

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул) и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск).

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Шахматов Игорь Ильич

Официальные оппоненты:

Умрюхин Алексей Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чурин Алексей Александрович - доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга» Томского НИМЦ РАН

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита)

Защита состоится " __ " _____ 2020 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке СибГМУ и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан " _____ " _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Jain K.K., 2009].

Гипоксия может воздействовать на организм в повседневной жизни как в чистом виде (гипоксическая гипоксия (ГОГ), например, при подъемах в горы [Шевченко Ю.Л., 2000]), так и в комбинированном виде (гиперкапническая гипоксия (ГКГ), например, при длительном нахождении в небольших замкнутых помещениях [Малкова Я.Г., Кальченко Г.П., 2010]).

Однако, гипоксия может выступать и в качестве сопутствующего фактора при заболеваниях, связанных с нарушением функции систем организма, усугубляя их течение [Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В., 2014]. Состояния как гипоксии, так и гиперкапнии возникают при целом ряде заболеваний крови, сердечно-сосудистой, дыхательной [Bin-Jaliah I. et al., 2010], а также мочевыделительной систем [Катунина Н.П., Гнеушев И.М., Парфенов Э.А., 2012].

В литературе есть данные о том, что как ГОГ, так и ГКГ в зависимости от их длительности и интенсивности может быть как тренирующим, так и угрожающим фактором для жизни [O'Brodovich N.M. et al., 1984; Ninivaggi M. et al., 2015; Schaber M. et al., 2015; Rocke A.S. et al., 2018].

Известно, что адаптация к гипоксии вызывает ряд функциональных и биохимических изменений в организме, направленных, в конечном счете, на обеспечение увеличения доставки кислорода тканям. В данном процессе участвуют все органы и системы организма, в частности, система гемостаза [Вдовин В.М., 2006; Шахматов И.И., 2010, 2011; Гриневич И.В., 2011; Schobersberger W., Hoffmann G., Gunga H.-C., 2005; Toff W.D. et al., 2006].

Система гемостаза является одной из самой быстро реагирующих систем организма и может участвовать в формировании как эустрессорной, так и дистрессорной реакции организма в ответ на воздействие различных факторов окружающей среды [Вдовин В.М., 2006; Шахматов И.И., 2011; Киселев В.И. и др., 2014]. В ряде работ ранее было показано, что сверхпороговое по силе или длительности стрессорное воздействие вызывает в системе гемостаза дизадаптивные изменения [Вдовин В.М., 2006; Шахматов И.И., 2011]. При генерализованной ответной реакции организма на дистрессорное воздействие система гемостаза универсально отвечает претромбозом: гиперкоагуляцией с признаками тромбинемии на фоне угнетения антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы, что объединено общим понятием «состояние тромботической готовности» [Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П., 2013]. Для того, что-

бы снизить риск развития тромбозов при дистрессорных воздействиях, необходимо повышать неспецифическую устойчивость организма с целью формирования «эффекта адаптированности» [Gibson O.R. et al., 2017].

Одним из вариантов повышения устойчивости организма к экстремальным факторам является возможность применения тренировочных воздействий ГОГ и ГКГ [Беспалов А.Г., Куликов В.П., Лепилов А.В., 2004; Вдовин В.М., 2006; Сенин И.П., Мишустин Ю.Н., 2006; Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Вдовин В.М., 2010; Schaber M. et al., 2015].

В литературе имеется ряд работ, демонстрирующих, что тренировки гипоксией в сочетании с гиперкапнией обладают значительно большим, по сравнению с изолированной гипоксией, адаптивным потенциалом [Агаджанян Н.А. и др., 2003; Сенин И.П., Мишустин Ю.Н., 2006; Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н., 2009; Miliaru M. et al., 2003].

Помимо немедикаментозных методов формирования адаптации, возможно осуществление и фармакологической коррекции, в частности, использование антигипоксантов [Стратиенко Е.Н., Петухова Н.Ф., 2012]. 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 [Яснецов В.В., Смирнов Л.Д., 2006].

Более глубокое изучение физиологических механизмов адаптации организма к условиям гипоксии и гиперкапнии, а также выявление в каждом конкретном случае биологической роли того или иного адаптивного фактора позволит найти дополнительные пути повышения устойчивости организма к действию различных экстремальных факторов.

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 них показано лишь общее действие антигипоксантов на организм в рамках выживаемости в создаваемых условиях, без комплексной оценки состояния системы гемостаза.

Таким образом, оценка возможности формирования адаптивных изменений со стороны системы гемостаза в ответ на действие экстремальных стрессорных факторов по завершении различных видов немедикаментозного и фармакологического 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 сформулированы следующие 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 пре кондиционирования (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 тромбоцитарной 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 прекондиционирования (курсовое введение мексидола), предшествующие однократному воздействию стрессорного гипоксического фактора, полностью нормализуют показатели системы гемостаза.

Степень достоверности и апробации результатов. Полученные результаты имеют высокую степень достоверности, что подтверждается достаточным объемом и корректностью формирования исследованных групп животных, использованием современных высокоинформативных методов исследования и адекватных критериев для статистической обработки полученных результатов. Результаты исследования были изложены 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 сатиллитном 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 СОИТН'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 дыхания») 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 жур-

налах, индексируемых в WoS, по теме диссертации получено свидетельство о «Государственной регистрации базы данных».

