ+10 %)
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	1,0 [0,7÷1,0] (Δ 0 %)	0,0 [0,0÷0,0] (Δ 0 %)

Примечание: *n* – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; *p* – уровень статистической значимости. Δ - статистически значимая разница показателей системы гемостаза опытных животных относительно их величин в контроле; статистическая значимость: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

Установлено, что реакцией системы гемостаза на однократные часовые воздействия ГОГ сильной и тяжелой интенсивности являлась активация сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, что подтверждалось повышением агрегационной функции тромбоцитов и усилением фазы инициации свертывания крови по данным ТЭГ. По данным исследователей, именно конечный результат фазы инициации процесса тромбообразования обусловлен активацией функции тромбоцитов [61]. При этом, наиболее выраженная гиперагрегация тромбоцитов отмечалась при воздействии ГОГ тяжелой интенсивности в отличие от уровня их агрегации, зафиксированных

при ГОГ сильной интенсивности. Гиперагрегация тромбоцитов в условиях гипоксии, по мнению многих авторов, рассматривается как неспецифическая реакция, связанная с активацией симпатической системы [21, 49, 140, 141]. Кроме того, гипоксия приводит к усилению перекисного окисления липидов [57] с последующей активацией фосфоинозитидного цикла тромбоцитов, что приводит к повышению их агрегационной функции [129].

Помимо изменений в тромбоцитарном звене гемостаза, в ходе данных экспериментальных воздействий было зарегистрировано и смещение состояния системы плазменного гемостаза в сторону выраженной гиперкоагуляции с появлением признаков состояния тромботической готовности. При этом, наиболее выраженный рост концентрации РФМК наблюдался при ГОГ тяжелой интенсивности. Как известно, увеличение количества РФМК является показателем повышения риска тромбообразования, поскольку РФМК являются маркерами тромбинемии [92, 95]. Кроме того, было отмечено, что с повышением концентрации РФМК одновременно происходило выраженное снижение уровня фибриногена, что может быть обусловлено потреблением данного компонента [92, 154].

Многочисленными исследованиями показано, что гипокапния, которая наблюдается при действии гипобарической гипоксии, приводит в организме к системной вазоконстрикции [180, 187], что способствует выраженному снижению доставки кислорода к тканям. Таким образом, пусковым механизмом в активации процессов тромбообразования при гипобарической гипоксии является повреждение эндотелия сосудов, системная вазоконстрикция и попадание в кровь тканевого тромбопластина.

Кроме того, по данным ТЭГ, по завершении однократного часового воздействия как ГОГ сильной, так и тяжелой интенсивности, у экспериментальных животных отмечалось увеличение максимальной плотности сгустка, что, в сочетании с укорочением времени коагуляции, может свидетельствовать об активации свертывания [189].

Увеличение угла α на ТЭГ у экспериментальных животных по завершении данных экспериментальных воздействий свидетельствует об активации фазы усиления, который определяет плотность и стабильность фибринового сгустка [188, 212].

Со стороны антикоагулянтной активности, в ответ на воздействия ГОГ различной интенсивности, регистрировалось выраженное снижение гепаринкофакторной активности плазмы. При этом, снижение содержания основного антикоагулянта плазмы АТ III было отмечено лишь в ходе ГОГ тяжелой интенсивности. Снижение уровня антикоагулянтов на фоне значительной активации свёртывания, также является одним из признаков состояния тромботической готовности [58, 95].

Фибринолитическая активность плазмы оставалась на уровне данных контрольных групп животных.

Таким образом, полученные данные в ходе эксперимента при повышении интенсивности воздействия ГОГ на организм неподготовленных животных свидетельствуют о появлении риска развития состояния тромботической готовности. Наиболее значительные неблагоприятные сдвиги в системе гемостаза, характеризующиеся ростом риска состояния тромботической готовности и снижением антикоагулянтной активности плазмы, регистрируются у опытных крыс по окончании ГОГ тяжелой интенсивности.

6.1.2. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном воздействии гиперкапнической гипоксии различной интенсивности

Совокупность изменений показателей системы гемостаза по завершении однократного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной и максимальной интенсивности, представлена в таблице 6.2.

Таблица 6.2

**Показатели системы гемостаза, зарегистрированные
по завершении однократного 20-минутного воздействия
гиперкапнической гипоксии субмаксимальной и максимальной
интенсивности**

Методы исследования	Интактная группа (n=10)	ГКГ субмаксимальной интенсивности (n=10)	ГКГ максимальной интенсивности (n=10)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	498,0 [485,5÷521,3]	463,5** [453,8÷468,0] (Δ -7 %)	439,0*** [428,3÷453,0] (Δ -11 %)
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	23,6 [20,5÷25,1] (Δ +11 %)	34,3*** [30,3÷37,3] (Δ +71 %)
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	221,0** [214,3÷227,3] (Δ -11 %)	196,0*** [187,5÷200,3] (Δ -20 %)
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	12,1*** [11,8÷12,6] (Δ -28 %)	9,8*** [9,6÷10,3] (Δ -61 %)
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	22,5 [21,7÷23,4] (Δ +2 %)	20,0** [19,5÷20,4] (Δ -10 %)
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	34,1** [32,5÷36,3] (Δ -12 %)	24,4*** [23,2÷25,6] (Δ -39 %)
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	48,1*** [46,6÷49,4] (Δ -20 %)	48,1*** [46,6÷49,4] (Δ -22 %)
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	2,5*** [2,1÷2,6] (Δ -22 %)	1,8*** [1,5÷2,0] (Δ -40 %)
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	3,2 [3,0÷3,3] (Δ +7 %)	6,9*** [5,8÷7,5] (Δ +230 %)
Антитромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	96,2*** [63,4÷97,7] (Δ -6 %)	90,0*** [89,5÷93,2] (Δ -14 %)

Окончание таблицы 6.2

Методы исследования	Интактная группа (n=10)	ГКГ субмаксимальной интенсивности (n=10)	ГКГ максимальной интенсивности (n=10)
АРП, %	89,5 [86,0÷92,4]	86,5 [86,3÷88,9] (Δ+2 %)	78,6*** [76,5÷80,5] (Δ-11 %)
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	685,0 [647,5÷720,0] (Δ+9 %)	480,0*** [480,0÷510,0] (Δ-20 %)
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	239,0 [232,6÷244,0] (Δ-5 %)	124,0*** [116,2÷140,3] (Δ-48 %)
α °	70,0 [63,7÷78,0]	66,0 [62,7÷73,1] (Δ+3 %)	78,0** [72,3÷84,0] (Δ+32 %)
CFT, с	78,0 [67,8÷88,3]	117,0** [114,4÷129,8] (Δ-9 %)	72,0*** [67,4÷76,0] (Δ-42 %)
MCF, мм	68,0 [63,7÷71,0]	74,0 [69,6÷80,1] (Δ+4 %)	79,0** [70,6÷82,4] (Δ+18 %)
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	1,0 [0,8÷1,2] (Δ 0 %)	2,0* [1,8÷2,3] (Δ+200 %)

Примечание: *n* – число наблюдений; данные представлены в виде *Me* – медиана; [25÷75] – процентиля; *p* – уровень статистической значимости. Δ- статистически значимая разница показателей системы гемостаза опытных животных относительно их величин в контроле; статистическая значимость: * – *p*<0,05; ** – *p*<0,01; *** – *p*<0,001; АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

При однократной 20-минутной ГКГ субмаксимальной интенсивности отмечалось повышение количества тромбоцитов без изменения их агрегационной функции. Однако, в ответ на ГКГ максимальной интенсивности той же продолжительности регистрировалось и повышение их агрегационной активности.

Известно, что в условиях ГКГ в организме происходит повышение продукции тромбоксана A_2 [36, 141], что способствует гиперагрегации тромбоцитов. При этом, в наших исследованиях показано, что воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности не сопровождалось изменением агрегации тромбоцитов, что может быть обусловлено более благоприятным газовым составом (O_2 - 9 %, CO_2 - 7 %), по сравнению с ГКГ максимальной интенсивности.

Со стороны плазменного гемостаза при однократной 20-минутной ГКГ субмаксимальной интенсивности была выявлена гиперкоагуляция по внутреннему пути и на конечном этапе свертывания. Однако, наиболее выраженные изменения в сдвиге гемостатического баланса были зафиксированы при однократном 20-минутном воздействии ГКГ максимальной интенсивности. Так, при ГКГ максимальной интенсивности активация плазменного гемостаза была зарегистрирована на всем протяжении гемостатического каскада. Зафиксированные в наших исследованиях изменения подтверждаются результатами, полученными W.D. Toft с соавт. (2006), показавшими, что ГКГ (O_2 - 10,5 %; CO_2 - 5,0 %) активировала гемокоагуляцию и способствовала повышению тромбопластиновой и тромбиновой активности крови [222].

В пользу того, что ГКГ субмаксимальной интенсивности является менее выраженным стрессорным фактором, свидетельствует и то, что при данном воздействии отсутствовало повышение уровня РФМК в плазме. В свою очередь, ГКГ максимальной интенсивности способствовала росту РФМК, являющегося показателем скрытой тромбинемии. Одновременно с повышением уровня РФМК было зарегистрировано значительное уменьшение концентрации фибриногена, что, вероятно, может быть обусловлено его активным потреблением в процессе активации свертывания.

Активация гемокоагуляции, выявленная с помощью детального исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза, подтверждается и результатами, зарегистрированными при

тромбоэластографии. Так, при ГКГ субмаксимальной интенсивности отмечалось укорочение времени образования сгустка (усиление инициации свертывания). При ГКГ максимальной интенсивности была зафиксирована активация свертывания на всех фазах регистрации ТЭГ (инициация свертывания, усиление, а также распространение роста сгустка). Обнаруженный факт подтверждается научными исследованиями и других авторов [213, 225].

Потенциальная опасность тромбообразования при обеих моделях воздействия усугублялась снижением антикоагулянтной активности плазмы. При ГКГ субмаксимальной интенсивности отмечалось снижение активности АТ III при нормальном уровне АРП. Однако, при увеличении интенсивности ГКГ, наблюдалось не только снижение активности АТ III, но и уменьшение уровня АРП, что значительно усугубляло зафиксированные гиперкоагуляционные изменения. По данным литературы, снижение антикоагулянтной активности при действии стрессорных факторов может являться дополнительным фактором угрозы развития внутрисосудистого свертывания [92].

Вместе с тем, значительная активация фибринолитической системы плазмы при ГКГ максимальной интенсивности, в значительной степени снижает риск развития тромботической готовности.

Таким образом, однократное 20-минутное воздействие ГКГ сопровождалось гиперкоагуляционными сдвигами и снижением антикоагулянтной активности плазмы на фоне активации фибринолитической системы. При этом, ГКГ субмаксимальной интенсивности еще не приводило к появлению в плазме экспериментальных животных маркеров тромбинемии. Дальнейшее повышение интенсивности воздействия (ГКГ максимальной интенсивности) сопровождалось ухудшением гемостатического статуса у животных опытной группы, что по ряду признаков соответствовало формированию состояния тромботической готовности. О неадекватности силы и интенсивности раздражителя и переходе реакции из состояния

эустресса в дистресс также свидетельствовало снижение АТ III в ответ на ГКГ максимальной интенсивности. Гемостатическая картина, описанная при остром воздействии ГКГ сверхпороговых величин, в целом соответствовала показателям системы гемостаза, зафиксированным при однократном действии запредельных стрессорных факторов и другой природы, характеризующим развитие дистресса [138, 140]. При этом, в отличие от картины, зарегистрированной при воздействиях гипобарической гипоксии, гипоксия, сочетающаяся с гиперкапнией (ГКГ максимальной интенсивности), сопровождалась меньшим риском тромбообразования за счет активации фибринолиза.

6.1.3. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном введении мексидола

Однократная инъекция мексидола животным опытной группы приводила к снижению агрегационной функции тромбоцитов. Выявленный факт может быть обусловлен фармакологическим действием препарата, поскольку известно, что данный антигипоксик способствует подавлению агрегации тромбоцитов. Установлено, что мексидол ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов тромбоцитов, что, в свою очередь, приводит к снижению их агрегационной функции [22, 53, 136].

6.2. Состояние системы гемостаза при многократном изолированном и сочетанном воздействии гипоксической/гиперкапнической гипоксии и/или мексидола

Вопросам механизмов адаптации организма к кислородной недостаточности посвящено большое количество работ [11, 21, 100, 135, 139, 140, 205, 206, 213, 216, 217, 222], при этом механизмы адаптации системы

гемостаза к длительному воздействию гипоксии остается не до конца изученным.

Исходя из вышеизложенного, нами было изучено состояние системы гемостаза по завершении многократного изолированного и сочетанного воздействия ГОГ сильной и ГКГ субмаксимальной интенсивности (тренировочные режимы) и мексидола. В ходе данного исследования было проведено 10 серий экспериментов и были использованы модели 5-ти тренировочных режимов.

Данные тренировочные режимы были выбраны, исходя из того, что однократные воздействия ГОГ сильной и ГКГ субмаксимальной интенсивности, хотя и приводили к активации системы гемостаза организма, однако не сопровождалась при этом высоким риском развития состояния тромботической готовности.

1-й тренировочный режим моделировался путем помещения животных в барокамеру на 1 час в течение 30-ти дней на «высоту подъема» до 7000 м над уровнем моря, что соответствовало ГОГ сильной интенсивности.

2-й тренировочный режим моделировался путем помещения животных ежедневно в течение 30-ти дней на 20 минут в камеру, содержащую следующую газовую смесь: O₂ - 9 %, CO₂ - 7 % (ГКГ субмаксимальной интенсивности).

