

УДК 612.22615.23

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-127-137

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У КРЫС ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ СУБМАКСИМАЛЬНОЙ И МАКСИМАЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

С.В. Москаленко^{1, 2}, И.И. Шахматов^{1, 2},
В.И. Киселев^{1, 2}, В.М. Вдовин^{1, 2}, А.А. Блажко^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия;

²ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», г. Новосибирск, Россия

Гипоксия выступает в качестве основного звена патогенеза ответной реакции организма на воздействие большинства экстремальных факторов и встречается во многих патологических процессах.

Цель работы – изучить состояние системы гемостаза у крыс, подвергшихся однократному воздействию гиперкапнической гипоксии субмаксимальной и максимальной интенсивности.

Материалы и методы. В эксперименте использовались крысы-самцы (40 особей) линии «Вистар». Однократная 20-минутная гиперкапническая гипоксия (ГКГ) моделировалась путем помещения животных в камеру, в которую подавалась смесь газов: ГКГ субмаксимальной интенсивности – 9 % O₂, 7 % CO₂; максимальной – 5 % O₂, 5 % CO₂.

Результаты. Однократная ГКГ субмаксимальной интенсивности сопровождалась снижением количества тромбоцитов при неизменном уровне их агрегационной активности. Гиперкоагуляционный сдвиг отмечался по внутреннему пути и на конечном этапе свертывания на фоне снижения концентрации фибриногена. Уровень АТ III снижался, однако изменений со стороны АРП крови зафиксировано не было. Однократная ГКГ максимальной интенсивности приводила к более выраженным коагулологическим сдвигам. Тромбоцитарный гемостаз отреагировал снижением количества тромбоцитов при одновременном повышении их агрегационной активности. Со стороны коагуляционного гемостаза регистрировалась гиперкоагуляция на всех этапах свертывания. При этом концентрация фибриногена в плазме крови снижалась, уровень РФМК значительно повышался. Было зарегистрировано повышение фибринолитической активности плазмы крови.

Выводы. Таким образом, по завершении однократного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности гиперкоагуляция еще не сопровождалась появлением маркеров тромбемии. При этом опасность развития тромботического состояния сохранялась, поскольку гиперкоагуляционный сдвиг регистрировался на фоне снижения антикоагулянтной активности плазмы крови. Дальнейшее повышение интенсивности воздействия ГКГ сопровождалось ухудшением гемостатического статуса экспериментальных животных, что может быть охарактеризовано как состояние тромботической готовности. Снижение уровня антикоагулянта в ответ на ГКГ максимальной интенсивности увеличивало риск развития тромбообразования.

Ключевые слова: гемостаз, гиперкапническая гипоксия.

Введение. Гипоксия – одно из самых распространенных патологических состояний, связанных с дефицитом кислорода в окружающей клетку среде и являющихся причиной широкого спектра функциональных и метаболических нарушений в организме [1]. Состояние гипоксии с гиперкапнией может возникнуть при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой, дыхательной [2], мочевыделительной систем и системы крови [3].

Кроме того, одним из вариантов развития гиперкапнической гипоксии (ГКГ) является длительное нахождение в небольших замкнутых помещениях, а также в кабинах летательных аппаратов и подводных лодках при неисправности кислородного обеспечения [4].

Адаптация к гипоксии является процессом, в котором принимают участие в той или иной мере все органы и системы организма, что обеспечивается включением комплекса

компенсаторно-приспособительных реакций, в т.ч. и со стороны системы гемостаза.

В.М. Вдовин показал, что ГКГ (газовый состав воздуха – 9–11 % O₂, 7–8 % CO₂) способствует развитию состояния тромботической готовности, а также увеличению антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови [5]. По данным других авторов, ГКГ (10 % O₂, 5 % CO₂) приводит к угнетению тромбоцитарного звена [6], а также к активации коагуляционного звена системы гемостаза [7].

При этом комплексной оценке состояния системы гемостаза при ГКГ субмаксимальной и максимальной интенсивности в литературе уделяется недостаточно внимания.

Интенсивность ГКГ была подобрана исходя из литературных данных. Данный режим воздействия является тренировочным в медицинской практике [8].