Диссертационная работа изложена 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом данного исследования стали 340 половозрелых крыс-самцов линии Wistar. Содержание крыс соответствовало международным рекомендациям исследований с использованием животных по правилам GLP. Осуществление экспериментов и использование в них крыс соответствовало European Convention for the Protection Vertebrate Animals Use for Experimental and Other Scientific Purposes (2010), Директивам – 2010/63/EU.

Исследуемым материалом в экспериментах являлась цельная кровь и плазма богатая и бедная тромбоцитами.

В экспериментах по моделированию однократного и многократного воздействия ГОГ различной интенсивности использовалась барокамера приточно-вытяжного типа, в которой при помощи электронасоса создавалось необходимое разряжение воздуха. Поступление атмосферного воздуха осуществлялось с помощью приточного клапана. Создаваемое в ходе экспериментов в барокамере разряжение воздуха соответствовало «подъему на высоту» 7000 м (гипоксия сильной интенсивности) и 8000 м (гипоксия тяжелой интенсивности).

Для моделирования однократного и многократного воздействия ГКГ использовали камеру, в которую подавалась заданная смесь газов. Основой для газовой смеси являлся N_2 , с которым в нужных пропорциях через ротаметры смешивали O_2 и CO_2 . Контроль газового состава камеры производился при помощи газоанализатора «Microlux O_2+CO_2 » (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия).

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 воздей-

ствии ГКГ субмаксимальной интенсивности (9 % O₂, 7 % CO₂) был выбран, исходя из литературных данных [Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н., 2009; Schobersberger W., Hoffmann G., Gunga H.-C., 2005]. 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 [Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н., 2009].

Контролем служили крысы, находившиеся в камере на протяжении того же времени в условиях обычного атмосферного давления и газового состава воздуха.

Для коррекции неблагоприятных сдвигов в состоянии систем организма, наблюдающихся при гипоксическом воздействии, использовали «Мексидол» («Фармасофт», Москва) - фармакологическое средство, относящееся к группе антигипоксантов. Препарат во всех экспериментах вводился внутривенно в дозировке 50 мг/кг однократно или курсом, на протяжении 30 дней (1 инъекция в сутки). Контрольным животным по той же схеме вводился 0,9 % раствор NaCl.

Кровь у животных различных экспериментальных групп забирали на 1-й, 30-й и 31-й день сразу по завершении воздействия ГОГ/ГКГ и/или мексидола.

Наркотизация раствором золетила в дозе 5 мг/100 г проводилась непосредственно перед забором крови [Ивашев М.Н. и др., 2012].

Цельная кровь, стабилизированная раствором цитрата натрия, использовалась для исследования количества тромбоцитов при помощи гематологического анализатора «Drew3» (США).

В пробах крови и плазмы определяли следующие показатели системы гемостаза: показатели активационной тромбоэластографии в режиме Nitem (время коагуляции, время формирования сгустка, угол «альфа», максимальная плотность сгустка, максимальный лизис); агрегационная функция тромбоцитов по Born A.G. (1962); силиконовое время образования сгустка по Beller, Graeff (1971); активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Caen et al. (1968); протромбиновое время свертывания по Quick (1935); тромбиновое время по Biggs, Macfarlane (1962); время-полимеризации фибрин-мономерных комплексов (ВПФМ); орто-фенантролиновый тест по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987); содержание фибриногена в плазме крови по Clauss (1961); уровень антитромбина III (АТ III) по В.А. Макарову и соавт. (2002); тромбин-гепариновое время свертывания по К.М. Бишевскому (1986); спонтанный эуглобулиновый лизис сгустка по Kowarzyk, Buluck (1954). Для проведения данных тестов использовался коагулометр «Минилаб» (Россия), спектрофотометр СФ-46 (Россия) с применением наборов реагентов фирмы «Технология-Стандарт», Россия.

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. Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке. Данные исследований представлены в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана; $[Q_{25}; Q_{75}]$ – 25-й и 75-й перцентиль.

Исходя из того, что не все наблюдаемые признаки подчинялись нормальному распределению, достоверность различий оценивали при помощи непараметрического U критерия Манна-Уитни. Для оценки однородности выборок были использованы непараметрический однофакторный дисперсионный анализ (критерий Краскела-Уоллиса). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [Гланц Ст., 1998].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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.

Совокупность изменений показателей системы гемостаза, зарегистрированных по завершении однократного воздействия ГОГ и ГКГ различной интенсивности, приведена в таблице 1.

Однократное часовое воздействие ГОГ сильной интенсивности способствовало активации как тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев системы гемостаза. Кроме того, отмечалось снижение концентрации фибриногена и повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Со стороны антикоагулянтной активности наблюдалось снижение антитромбинового резерва плазмы (АРП). Фибринолитическая активность оставалась на прежнем уровне.

Однократное часовое воздействие ГОГ тяжёлой интенсивности приводило к выраженной активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, а также к усиливающейся по сравнению с ГОГ сильной интенсивности гиперкоагуляции, регистрирующейся на всех этапах плазменного гемостаза на фоне снижения уровня фибриногена и двукратного роста концентрации РФМК. Со стороны антикоагулянтной активности регистрировалось снижение не только АРП, но и концентрации АТ III.