3-й тренировочный режим подразумевал 30-кратное ежедневное введение мексидола в дозировке 50 мг/кг.

4-й тренировочный режим подразумевал сочетанное воздействие ГОГ сильной интенсивности на фоне курсового приема мексидола.

5-й тренировочный режим подразумевал сочетанное воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности на фоне курсового приема мексидола.

6.2.1. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при многократном воздействии гипоксической гипоксии сильной интенсивности и гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности

Многократное часовое воздействие ГОГ сильной интенсивности приводило к гиперагрегации тромбоцитов. При этом количество тромбоцитов оставалось неизменным, что может быть вследствие дегрануляции тромбоцитов ходе 30-дневных тренировок [148].

Со стороны плазменного звена системы гемостаза многократное воздействие ГОГ сильной интенсивности приводило к удлинению времени образования сгустка, что могло быть обусловлено описанным выше снижением функции тромбоцитов или нарушениями полимеризации фибрина [145]. Гиперкоагуляция по внутреннему пути свертывания, зарегистрированная в ходе данного эксперимента, возможно, обусловлена действием катехоламинов на систему гемостаза [46]. При этом наблюдалось значительное повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы. Увеличение фибринолитических свойств плазмы могло реализовываться в данном случае через различные механизмы активации плазминогена: внутренний (Хагеман-зависимый и Хагеман-независимый) и внешний пути – при увеличении выброса тканевого активатора плазминогена (t-РА), стимулируемого гипоксемией [151]. Кроме того, некоторые антикоагулянты, например, протеин С, способны активировать фибринолиз [60]. По окончании эксперимента в кровотоке животных регистрировалась высокая концентрация фибриногена на фоне отсутствия повышения маркера внутрисосудистого свертывания – РФМК в плазме.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно отметить, что многократные воздействия ГОГ сильной интенсивности способствуют формированию долговременной адаптации со стороны системы гемостаза у опытных крыс.

В следующей серии экспериментов с применением в качестве тренирующего цикла, представленного многократным 20-минутным воздействием ГКГ субмаксимальной интенсивности, показатели, характеризующие тромбоцитарное звено системы гемостаза, не отличались от контрольных величин.

Со стороны коагуляционного звена системы гемостаза, как показали проведенные исследования, было отмечено незначительное укорочение ВПФМ, как показателя гиперкоагуляции конечного этапа гемостаза. При этом было отмечено увеличение уровня фибриногена, что может свидетельствовать о постепенном снижении потребления и компенсаторном повышении синтеза фибриногена в ходе 30-дневных тренировок в организме у опытных крыс после гипоксического прекоагуляционного кондиционирования. В ходе экспериментов было зарегистрировано также повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы. Данный факт подтверждают и работы, показывающие, что многократная ГКГ сопровождается повышением не только антикоагулянтной [14, 21, 49, 140, 207], но и фибринолитической активности [21, 49, 140].

Таким образом, выраженное повышение в крови АТ III, фибриногена, можно расценить как формирование «структурного следа» адаптации, а, в совокупности с повышением антиромбинового резерва плазмы и фибринолитической активности, данное состояние системы гемостаза является проявлением устойчивой адаптации в ответ на 30-дневное воздействие умеренных тренировок в виде ГКГ субмаксимальной интенсивности.

6.2.2. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при многократном введении мексидола

У экспериментальных животных при курсовом применении мексидола со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза было

зафиксировано снижение количества тромбоцитов и их агрегационной функции. Со стороны плазменного звена системы гемостаза, по данным ТЭГ отмечалось снижение показателя максимальной плотности сгустка, который характеризует его качество. Низкий уровень максимальной плотности сгустка указывает на низкую плотность сгустка и является показателем снижения количества кровяных пластинок или их функции [145], что и было обнаружено в ходе проведенного эксперимента.

В работах С.А. Чукаева (2002) было также установлено, что мексидол подавляет агрегацию тромбоцитов, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов тромбоцитов и защищает клетки крови при механической травме [136].

Изменений со стороны свертывающей системы плазменного гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической активности при курсовом приеме мексидола нами зафиксировано не было.

Аналогичные данные были получены и в ряде работ других авторов [85, 90].

Таким образом, установлено, что многократное применение мексидола в дозировке 50 мг/кг характеризуется снижением тромбоцитарной активности и может быть использовано в качестве метода фармакологического preconditionирования в ситуациях, сопровождающихся активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза.

6.2.3. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при сочетанном многократном воздействии гипоксической гипоксии сильной интенсивности/гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности и мексидола

В ходе анализа данных, полученных при многократном сочетанном воздействии ГОГ сильной интенсивности и мексидола, было обнаружено угнетение тромбоцитарного звена системы гемостаза. Снижение количества

тромбоцитов и гипоагрегация, по-видимому, обусловлена фармакологическим эффектом препарата мексидола, описанным в предыдущем разделе и ранее выявленном рядом авторов [55, 56]. Выявленный факт снижения количества тромбоцитов и их агрегационной функции в плазме у крыс, обусловлен потреблением кровяных телец, которые, в свою очередь, обуславливают и уменьшение максимальной плотности сгустка [145].

Со стороны коагуляционного каскада свертывания сочетанное тренировочное воздействие в виде гипоксических тренировок и антигипоксанта характеризовалось возвращением к контрольному уровню параметров коагуляционного каскада свертывания, а также уровня фибриногена и РФМК.

При оценке антикоагулянтной активности было зафиксировано выраженное повышение не только основного антикоагулянта – АТ III, но и АРП, что, по-видимому, обусловлено многократным действием гипоксического фактора, описанным выше. Уровень фибринолитической активности оставался без изменений.

Таким образом, на основании вышеизложенных данных можно предположить, что по окончании курсового сочетанного тренирующего воздействия ГОГ сильной интенсивности и мексидола зафиксировано развитие адаптивных изменений, характерных для развития долговременной адаптации, что проявлялось в нормализации большинства показателей системы гемостаза, отсутствии повышения уровня РФМК, а также росте АТ III, сопровождающемся повышением гепарин-кофакторной активности плазмы.

В следующей серии экспериментов с многократным сочетанным воздействием ГКГ субмаксимальной интенсивности на фоне приема мексидола наблюдалась суммация гемостазиологических эффектов, регистрируемых при их изолированном курсовом воздействии. При этом выявлялось угнетение тромбоцитарного звена системы гемостаза (эффект

курсового приема мексидола) и возвращение к контрольному уровню параметров плазменного каскада свертывания (последствия курсового прекондиционирования с помощью ГКГ). Обнаруженный факт косвенно подтверждается данными исследований ряда авторов, изучавших изолированные эффекты ГКГ [16, 21, 107] и препарата мексидола [55, 56, 90]. Кроме того, было зафиксировано повышение антикоагулянтного резерва плазмы и активация фибринолитической системы, что не наблюдалось ни в одной из серий экспериментов с изолированным прекондиционированием. Очевидно, что такая реакция на действие ГКГ на фоне курсового приема мексидола является неспецифической и представляет собой частный случай проявления эустрессорной реакции в ходе долговременной адаптации [140].

Данный факт можно расценить как следствие одновременного длительного воздействия двух адаптирующих факторов, что позволяет расценить данную модель как наиболее эффективную из рассмотренных нами в данной работе.

6.2.4. Влияние курсового приема мексидола на показатели системы гемостаза при многократном воздействии гипоксической/гиперкапнической гипоксии

В данном разделе представлены данные, позволяющие оценить специфическое влияние курсового приема антигипоксанта мексидола на систему гемостаза при 30-кратном воздействии ГОГ и ГКГ.

Совокупность изменений показателей системы гемостаза по завершении многократных изолированных гипоксических тренировок и тренировок на фоне курсового приема мексидола представлены в таблице 6.3.

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении многократного изолированного и сочетанного воздействия гипоксической гипоксии без/на фоне курсового приема мексидола

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	30-кратное воздействие		P
		Опыт № 1	Опыт № 2	
		ГОГ сильной интенсивности (n=10)	ГОГ сильной интенсивности + мексидол (n=10)	
	1	2	3	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	498,0 [485,5÷521,3]	508,5 [502,5÷515,0] ($\Delta+3\%$)	482,0*** [469,8÷486,8] ($\Delta-7\%$)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	26,1*** [24,8÷27,4] ($\Delta+21\%$)	18,6*** [17,2÷18,8] ($\Delta-21\%$)	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	213,0 [206,8÷221,0] ($\Delta-4\%$)	223,5 [221,5÷225,8] ($\Delta-6\%$)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	14,6*** [12,6÷15,3] ($\Delta-9\%$)	15,4 [14,9÷16,2] ($\Delta-2\%$)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	21,2 [19,9÷22,0] ($\Delta-2\%$)	21,8 [21,4÷22,6] ($\Delta-3\%$)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	41,9 [39,8÷44,0] ($\Delta-2\%$)	43,4 [41,8÷45,3] ($\Delta+6\%$)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	61,9 [60,3÷64,7] ($\Delta-1\%$)	58,9 [58,0÷59,7] ($\Delta-5\%$)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	3,7** [3,5÷3,9] ($\Delta+23\%$)	2,9 [2,5÷3,5] ($\Delta 0\%$)	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	30-кратное воздействие		p
		Опыт № 1	Опыт № 2	
		ГОГ сильной интенсивности (n=10)	ГОГ сильной интенсивности + мексидол (n=10)	
	1	2	3	
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	3,0 [3,0÷3,1] (Δ 0 %)	3,0 [3,0÷3,0] (Δ 0 %)	p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Антитромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	113,6** [110,9÷115,5] (Δ+11 %)	116,2* [106,9÷118,6] (Δ+14 %)	p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,01
АРП, %	89,5 [86,0÷92,4]	91,6*** [89,4÷96,4] (Δ+9 %)	95,2*** [90,2÷97,3] (Δ+13 %)	p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	465,0* [450,0÷480,0] (Δ-24 %)	630,0 [577,5÷652,5] (Δ+2 %)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ >0,05
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	268,0 [258,0÷272,4] (Δ+2 %)	254,0 [250,6÷268,2] (Δ-5 %)	p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,001
α°	70,0 [63,7÷78,0]	74,0 [69,8÷76,8] (Δ 0 %)	66,0 [60,5÷73,0] (Δ-4 %)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
СFT, с	78,0 [67,8÷88,3]	131,0* [118,9÷136,8] (Δ+13 %)	102,0 [98,5÷109,3] (Δ-6 %)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01
МСF, мм	68,0 [63,7÷71,0]	76,0 [69,3÷82,4] (Δ-3 %)	54,0*** [51,2÷63,0] (Δ-21 %)	p ₂₋₃ <0,01 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,01
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	1,0 [1,0÷1,0] (Δ 0 %)	0,0 [0,0÷0,0] (Δ 0 %)	p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; p – уровень статистической значимости: p₁₋₂ - уровень значимости различий опытной группы № 1 с интактными животными; p₁₋₃ – уровень значимости различий опытной группы № 2 с интактными животными; p₂₋₃ – уровень значимости различий между опытными группами. Δ- статистически значимая разница показателей системы гемостаза опытных животных относительно их величин в контроле; АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ - время полимеризации

растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП - антитромбиновый резерв плазмы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; СФТ - время образования сгустка; МСФ - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

При сравнении данных, зарегистрированных по окончании изолированного и сочетанного воздействий тренировочных циклов с ГОГ был выявлен специфический эффект мексидола, достигнутый в ходе тренировок. Было выявлено, что данный препарат в дозировке 50 мг/кг при курсовом приеме, сочетающемся с 30-дневным воздействием ГОГ сильной интенсивности, снижал агрегационную активность тромбоцитов. Кроме того, в ходе наших исследований было зарегистрировано снижение концентрации фибриногена (по сравнению с группой животных, подвергавшихся только гипоксическим тренировкам), однако при сравнении с интактной группой было установлено, что концентрация фибриногена лишь возвращалась к исходному уровню интактных животных. Такая же закономерность была установлена и относительно фибринолиза, который уменьшался по сравнению с группой животных, подвергавшихся только изолированным гипоксическим тренировкам, но, при этом не отличалась от параметров, зафиксированных у интактной группы животных.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, в которых было показано, что мексидол в условиях гипоксии способен снижать биодegradацию NO и повышать экспрессию эндотелиальной изоформы NO-синтазы [Корокин М.В. и др., 2009; Коновалова Е.А. и др., 2012], тем самым способствуя снижению агрегационной способности тромбоцитов.

При сравнении показателей ТЭГ по завершении изолированного и сочетанного воздействий тренировочных циклов было обнаружено, что курсовой прием мексидола способствует (как по сравнению с группой животных, подвергавшихся только гипоксическим тренировкам, так и с группой интактных животных) снижению показателя «угол α », укорочению времени образования сгустка и снижению его максимальной плотности.

Исходя из этого, можно предположить, что данные изменения были обусловлены гипоагрегацией тромбоцитов, что является фармакологическим эффектом антигипоксанта.

Таким образом, сочетанное воздействие тренировочных циклов оказывает более благоприятное воздействие на состояние системы гемостаза (возвращение всех показателей системы гемостаза к уровню интактных животных за исключением агрегационной активности тромбоцитов) в отличие от изолированного немедикаментозного прекондиционирования в виде курсового воздействия ГОГ и способствует улучшению гемореологических свойств крови.

В следующей серии экспериментов в качестве немедикаментозного прекондиционирования у крыс был использован тренировочный режим с использованием ГКГ.