Цель исследования. Изучить состояние системы гемостаза у крыс, подвергшихся однократному воздействию гиперкапнической гипоксии субмаксимальной и максимальной интенсивности.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 40 половозрелых крысах-самцах (около 3 мес.) линии Wistar средней массой 241,0±31,7 г.

Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы: 2 опытные и 2 контрольные по 10 крыс в каждой.

Экспериментальные группы подвергались: 1-я опытная группа – 20-минутному воздействию ГКГ субмаксимальной интенсивности (9 % O₂, 7 % CO₂); 2-я опытная группа – 20-минутному воздействию ГКГ максимальной интенсивности (5 % O₂, 5 % CO₂); 1-я и 2-я контрольные группы – 20-минутному пребыванию в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха.

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 N₂, с которым в нужных пропорциях через ротаметры смешивали O₂ и CO₂. Камера имела выпускное отверстие, соединенное при помощи шланга с емкостью,

наполненной водой, что исключало обратную диффузию газов и повышение давления газов в камере. Контроль газового состава камеры производился при помощи газоанализатора «Microlux O₂+CO₂» (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия). Однократная ГКГ моделировалась путем помещения животных в камеру, в которую подавалась заданная смесь газов в течение 20 мин. ГКГ субмаксимальной интенсивности характеризовалась газовым составом воздуха, содержащим 9 % O₂ и 7 % CO₂; максимальной интенсивности – 5 % O₂ и 5 % CO₂.

Модель однократного воздействия ГКГ той или иной интенсивности была выбрана с целью изучения гемостатического статуса у экспериментальных животных, поскольку данные модели ГКГ будут использоваться многократно в последующих экспериментах в качестве гипоксического прекондиционирования.

Режим воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности был выбран исходя из литературных данных [9], а режим максимальной интенсивности был подобран экспериментальным путем. Более низкий процент CO₂ при моделировании ГКГ максимальной интенсивности был 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.

С целью адаптации к условиям вивария все крысы помещались в стандартные условия содержания за неделю до начала экспериментальных воздействий. Проведение экспериментов на крысах осуществлялось в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и директивами 86/609/ЕЕС. Обезболивание и умерщвление животных проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» [10]. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ (протокол № 1 от 29.01.2018).

Кровь для исследования у опытных и контрольных животных забиралась сразу после окончания однократного воздействия ГКГ

субмаксимальной или максимальной интенсивности.

Забор крови у всех групп животных выполнялся на фоне наркотизации путём внутривенного введения раствора золазепама в дозе 5 мг/100 г массы тела. Кровь для исследования забиралась из печеночного синуса в объеме 5 мл. После забора крови наркотизированные животные умерщвлялись методом цервикальной дислокации [11, 12].

Комплекс методик, позволяющий оценить состояние системы гемостаза, включал исследование агрегационной активности тромбоцитов, коагуляционного звена гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической активности. В качестве реагентов для оценки системы гемостаза были выбраны диагностические наборы фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Также использовались коагулометры «Мирилаб» (Россия) и «Тромбостат-2» (Германия). Подсчет количества тромбоцитов периферической крови проводился при помощи гематологического анализатора «Drew-3» (США). Определение агрегационной активности тромбоцитов осуществлялось при помощи агрегометра «Биола» (Россия). Уровень антитромбина III оценивался при помощи спектрофотометра «СФ-46» (Россия).

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

Исходя из того, что не все наблюдаемые признаки подчинялись нормальному распределению, достоверность различий оценивалась при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Для обработки и хранения полученного экспериментального материала создавались базы данных с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ математической статистики Jmp Statistica IDiscovery v 6.1.2 и Biostat 5.03 на персональном компьютере.

Результаты. Изменения показателей системы гемостаза по завершении однократного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной и максимальной интенсивности представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у экспериментальных животных по завершении однократного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности со стороны тромбоцитарного звена системы гемостаза выявлялось снижение количества тромбоцитов на 7 % ($p < 0,01$) при неизменной агрегационной активности. Со стороны свёртывающей системы наблюдалась активация внутреннего механизма образования протромбиназы, на что указывало сокращение силиконового времени на 11 % ($p < 0,01$) и активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ) на 28 % ($p < 0,001$). Изменения протромбинового времени свёртывания, отражающего состояние внешнего пути коагуляционного гемостаза, не отмечалось. По завершении эксперимента была зарегистрирована активация конечного пути коагуляционного гемостаза, что подтверждалось сокращением тромбинового времени свёртывания и времени полимеризации фибрин-мономеров (ВПФМ) на 12 % ($p < 0,01$) и 20 % ($p < 0,001$) соответственно, а также снижением уровня фибриногена на 22 % ($p < 0,001$). При этом концентрация антитромбина III (АТ III) снижалась на 6 % ($p < 0,001$) (см. рис. 1).