Совокупность выявленных фактов свидетельствует о возникновении ряда признаков формирования в крови состояния тромботической готовности.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении однократного воздействия гипоксической, гиперкапнической гипоксии различной интенсивности и введения мексидола

Методы исследования	Мексидол (50 мг/кг) (n=10)	ГОГ		ГКГ	
		Сильная интенсивность (n=10)	Тяжелая интенсивность (n=10)	Субмаксимальная интенсивность (n=10)	Максимальная интенсивность (n=10)
1	2	3	4	5	6
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	473,0 [463,3÷480,8] (Δ -3 %)	492,5 [456,8÷507,5] (Δ +4 %)	467,5 [455,0÷477,5] (Δ -1 %)	463,5** [453,8÷468,0] (Δ -7 %)	439,0*** [428,3÷453,0] (Δ -11 %)
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	19,9*** [18,3÷20,4] (Δ -18 %)	39,4*** [37,6÷40,5] (Δ +44 %)	44,2*** [41,6÷49,0] (Δ +65 %)	23,6 [20,5÷25,1] (Δ +11 %)	34,3*** [30,3÷37,3] (Δ +71 %)
Силиконовое время, с	223,0 [217,3÷226,3] (Δ +2 %)	217,5 [207,8÷227,3] (Δ +1 %)	197,0** [190,0÷199,0] (Δ -6 %)	221,0** [214,3÷227,3] (Δ -11 %)	196,0*** [187,5÷200,3] (Δ -20 %)
АПТВ, с	16,3 [15,7÷16,8] (Δ -4 %)	16,7** [15,5÷17,2] (Δ -8 %)	15,5*** [15,2÷16,2] (Δ -9 %)	12,1*** [11,8÷12,6] (Δ -28 %)	9,8*** [9,6÷10,3] (Δ -61 %)
Протромбиновое время, с	22,5 [22,2÷24,0] (Δ -5 %)	24,4** [23,7÷24,8] (Δ -6 %)	23,1*** [22,3÷23,9] (Δ -20 %)	22,5 [21,7÷23,4] (Δ +2 %)	20,0** [19,5÷20,4] (Δ -10 %)
Тромбиновое время, с	44,4 [43,5÷46,3] (Δ -2 %)	43,1 [40,7÷45,7] (Δ -8 %)	42,0 [40,7÷44,5] (Δ -5 %)	34,1** [32,5÷36,3] (Δ -12 %)	24,4*** [23,2÷25,6] (Δ -39 %)
ВПФМ, с	60,1 [58,5÷63,3] (Δ +1 %)	50,0*** [49,2÷52,0] (Δ -15 %)	50,4** [49,1÷53,1] (Δ -14 %)	48,1*** [46,6÷49,4] (Δ -20 %)	48,1*** [46,6÷49,4] (Δ -22 %)
Фибриноген, г/л	3,1 [3,0÷3,2] (Δ +3 %)	2,3*** [2,0÷2,3] (Δ -21 %)	1,8*** [1,7÷1,9] (Δ -38 %)	2,5*** [2,1÷2,6] (Δ -22 %)	1,8*** [1,5÷2,0] (Δ -40 %)
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,1] (Δ 0 %)	4,5*** [4,0÷5,4] (Δ +150 %)	6,5*** [6,4÷7,0] (Δ +216 %)	3,2 [3,0÷3,3] (Δ +7 %)	6,9*** [5,8÷7,5] (Δ +230 %)
Антипротромбин III, %	97,6 [96,4÷98,3] (Δ +2 %)	89,0 [84,0÷90,7] (Δ -5 %)	91,0*** [88,3÷96,0] (Δ -10 %)	96,2*** [63,4÷97,7] (Δ -6 %)	90,0*** [89,5÷93,2] (Δ -14 %)
АРП, %	89,5 [88,1÷91,5] (Δ +1 %)	73,7*** [71,9÷83,0] (Δ -16 %)	69,6*** [68,9÷70,0] (Δ -20 %)	86,5 [86,3÷88,9] (Δ +2 %)	78,6*** [76,5÷80,5] (Δ -11 %)
Спонтанный эулобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [570,0÷615,0] (Δ +3 %)	540,0 [532,5÷637,5] (Δ -10 %)	540,0 [510,0÷592,5] (Δ -5 %)	685,0 [647,5÷720,0] (Δ +9 %)	480,0*** [480,0÷510,0] (Δ -20 %)

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6
CT, с	248,0 [230,4÷262,1] (Δ+2%)	234,0 [228,5÷246,9] (Δ-7%)	178,0*** [144,0÷194,2] (Δ-26%)	239,0 [232,6÷244,0] (Δ-5%)	124,0*** [116,2÷140,3] (Δ-48%)
α°	69,0 [66,5÷74,0] (Δ-3%)	67,0* [64,3÷72,7] (Δ+16%)	79,0** [66,4÷87,8] (Δ+16%)	66,0 [62,7÷73,1] (Δ+3%)	78,0** [72,3÷84,0] (Δ+32%)
CFT, с	116,0 [114,0÷119,8] (Δ-3%)	118,0 [114,2÷122,4] (Δ-6%)	68,0*** [63,2÷71,2] (Δ-46%)	117,0** [114,4÷129,8] (Δ-9%)	72,0*** [67,4÷76,0] (Δ-42%)
MCF, мм	64,0 [59,5÷66,0] (Δ-4%)	82,0*** [76,5÷84,6] (Δ+13%)	76,0** [72,3÷86,4] (Δ+10%)	74,0 [69,6÷80,1] (Δ+4%)	79,0** [70,6÷82,4] (Δ+18%)
ML, %	0,0 [0,0÷0,0] (Δ0%)	1,0 [0,7÷1,0] (Δ0%)	0,0 [0,0÷0,0] (Δ0%)	1,0 [0,8÷1,2] (Δ0%)	2,0* [1,8÷2,3] (Δ+200%)

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; *n* – число наблюдений; *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; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; CFT - время образования сгустка; MCF - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

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 и антикоагулянтной активности.