Совокупность изменений показателей системы гемостаза по завершении многократных изолированных тренировок ГКГ и сочетанных с курсовым приемом мексидола представлены в таблице 6.4.

При сравнении данных, зарегистрированных по окончании изолированного и сочетанного воздействий тренировочных циклов в виде ГКГ был выявлен специфический эффект мексидола, достигнутый в ходе тренировок. Было установлено, что курсовой прием антигипоксанта в дозировке 50 мг/кг при курсовом приеме, сочетающемся с 30-дневным воздействием ГКГ субмаксимальной интенсивности снижал агрегационную активность тромбоцитов.

Кроме того, в наших исследованиях было зафиксировано снижение концентрации фибриногена (по сравнению с группой животных, подвергавшихся только тренировкам ГКГ), при этом было установлено, что уровень фибриногена не отличался от уровня интактных животных.

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении многократного изолированного и сочетанного воздействия гиперкапнической гипоксии без/на фоне курсового приема мексидола

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	30-кратное воздействие		p
		Опыт № 1	Опыт № 2	
		ГКГ субмаксимальной интенсивности (n=10)	ГКГ субмаксимальной интенсивности + мексидол (n=10)	
	1	2	3	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	498,0 [485,5÷521,3]	484,0 [475,0÷494,5] (Δ -2 %)	487,5*** [478,0÷495,8] (Δ -5 %)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	21,4 [20,5÷22,9] (Δ -1 %)	17,4** [16,8÷18,2] (Δ -26 %)	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	225,0 [220,8÷227,5] (Δ +4 %)	231,0 [223,0÷237,0] (Δ +2 %)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	15,4 [15,0÷15,9] (Δ -6 %)	15,8 [15,0÷16,4] (Δ -1 %)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	24,1 [22,5÷25,2] (Δ +8 %)	22,4 [21,3÷22,7] (Δ +5 %)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	43,2 [41,9÷44,9] (Δ +8 %)	43,9 [42,4÷44,7] (Δ -1 %)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	52,2*** [51,3÷53,9] (Δ -14 %)	59,4 [58,5÷61,0] (Δ -1 %)	$p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	3,8*** [3,6÷3,9] (Δ +19 %)	2,9 [2,5÷3,0] (Δ 0 %)	$p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	30-кратное воздействие		p
		Опыт № 1	Опыт № 2	
		ГКГ субмаксимальной интенсивности (n=10)	ГКГ субмаксимальной интенсивности + мексидол (n=10)	
	1	2	3	
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	3,0 [3,1÷3,4] (Δ 0 %)	3,3 [3,0÷3,5] (Δ+10 %)	p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Антитромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	115,4*** [113,9÷117,4] (Δ+14 %)	103,7 [102,5÷108,7] (Δ+1 %)	p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,001
АРП, %	89,5 [86,0÷92,4]	94,3*** [92,8÷97,3] (Δ+8 %)	94,8** [92,5÷96,3] (Δ+9 %)	p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	465,0** [427,5÷502,5] (Δ-18 %)	510,0*** [487,5÷540,0] (Δ-19 %)	p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ >0,05
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	259,0 [256,9÷267,5] (Δ+4 %)	284,0 [279,6÷298,6] (Δ+2 %)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
α°	70,0 [63,7÷78,0]	69,0 [67,5÷74,2] (Δ+1 %)	72,0 [69,3÷76,8] (Δ+4 %)	p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
CFT, с	78,0 [67,8÷88,3]	104,0*** [94,8÷106,5] (Δ-9 %)	120,0 [110,5÷128,7] (Δ+3 %)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001

Примечание: *n* – число наблюдений; данные представлены в виде *Me* – медиана; [25÷75] – процентиля; *p* – уровень статистической значимости: *p*₁₋₂ – уровень значимости различий опытной группы № 1 с интактными животными; *p*₁₋₃ – уровень значимости различий опытной группы № 2 с интактными животными; *p*₂₋₃ – уровень значимости различий между опытными группами. Δ- статистически значимая разница показателей системы гемостаза опытных животных относительно их величин в контроле; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП – антитромбиновый резерв плазмы; СТ – время начала образования сгустка; α – угол альфа; CFT – время образования сгустка; MCF – максимальная плотность сгустка; ML – максимальный лизис.

По данным ТЭГ было выявлено повышение времени образования сгустка (при сравнении с группой интактных животных наблюдалось снижение данного показателя), времени образования сгустка и максимального лизиса, а также снижение максимальной плотности сгустка. Данная картина могла быть обусловлена как фармакологическим эффектом препарата [85, 90], так и возникать в ходе кумулятивного эффекта при сочетании с условиями ГКГ.

6.3. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном экстремальном воздействии гипоксической/гиперкапнической гипоксии по завершении предварительных изолированных и сочетанных тренировочных циклов

Зачастую для оценки адаптационных резервов тех или иных систем организма в процессе тренировок необходимо применять нагрузки, превышающие те, с помощью которых была достигнута «реакция тренировки» [49, 135]. В связи с тем, что многократные изолированные и сочетанные воздействия ГОГ сильной интенсивности, ГКГ субмаксимальной интенсивности и курсового приема мексидола способствовали в той или иной степени формированию долговременной адаптации со стороны системы гемостаза, данные режимы были нами использованы в качестве тренирующих циклов, по завершении которых осуществлялось экстремальное воздействие. В качестве однократного экстремального воздействия нами использовались те же специфические раздражители, что и в ходе предварительных тренировок, но с более выраженной интенсивностью, поскольку оценить резервы организма по завершении тренировочных циклов, вероятно, возможно при воздействии на организм отличающегося от очередной «тренирующей» нагрузки стрессора. При этом, как описано выше, однократные воздействия ГОГ тяжелой и ГКГ

максимальной интенсивности, избранные в качестве экстремальных, сопровождались развитием состояния тромботической готовности.

В экспериментах с ГОГ перед действием экстремального фактора в виде ГОГ тяжелой интенсивности, предварительно, на протяжении 30 дней были использованы модели следующих тренировочных режимов: воздействие ГОГ сильной интенсивности; курсовое введение мексидола; сочетанное воздействие тренировок ГОГ сильной интенсивности и мексидола.

В экспериментах с ГКГ перед действием экстремального фактора в виде ГКГ максимальной интенсивности, предварительно, на протяжении 30 дней были использованы модели следующих тренировочных режимов: воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности; курсовое введение мексидола; сочетанное воздействие тренировок ГКГ субмаксимальной интенсивности и мексидола. Контролем являлись крысы, также подвергавшиеся на 31-й день эксперимента однократному экстремальному стрессорному воздействию. При этом на протяжении предшествующих 30 дней животные находились в аналогичных опытным крысам условиях, но без специфического тренирующего воздействия гипоксии и мексидола.

6.3.1. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном экстремальном воздействии гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности по завершении предварительных изолированных и сочетанных тренировок гипоксической гипоксией на фоне и без курсового приема мексидола

Анализ результатов данных показал, что в ответ на однократное экстремальное часовое воздействие ГОГ тяжелой интенсивности по завершении тренировочного режима (изолированное многократное воздействие ГОГ сильной интенсивности) сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза реагировало увеличением количества тромбоцитов при

снижении их агрегационной функции по сравнению с животными контрольной группы, лишенными специфических воздействий тренировочного цикла. Снижение агрегационной активности тромбоцитов в условиях гипоксии обусловлено генерацией сосудистой стенкой ингибиторов агрегации: простаглицлина [157] и NO [165]. Показано, что повышение количества тромбоцитов обусловлено многократным воздействием гипоксического фактора, который способствует повышению активности тромбоцитарного ростка красного костного мозга [126, 135].

Коагуляционное звено системы гемостаза характеризовалось удлинением времени свертывания по внутреннему пути активации и на конечном этапе свертывания. По данным ряда авторов установлено, что в условиях гипобарической гипоксии происходит развитие вазоконстрикторных реакций, что может приводить к выбросу в кровоток простаглицлина и способствовать гипокоагуляции [149, 170]. По окончании экстремального воздействия было зафиксировано повышение концентрации фибриногена и снижение уровня РФМК, что свидетельствует об отсутствии в кровотоке формирования состояния тромбоцитарной готовности [93, 231]. Кроме того, было зафиксировано повышение антикоагулянтной активности плазмы. Такая картина могла отмечаться вследствие более высокого антикоагулянтного потенциала плазмы в группе с гипоксическими тренировками, по сравнению с контрольной группой животных. Следовательно, данный тренировочный режим можно расценивать как стимул для более мощного синтеза АТ III в гепатоцитах [177].

При сравнении показателей с интактной группой животных однократное воздействие ГОГ тяжелой интенсивности по завершении тренировочного режима в виде тренировок ГОГ сильной интенсивности сопровождалось нормализацией большинства данных, характерных для состояния тромбоцитарной готовности. Однако, при сравнении показателей сосудисто-тромбоцитарного звена была обнаружена его активация. Кроме того, на внешнем пути активации сохранялась гиперкоагуляционная

направленность. Однако, антикоагулянтная активность экспериментальных животных была существенно выше зарегистрированной у интактных крыс.

Таким образом, предшествующие экстремальному воздействию (ГОГ тяжелой интенсивности) 30-дневные гипоксические тренировки способствовали переходу состояния системы гемостаза от дистрессорной реакции к эустрессорной вследствие развития долговременной адаптации [140].

Влияние 30-дневного курсового приема мексидола, предшествующего однократному часовому воздействию ГОГ тяжелой интенсивности, на систему гемостаза характеризовалось повышением количества тромбоцитов и угнетением их агрегационной активности. Повышение количества тромбоцитов может быть обусловлено увеличением работы мегакариоцитов и отсутствием потребления кровяных телец. Так, из литературных данных известно, что в условиях острой гипобарической гипоксии количество кровяных пластинок увеличивается [11, 126, 135]. Гипоагрегация, в свою очередь, может быть обусловлена фармакологическим действием препарата мексидол [55, 56].

Со стороны плазменного звена системы гемостаза были зарегистрированы выраженные гипокоагуляционные сдвиги по внутреннему пути и на конечном этапе коагуляции. У опытной группы животных концентрация РФМК снижалась по сравнению с контрольной, а также отмечалось увеличение активности фибринолитической системы. Обнаруженный факт может быть обусловлен увеличением в кровотоке уровня плазмина (активной формы плазминогена), основного фермента системы фибринолиза [37, 178], синтез которого повышается в условиях гипоксии [151]. В данном эксперименте была отмечена гиперкоагуляция по внешнему пути системы гемостаза, что, по-видимому, обусловлено повреждением эндотелия и форменных элементов крови [9, 35]. Гиперкоагуляционная направленность плазменного звена сохранялась и при сравнении с группой интактных животных. Однако, гиперкоагуляция,

зафиксированная, по внешнему пути свертывания, компенсировалась активацией фибринолитической системы плазмы. Антикоагулянтная активность не изменялась при сравнении с животными как контрольной, так и интактной групп.

Из полученных данных следует, что состояние системы гемостаза на однократное экстремальное воздействие ГОГ тяжелой интенсивности по завершении предварительного курсового приема мексидола являлось благоприятным, поскольку в ходе эксперимента отмечалось снижение агрегации тромбоцитов, гипокоагуляция в свертывании, отсутствие маркеров тромбинемии, а также рост фибринолитической активности.

Вместе с тем, у экспериментальных животных, подвергшихся курсовому приему мексидола, сохранялась гиперкоагуляция по внешнему пути свертывания и отсутствовали изменения антикоагулянтной активности.

Таким образом, изолированный предварительный курсовой прием мексидола, снизив риск развития состояния тромботической готовности в ответ на экстремальное однократное воздействие, не смог полностью нивелировать неблагоприятные сдвиги в состоянии системы гемостаза. Описанное состояние, зафиксированное по завершении данного тренировочного цикла, не обладает всеми критериями, характерными для гемостазиологической картины долговременной адаптации [140].

Состояние системы гемостаза, зарегистрированное в ответ на однократное часовое воздействие ГОГ тяжелой интенсивности по завершении сочетанного воздействия гипоксии и мексидола характеризовалось повышением количества кровяных пластинок на фоне снижения их агрегационной активности. Полученные результаты согласуются с мнением ряда авторов [160, 218] установивших, что в условиях гипоксии происходит снижение ферментативного и медиаторного потенциала тромбоцитов, вследствие чего снижается их способность к образованию агрегатов.

Со стороны плазменного звена системы гемостаза отмечался гипокоагуляционный сдвиг. По-видимому, зарегистрированная гипокоагуляционная направленность обусловлена повышением в условиях гипоксии активности α_2 -макроглобулина, являющегося основным ингибитором сериновых протеаз [34, 156]. Гипокоагуляционные сдвиги, зафиксированные на протяжении всего каскада свертывания, демонстрировали исчезновение дистресса у экспериментальных животных при однократном действии ГОГ тяжелой интенсивности по окончании сочетанного многократного тренировочного цикла в виде гипоксических тренировок и мексидола. Следует отметить, что в описываемой группе не наблюдалось признаков скрытой тромбинемии, о чем свидетельствовало отсутствие повышения уровня РФМК. Более того, по завершении данного эксперимента регистрировалось достоверное увеличение содержания в плазме основного субстрата коагуляции – фибриногена, в результате чего его уровень возвращался к величинам, характерным для интактных животных. Данные изменения указывали на реальное увеличение синтеза данного белка в гепатоцитах в ответ на гипоксические тренировки на фоне приема мексидола, что можно расценить как проявление формирования «структурного следа» адаптации, повышающего запас данного субстрата в кровотоке при более интенсивном его потреблении на протяжении начального этапа тренировок [177], что можно расценить как показатель завершенной адаптации без признаков истощения системы. Возможной причиной гипокоагуляции в описываемой группе экспериментальных животных после действия данного сочетанного тренировочного цикла могло являться и повышение уровня АТ III и АРП [12, 92]. Стоит отметить, что восстановления фибринолитической активности до уровня интактных животных в этой группе зарегистрировано не было.