Таблица 1
Table 1

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

**Hemostatic system indicators recorded upon completion
of a single 20-minute exposure to submaximal and maximum hypercapnic hypoxia (HH)**

Показатель Indicator	ГКГ субмаксимальной интенсивности Submaximal HH, n=10	ГКГ максимальной интенсивности Maximum HH, n=10
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets, ×10 ⁹ /l	463,5 [453,8; 468,0]** (Δ-7 %)	439,0 [428,3; 453,0]*** (Δ-11 %)
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач. ADP-induced platelet aggregation, max. value	23,6 [20,5; 25,1] (Δ+11 %)	34,3 [30,3; 37,3]*** (Δ+71 %)
Силиконовое время, с Silicone time, s	221,0 [214,3; 227,3]** (Δ-11 %)	196,0 [187,5; 200,3]*** (Δ-20 %)
АПТВ, с APTT, s	12,1 [11,8; 12,6]*** (Δ-28 %)	9,8 [9,6; 10,3]*** (Δ-61 %)
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	22,5 [21,7; 23,4] (Δ+2 %)	20,0 [19,5; 20,4]** (Δ-10 %)
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	34,1 [32,5; 36,3]** (Δ-12 %)	24,4 [23,2; 25,6]*** (Δ-39 %)
ВПФМ, с PTSFMC, s	48,1 [46,6; 49,4]*** (Δ-20 %)	48,1 [46,6; 49,4]*** (Δ-22 %)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	2,5 [2,1; 2,6]*** (Δ-22 %)	1,8 [1,5; 2,0]*** (Δ-40 %)
РФМК, мг/100 мл SFMC, mg/100 ml	3,2 [3,0; 3,3] (Δ+7 %)	6,9 [5,8; 7,5]*** (Δ+230 %)
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	96,2 [63,4; 97,7]*** (Δ-6 %)	90,0 [89,5; 93,2]*** (Δ-14 %)
Антитромбиновый резерв плазмы, % Antithrombin plasma reserve, %	86,5 [86,3; 88,9] (Δ+2 %)	78,6 [76,5; 80,5]*** (Δ-11 %)
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин Spontaneous euglobulin fibrinolysis, min	685,0 [647,5; 720,0] (Δ+9 %)	480,0 [480,0; 510,0]*** (Δ-20 %)

Примечания: 1. Δ – разница показателей системы гемостаза опытных животных относительно их величин в контроле. 2. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – p<0,01; *** – p<0,001. 3. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Note: 1. Δ is the difference between hemostasis indices of experimental animals relative to their values in the control. 2. Statistically significant differences with the data of the control group are indicated as: ** – p <0.01; *** – p <0.001. 3. APTT – activated partial thromboplastin time; PTSFMC – polymerization time of soluble fibrin-monomer complexes; SFMC – soluble fibrin-monomer complexes.