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 протяжении всего каскада свертывания. При этом концентрация фибриногена снижалась, уровень РФМК повышался более чем в два раза по сравнению с группой контрольных животных. Кроме того, было обнаружено снижение антикоагулянтной и повышение фибринолитической активности плазмы.

Для оценки влияния однократного введения мексидола животные опытной группы подвергались однократному внутрибрюшинному введению препарата в дозировке - 50 мг/кг.

Однократное введение мексидола приводило к снижению агрегационной функции тромбоцитов. Со стороны других лабораторных показателей, характеризующих систему гемостаза, статистически значимых различий в ответ на однократную инъекцию препарата, зарегистрировано не было.

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.

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении изолированного и сочетанного 30-кратного воздействия ГОГ сильной интенсивности, ГКГ субмаксимальной интенсивности и/или курсового приема мексидола, приведены в таблице 2.

30-кратное воздействие ГОГ сильной интенсивности характеризовалось активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза, гиперкоагуляцией, зарегистрированной по внутреннему пути плазменного гемостаза. При этом экспериментальное воздействие сопровождалось ростом антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы.

30-кратное 20-минутное воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности со стороны плазменного звена системы гемостаза характеризовалось гиперкоагуляцией на конечном этапе свертывания и повышением концентрации фибриногена. В ходе эксперимента было зафиксировано повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы.

Таблица 2

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении изолированного и сочетанного 30-кратного воздействия гипоксической и гиперкапнической гипоксии и/или курсового приема мексидола

Методы исследования	ГОГ, сильная интенсивность (n=10)	ГКГ, субмаксимальная интенсивность (n=10)	Мексидол (n=10)	ГОГ, сильная интенсивность + Мексидол (n=10)	ГКГ, субмаксимальная интенсивность + Мексидол (n=10)
1	2	3	4	5	6
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	508,5 [502,5÷515,0] ($\Delta+3\%$)	484,0 [475,0÷494,5] ($\Delta-2\%$)	455,0*** [446,8÷458,3] ($\Delta-5\%$)	482,0*** [469,8÷486,8] ($\Delta-8\%$)	487,5*** [478,0÷495,8] ($\Delta-5\%$)
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	26,1*** [24,8÷27,4] ($\Delta+20\%$)	21,4 [20,5÷22,9] ($\Delta-1\%$)	17,4* [16,9÷17,9] ($\Delta-21\%$)	18,6*** [17,2÷18,8] ($\Delta-21\%$)	17,4** [16,8÷18,2] ($\Delta-27\%$)
Силиконовое время, с	213,0 [206,8÷221,0] ($\Delta-4\%$)	225,0 [220,8÷227,5] ($\Delta+4\%$)	217,0 [214,8÷221,8] ($\Delta+2\%$)	223,5 [221,5÷225,8] ($\Delta-6\%$)	231,0 [223,0÷237,0] ($\Delta+2\%$)
АПТВ, с	14,6*** [12,6÷15,3] ($\Delta-9\%$)	15,4 [15,0÷15,9] ($\Delta-3\%$)	16,1 [15,5÷16,4] ($\Delta+1\%$)	15,4 [14,9÷16,2] ($\Delta-1\%$)	15,8 [15,0÷16,4] ($\Delta-1\%$)
Протромбиновое время, с	21,2 [19,9÷22,0] ($\Delta-2\%$)	24,1 [22,5÷25,2] ($\Delta+8\%$)	22,1 [21,6÷23,8] ($\Delta+1\%$)	21,8 [21,4÷22,6] ($\Delta-2\%$)	22,4 [21,3÷22,7] ($\Delta+5\%$)
Тромбиновое время, с	41,9 [39,8÷44,0] ($\Delta-2\%$)	43,2 [41,9÷44,9] ($\Delta+8\%$)	44,7 [41,8÷46,7] ($\Delta+4\%$)	43,4 [41,8÷45,3] ($\Delta+7\%$)	43,9 [42,4÷44,7] ($\Delta-1\%$)
ВПФМ, с	61,9 [60,3÷64,7] ($\Delta-1\%$)	52,2*** [51,3÷53,9] ($\Delta-14\%$)	62,4 [60,2÷64,8] ($\Delta+5\%$)	58,9 [58,0÷59,7] ($\Delta-5\%$)	59,4 [58,5÷61,0] ($\Delta-1\%$)
Фибриноген, г/л	3,7** [3,5÷3,9] ($\Delta+24\%$)	3,8*** [3,6÷3,9] ($\Delta+19\%$)	3,1 [3,0÷3,3] ($\Delta+7\%$)	2,9 [2,5÷3,5] ($\Delta 0\%$)	2,9 [2,5÷3,0] ($\Delta 0\%$)
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0÷3,1] ($\Delta 0\%$)	3,0 [3,1÷3,4] ($\Delta 0\%$)	3,0 [3,1÷3,5] ($\Delta 0\%$)	3,0 [3,0÷3,0] ($\Delta 0\%$)	3,3 [3,0÷3,5] ($\Delta+10\%$)
Антитромбин III, %	113,6** [110,9÷115,5] ($\Delta+11\%$)	115,4*** [113,9÷117,4] ($\Delta+14\%$)	98,2 [95,0÷99,3] ($\Delta+4\%$)	116,2 [106,9÷118,6] ($\Delta+14\%$)	103,7 [102,5÷108,7] ($\Delta+1\%$)
АРИ, %	91,6*** [89,4÷96,4] ($\Delta+9\%$)	94,3*** [92,8÷97,3] ($\Delta+8\%$)	88,3 [86,0÷90,9] ($\Delta+1\%$)	95,2*** [90,2÷97,3] ($\Delta+13\%$)	94,8** [92,5÷96,3] ($\Delta+9\%$)
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	465,0* [450,0÷480,0] ($\Delta+24\%$)	465,0** [427,5÷502,5] ($\Delta+18\%$)	600,0 [570,0÷630,0] ($\Delta-5\%$)	630,0 [577,5÷652,5] ($\Delta+2\%$)	510,0*** [487,5÷540,0] ($\Delta+19\%$)
СТ, с	268,0 [258,0÷272,4] ($\Delta+2\%$)	259,0 [256,9÷267,5] ($\Delta+4\%$)	256,0 [232,1÷282,5] ($\Delta-4\%$)	254,0 [250,6÷268,2] ($\Delta+5\%$)	284,0 [279,6÷298,6] ($\Delta+2\%$)