Таким образом, отсутствие выраженных гемостазиологических сдвигов при однократной ГОГ тяжелой интенсивности по завершении сочетанного тренировочного цикла в виде гипоксических тренировок и курсового приема

мексидола свидетельствует о возникновении адаптивных изменений, обеспечивающих удержание параметров системы гемостаза на приемлемом физиологическом уровне, и обусловлено формированием (на основании большинства показателей) долговременной адаптации.

6.3.2. Анализ выявленных изменений показателей системы гемостаза при однократном экстремальном воздействии гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности по завершении предварительных изолированных и сочетанных тренировок гиперкапнической гипоксией на фоне и без курсового приема мексидола

Однократное 20-минутное воздействие ГКГ максимальной интенсивности по завершении тренировочного режима ГКГ субмаксимальной интенсивности, по сравнению животными контрольной группы способствовало повышению количества кровяных пластинок и их гипоагрегации. Снижение агрегационной активности тромбоцитов могло быть обусловлено уменьшением экспрессии тромбоцитарных рецепторов в ответ на гипоксический и гиперкапнический фактор и, как следствие этого, снижения чувствительности кровяных пластинок к агонистам агрегации [213]. Повышение количества тромбоцитов относительно данных контрольной группы может быть обусловлено отсутствием их потребления в ходе экстремального воздействия. При этом, по сравнению показателем интактных животных, количество тромбоцитов находилось в пределах нормальных значений.

Со стороны свертывающей системы была зарегистрирована гипокоагуляция на протяжении всего плазменного каскада свертывания крови. Кроме того, нами отмечалось увеличение содержания фибриногена при значительном снижении концентрации РФМК, вероятно, данная картина была обусловлена отсутствием процесса тромбообразования, при этом уровень фибриногена оставался на уровне показателя интактных крыс.

Низкая коагуляционная активность в системе гемостаза у животных после месяца гипоксически-гиперкапнических тренировок была отмечена и в работах других авторов [16, 21, 45]. Одним из механизмов, предупреждающих активацию свертывания крови в гипоксически-гиперкапнических условиях, можно считать повышение оксигенации крови при исключении развития гипоксии в условиях гипобарической гипоксии [109, 207], что уменьшает развитие вторичной тканевой гипоксии, провоцирующей гиперкоагуляцию. В основе этого лежит свойство CO_2 снижать потребность тканей в кислороде и способствовать обмену газов в тканях [158].

Кроме того, было зарегистрировано повышение активности антикоагулянтной функции плазмы. Подобное повышение антикоагулянтных свойств плазмы в условиях ГКГ было отмечено и в работах Г.Д. Пак (1979), а также М.Г. Полухиной (2003). Увеличение антикоагулянтной активности при ГКГ, по-видимому, можно рассматривать как проявление действия CO_2 [99], т.к. рост антикоагулянтного резерва плазмы происходит без активации свертывания. Кроме того, было зафиксировано угнетение спонтанного эуглобулинового лизиса сгустка, что может быть обусловлено высоким уровнем ингибиторов фибринолиза или дефицитом плазминогена, плазменного прекалликреина [34], потребленных при однократном воздействии ГКГ максимальной интенсивности.

Состояние системы гемостаза у животных данной экспериментальной группы по сравнению с интактными животными характеризовалось восстановлением исходного состояния целого ряда показателей как сосудисто-тромбоцитарного, так и плазменного звеньев системы гемостаза, а также антикоагулянтной и фибринолитической активности, за исключением уровня РФМК, который был незначительно повышен.

Таким образом, описанная картина состояния системы гемостаза соответствует эустрессорной реакции по завершении тренировочного режима

в виде ГКГ субмаксимальной интенсивности в ответ на однократное экстремальное действие раздражителя.

При однократной 20-минутной ГКГ максимальной интенсивности по завершении курсового 30-дневного приема мексидола регистрировалось угнетение агрегационной активности тромбоцитов при неизменном их количестве. Подобные данные описаны и в литературе [55, 56].

Гипокоагуляция, зафиксированная нами по внутреннему пути активации плазменного гемостаза, может рассматриваться в качестве признака, повышающего степень устойчивости системы гемостаза к последующему развитию тромбинемии при стрессорном воздействии в виде ГКГ максимальной интенсивности. Однако, при этом сохранялась гиперкоагуляционная направленность внешнего механизма образования активной формы X фактора и на конечном этапе свертывания крови. Это может быть расценено как признак поступления тканевого тромбопластина и молекулярных образований с активностью фактора III в кровоток [9]. По данным литературы известно активирующее влияние ГКГ на симпатическую нервную систему [204], что, в свою очередь, может способствовать запуску свертывания по внешнему пути свертывания крови, приводящему к внутрисосудистому тромбообразованию [20, 225]. Кроме того, был зарегистрирован рост уровня фибриногена. При этом концентрация РФМК снижалась, что свидетельствовало о снижении риска развития тромбинемии. При этом уровень фибриногена соответствовал показателю у интактных крыс. Антикоагулянтная активность плазмы повышалась, фибринолитическая – снижалась. При однократном воздействии ГКГ максимальной интенсивности по завершении курсового приема мексидола возвращения большинства исследуемых параметров к исходному статусу интактных животных не происходило.

Таким образом, однократное воздействие ГКГ максимальной интенсивности по завершении тренировочного цикла в виде многократного приема антигипоксанта приводило, по сравнению с контролем, к частичному

восстановлению показателей тромбоцитарного звена гемостаза на фоне сохраняющейся гиперкоагуляции по внутреннему пути активации и на конечном этапе свертывания крови. Уровни фибриногена и РФМК восстанавливались до значений интактных животных. В ходе эксперимента сохранялась высокая антикоагулянтная активность, при этом отмечалось угнетение фибринолитической системы плазмы. Таким образом, данный стрессорный фактор по прошествии тренировочного режима в виде курсового приема мексидола сопровождался значительным напряжением функциональных возможностей системы гемостаза. Можно предположить, что данный тренировочный режим привел к формированию незавершенной адаптации со стороны системы гемостаза к стрессорному воздействию ГКГ максимальной интенсивности.

В ответ на однократную 20-минутную ГКГ максимальной интенсивности по завершении многократного сочетанного воздействия тренировочных режимов ГКГ и мексидола регистрировалось повышение количества тромбоцитов и снижение их агрегационной активности. Гипоагрегация в условиях ГКГ может быть связана с ингибированием CO_2 синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах и стимуляцией синтеза простагландина I_2 в эндотелии сосудов [27].

По завершении эксперимента регистрировался гипокоагуляционный сдвиг по внутреннему пути активации и на конечном этапе свертывания, характеризовавшийся снижением уровня фибриногена и удлинением ВПФМ. При этом, стоит отметить, что концентрация фибриногена и РФМК у опытных животных находилась в пределах его уровня у интактных крыс. Повышение концентрации фибриногена по сравнению с показателем у контрольных животных может быть связано с тем, что данный белок не использовался для процесса тромбобразования и преобразования фибриногена в РФМК. Важно отметить, что антикоагулянтная активность превышала показатели, зафиксированные у группы интактных животных. Однако при этом сохранялась слабо выраженная гиперкоагуляционная

направленность по внешнему пути активации плазменного гемостаза и угнетение активности фибринолитической системы.

Таким образом, описанный гемостазиологический статус в ходе данного эксперимента в основном укладывался в картину формирования долговременной адаптации в ответ на однократное действие раздражителя.

Выявленное повышение устойчивости организма к однократному стрессорному воздействию ГОГ тяжелой и ГКГ максимальной интенсивности по завершении сочетанных тренировочных циклов в виде гипоксических тренировок и курсового приема мексидола могут быть применены в профилактической и клинической медицине, а также способствовать дальнейшему изучению физиологических механизмов адаптации к различным условиям среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее часто встречающихся экстремальных факторов среды является гипоксия. Известно, что состояние кислородной недостаточности лежит в основе патогенеза многих заболеваний сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма. Однако, гипоксия нередко встречается и при физических нагрузках, а также при нахождении в средах с кислородной недостаточностью [21, 142, 213, 216]. Наряду с этим, адаптация к гипоксии в последние годы эффективно используется в различных областях клинической и профилактической медицины, а также спортивной физиологии в виде гипоксического прекондиционирования [31, 122]. При этом, стрессор может вызывать как адаптацию, так и дезадаптацию [52, 89, 140]. Для того чтобы нивелировать или минимизировать последствия, вызванные гипоксическим фактором, можно использовать как немедикаментозное [31, 122], так и фармакологическое прекондиционирование [6, 67].

В наших исследованиях в качестве немедикаментозного прекондиционирования были использованы гипоксические тренировки (ГОГ и ГКГ) [103], а фармакологического - препарат «Мексидол» [6, 23, 25] в связи с его использованием в медицинской практике для коррекции состояний, сопровождающихся гипоксией.

При действии на организм гипоксических факторов возникают защитные реакции со стороны всего организма [7], в том числе и со стороны системы гемостаза, которые направлены на предупреждение или устранение последствий воздействия гипоксии [49, 78, 91].

В ряде работ показано, что эустрессорное воздействие характеризуется активацией плазменного звена системы гемостаза и повышением антикоагулянтной, фибринолитической активности. При переходе реакции из эустресса в дистресс формируются патологические сдвиги в системе гемостаза, приводящие к состоянию тромботической готовности [52, 140].

Исходя из вышеизложенного, был проведен цикл исследований, позволяющий определить наиболее оптимальный тренировочный режим, который бы обеспечивал максимальный протекторный эффект при последующем воздействии экстремального стрессора (ГОГ тяжелой интенсивности/ГКГ максимальной интенсивности) и минимизировал последствия гипоксического фактора.

В ходе экспериментов использовались два вида гипоксии: гипоксическая (гипобарическая) и гиперкапническая. Было установлено, что по мере повышения интенсивности однократного воздействия как гипоксической, так и гиперкапнической гипоксии, у опытных животных регистрировалось повышение уровня риска развития состояния тромботической готовности.

Показано, что однократное воздействие ГОГ сильной и тяжелой интенсивности обладает активирующим влиянием как на тромбоцитарное, так и на плазменное звено системы гемостаза, способствуя снижению антикоагулянтной активности, вплоть до формирования состояния тромботической готовности [93, 94]. При этом наиболее выраженный риск развития тромботической готовности был зафиксирован при моделировании ГОГ тяжелой интенсивности.

При однократном воздействии ГКГ субмаксимальной и максимальной интенсивности было зафиксировано снижение количества тромбоцитов, гиперкоагуляция на протяжении всего каскада свертывания, рост уровня маркеров тромбинемии и снижение антикоагулянтной активности плазмы. При этом однократное воздействие ГКГ максимальной интенсивности по сравнению с субмаксимальной интенсивностью, сопровождалось ещё более выраженной активацией тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, а также ростом уровня РФМК на фоне активации фибринолиза.

Таким образом, установлено, что увеличение интенсивности однократного стрессорного воздействия гипоксии различных видов приводит к нарастанию выраженности степени тромбинемии. Совокупность данных

признаков может быть расценено как формирование состояния тромботической готовности [52, 94].

В многочисленных исследованиях ранее был показан тренирующий эффект многократного действия стрессоров, что может проявляться в адаптивном изменении параметров функционирования по сравнению с зарегистрированными при однократном воздействии аналогичного стрессора [70, 89, 141, 147]. В связи с этим, в работе было проведено изучение 30-дневного воздействия ГОГ сильной и ГКГ субмаксимальной интенсивности на систему гемостаза (режим формирования «завершённой долговременной адаптации») [88].

30-дневное воздействие ГОГ сильной интенсивности приводило к гипоагрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции по внутреннему пути активации, которая, при этом, компенсировалась увеличением антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы. В кровотоке экспериментальных животных регистрировалась высокая концентрация фибриногена на фоне низкого уровня РФМК в плазме.

30-дневное воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности сопровождалось гиперкоагуляцией на конечном этапе свертывания, повышением концентрации фибриногена, а также ростом антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы.

Таким образом, 30-дневное воздействие ГОГ сильной и ГКГ субмаксимальной интенсивности способствовало устранению рассогласования в отдельных звеньях системы гемостаза, выявленное при однократном воздействии стрессора.

В ходе изучения возможности развития адаптации со стороны системы гемостаза при использовании фармакологического прекондиционирования была проведена оценка влияния на гемостаз однократного и 30-дневного курсового приема мексидола. Показано, что однократное введение мексидола сопровождалось гипоагрегацией тромбоцитов. 30-дневный прием данного

антигипоксанта приводил к снижению количества тромбоцитов и их агрегационной функции.

Таким образом, установлено, что 30-дневный курсовой прием мексидола может быть использован в качестве метода фармакологического прекондиционирования в ситуациях, сопровождающихся активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза.