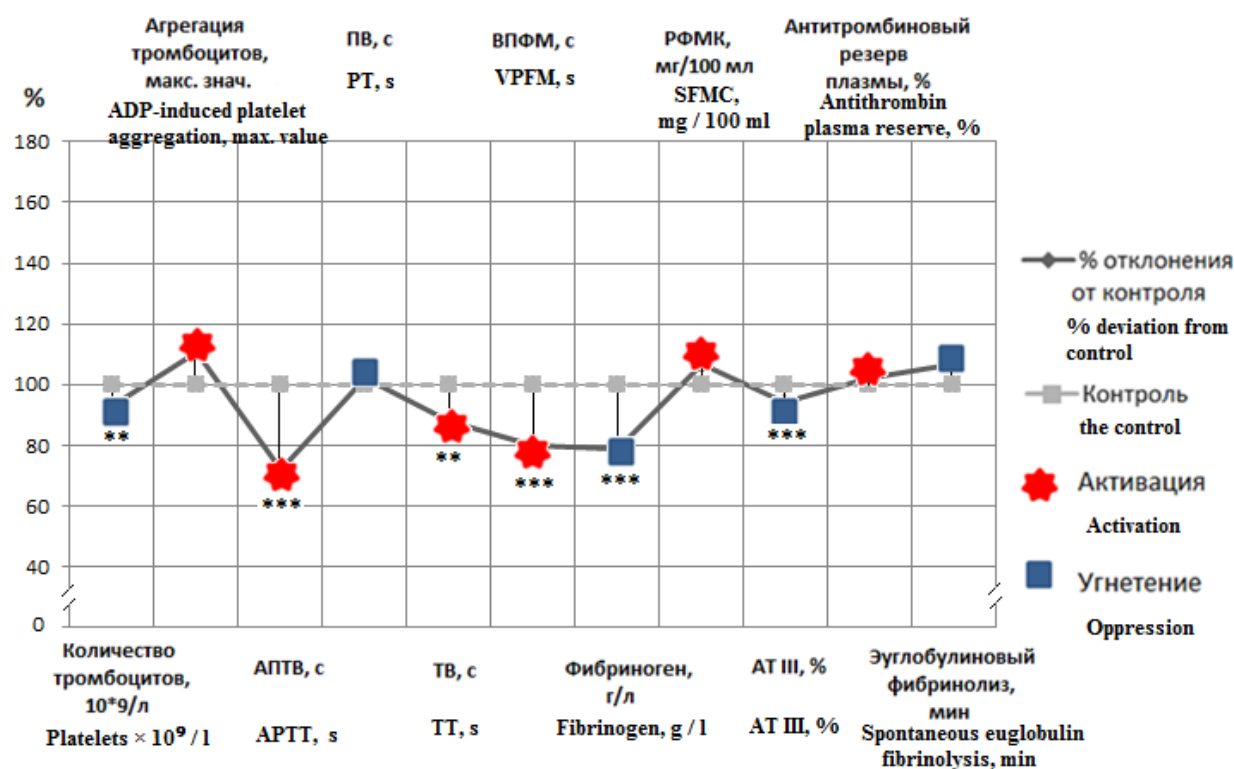


Рис. 1. Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (9 % O₂, 7 % CO₂).

Примечание. На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – p<0,01; *** – p<0,001. На рис. 2 обозначения те же

Fig. 1. Hemostatic system indicators recorded at the end of a single 20-minute exposure to submaximal hypercapnic hypoxia (9 % O₂, 7 % CO₂).

Note. The figure shows data expressed in % relative to the control. Statistically significant differences with the data of the control group are indicated as: ** – p<0.01; *** – p<0.001. The designations in Fig. 2 are the same

По окончании однократной 20-минутной ГКГ максимальной интенсивности у крыс опытной группы по сравнению с контрольной происходило снижение количества тромбоцитов на 11 % (p<0,001) и выраженное (на 71 %) повышение их агрегационной активности (p<0,001). Со стороны внутреннего пути активации плазменного гемостаза регистрировалось сокращение силиконового времени свёртывания на 22 % (p<0,001) и АПТВ на 39 % (p<0,01). На внешнем пути активации свёртывания в опытной группе происходило сокращение протромбинового времени на 10 % (p<0,01). Конечный этап свертывания также реагировал гиперкоагуляцией: сниже-

нием тромбинового времени на 39 % (p<0,001) и ВПФМ на 22 % (p<0,01). По окончании эксперимента было зафиксировано повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов более чем в 2 раза (p<0,001). Уровень фибриногена после 20-минутного воздействия ГКГ максимальной интенсивности снижался на 40 % (p<0,001).

Гепарин-кофакторная активность АТ III в тромбин-гепариновом тесте (АРП плазмы) уменьшалась на 11 % (p<0,001). Уровень антикоагулянта АТ III снижался на 14 % (p<0,01). Фибринолитическая активность плазмы крови повышалась на 20 % (p<0,001) (см. рис. 2).