1	2	3	4	5	6
α°	74,0 [69,8÷76,8] ($\Delta 0\%$)	69,0 [67,5÷74,2] ($\Delta +1\%$)	71,0 [64,2÷78,0] ($\Delta +1\%$)	66,0 [60,5÷73,0] ($\Delta -4\%$)	72,0 [69,3÷76,8] ($\Delta +4\%$)
CFT, с	131,0 [118,9÷136,8]* ($\Delta +13\%$)	104,0*** [94,8÷106,5] ($\Delta -10\%$)	112,0 [108,4÷119,7] ($\Delta -2\%$)	102,0 [98,5÷109,3] ($\Delta -6\%$)	120,0 [110,5÷128,7] ($\Delta +3\%$)
MCF, мм	76,0 [69,3÷82,4] ($\Delta -2\%$)	70,0 [64,8÷73,2] ($\Delta -5\%$)	58,0** [54,3÷63,0] ($\Delta -13\%$)	54,0*** [51,2÷63,0] ($\Delta -21\%$)	64,0 [57,5÷69,6] ($\Delta -4\%$)
ML, %	1,0 [1,0÷1,0] ($\Delta 0\%$)	2,0* [0,8÷2,3] ($\Delta +200\%$)	0,0 [0,0÷0,0] ($\Delta 0\%$)	0,0 [0,0÷0,0] ($\Delta 0\%$)	3,0* [1,3÷3,7] ($\Delta +300\%$)

Примечание: n – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; 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.

30-кратное курсовое введение мексидола экспериментальным животным в дозировке 50 мг/кг сопровождалось изменениями в тромбоцитарном звене системы гемостаза, что проявлялось в виде снижения не только количества тромбоцитов, но и их агрегационной активности.

Сочетанное 30-кратное часовое воздействие ГОГ сильной интенсивности и мексидола сопровождалось угнетением тромбоцитарного звена системы гемостаза и повышением антикоагулянтной активности плазмы.

По завершении сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности и мексидола отмечалось угнетение тромбоцитарного звена системы гемостаза, повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы.

Таким образом, данные, полученные в вышеописанных экспериментах, 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 были проведены дальнейшие исследования.

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные при однократной ГОГ тяжелой интенсивности/ ГКГ максимальной интенсивности по завершении предварительного изолированного и сочетанного применения гипоксических тренировок и/или мексидола, приведены в таблице 3.

Однократное воздействие ГОГ тяжелой интенсивности по завершении тренировочного режима ГОГ сильной интенсивности приводило к разнонаправленному сдвигу 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.

Состояние системы гемостаза, зарегистрированное по окончании однократного 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, при этом повышалась фибринолитическая активность плазмы.

Однократное воздействие ГОГ тяжелой интенсивности по завершении предварительного сочетанного воздействия обоих тренировочных режимов характеризовалось повышением количества тромбоцитов на фоне снижения их агрегационной активности. Со стороны плазменного звена системы гемостаза отмечался гипокоагуляционный сдвиг. Кроме того, был зафиксирован рост концентрации фибриногена и снижение уровня РФМК на фоне повышения антикоагулянтной активности плазмы.

Однократное воздействие ГКГ максимальной интенсивности по завершении тренировочного режима ГКГ субмаксимальной интенсивности приводило к гипокоагуляции на протяжении всего плазменного каскада свертывания крови. Кроме того, отмечалось повышение концентрации фибриногена при снижении уровня РФМК. Антикоагулянтная активность была повышена, в то время как фибринолитическая система была угнетена.

В ответ на однократную 20-минутную ГКГ максимальной интенсивности по завершении курсового 30-дневного приема мексидола регистрировалось угнетение агрегационной активности тромбоцитов.