В работе также была проведена оценка сочетанного воздействия немедикаментозного и фармакологического прекондиционирования. Установлено, что по завершении 30-дневного сочетанного воздействия ГОГ сильной интенсивности/ГКГ субмаксимальной интенсивности на фоне курсового приема мексидола происходило развитие адаптивных изменений, характеризующих состояние долговременной адаптации. Данный факт подтверждался тем, что большинство показателей системы гемостаза не отличалось от уровня, зарегистрированного у контрольных животных, за исключением антикоагулянтной активности плазмы, возрастающей к окончанию 30-дневного прекондиционирования. При этом, при сочетанном воздействии ГКГ и мексидола отмечалась и активация фибринолиза.

Для определения наибольшей устойчивости к действию однократного экстремального тестового стрессора (ГОГ тяжелой интенсивности/ГКГ максимальной интенсивности) были использованы модели как изолированного, так и сочетанного воздействия гипоксических тренировок и мексидола в качестве немедикаментозного и фармакологического способов прекондиционирования.

Перед воздействием экстремального фактора в виде ГОГ тяжелой интенсивности животные подвергались предварительному воздействию следующих тренировочных режимов: 30-дневное воздействие ГОГ сильной интенсивности, 30-дневный курсовой прием мексидола и сочетанное применение вышеописанных двух режимов.

Было установлено, что 30-дневные гипоксические тренировки (ГОГ сильной интенсивности), предшествующие экстремальному воздействию

(ГОГ тяжелой интенсивности), способствовали переходу состояния системы гемостаза от дистрессорной реакции, зафиксированном при однократном воздействии, к эустрессорной вследствие развития долговременной адаптации (сохранение большинства показателей на уровне интактных животных, за исключением активации тромбоцитарного звена системы гемостаза).

Изолированный курсовой прием мексидола, предшествующий однократному экстремальному воздействию (ГОГ тяжелой интенсивности) приводил к снижению риска развития состояния тромботической готовности, на фоне сохраняющегося гиперкоагуляционного сдвига в плазменном звене системы гемостаза и отсутствия роста антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы.

Сочетанное воздействие ГОГ сильной интенсивности и мексидола, предшествующее однократному воздействию ГОГ тяжелой интенсивности, способствовало формированию более мощных адаптивных резервов, что, проявлялось в сохранении большинства показателей системы гемостаза на уровне интактных животных (кроме гипокоагуляции на внешнем пути свертывания, зарегистрированной на фоне пониженного уровня фибриногена).

Перед действием экстремального фактора в виде ГКГ максимальной интенсивности животные подвергались предварительному воздействию следующих тренировочных режимов: 30-дневное воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности, 30-дневный курсовой прием мексидола и сочетанное применение вышеописанных двух режимов.

Изолированное многократное применение ГКГ субмаксимальной интенсивности, предшествующее однократному воздействию ГКГ максимальной интенсивности, способствовало формированию эустрессорной реакции со стороны системы гемостаза, что проявлялось в возвращении исходного уровня большинства показателей гемостаза у опытных животных

к величинам, характерным для интактной группы животных (за исключением повышенного уровня РФМК).

Изолированное фармакологическое прекондиционирование (30-дневный курсовой прием мексидола), предшествующее однократному экстремальному воздействию ГКГ максимальной интенсивности, способствовало формированию адаптивных резервов (угнетение тромбоцитарного звена системы гемостаза и рост антикоагулянтной активности). При этом, состояние остальных показателей отражало сохраняющуюся гиперкоагуляцию по сравнению с интактными животными.

Состояние системы гемостаза, зарегистрированное в ответ на однократное воздействие ГКГ максимальной интенсивности по завершении сочетанного воздействия гипоксических тренировок (ГКГ субмаксимальной интенсивности) и мексидола, характеризовалось формированием долговременной адаптации со стороны системы гемостаза в ответ на однократное действие раздражителя, что проявлялось в сохранении всех показателей коагулограммы на уровне интактных животных.

Полученные результаты позволяют расширить существующие представления о влиянии однократного и многократного воздействия гипоксии и антигипоксантов на систему гемостаза с позиции развития учения о формировании общего адаптационного синдрома.

Кроме того, в нашей работе были установлены наиболее оптимальные тренировочные циклы прекодиционирования. Обнаруженное повышение устойчивости состояния системы гемостаза к гипоксии может быть использовано в профилактической, спортивной и восстановительной медицине.

ВЫВОДЫ

1. Однократное воздействие гипоксической (сильной и тяжелой интенсивности) и гиперкапнической гипоксии (субмаксимальной и максимальной интенсивности) сопровождается гиперагрегацией тромбоцитов и гиперкоагуляцией плазменного звена системы гемостаза с увеличением уровня маркеров тромбинемии (РФМК) на фоне снижения уровня антитромбина III и/или антитромбинового резерва плазмы. Гиперкапническая гипоксия максимальной интенсивности, помимо этого, сопровождается активацией фибринолиза. Увеличение интенсивности гипоксического воздействия повышает риск развития состояния тромботической готовности.

2. Однократное введение мексидола в дозировке 50 мг/кг не сопровождается изменениями со стороны системы гемостаза за исключением снижения агрегационной активности тромбоцитов. 30-дневный курсовой прием мексидола в той же дозировке помимо отмеченных выше изменений, способствует снижению количества тромбоцитов.

3. Многократные 30-дневные изолированные воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности и гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности способствуют в той или иной степени снижению риска состояния тромботической готовности, выявленного при однократных воздействиях этих же стрессорных факторов.

4. 30-дневное сочетанное воздействие гипоксической гипоксии сильной интенсивности/гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности на фоне курсового приема мексидола в дозировке 50 мг/кг приводит к угнетению тромбоцитарного звена системы гемостаза, повышению антикоагулянтной активности. Гиперкапническая гипоксия на фоне приема мексидола сопровождается и повышением фибринолитической активности. Остальные показатели системы гемостаза возвращаются к уровню, зафиксированному у контрольных животных.

5. Предварительные 30-дневные изолированные гипоксические тренировки (гипоксическая гипоксия сильной интенсивности/гиперкапническая гипоксия субмаксимальной интенсивности), а также 30-дневное изолированное курсовое введение мексидола в дозировке 50 мг/кг способствуют формированию адаптивных резервов со стороны системы гемостаза, которые, при последующем однократном экстремальном гипоксическом воздействии позволяют сохранить большинство ее показателей на уровне, характерном для интактных животных.

6. Предварительные 30-дневные сочетанные гипоксические тренировки (гипоксическая гипоксия сильной интенсивности/гиперкапническая гипоксия субмаксимальной интенсивности) на фоне 30-дневного курсового введения мексидола в дозировке 50 мг/кг способствуют формированию более мощных адаптивных резервов, что, при последующем однократном экстремальном гипоксическом воздействии проявляется в сохранении всех показателей системы гемостаза на уровне интактных животных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ – аденозиндифосфат
- АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время
- АРП – антитромбиновый резерв плазмы
- АТ III – антитромбин III
- ВПФМ – время полимеризации фибрин-мономерных комплексов
- ГКГ – гиперкапническая гипоксия
- ГОГ – гипоксическая гипоксия
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
- ТЭГ - тромбоэластография
- СТ - clotting time (время начала образования сгустка)
- CFT - clot formation time (время образования сгустка)
- MCF - maximum clot firmness (максимальная плотность сгустка)
- ML - maximum lysis (максимальный лизис)
- PAI-1 – plasminogen activator inhibitor type (ингибитор активатора плазминогена)
- t-PA – tissue plasminogen activator (тканевой активатор плазминогена)
- VEGF - vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко, В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами) / В.В. Абрамченко. - СПб.: Медицина. – 2001. - 400 с.
2. Абрашова, Т.В. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / Т.В. Абрашова, Я.А. Гуцин, А.В. Рыбакова, А.И. Селезнева, М.А. Ковалева. - СПб.: ЛЕМА. - 2013. - 116 с.
3. Агаджанян, Н.А. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии / Н.А. Агаджанян, А.И. Елфимов. - М.: Медицина. - 1986. - 272 с.
4. Агаджанян, Н.А. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии / Н.А. Агаджанян, И.Н. Полушин, В.К. Степанов, В.Н. Поляков. - М.: Мед. Академия. - 2001. – 304 с.
5. Агаджанян, Н.А. Гипоксические, гипоксические и гиперкапнические состояния / Н.А. Агаджанян, А.Я. Чижов. – М.: Медицина. – 2003. - 96 с.
6. Андреева, Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии / Н.Н. Андреева // Медицинский альманах. - 2009; 4 (9): 193–197.
7. Арабова, З.У. Оценка параметров оксигенации в условиях высокогорья / З.У. Арабова, Ф.А. Шукуров, Е.В. Малышева, А.В. Гулин // Вестник ТГУ. – 2012; 17 (4): 1282 - 1284.
8. Балуда, В.П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг. – Т.: Медицина. - 1980. – 308 с.
9. Балуда, В.П. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Диянов, И.К. Телепшуков. - М.: Медицина. - 1995. - 252 с.

10. Баранова, Е.В. Резистентность наркотизированных крыс к прогрессирующей нормобарической гипоксии / Е.В. Баранова, В.А. Килимник, Ж.А. Доница // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014; 2: 96 -100.
11. Барбашова, З.И. Динамика повышения резистентности организма и адаптивных реакций на клеточном уровне в процессе к гипоксии / З.И. Барбашова // Успехи физиологических наук. -1972; 1 (3): 70-80.
12. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюмедиа-мед АО. - 2001. – 226 с.
13. Бекболотова, А.К. Стресс-лимитирующие механизмы горной адаптации / А.К. Бекболотова // Вестник КРСУ. – 2004; 4 (5): 6-10.
14. Белевитин, А.Б. Применение гипоксической тренировки для коррекции пограничных функциональных состояний организма / А.Б. Белевитин [и др.] // Военно-медицинский журнал – 2010; 1: 92-96.
15. Беленичев, И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев [и др.] – Д.: Издатель А.Ю. Заславский. - 2009. – 262 с.
16. Беспалов, А.Г. Тренировки с гипоксической гиперкапнией как средство увеличения толерантности головного мозга к ишемии / А.Г. Беспалов, В.П. Куликов, А.В. Лепилов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2004; 3: 60-64.
17. Биленко, М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В. Биленко. - М.: Медицина. - 1989. – 368 с.
18. Бокарев, И.Н. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови / И.Н. Бокарев, А.М. Доронина, Т.В. Козлова. – М.: Медицина. - 2011. - 15 с.
19. Бреслав, И. С. Дыхание и работоспособность человека в горных условиях / И.С. Бреслав, А.С. Иванов. – А-А.: Гылым. - 1990. – 184 с.

20. Бышевский, А.Ш. Биохимические компоненты свёртывания крови / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов, С.Л. Галян. - Св.: Изд-во Уральского университета. - 1990. – 212 с.
21. Вдовин, В.М. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического и гиперкапнического воздействия: дис...канд. мед. наук: 03.03.01 / В.М. Вдовин. – Барнаул, 2006. – 180 с.
22. Винтин, Н.А. Влияние димефосфона, мексидола и вамина на гемостаз и перекисное окисление липидов при длительном иммобилизационном стрессе: дис...канд. мед. наук: 14.03.01 / Н.А. Винтин. - Саранск, 1999. - 128 с.
23. Власов, А.П. Модификация обмена липидов при панкреатите под влиянием мексидола / А.П. Власов, В.А. Трофимов, В.А. Березин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003; 1: 40 -45.
24. Воробьев, В.Б. Физиология гемостаза / В.Б. Воробьев. – Р.-Д.: Проф–Пресс. - 2004. – 208 с.
25. Воронина, Т.А. Актуальные направления применения антиоксиданта мексидола / Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов, К.М. Дюмаев // Труды национальной научно-практической конференции с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск. - 2001: 191-193.
26. Воронина, Т.А. Изучение антистрессорного и анальгетического эффектов мексидола, диазепама, парацетамола их комбинаций / Т.А. Воронина, Г.М. Молодавкин, И.И. Бабаев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006; 69 (4): 6-9. DOI <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2006-69-4-6-9>.
27. Габриелян, Э.С. Влияние CO₂ на агрегацию тромбоцитов у кошек / Э.С. Габриелян, Э.А. Амроян // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1984; 4: 391–393.
28. Гланц Ст. Медико-биологическая статистика / Ст. Гланц. – М.: Практика. - 1998. – 459 с.

29. Горожанин, Л.С. Гипоксическая реакция эритроцитарной системы собак, подвергшихся в разном возрасте денервации селезенки / Л.С. Горожанин, А.Н. Булыгин // Эволюция биохимии и физиологии. - 1971; 4 (7): 398-403.

30. Горячкина, Н.М. Клиническое значение определения показателей оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой / Н.М. Горячкина, С.Д. Чжоу, Л. Ци // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2011; 42: 8–12.

31. Гребенюк, С.А. Применение нормобарической интервальной гипокситерапии в комплексе реабилитационно-лечебных средств в условиях многопрофильного военного санатория в аридной зоне / С.А. Гребенюк, М.Д. Озаровский, М.В. Дворников // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Докл. Междунар. Академии проблем гипоксии. - М.: Бумажная галерея. – 2005; 4: 202-203.

32. Гриневич, И.В. Влияние адаптации к гипоксической гипоксии на клеточный состав селезенки / И.В. Гриневич // Патология. – 2011; 8 (2): 127-129.

33. Гурьянова, В.А. Перекисное окисление липидов при поражении печени ионизирующей радиацией / В.А. Гурьянова, Н.Б. Тарасова // Учёные записки Казанской гос. мед. академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2013; 213: 76–80.

34. Дендеберова, Р.С. Особенности системы гемостаза при акклиматизации к условиям высокогорья в эксперименте / Р.С. Дендеберова, Т.Ц. Гурович, Ж.А. Чотоев // Здравоохранение Киргизии. – 1989; 5: 41–44.