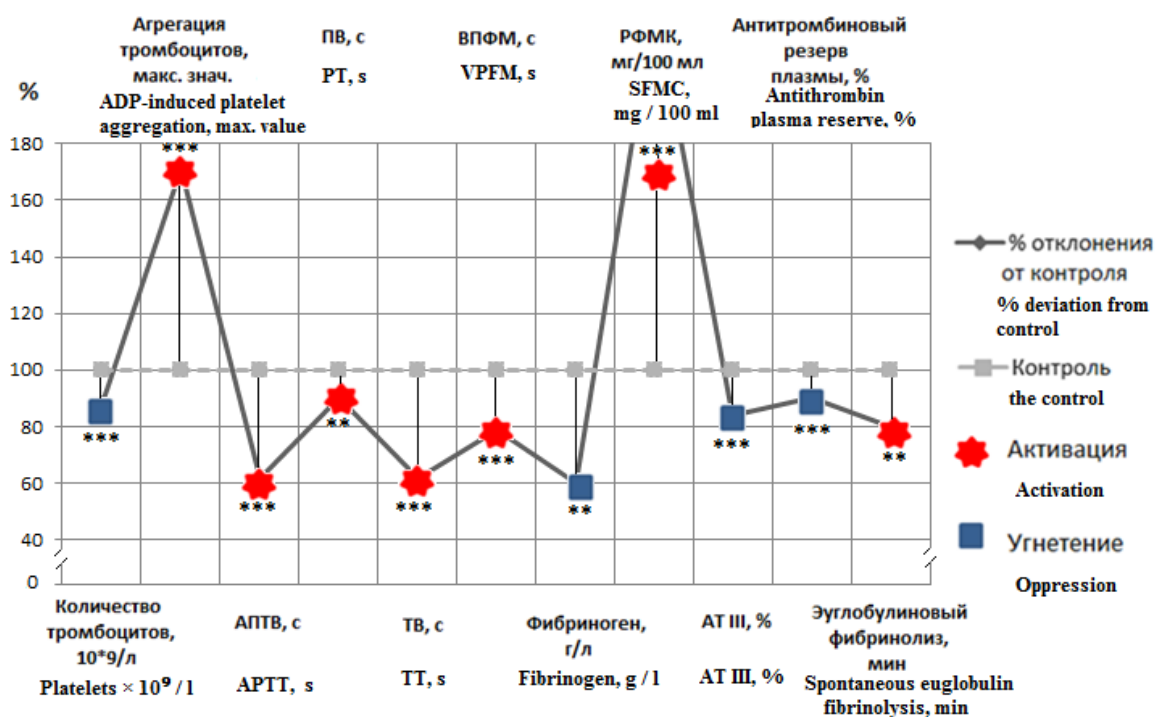


Рис. 2. Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности (5 % O₂, 5 % CO₂)

Fig. 2. Hemostatic system indicators recorded at the end of a single 20-minute exposure to maximum hypercapnic hypoxia (5 % O₂, 5 % CO₂)

Обсуждение. При однократной 20-минутной ГКГ субмаксимальной интенсивности отмечалось повышение количества тромбоцитов без изменения их агрегационной функции. При увеличении ГКГ до уровня максимальной интенсивности было зарегистрировано и повышение агрегационной активности тромбоцитов.

Известно, что в условиях острой ГКГ в организме происходит активация работы надпочечников, что сопровождается повышением в кровотоке уровня катехоламинов [13, 14]. В литературных источниках имеются данные о том, что увеличение содержания адреналина в кровотоке способствует экспрессии рецепторного комплекса гликопротеина GPIIb-IIIa на поверхности тромбоцитов, а усиление эффекта катехоламинов в свою очередь происходит внутри тромбоцитов за счет повышения продукции тромбоксана A₂ [15], что в конечном итоге и приводит к гиперагрегации. В наших исследованиях показано, что воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности не сопровождалось изменением агрегации тром-

боцитов, что может быть обусловлено менее интенсивным снижением O₂ и CO₂ (9 % O₂, 7 % CO₂) по сравнению с ГКГ максимальной интенсивности.

Со стороны плазменного гемостаза при однократной 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 воздействии ГКГ максимальной интенсивности. Так, при ГКГ максимальной интенсивности активация плазменного гемостаза была зарегистрирована на всем протяжении гемостатического каскада. Аналогичные изменения были зафиксированы в работе W.D. Toff et al., где было показано, что ГКГ (10,5 % O₂, 5,0 % CO₂) стимулировала гемокоагуляцию вследствие усиления контактной и фосфолипидной активации пусковых механизмов системы свертывания, повышения тромбопластиновой и тромбиновой активности [16].