Таблица 3

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные при однократной гипоксической гипоксии тяжёлой интенсивности по завершении 30-кратного изолированного и сочетанного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности и/или мексидола

Методы исследования	Интактные животные (n=20)	На 31 день. ГОГ, тяжёлая интенсивность			На 31 день. ГКГ, максимальная интенсивность		
		ГОГ, сильная интенсивность (n=10)	Мексидол (n=10)	ГОГ, сильная интенсивность +Мексидол (n=10)	ГКГ, субмаксимальная интенсивность (n=10)	Мексидол (n=10)	ГКГ, субмаксимальная интенсивность + Мексидол (n=10)
1	2	3	4	5	6	7	8
	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	p ₆	p ₇
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	498,0 [485,5÷521,3]	540,0***[532,0÷554,0] (Δ+16%) p ₂₋₃ <0,001	558,0***[536,8÷589,0] (Δ+20%) p ₂₋₄ <0,001	494,5***[483,3÷504,6] (Δ+6%) p ₂₋₅ >0,05	515,0***[510,0÷519,5] (Δ+19%) p ₂₋₆ >0,05	427,5[418,3÷434,8] (Δ-2%) p ₂₋₇ <0,001	480,0***[469,8÷495,5] (Δ+10%) p ₂₋₈ >0,05
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	23,2 [20,0÷25,6]	36,4** [31,3÷38,9] (Δ-18%) p ₁₋₂ <0,001	20,1*** [19,4÷24,3] (Δ-54%) p ₂₋₄ >0,05	22,0* [18,3÷23,2] (Δ-44%) p ₂₋₅ >0,05	21,7*** [20,2÷22,5] (Δ-32%) p ₂₋₆ >0,05	14,3*** [13,0÷15,7] (Δ-56%) p ₂₋₇ <0,01	18,0** [17,0÷18,5] (Δ-44%) p ₂₋₈ <0,001
Силиконовое время, с	219,0 [208,1÷227,4]	212,5** [202,8÷222,5] (Δ-7%) p ₂₋₃ >0,05	244,0* [218,5÷249,5] (Δ+32%) p ₂₋₄ >0,05	234,0*** [228,8÷241,8] (Δ+22%) p ₂₋₅ >0,05	226,0*** [220,8÷235,8] (Δ+20%) p ₂₋₆ >0,05	210,5 [208,0÷215,3] (Δ+9%) p ₂₋₇ >0,05	242,0*** [240,5÷245,8] (Δ+30%) p ₂₋₈ >0,05
АПТВ, с	16,1 [15,1÷17,0]	17,4* [16,7÷18,3] (Δ+12%) p ₂₋₃ <0,001	15,1 [14,2÷15,6] (Δ-4%) p ₂₋₄ >0,05	16,7*** [16,5÷17,8] (Δ+17%) p ₂₋₅ >0,05	15,4*** [15,0÷15,7] (Δ+54%) p ₂₋₆ >0,05	12,2*** [11,5÷13,3] (Δ+16%) p ₂₋₇ <0,001	16,0*** [15,7÷16,8] (Δ+48%) p ₂₋₈ >0,05
Протромбиновое время, с	21,5 [21,2÷22,6]	24,6*** [22,9÷26,8] (Δ-15%) p ₁₋₂ <0,001	31,2*** [31,0÷33,0] (Δ+12%) p ₂₋₄ <0,01	29,9* [29,3÷30,7] (Δ+12%) p ₂₋₅ <0,01	21,8** [20,6÷22,3] (Δ+9%) p ₂₋₆ >0,05	22,2 [21,5÷23,5] (Δ+4%) p ₂₋₇ >0,05	21,5 [20,6÷22,6] (Δ-1%) p ₂₋₈ >0,05
Тромбиновое время, с	40,8 [39,6÷42,7]	41,8 [39,3÷46,4] (Δ-2%) p ₂₋₃ >0,05	40,8 [38,2÷41,4] (Δ-4%) p ₂₋₄ >0,05	42,4 [36,0÷42,9] (Δ-2%) p ₂₋₅ >0,05	37,8*** [37,0÷39,3] (Δ+45%) p ₂₋₆ >0,05	31,1 [29,9÷32,3] (Δ+14%) p ₂₋₇ <0,001	40,3** [39,5÷41,9] (Δ+58%) p ₂₋₈ >0,05
ВПФМ, с	58,7 [53,4÷62,3]	71,6*** [67,7÷74,9] (Δ+43%) p ₂₋₃ <0,001	71,6*** [65,0÷76,5] (Δ+39%) p ₂₋₄ <0,001	58,2** [56,0÷59,8] (Δ+9%) p ₂₋₅ >0,05	62,8*** [60,6÷64,8] (Δ+40%) p ₂₋₆ >0,05	52,3 [51,5÷53,2] (Δ+16%) p ₂₋₇ >0,05	67,1*** [65,5÷68,0] (Δ+42%) p ₂₋₈ <0,001
Фибриноген, г/л	2,8 [2,7÷3,0]	2,7*** [2,3÷2,8] (Δ+69%) p ₂₋₃ >0,05	1,6 [1,4÷1,7] (Δ-11%) p ₂₋₄ <0,05	2,3*** [2,0÷2,5] (Δ+35%) p ₂₋₅ <0,001	2,9*** [2,7÷3,0] (Δ+61%) p ₂₋₆ >0,05	2,4** [2,3÷2,6] (Δ+14%) p ₂₋₇ >0,05	3,0* [3,0÷3,5] (Δ+58%) p ₂₋₈ >0,05