35. Долинский, Г.А. Структурно-метаболические изменения в системе периферическая кровь — сосудистый эндотелий после облучения на фоне эу- и гипертермии / Г.А. Долинский, Н.К. Федорцева, А.П. Родионова // Проблема радиационной медицины. – 2007; 13: 133-138.

36. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. - Тверь: ООО Триада, 2005. – 227 с.

37. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. - Т. I. / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2012. — 928 с.
38. Дюмаев К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС / К.М. Дюмаев, Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов. - М.: Медицина. - 1995. - 271 с.
39. Евсеева, М.А. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции / М.А. Евсеева, А.В. Евсеев, В.А. Правдивцев, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008; 6: 3-25.
40. Емельянова, А.А. Применение мексидола для лечения заболеваний поджелудочной железы в эксперименте / А.А. Емельянова, С.В. Якубовский, Л.Д. Чайка // Вестник национальной академии наук Беларуси. – 2011; 3: 44 – 50.
41. Западнюк, И.П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк. – К.: Вища школа. - 1983. – 383 с.
42. Зарубина, И.В. Значение индивидуальной устойчивости к гипоксии для коррекции последствий черепно–мозговой травмы / И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов // Российский физиологический журнал. – 2003; – 89 (8): 919–925.
43. Зарубина, И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции / И.В. Зарубина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011; 9 (3): 31–48.
44. Захаров, Г.А. Генез экспериментального инфаркта миокарда в условиях среднегорья / Г.А. Захаров. – Бишкек. - 2005. - 216 с.
45. Зеленчук, А.В. Влияние гипоксии разной продолжительности на процессы свертывания кров / А.В. Зеленчук // Теоретические и клинические вопросы проблемы свертывания крови: Сб. научн. Трудов – Саратов. - 1968: 78 -82.

46. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров – Казань. - 2000. – 370 с.
47. Иванов, А.С. Физиологические аспекты использования горных условий в системе физической культуры и спорта: учебное пособие / А.С. Иванов. – Алматы. - 1998. – 107 с.
48. Ивашев, М.Н. Особенности кардиогемодинамики при применении золетила у лабораторных животных / М.Н. Ивашев, А.В. Арльт, И.А. Савенко, А.В. Сергиенко, Е.Е. Зацепина // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. - 2012; 4 (123): 168-171.
49. Исабаева, В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии / В.А. Исабаева. – Ленинград. - 1983. – 152 с.
50. Каркищенко, В.Н. Биомедицинские (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств / В.Н. Каркищенко [и др.] – Москва, 2017. – 98 с.
51. Катунина, Н.П. Экспериментальное изучение антигипоксической активности новых физиологически совместимых антиоксидантов под шифром п_q- на модели острой гипоксии с гиперкапнией / Н.П. Катунина, И.М. Гнеушев, Э.А. Парфенов // Вестник Брянского государственного университета. – 2012; 4 (2): 142-145.
52. Киселев, В.И. Однократное длительное действие стрессоров различной природы в развитии ДВС-синдрома у крыс / В.И. Киселев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014; 13 (6): 131–138.
53. Клебанов, Г.И. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина, и проксипина / Г.И. Клебанов, О.Б. Любицкий, О.В. Васильева // Вопросы медицинской химии. - 2001; 3: 1-12.
54. Колчинская, А.З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте: Руководство для врачей / А.З. Колчинская, Т.Н. Цыганова, Л.А. Остапенко. - М.: Медицина. - 2003. - 408 с.

55. Коновалова Е.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией норвалина и мексидола / Е.А. Коновалова [и др.] // Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. - 2012; 4 (123): 175-181.

56. Корокин, М.В. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3 – оксопиридина / М.В. Корокин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2009; 4 (109): 104 – 109.

57. Косолапов, В.А. Антиоксидантная защита и перекисное окисление липидов в тканях крыс после гипобарической гипоксии / В.А. Косолапов, О.В. Островский, А.А. Спасов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998; 11 (126): 519–521.

58. Кузник, Б.И. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз: монография / Б.И. Кузник, В.П. Скипетров. - М.: Медицина. – 1974. - 308 с.

59. Кузник, Б.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма: монография / Б.И. Кузник, Н.В. Васильев, Н.Н. Цыбиков. - М.: Медицина. – 1989. - 319 с.

60. Кузник, Б.И. Современные представления о процессе свертывания крови, фибринолизе и действии естественных антикоагулянтов / Б.И. Кузник, З.С. Баркаган // Гематология и трансфузиология. – 1991; 11: 22-25.

61. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. — Чита: Экспресс-издательство. - 2010. — 832 с.

62. Куликов, В.П. Влияние гипоксически – гиперкапнического прекондиционирования на гемостаз, гемореологию и толерантность головного мозга к ишемии / В.П. Куликов, М.Г. Полухина, А.Г. Беспалов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2004; 3 (11): 27-32.

63. Куликов, В.П. Эффективность гиперкапнической гипоксии в повышении толерантности головного мозга к ишемии / В.П. Куликов, А.Г.

Беспалов, Н.Н. Якушев // Вестник восстановительной медицины. – 2009; 5 (33): 22 – 31.

64. Лапкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В.З. Лапкин, А.К. Тихадзе, Ю.Н. Беленков. – М.: Медиа. - 2001. – 78 с.

65. Лебкова, Н.П. Адаптационные внутриклеточные механизмы регуляции внутриклеточного гомеостаза при прерывистой нормобарической гипоксии / Н.П. Лебкова, А.Я. Чижов, Ю.И. Бобков // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1999; 3: 403–411.

66. Левченкова, О.С. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов / О.С. Левченкова, В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012; 3 (10): 3-12.

67. Левченкова, О.С. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии / О.С. Левченкова, В.Е. Новиков // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014; 2: 134-143.

68. Ленинджер, А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / А. Ленинджер. – М.: Мир. – 1999: 390-422.

69. Литвицкий, П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока / П.Ф. Литвицкий // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2002; 2: 2-12.

70. Лосев, Н.И. Патофизиология гипоксических состояний и адаптации организма к гипоксии / Н.И. Лосев, Н.К. Хитров, С.В. Грачев. – М.: Медицина. - 1982. - 48 с.

71. Лосев, Н.И. Гипоксия / Н.И. Лосев. - М.: Медицина, 1995. - 214 с.

72. Лукьянова, Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия / Л.Д. Лукьянова // Вестник Росс. Акад. Мед. наук. – 1999; 3: 18-25.

73. Лукьянова, Л.Д. Современные проблемы гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Вестник РАМН. – 2000; 9: 3-12.

74. Лукьянова, Л.Д. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Л.Д. Лукьянова, И.Б. Ушаков. – В.: Истоки. – 2004: 590 с.

75. Лукьянова, Л.Д. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина / Л.Д. Лукьянова, Э.Л. Германова, Г.Н. Чернобаева, Т.А. Цыбина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009; 10: 388–392.

76. Мазуров, В.И. Роль и место Мексидола в лечении метаболического синдрома / В.И. Мазуров, М.Е. Болотова // Русский медицинский журнал. 2008; 15 (16): 1024 – 1027.

77. Майназарова, Э.С. Особенности развития экспериментального атеросклероза в условиях прерывистой барокамерной гипоксии: дис....канд. мед. наук: 03.03.01 / Э.С. Майназарова. - Бишкек, 2004. - 132 с.

78. Макаренко, А.Н. Адаптация к гипоксии как защитный механизм при патологических состояниях / А.Н. Макаренко, Ю.К. Карандеева // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013; 2 (100): 27 – 33.

79. Макогонов, А.Н. Оздоровительные эффекты однонедельных походов в горах / А.Н. Макогонов // Наука и спорт: современные тенденции. – 2015; 1 (6): 29 -31.

80. Максимович, Н.Е. Степень окислительного стресса головного мозга крыс при ишемии/реперфузии в условиях коррекции L-аргинин-NO-системы / Н.Е. Максимович, В.В. Зинчук, Д.А. Маслаков // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2005; 91 (4): 385-393.

81. Малкин, В.Б. Острая и хроническая гипоксия / В.Б. Малкин, Е.Б. Гипшенрейтер. – М.: Медиа. - 1977. – 320 с.

82. Малкова, Я.Г. Использование различных моделей гипоксии в экспериментальной фармакологии / Я.Г. Малкова, Г.П. Кальченко // Молодой ученый. - 2010; 3: 318-319.

83. Мамадалиева, Н.И. Влияние фармакоррекции на активность ферментов защиты от активных форм кислорода в сердце при адаптации к

гипоксии различной интенсивности и длительности / Н.И. Мамадалиева, Т.С. Саатов, З.Р. Хайбуллина, О.И. Умеров // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. – 2014; 1 (17): 221-229.

84. Манухина, Е.Б. Оксид азота в сердечно–сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев, Ю.В. Архипенко // Вестник РАМН. – 2000; 4: 16–21.

85. Масыгин, В.А. Влияние средств с антиоксидантным действием на структурный и функциональный статус гемоглобина при комбинированной антибластомной химиотерапии в эксперименте / В.А. Масыгин, А.В. Сипров, Е.В. Тютяев // Современные проблемы науки и образования. – 2015; 5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22341> (дата обращения: 05.08.2019).

86. Маршак, М.Е. Физиологическое значение углекислоты / М.Е. Маршак – М.: Медицина. - 1969. – 143 с.

87. Махакова, Г.Ч. Изучение перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности у больных ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки / Г.Ч. Махакова, Л.П. Сыбденова, О.М. Панасенко // Труды национальной научно-практической конференции с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск. – 2001: 152-153.

88. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина. - 1988. – 256 с.

89. Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон. - М.: Медицина. - 1993. - 331 с.

90. Микуляк, Н.И. Оценка состояния антиоксидантной системы крови при воздействии циклофосфана и мексидола / Н.И. Микуляк, Ю.А. Кинзирская, А.Г. Захаркин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008; 6 (105): 28-32.

91. Миррахимов, М.М. Медицинские аспекты адаптации человека к горам / М.М. Миррахимов, А.Ш. Сарыбаев // Горы Кыргызстана. – Бишкек: Технология. – 2001. – 320 с.

92. Момот, А.П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. - СПб.: ФормаТ. - 2006. - 208 с.
93. Момот, А.П. Современные методы распознавания состояния тромбоцитической готовности / А.П. Момот. - Б.: АГУ. - 2011. - 137 с.
94. Момот, А.П. Состояние тромбоцитической готовности – возможности современной диагностики и перспективы / А.П. Момот, И.А. Тараненко, Л.П. Цывкина // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. - 2013; 1: 20-23.
95. Момот, А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в патологии человека / А.П. Момот // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. – 2014; 1. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-predstavleniy-o-trombofilii-i-ee-rol-i-v-patologii-cheloveka> (дата обращения: 09.02.2018).
96. Мороз, В.В. Возможности коррекции гипоксии критических состояний / В.В. Мороз // Экспериментальные, клинические и организационные проблемы общей реаниматологии. - М.: Медицина. - 1996. - 248 с.
97. Мошкин, А.В. Обеспечение качества в клинической лабораторной диагностике / А.В. Мошкин, В.В. Долгов. – М.: Медиздат. - 2004. – 217 с.
98. Наумова, Э.М. Программы адаптации в профессиональном спорте и принципы их коррекции (обзор литературы) / Э.М. Наумова, О.Н. Борисова, Е.А. Беляева, Е.Е. Атлас // Вестник новых медицинских технологий. – 2016; 2 (23): 240–249. DOI: 10.12737/20453.
99. Низовцев, В.П. К вопросу о моделировании «чистой» гиперкапнии / В.П. Низовцев, А.А. Гречихина, Э.И. Вигушина // Гиперкапния, гипероксия: Сборник научных трудов. – Куйбышев. – 1973: 82–94.

100. Новиков, В.Е. Фармакология и биохимия гипоксии / В.Е. Новиков, Н.П. Катунина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* - 2002; 1 (2): 73–78.
101. Новиков, В.Е. Фармакология производных 3-оксипиридина / В.Е. Новиков, С.О. Лосенкова // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2004; 1 (3): 2-14.
102. Новиков, В.Е. Фармакология гипоксии / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова – См.: СГМА. - 2007. - 130 с.
103. Новиков, В.Е. Препрекондиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова, Е.В. Пожилова // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2018; 1 (17): 69-79.
104. Оковитый, С.В. Антигипоксантаы / С.В. Оковитый, А.В. Смирнов // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2001; 3 (64): 76 -80.
105. Пак, Г.Д. Влияние дыхательной гипоксии на свертывающую систему крови у собак / Г.Д. Пак // *Вестник АН КазССР.* – 1979; 10: 50-52.
106. Панченко, Л.Ф. Мексидол в комплексном лечении и реабилитации больных героиновой наркоманией / Л.Ф. Панченко, Т.Н. Дудко, С.В. Пирожков // *Российский медицинский журнал.* – 2007; 6: 34-40.
107. Полухина, М.Г. Влияние гипоксической гиперкапнии на гемостаз, гемореологию и толерантность головного мозга к ишемии: дис....канд. мед. наук: 14.03.03 / М.Г. Полухина. – Барнаул, 2003. – 122 с.
108. Пономарева, Т.А. Физиология гемостаза у зимоспящих млекопитающих / Т.А. Пономарева. – М.: Фрунзе. - 1990. – 155 с.
109. Прокопов, Г.В. Влияние гиперкапнии на морфологический состав и активную реакцию крови / Г.В Прокопов, Э.И. Вигушина, А.А. Гречихина // *Гипоксия и окислительные процессы: Сб. науч. Трудов.* – Куйбышев. – 1976: 124-129.
110. Пяткина, Т.П. Изменение гемостатического потенциала под влиянием гиперкапнии / Т.П. Пяткина, Э.И. Вигушина // *Актуальные*

вопросы патологии дыхания: Тезисы докладов областной научной конференции. – Куйбышев. - 1989: 226–227.