В пользу того, что ГКГ субмаксимальной интенсивности является менее выраженным стрессорным фактором, свидетельствует и то, что при данном воздействии отсутствовало повышение уровня РФМК. В свою очередь ГКГ максимальной интенсивности способствовала существенному росту РФМК, что является показателем скрытой тромбинемии [17–19]. Одновременно с повышением уровня РФМК было зарегистрировано значительное уменьшение концентрации фибриногена. Снижение его уровня после воздействия ГКГ максимальной интенсивности, по-видимому, обусловлено его активным потреблением в процессе активации свертывания.

Потенциальная опасность тромбообразования при обеих моделях воздействия усугублялась снижением антикоагулянтной активности плазмы крови. При ГКГ субмаксимальной интенсивности отмечалось снижение уровня АТ III. Однако при увеличении интенсивности ГКГ наблюдалось снижение не только уровня АТ III, но и АРП, что значительно усугубляло зафиксированные гиперкоагуляционные изменения. По данным литературы, снижение содержания АТ III может быть следствием его потребления в процессе инактивации молекул тромбина и других активных факторов свертывания (аIXф, аXф, аXIф, аXIIф, калликреина) [15], что является дополнительным фактором угрозы развития внутрисосудистого свертывания [17]. При этом активация фибри-

нолитической системы плазмы крови при ГКГ максимальной интенсивности в значительной степени снижала риск развития тромботической готовности.

Заключение. Таким образом, однократное 20-минутное воздействие ГКГ сопровождалось гиперкоагуляционными сдвигами и снижением антикоагулянтной активности плазмы крови на фоне активации фибринолитической системы. При этом ГКГ субмаксимальной интенсивности не приводила к появлению в плазме крови 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 раздражителя и переходе эустрессорной реакции в дистресс также свидетельствовало уменьшение уровня главного антикоагулянта в ответ на ГКГ максимальной интенсивности. Гемостатическая картина, описанная при остром воздействии ГКГ сверхпороговых величин, в целом соответствовала изменениям в состоянии системы гемостаза, зафиксированным при однократном действии запредельных стрессоров, характеризующим развитие дистресса при превышении эустрессорных параметров раздражителя [20].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Jain K.K. Hypoxia. Textbook of Hyperbaric Medicine. Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers; 2009: 37–46.
2. Bin-Jaliah I. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model. *Angiology*. 2010; 61 (2): 145–156.
3. Катунина Н.П., Гнеушев И.М., Парфенов Э.А. Экспериментальное изучение антигипоксической активности новых физиологически совместимых антиоксидантов под шифром пг- на модели острой гипоксии с гиперкапнией. *Вестник Брянского государственного университета*. 2012; 4 (2): 142–145.
4. Малкова Я.Г., Кальченко Г.П. Использование различных моделей гипоксии в экспериментальной фармакологии. *Молодой ученый*. 2010; 3: 318–319.
5. Вдовин В.М. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического и гиперкапнического воздействия: дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2006. 180.
6. Egbrink M.G., Slaaf D.W., Reneman R.S. Influence of hypercapnia and hypoxia on rabbit platelet aggregation. *Thromb. Res.* 1990; 57 (6): 863–675.

7. Pak G.D., Sverchkov V.S., Danilevskaia T.N., Trandafilova T.P. Features of blood coagulating and fibrinolytic properties under the action of epinephrine in hypoxia and hypercapnia. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1988; 22 (1): 49–53.
8. Полухина М.Г. Влияние гипоксической гиперкапнии на гемостаз, гемореологию и толерантность головного мозга к ишемии: дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2003. 122.
9. Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Эффективность гиперкапнической гипоксии в повышении толерантности головного мозга к ишемии. *Вестник восстановительной медицины.* 2009; 5 (33): 22–31.
10. Council Directive of 24 November 1986 on the Approximation of Laws, Regulations of the Member States Regarding the Protection of Animals Used for Experimental and Other Purposes Directive (86/609/EEC). *Official Journal of the European Communities.* L. 262: 1–29.
11. Close B., Banister K., Baumans V. Recommendations for euthanasia of experimental animals. Part 2. *Laboratory Animals.* 1997; 31 (1): 1–32.
12. Reilly J.S. Euthanasia of animals used for scientific purposes. *Anzccart;* 2001. 136.
13. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. Л.: Медицина; 1983. 152.
14. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. СПб.: Элби-СПб.; 2000. 384.
15. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Триада; 2005. 227.
16. Toff W.D., Jones C.I., Ford I., Pearse R.J., Watson H.G. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation. *JAMA.* 2006; 295: 2251–2261.
17. Момот А.П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Формат; 2006. 208.
18. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул: АГУ; 2011. 137.
19. Кузник Б.И., Баркаган З.С. Современные представления о процессе свертывания крови, фибринолизе и действии естественных антикоагулянтов. *Гематология и трансфузиология.* 1991; 11: 22–25.
20. Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Вдовин В.М. Нарушения гемостаза и их коррекция адаптогеном. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2010; 2: 43–46.