1	2	3	4	5	6	7	8
	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	p ₆	p ₇
РФМК, мг/100мл	3,0 [3,0÷3,0]	3,0*** [3,0÷3,6] (Δ-56%) p ₂₋₃ >0,05	3,0*** [3,0÷3,0] (Δ-48%) p ₂₋₄ >0,05	3,0* [3,0÷4,0] (Δ-50%) p ₂₋₅ >0,05	3,5*** [3,5÷4,0] (Δ-42%) p ₂₋₆ <0,001	4,3*** [3,6÷5,3] (Δ-32%) p ₂₋₇ <0,01	3,3*** [3,0÷3,5] (Δ-45%) p ₂₋₈ >0,05
Антипротромбин III, %	94,8 [91,4÷98,0]	117,5*** [113,8÷124,3] (Δ+34%) p ₂₋₃ <0,01	89,0 [88,0÷91,0] (Δ-1%) p ₂₋₄ >0,05	99,0** [95,0÷101,5] (Δ+14%) p ₂₋₅ >0,05	98,5** [97,3÷99,4] (Δ+7%) p ₂₋₆ >0,05	94,3 [93,4÷95,2] (Δ-1%) p ₂₋₇ >0,05	107,1*** [104,3÷112,2] (Δ+13%) p ₂₋₈ >0,05
Антипротромбиновый резерв плазмы, %	89,5 [86,0÷92,4]	104,5*** [94,3÷107,5] (Δ+54%) p ₂₋₃ <0,001	94,8 [93,3÷97,8] (Δ-3%) p ₂₋₄ >0,05	134,5*** [130,9÷144,5] (Δ+210%) p ₂₋₅ <0,01	89,9*** [88,6÷92,0] (Δ+20%) p ₂₋₆ >0,05	85,0*** [84,0÷86,2] (Δ+12%) p ₂₋₇ >0,05	92,3*** [89,6÷96,7] (Δ+23%) p ₂₋₈ >0,05
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	600,0 [540,0÷630,0]	630,0 [570,0÷667,5] (Δ+8%) p ₂₋₃ >0,05	360,0*** [345,0÷375,0] (Δ-36%) p ₂₋₄ <0,01	590,0 [540,0÷630,0] (Δ+10%) p ₂₋₅ >0,05	630,0* [600,0÷652,5] (Δ+20%) p ₂₋₆ >0,05	705,0* [690,0÷720,0] (Δ+34%) p ₂₋₇ <0,001	660,0** [607,5÷690,0] (Δ+30%) p ₂₋₈ >0,05
СТ, с	223,5 [215,8÷236,3]	210,0*** [185,2÷217,9] (Δ+26%) p ₂₋₃ >0,05	176,0 [162,5÷192,5] (Δ+11%) p ₂₋₄ <0,001	292,0* [269,3÷303,9] (Δ+57%) p ₂₋₅ <0,001	198,4*** [183,3÷205,9] (Δ+25%) p ₂₋₆ >0,05	188,7 [179,3÷190,5] (Δ+8%) p ₂₋₇ >0,05	232,7*** [228,3÷243,9] (Δ+29%) p ₂₋₈ >0,05
α°	70,0 [63,7÷78,0]	69,0 [58,0÷72,4] (Δ-7%) p ₂₋₃ >0,05	81,0 [73,5÷84,2] (Δ+4%) p ₂₋₄ <0,001	60,0 [51,0÷64,0] (Δ+2%) p ₂₋₅ <0,001	58,6 [54,3÷64,0] (Δ-4%) p ₂₋₆ <0,001	67,2 [64,0÷72,8] (Δ+7%) p ₂₋₇ >0,05	57,2*** [54,0÷62,0] (Δ-18%) p ₂₋₈ <0,001
СФТ, с	78,0 [67,8÷88,3]	90,0** [82,3÷96,2] (Δ+8%) p ₂₋₃ <0,001	70,0* [63,6÷74,5] (Δ+6%) p ₂₋₄ >0,05	80,8 [74,9÷86,2] (Δ-4%) p ₂₋₅ <0,01	86,9 [82,5÷93,6] (Δ+4%) p ₂₋₆ >0,05	94,4 [85,5÷96,6] (Δ+3%) p ₂₋₇ <0,001	92,4 [88,6÷99,7] (Δ+2%) p ₂₋₈ <0,001
МСФ, мм	68,0 [63,7÷71,0]	70,0 [62,3÷79,3] (Δ+14%) p ₂₋₃ >0,05	58,0 [52,5÷66,0] (Δ-22%) p ₂₋₄ >0,05	58,0*** [54,3÷64,1] (Δ-13%) p ₂₋₅ <0,01	86,0* [81,3÷92,0] (Δ+16%) p ₂₋₆ <0,01	68,0*** [65,3÷71,0] (Δ+11%) p ₂₋₇ >0,05	64,0* [60,3÷69,0] (Δ-11%) p ₂₋₈ >0,05
ML, %	1,0 [0,8÷1,0]	1,0 [0,8÷1,0] (Δ0%) p ₂₋₃ >0,05	1,0 [0,8÷1,0] (Δ0%) p ₂₋₄ >0,05	0,0 [0,0÷0,0] (Δ0%) p ₂₋₅ <0,01	0,0 [0,0÷0,0] (Δ0%) p ₂₋₆ >0,05	0,0 [0,0÷0,0] (Δ0%) p ₂₋₇ >0,05	0,0 [0,0÷0,0] (Δ0%) p ₂₋₈ >0,05

Примечание: *n* – число наблюдений; данные представлены в виде Me – медиана; [25÷75] – процентиля; Δ - статистически значимая разница показателей системы гемостаза опытных животных относительно их величин в контроле; *p* – уровень статистической значимости. АПТВ - активированное парциальное тромбoplastинное время; ВПФМ - время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы; СТ - время начала образования сгустка; α - угол альфа; СФТ - время образования сгустка; МСФ - максимальная плотность сгустка; ML - максимальный лизис.

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.