111. Рагулина, В.А. Зависимость между антиоксидантным действием производных 3-гидроксипиридина и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции / В.А. Рагулина // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2012; 4 (123): 212 – 216.

112. Рачков, А.Г. Влияние острой кровопотери на гемостаз у неадаптированных к условиям высокогорья собак / А.Г. Рачков, Л.Г. Рачкова, С.Б. Данияров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1990; 5: 28–30.

113. Рачков, А.Г. Высокогорный тромбгеморрагический синдром, прогноз и пути коррекции / А.Г. Рачков, Г.Т. Курманбекова, З.А. Айдаров // Матер, межд. конф. Бишкек. – 1996: 419-420.

114. Ростегаева, Д.А. Морфо-функциональные и гистологические особенности надпочечников крыс, получавших препарат «Мексидол» / Д.А. Ростегаева, Н.А. Березина // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. - 2016; 2–1 (8): 92–94.

115. Руководящие принципы ухода за животными и их использования в эксперименте // Журнал высшей нервной деятельности. – 1990; 1. - 203 с.

116. Сенин, И.П. Гиперкапническая тренировка как средство устранения тканевой гипоксии / И.П. Сенин, Ю.Н. Мишустин // Журнал ГрГМУ. – 2006; 1: 81-83.

117. Сидоренко, Г.И. Лечение сердечной недостаточности ишемического генеза с применением мексидола / Г.И. Сидоренко, С.Ф. Золотухина, С.М. Комиссарова, М.Е. Петровская // Вестник национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. - 2011; 1: 77-83.

118. Смирнов, А.В. Антигипоксанта в неотложной медицине / А.В. Смирнов, Б.И. Криворучко // Анестезиология и реаниматология. – 1998; 2: 50-55.

119. Смирнов, В.М. Физиология сенсорных систем и высшая нервная деятельность / В.М. Смирнов, С.М. Будылина. - М.: Академия. - 2003. - 304 с.
120. Сосин, Д.В. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами / Д.В. Сосин, О.Е. Шалаева, А.В. Евсеев, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015; 1 (13): 3-24.
121. Стратиенко, Е.Н. Поиск средств фармакологической коррекции гипоксических состояний / Е.Н. Стратиенко, Н.Ф. Петухова // Вестник Брянского государственного университета. – 2012; 4 (2): 232-234.
122. Стрелков, Р.Б. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации / Р.Б. Стрелков, А.Я. Чижов. – Ек.: Медицина. - 2001. - 400 с.
123. Судаков, К.В. Эмоциональный стресс. Физические и медико-социальные аспекты / К.В. Судаков, Е.В. Коплик, Р.М. Салиева. – Х.: Медицина. - 1990. – 122 с.
124. Сударева, С.Ю. Экспериментальное обоснование эффективности эмоксипина, димефосфона, мексидола, альфа-токоферола на динамику некоторых функциональных показателей печени при остром отравлении уксусной кислотой / С.Ю. Сударева // Сб. тезисов 2-го Съезда Рос. Науч. Общ. Фармакологов. – М., 2003: 202-204.
125. Суслина, З.А. Мексидол: возможности влияния на реологические свойства крови и мозговую перфузию у больных с цереброваскулярными заболеваниями / З.А. Суслина, И.Н. Смирнова, М.М. Танашян // Тр. нац. научно-практ. конф. с междун. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск. – 2001: 203-205.
126. Турганбаева, А.С. Распределение сердечного выброса у бодрствующих крыс при снижении температуры тела на 2,3 °С из-за охлаждения или гипоксии / А.С. Турганбаева, К.О. Шошенко // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1996; 12 (82): 65–71.

127. Тургенева, Л.Б. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом / Л.Б. Тургенева, В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова // Патогенез. — 2011; - 3 (9): 67-73.
128. Тухватшин, Р.Р. Роль системы гемостаза в механизмах развития высокогорного отека мозга / Р.Р. Тухватшин // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. – 1996; 1: 7–9.
129. Федоров, Н.А. Физиологические вариации функционально-биохимических показателей тромбоцитов / Н.А. Федоров // Вестник АМН СССР. – 1991; 10: 3–8.
130. Филиппова, О.И. Методы исследования функциональной активноститромбоцитов (обзор литературы) / О.И. Филиппова, А.В. Колосков, А.А. Столица // Трансфузиология. – 2012; 13: 493-515.
131. Фудин, Н.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте / Н.А. Фудин, А.А. Хадарцев, В.А. Орлов // Монография Под ред. академика РАН А.И. Григорьева. – М.: Спорт, Человек. – 2018. - 320 с.
132. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. - М.: ОАО Медицина. - 2005. – 832 с.
133. Хачатурьян, Л.М. Изменение устойчивости к гипоксии у крыс в течение дневного периода суток / М.Л. Хачатурьян [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999; 3: 256–260.
134. Чаплыгина, Т.М. Превентивная коррекция функциональных резервов человека при воздействии гипоксии в раннем постгипоксическом периоде: дис....канд. мед. наук: 14.03.03 / Т.М. Чаплыгина. – Москва, 2003. – 142 с.
135. Черешнев В.А. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин. - Е.: УрО РАН. - 2002. – 260 с.
136. Чукаев, С.А. Оценка фармакотерапевтической эффективности мексидола в качестве средства коррекции гипоксических ишемических и

реоксигенационных повреждений / С.А. Чукаев // Вестник Бурятского государственного университета. – 2014; 12: 19-24.

137. Шабанов, П.Д. Адаптогены и антигипоксанты / П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003; 3 (2): 50-81.

138. Шахматов, И.И. Нарушения гемостаза и их коррекция адаптогеном / И.И. Шахматов, Ю.А. Бондарчук, В.М. Вдовин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2010; 2: 43-46.

139. Шахматов, И.И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия / И.И. Шахматов, В.М. Вдовин, В.И. Киселев // Бюллетень СО РАМН. – 2010; 2: 131-138.

140. Шахматов, И.И. Реакции системы гемостаза на стрессорные воздействия и возможности их коррекции: дис....докт. мед. наук: 14.03.03 и 03.03.01 / И.И. Шахматов. – Барнаул, 2011. - 288 с.

141. Шевченко, Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Ю.Л. Шевченко. – СПб.: Элби-СПб. - 2000. – 384 с.

142. Шкроботько, П.Ю. Дозированная гипоксия как немедикаментозный метод терапии / П.Ю. Шкроботько // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. - 2011; 1 (XXIV): 147 -148.

143. Щулькин, А.В. Влияние отечественных нейропротекторов на активность и экспрессию белка транспортера Р-гликопротеина / А.В. Щулькин, Н.С. Косицына, И.В. Черных, П.Ю. Мыльников, Е.Н. Якушева // Российский биотерапевтический журнал. – 2018; 5 (17): 87 – 92.

144. Юшков, Б.Г. Система крови и экстремальные воздействия на организм / Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, М.В. Северин. - Ек.: УрО РАН. - 1999. - 194 с.

145. Ярец, Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов / Ю.И. Ярец. - Г.: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». - 2018. – 26 с.

146. Яснецов, В.В. Эффективность новых производных 3-гидроксипиридина, обладающих антиоксидантной активностью, при различных видах гипоксии / В.В. Яснецов, Л.Д. Смирнов // Труды международной конференции Биоантиоксидант. - Москва. - 2006: 292—293.

147. Anderssen, S.A. Physical activity – a crucial factor in the prevention of cardiovascular diseases / S.A. Anderssen, I. Hjermann // Tidsskr Nor Laegeforen. – 2000; 26 (120): 3168–3172.

148. Angiolillo, D.J. Basic principles of platelet biology and clinical implications / D.J. Angiolillo, M. Ueno, S. Goto // Circulation journal. - 2010; 74 (4): 597-607. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0982.

149. Bartsch, P. How thrombogenic is hypoxia? / P. Bartsch // Circulation. – 2006; 295 (19): 2297–2299.

150. Bartsch, P. Effect of altitude on the heart and the lungs / P. Bartsch, J.S. Gibbs // Circulation. – 2007; 116: 2191–2202. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650796.

151. Bashkov, G.V. Stable enhancement of tissue-type plasminogen activator levels in blood: Interrupted chamber hypoxia mimics effects of alpine hypoxia / G.V. Bashkov [et al.] // Fibrinolysis. – 1994; 1: 80–81.

152. Bertuglia, S. Protective effects of leukopenia and tissue plasminogen activator in microvascular ischemia–reperfusion injury / S. Bertuglia, A. Colantuoni // Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2000; 3 (278): 755–761. DOI:10.1152/ajpheart.2000.278.3.H755.

153. Bin-Jaliah, I. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model / I. Bin-Jaliah [et al.] // Angiology. - 2010; 61 (2): 145–156. DOI: 10.1177/0003319709352486.

154. Blomback, B. Fibrinogen: evolution of the structure-function concept. Keynote address at fibrinogen 2000 congress / B. Blomback // Annals of the New York Academy of Sciences. - 2001; 936: 1-10. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03490.x.

155. Brambrink, A. «Therapeutic Hypercapnia» after Ischemic Brain Injury: Is there a Potential for Neuroprotection? / A. Brambrink, A. Orfanakis // *Anesthesiology*. - 2010; 112: 274-276. DOI:10.1097/ALN.0b013e3181ca8273.
156. Butenas, S. Blood Coagulation / S. Butenas, K.G. Mann // *Biochemistry*. – 2002; 1 (67): 2-12. DOI: 10.1023/a:1013985911759.
157. Caballo, C. Impact of experimental haemodilution on platelet function, thrombin generation and clot firmness: effects of different coagulation factor concentrates / C. Caballo, G. Escolar, M. Diaz-Ricart // *Blood Transfus.* – 2013; 11: 391-400. DOI: 10.2450/2012.0034-12.
158. Checchin, D. Hypercapnia prevents neovascularization via nitrate stress / D. Checchin, F. Sennlaub, M. Sirinyan, S. Brault, T. Zhu // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2006; 40: 543–553. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.09.016.
159. Chen, L., Hypoxia and angiogenesis: regulation of hypoxia-inducible factors via novel binding factors / L. Chen, A. Endler, F. Shibasaki // *Experimental and molecular medicine*. – 2009; 12 (41): 849-857. DOI: 10.3858/emm.2009.41.12.103.
160. Chohan, I.S. Blood coagulation changes in High altitude / I.S. Chohan // *Defence Sci.* – 1984; 34: 361-379.
161. Chrousos, G.P. The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis / G.P. Chrousos, P.W. Gold // *JAMA*. – 1992; 12: 214–215.
162. Close, B. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2 / B. Close, K. Banister, V. Baumans // *Laboratory Animals*. - 1997. – 32 p.
163. Cohen, R. UTP reduces infarct size and improves mice heart function after myocardial infarct via P2Y2 receptor / R. Cohen, A. Shainberg, E. Hochhauser, Y. Cheporko // *Biochemical pharmacology*. – 2011; 82 (9): 1126–1133. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.07.094.

164. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // OJEU L 276, 20 October 2010: 33.
165. De Graaf, J.C. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions / J.C. De Graaf, J.D. Banga, S. Moncada // *Circulation*. - 1992; 85 (6): 2284-2290. DOI: 10.1161/01.cir.85.6.2284.
166. De Wind, L.J. Ischemic-reperfused isolated working mouse hearts: membrane damage and type IIA phospholipase A2 // L.J. De Windt, J. Willems T.H. Roemen // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2001; 280 (6): 2572-2580. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2572.
167. Djagaeva, I. Hypoxia response pathway in border cell migration / I. Djagaeva, S. Doronkin // *Cell Adhesion & Migration*. – 2010; 4: 391–395. DOI: 10.4161/cam.4.3.11790.
168. Digivesi, V. Prospects for use of antioxidants therapy in hypertension / V. Digivesi, M. Lenuzza, G. Digivesi // *Ann Ital Med Int*. – 2001. – 16 (2): 93–100.
169. Edmunds, N.J. A role for adenosine A1 receptors in the regulation of hindlimb oxygen consumption during graded systemic hypoxia in the rat / N.J. Edmunds, J. Marshall // *J. Physiol. Proc*. – 2000; 5: 15–16. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.00927.x.
170. Edwards, S. Cellular pathophysiology. Part 2: Responses following hypoxia / S. Edwards // *Prof Nurse*. – 2003; 18 (11): 636–639.
171. Egbrink, M.G. Influence of hypercapnia and hypoxia on rabbit platelet aggregation / M.G. Egbrink, D.W. Slaaf, R.S. Reneman // *Thromb Res*. – 1990; - 57(6): 863-75. DOI: 10.1016/0049-3848(90)90153-4.
172. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: - Council of Europe. - 1986. – 14 p.
173. Formenti, F. Cardiopulmonary function in two human disorders of the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway: von Hippel-Lindau disease and HIF-

2alpha gain-of-function mutation / F. Formenti [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2011; 25: 189-211. DOI: 10.1096/fj.10-177378.