Поступила в редакцию 31.08.2019; принята 13.11.2019.

Авторский коллектив

Москаленко Светлана Валерьевна – преподаватель кафедры нормальной физиологии, младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: rector@agmu.ru; ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: iph@physiol.ru, sunrisemsv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8944-7380>.

Шахматов Игорь Ильич – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, главный научный сотрудник, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: iish59@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>.

Киселев Валерий Иванович – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; начальник лаборатории физиологии, патологии гемостаза и гемодинамики, ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: vik@agmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-4876>.

Вдовин Вячеслав Михайлович – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нормальной физиологии, старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: rector@agmu.ru; ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: iph@physiol.ru, erytrab@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>.

Блажко Александр Александрович – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нормальной физиологии, младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: res-tor@agmu.ru; ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: iph@physiol.ru, blazhko_1990@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2578-6858>.

Образец цитирования

Москаленко С.В., Шахматов И.И., Киселев В.И., Вдовин В.М., Блажко А.А. Гемостазиологический профиль у крыс при однократном воздействии гиперкапнической гипоксии субмаксимальной и максимальной интенсивности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 127–137. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-127-137.

HEMOSTASIOLOGICAL PROFILE IN RATS UNDER SINGLE EXPOSURE TO SUBMAXIMAL AND MAXIMUM HYPERCAPNIC HYPOXIA

S.V. Moskalenko^{1,2}, I.I. Shakhmatov^{1,2}, V.I. Kiselev^{1,2},
V.M. Vdovin^{1,2}, A.A. Blazhko^{1,2}

¹ Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia;

² State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia

Hypoxia is the main link in the taxis pathogenesis to most extreme factors. It occurs in many pathological processes.

The aim of the work was to study the hemostatic system in rats under a single exposure to submaximal and maximum hypercapnic hypoxia.

Materials and Methods. The experiment enrolled 40 Wistar male rats. Single 20-minute hypercapnic hypoxia (HH) was modeled by placing the animals into a chamber with a gas mixture: submaximal HH: O₂ – 9 %; CO₂ – 7 %; maximum HH: O₂ – 5 %; CO₂ – 5 %.

Results. Single submaximal HH was accompanied by a decrease in the platelet number under a constant level of their aggregation activity. Hypercoagulable shift was observed along the internal pathway and at the final stage of coagulation against the decrease in fibrinogen concentration. AT III level decreased, however, there were no changes in blood APR. Single maximum HH led to more pronounced coagulable shifts. Platelet hemostasis responded by a decrease in the platelet number with a simultaneous increase in their aggregation activity. As for coagulation hemostasis, hypercoagulation was recorded at all stages of coagulation. At the same time, fibrinogen concentration in blood plasma decreased, and the level of soluble fibrin-monomer complexes (SFMCs) significantly increased. The authors reported an increase in plasma fibrinolytic activity.

Conclusion. Thus, upon a single exposure to submaximal HH, hypercoagulation was not yet accompanied by thrombinemia markers. At the same time, the danger of thrombotic state development remained, since the hypercoagulable shift was recorded against a decrease in blood plasma anticoagulant activity. A further increase in HH intensity was accompanied by deteriorating hemostatic functions of experimental animals, which could be described as a state of thrombotic readiness. A decrease in the anticoagulant level in response to maximum HH exacerbated thrombosis risks.