В ответ на однократную 20-минутную ГКГ максимальной интенсивности по завершении сочетанных тренировочных режимов регистрировалось повышение количества тромбоцитов и снижение их агрегационной активности. Со стороны плазменного звена системы гемостаза отмечалась гипокоагуляция по внутреннему пути активации и на конечном этапе свертывания. Кроме того, было зафиксировано повышение концентрации фибриногена при снижении уровня РФМК. Вышеописанное воздействие приводило к росту антикоагулянтной и угнетению фибринолитической активности плазмы.

Таким образом, полученные в работе результаты исследований не только позволяют выявить ранее не известные закономерности функционирования системы гемостаза в ответ на воздействие гипоксии разных видов, продолжительности и интенсивности, но и дают экспериментальное обоснование для возможных путей снижения риска развития тромботических состояний в системе гемостаза с помощью предварительного цикла многократных гипоксических тренировок и курсового приема мексидола.

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 тромбинеми (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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Москаленко С.В. Система гемостаза у крыс при изолированном и сочетанном воздействии мексидола и гипоксической гипоксии с использованием метода тромбоэластографии / С.В. Москаленко // *Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты.* – 2016; 27: 34-44.

2. Москаленко С.В. Влияние изолированного и сочетанного воздействия мексидола и гипоксии на систему гемостаза у крыс в хроническом эксперименте / С.В. Москаленко // *Медицинский академический журнал.* – 2016; 4 (16): 29-31.

3. Москаленко С.В. Влияние изолированного и сочетанного воздействий мексидола и гипоксии на систему гемостаза у крыс / С.В. Москаленко, И.И. Шахматов, Н.А. Лычева, В.Ю. Николаев, А.А. Блажко // *Сибирский научный медицинский журнал.* – 2017; 1 (37): 5-10.

4. Москаленко С.В. Влияние изолированного и сочетанного воздействий мексидола и гиперкапнической гипоксии на систему гемостаза у крыс в

хроническом эксперименте // С.В. Москаленко / Сборник тезисов Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием «Медицинская весна – 2017», 25 мая 2017, Москва. М.: Издательство ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 2017. – С. 336.

5. Москаленко С.В. Состояние системы гемостаза у крыс при изолированном и сочетанном воздействии мексидола и гипоксической гипоксии с использованием метода тромбоэластографии / С.В. Москаленко, И.И. Шахматов, Н.А. Лычева, А.А. Блажко // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире: сборник научных статей 65 годичной международной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино / Том 2, Душанбе, ноябрь 2017. – С. 427-429.

6. Москаленко С.В. Влияние однократного и многократного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности на состояние системы гемостаза у крыс / С.В. Москаленко, И.И. Шахматов, Ю.А. Бондарчук, О.М. Улитина, О.В. Алексеева // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2018; 1 (38): 32-37. DOI: 10.15372/SSMJ20180105.

7. Москаленко С.В. Эффект однократного и многократного воздействия гипоксической гипоксии на гематологический профиль у крыс / С.В. Москаленко, И.И. Шахматов, А.А. Блажко // Современные научные исследования и разработки. – 2018; 3 (20): 401-404.

8. Москаленко С.В. Состояние системы гемостаза у крыс при однократном и многократном воздействии гипоксической гипоксии сильной интенсивности / С.В. Москаленко, И.И. Шахматов, В.И. Киселев, Ю.А. Бондарчук, О.М. Улитина, О.В. Алексеева // Бюллетень медицинской науки. – 2018; 2 (10): 20-23.

9. Москаленко С.В. Метод тромбоэластографии в оценке системы гемостаза при однократном и многократном воздействиях гипоксической гипоксии сильной интенсивности / С.В. Москаленко, И.И. Шахматов, А.А. Блажко // Сборник материалов XVI Международная научно-практическая конференция. - Махачкала: Издательство "Апробация", 2018. – С. 37–42.

10. Москаленко С.В. Гемостазиологический профиль у крыс при изолированном и сочетанном воздействии мексидола и гипоксии с использованием метода тромбоэластографии // С.В. Москаленко / Материалы XVII – XIX городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаул», Барнаул. – 2018. – С. 910-913.

11. Москаленко С.В. Реакция системы гемостаза при гиперкапнической гипоксии после курсового применения мексидола с использованием метода

тромбоэластографии / С.В. Москаленко, И.И. Шахматов, Ю.А. Бондарчук, О.В. Алексеева, О.М. Улитина // **Казанский медицинский журнал.** – 2018; 6 (99): 919–924. DOI: 10.17816/KMJ2018-936.

12. **Государственная регистрация базы данных**, охраняемой авторскими правами № 2019620485 от 19.03.2019 «Состояние системы гемостаза при перекрестной адаптации к физической нагрузке после применения тренировочных режимов гипоксии и мексидола». Москаленко С.В., Шахматов И.И.

13. Москаленко С.В. Реакция системы гемостаза в ответ на гиперкапническую гипоксию максимальной интенсивности в зависимости от различных видов прекондиционирования / С.В. Москаленко, И.И. Шахматов, И.В. Ковалев, К.И. Шахматова, В.М. Вдовин // **Казанский медицинский журнал.** – 2019; 4 (100): 642-649. DOI: 10.17816/KMJ2019-642.

14. Москаленко С.В. Состояние системы гемостаза при многократном изолированном и сочетанном применении гиперкапнической гипоксии и мексидола / С.В. Москаленко, И.И. Шахматов, И.В. Ковалёв, Ю.А. Бондарчук, О.В. Алексеева, О.М. Улитина // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** - 2019; 3 (16): 330-341. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-330-341.

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)