174. Fong, G.H. Mechanisms of adaptive angiogenesis to tissue hypoxia / G.H. Fong // *Angiogenesis*. - 2008; 11 (2): 121–140. DOI: 10.1007/s10456-008-9107-3.

175. Forsythe, J.A. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1 / J.A. Forsythe [et al.] // *Molecular and cellular biology*. - 1996; 16 (9): 4604-4613. DOI: 10.1128/mcb.16.9.4604.

176. Gassmann, M. Non-erythroid functions of erythropoietin / M. Gassmann, K. Heinicke, J. Soliz, O. Ogunshola // *Advances in experimental medicine and biology*. - 2003; 543: 323–330. DOI: 10.1007/978-1-4419-8997-0_22.

177. Gibson, O.R. Cross-adaptation: heat and cold adaptation to improve physiological and cellular responses to hypoxia / O.R. Gibson, L. Taylor, P.W. Watt, N.S. Maxwell // *Sports Med*. – 2017; 47: 1751–1768. DOI: 10.1007/s40279-017-0717-z.

178. Gilany, K. Hypoxia: a Review / K. Gilany // *Journal of Paramedical Sciences*. - 2010; 1 (2): 43–60.

179. Gore, C.J. Nonhematological mechanisms of improved sea level performance after hypoxic exposure / C.J. Gore, S.A. Clark, P.U. Saunders // *Med. Sci. Sports Exerc*. – 2007; 39 (9): 1600-1618. DOI: 10.1249/mss.0b013e3180de49d3.

180. Guzman, J.A. Gut mucosal-arterial PCO₂ gradient as an indicator of splanchnic perfusion during systemic hypo- and hypercapnia / J.A. Guzman, J.A. Kruse // *Crit Care Med*. - 1999; 27: 2760-2765. DOI: 10.1097/00003246-199912000-00026.

181. Handa, A. Thrombelastography: an effective screening test for prothrombotic states / A. Handa // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1997; 1 (78): 44-49.

182. Hefti, P.J. Changes of coagulation parameters during high altitude expedition / P.J. Hefti, L. Risch, U. Hefti, I. Scharrer, G. Risch // *Swiss Medical Weekly*. – 2010; 140: 111–117. DOI: smw-12910.
183. Hinkelbein, J. Thirty Minutes of Hypobaric Hypoxia Provokes Alterations of Immune Response, Haemostasis, and Metabolism Proteins in Human Serum / J. Hinkelbein [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017; 18(9): 1882-1901. DOI: 10.3390/ijms18091882.
184. Holliss, B.A. Physiological and performance adaptations to altitude and hypoxic training / B.A. Holliss // *Doctor of Philosophy in Sport and Health Sciences*. – 2014; 4: 231-248.
185. Hudson, J.G. The effect of high altitude on platelet counts, thrombopoietin and erythropoietin levels in young Bolivian Armymen visiting the Andese / J.G. Hudson, A.L. Bowen, P. Navia, J. Rios-Dalenz, A.J. Pollard // *Int J Biometerol.* – 1999; 43: 85-90. DOI: 10.1007/s004840050120.
186. Jain, K.K. Hypoxia. Textbook of Hyperbaric Medicine. / K.K. Jain // Germany: Hogrefe & Huber Publishers. – 2009; 6 (10): 37–46.
187. John, G. Hypocapnia / G. John, M.D. Laffey, P. Brian, M.B. Kavanagh // *N Engl J Med.* – 2002; 1 (4): 43 – 53. DOI: 10.1056/NEJMra012457.
188. Johansson, P.I. Investigation of the thrombin-generating capacity, evaluated by thrombogram, and clot formation evaluated by thrombelastography of platelets stored in the blood bank for up to 7 days / P.I. Johansson, M.S. Svenders, J. Salado // *Vox sanguinis*. - 2008; 94 (2): 113—118.
189. Johansson, P.I. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma / P.I. Johansson [et al.] // *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. - 2009; 17: 45. DOI: 10.1186/1757-7241-17-45.
190. Jose, L.B. Carotid body oxygen sensing and adaptation to hypoxia / L.B. Jose, D. Macias, A. Platero-Luengo, P. Ortega-Saenz, R. Pardal // *European Journal of Physiology* January. – 2016; 1 (468): 59–70.

191. Kimura, C. Hypotonic stress–induced NO production in endothelium depends on endogenous ATP / C. Kimura, T. Koyama, M. Oike, Y. Ito // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000; 274 (3): 736–740. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3205.
192. LaManna, J.C. Rat brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia / J.C. LaManna // *Advances in experimental medicine and biology.* - 1992; 317: 107–114. DOI: 10.1152/jappl.1992.72.6.2238.
193. Lawson, C.A. Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a murine model of oxygen deprivation / C.A. Lawson [et al.] // *J Clin Invest.* - 1997; 99: 1729–1738. DOI: 10.1172/JCI119337.
194. Levett, D.Z. Design and conduct of Caudwell Xtreme Everest: an observational cohort study of variation in human adaptation to progressive environmental hypoxia / D.Z. Levett [et al.] // *BMC Med Res Methodol.* - 2010; 10: 98. DOI: 10.1186/1471-2288-10-98.
195. Loeppky, J. Role of Hypobarica in Fluid Balance Response to Hypoxia / J. Loeppky, R. Roach, D. Maes, H. Hinghofer // *High Altitude Medicine & Biology.* – 2005; 6 (1): 60-71. DOI: 10.1089/ham.2005.6.60.
196. Lopez-Barneo, J. Carotid body oxygen sensing and adaptation to hypoxia / J. Lopez-Barneo, D. Macias, A. Platero-Luengo, P. Ortega-Saenz, R.Pardal // *European Journal of Physiology.* – 2016; 1 (468): 59-70. DOI: 10.1007/s00424-015-1734-0.
197. Lukacova, N. Lipid peroxidation and phospholipid composition in rat brain regions after ischemia and early perfusion periods / N. Lukacova, V. Gottlieb, J. Marsala // *Arch. Ital. Biol.* – 1998; 136 (3): 167-180.
198. Mannucci, P.M. Short-term exposure to high altitude causes coagulation activation and inhibits fibrinolysis / P.M. Mannucci, A. Gringeri, F. Peyvandi, T.Di. Paolantonio, G. Mariani // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2002; 87 (2): 342–343.
199. Martin, D.S. Reduced coagulation at high altitude identified by thromboelastography / D.S. Martin [et al.] // *Thromb Haemost.*- 2012; 107 (6): 1066–1071. DOI: 10.1160/TH12-01-0004.

200. Mazzeo, R.S. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure / R.S. Mazzeo, P.R. Bender, G.A. Brooks, G.E. Butterfield, B.M. Groves, J.R. Sutton // *Am J Physiol.* - 1991; 261: 419–424. DOI: 10.1152/ajpendo.1991.261.4.E419.
201. Miliaru, M. Cardiorespiratory responses to hypoxia and hypercapnia at rest in vocalists / M. Miliaru [et al.] // *Jap. J. Physiol.* — 2003; 1 (53): 17-24.
202. Michiels, C. Physiological and Pathological Responses to HypoxiaAm / C. Michiels // *J Pathol.* - 2004; 164 (6): 1875–1882. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63747-9.
203. Millet, G.P. Combining hypoxic methods for peak performance / G.P. Millet, B. Roels, L. Schmitt // *Sports Medicine.* – 2010; 40: 1-10. DOI: 10.1136/bjsports-2013-092741.
204. Morgan, B.J. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans / B.J. Morgan, D.C. Crabtree, M. Palta, J.B. Skatrud // *J. Appl. Physiol.* – 1995; 1: 205–213. DOI: 10.1152/jappl.1995.79.1.205.
205. Ninivaggi, M. Hypoxia induces a prothrombotic state independently of the physical activity / M. Ninivaggi [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015; 10 (10): 56-69. DOI: 10.1371/journal.pone.0141797.
206. O’Brodovich, H.M. Hypoxia alters blood coagulation during acute decompression in humans / H.M. O’Brodovich, M. Andrew, G.W. Gray, G. Coates // *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology.* – 1984; 56 (3): 666–670. DOI: 10.1152/jappl.1984.56.3.666.
207. Pak, G.D. Features of blood coagulating and fibrinolytic properties under the action of epinephrine in hypoxia and hypercapnia / G.D. Pak, V.S. Sverchkov, T.N. Danilevskaia, T.P. Trandafilova // *Kosm Biol Aviakosm Med.* - 1988; 22 (1): 49-53.
208. Pak, G.D. The hemostasis system in hypoxic anoxia of varying degree / G.D. Pak, V.S. Sverchkova, T.N. Danilevskaia // *Kosm Biol Aviakosm Med.* - 1990; 24 (2): 4-9.

209. Pierson, D.J. Pathophysiology and clinical effects of chronic hypoxia / D.J. Pierson // *Respiratory care*. - 2000; 45 (1): 39–51.
210. Protti, A. Oxidative stress and critical illness / A. Protti, M. Singer // *Minerva Anesthesiol.* - 2007; 73 (5): 255–257.
211. Reilly, J.S. Euthanasia of animals used for scientific purposes / J.S. Reilly. – Anzccart. – 2001. – 136 p.
212. Rivard, G.E. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thrombelastography / G.E. Rivard, K.E. Brummel-Ziedins, K.G. Mann // *Journal of thrombosis and haemostasis*. - 2005; 3 (9): 2039-2043. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01513.x.
213. Rocke, A.S. Thromboelastometry and Platelet Function during Acclimatization to High Altitude / A.S. Rocke, G.G. Paterson, M.T. Barber, J.R. Jackson, C. Stannett // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2018; 1 (118): 63-71. DOI: 10.1160/TH17-02-0138.
214. Row, B.W. Intermittent Hypoxia and Cognitive Function: Implications from Chronic Animal Models / B.W. Row // *Hypoxia and the Circulation*. – 2007; 618: 51-67. DOI: 10.1007/978-0-387-75434-5_5.
215. Sabit, R. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with copd / R. Sabit, P. Thomas, D.J. Shale, P. Collins, S.J. Linnane // *Chest*. - 2010; 138 (1): 47–51. DOI: 10.1378/chest.09-2764.
216. Schaber, M. Influence of acute normobaric hypoxia on hemostasis in volunteers with and without acute mountain sickness / M. Schaber, V. Leichtfried, D. Fries, M. Wille, H. Gatterer // *BioMed Res. Int.* – 2015; 5: 593938–593939. DOI: 10.1155/2015/593938.
217. Schobersberger, W. Interaction of hypoxia and haemostasis - Hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude? / W. Schobersberger, G. Hoffmann, H.-C. Gunga // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2005; 155: 157–162.

218. Schreijer, A.J. Explanations for coagulation activation after air travel / A.J. Schreijer [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2010; 8: 971–978. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03819.x.
219. Singh, I. Blood coagulation changes at High Altitude predisposing to Pulmonary Hypertension / I. Singh, I.S. Chohan // *Br Heart.* – 1972; 34: 611-617. DOI: 10.1136/hrt.34.6.611.
220. Semenza, G.L. Vascular responses to hypoxia and ischemia / G.L. Semenza // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* - 2010; 30 (4): 648–652. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.181644.
221. Sutton, J.R. Hypoxia / J.R. Sutton, G. Coates, J. Remmers // Philadelphia. - 1990. - 184 p.
222. Toff, W.D. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation / W.D. Toff, C.I. Jones, I. Ford, R.J. Pearse, H.G. Watson // *JAMA.* – 2006; 295: 2251–2261. DOI: 10.1001/jama.295.19.2251.
223. Touboul, P.J. Correlation Between the Framingham Risk Score and Intima Media Thickness: The Paroi Arterielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) Study / P.J. Touboul, E. Vicaut, J. Labreuche, J.P. Belliard, S. Cohen // *Atherosclerosis.* – 2007; 2 (192): 363–369. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.017.
224. Zarubina, I.V. Biochemical aspects of hypoxic cell injury (review) / I.V. Zarubina // *HypoxiaT Medical J.* – 1999; 1 (7): 2-9.
225. Zheng, Z.G. Cerebral microvascular obstruction by fibrin is associated with upregulation of PAI-1 acutely after onset of focal embolic ischemia in rats / Z.G. Zhang [et al.] // *J. Neurosci.* – 1999; 19 (24): 10898–10907. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-24-10898.1999.
226. Voronina, T.A. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative / T.A. Voronina, S.B. Seredenin // *Ann Ist Super Sanita.* - 1988; 24: 461–66.

227. Wagner, P.D. Reduced maximal cardiac output at altitude - mechanisms and significance / P.D. Wagner // *Respir Physiol.* - 2000; 120: 1–11. DOI: 10.1016/s0034-5687(99)00101-2.

228. Wen, J.Y. Protective effect of pharmacological preconditioning of total flavones of abelmoschl manihot on cerebral ischemic reperfusion injury in rats / J.Y. Wen, Z.W. Chen // *The American Journal of Chinese Medicine.* – 2007; 4 (35): 653–661. DOI: 10.1142/S0192415X07005144.

229. West, J.B. *High Altitude Medicine and Physiology* / J.B. West, R.B. Schoene, J.S. Milledge // Hodder Arnold. - 2007. - 499 p.

230. Williams, H. Hyperventilation and Raynaud's disease / H. Williams, L.J. Freeman, P.G. Nixon // *Postgrad Med J.* - 1987; 63: 377-379. DOI: 10.1136/pgmj.63.739.377.

231. Wolberg, A.S. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited / A.S. Wolberg, M.M. Aleman, K. Leiderman // *Anesthesia and Analgesia.* - 2012; 114 (11): 275-285. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31823a088c.