Keywords: hemostasis, hypercapnic hypoxia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Jain K.K. Hypoxia. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers; 2009: 37–46.
2. Bin-Jaliah I. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model. *Angiology*. 2010; 61 (2): 145–156.
3. Katunina N.P., Gneushev I.M., Parfenov E.A. Eksperimental'noe izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti novykh fiziologicheskikh sovmestimykh antioksidantov pod shifrom πq- na modeli ostroy gipoksii s gi-

- perkapniey [Experimental study of antihypoxic activity of new physiologically compatible antioxidants under πq -code on a model of acute hypoxia with hypercapnia]. *Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 4 (2): 142–145 (in Russian).
4. Malkova Ya.G., Kal'chenko G.P. Ispol'zovanie razlichnykh modeley gipoksii v eksperimental'noy farmakologii [Various hypoxia models in experimental pharmacology]. *Molodoy uchenyy*. 2010; 3: 318–319 (in Russian).
 5. Vdovin V.M. *Sostoyanie sistemy gemostaza pri razlichnykh vidakh gipoksicheskogo i giperkapnicheskogo vozdeystviya* [Hemostatic system under various types of hypoxic and hypercapnic exposure]: dis. ... kand. med. nauk. Barnaul; 2006. 180 (in Russian).
 6. Egbrink M.G., Slaaf D.W., Reneman R.S. Influence of hypercapnia and hypoxia on rabbit platelet aggregation. *Thromb. Res.* 1990; 57 (6): 863–675.
 7. Pak G.D., Sverchkov V.S., Danilevskaia T.N., Trandafilova T.P. Features of blood coagulating and fibrinolytic properties under the action of epinephrine in hypoxia and hypercapnia. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1988; 22 (1): 49–53.
 8. Polukhina M.G. *Vliyanie gipoksicheskoy giperkapnii na gemostaz, gemoreologiyu i tolerantnost' golovnogo mozga k ishemii* [Effect of hypoxic hypercapnia on hemostasis, hemorheology and cerebral tolerance to ischemia]: dis. ... kand. med. nauk. Barnaul; 2003. 122 (in Russian).
 9. Kulikov V.P., Bespalov A.G., Yakushev N.N. Effektivnost' giperkapnicheskoy gipoksii v povyshenii tolerantnosti golovnogo mozga k ishemii [Efficacy of hypercapnic hypoxia on increasing brain tolerance to ischemia]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2009; 5 (33): 22–31 (in Russian).
 10. Council Directive of 24 November 1986 on the Approximation of Laws, Regulations of the Member States Regarding the Protection of Animals Used for Experimental and Other Purposes Directive (86/609/EEC). *Official Journal of the European Communities*. L. 262: 1–29.
 11. Close B., Banister K., Baumans V. Recommendations for euthanasia of experimental animals. Part 2. *Laboratory Animals*. 1997; 31 (1): 1–32.
 12. Reilly J.S. *Euthanasia of animals used for scientific purposes*. Anzccart; 2001. 136.
 13. Isabaeva V.A. *Sistema svertyvaniya krovi i adaptatsiya k prirodnoy gipoksii* [Blood coagulation system and adaptation to natural hypoxia]. Leningrad: Meditsina; 1983. 152 (in Russian).
 14. Shevchenko Yu.L. *Gipoksiya. Adaptatsiya, patogenez, klinika* [Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinical manifestation]. St. Petersburg: Elbi-SPb.; 2000. 384 (in Russian).
 15. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza* [Laboratory diagnosis of hemostatic disorders]. Tver': Triada; 2005. 227 (in Russian).
 16. Toff W.D., Jones C.I., Ford I., Pearse R.J., Watson H.G. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation. *JAMA*. 2006; 295: 2251–2261.
 17. Momot A.P. *Patologiya gemostaza: printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoy diagnostiki* [Hemostasis pathology: principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics]. St. Petersburg: FormaT; 2006. 208 (in Russian).
 18. Momot A.P. *Sovremennye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti* [Modern methods for recognizing thrombotic readiness]. Barnaul: AGU; 2011. 137 (in Russian).
 19. Kuznik B.I., Barkagan Z.S. *Sovremennye predstavleniya o protsesse svertyvaniya krovi, fibrinolyze i deystvii estestvennykh antikoagulyantov* [Modern ideas on the process of blood coagulation, fibrinolysis and natural anticoagulants]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1991; 11: 22–25 (in Russian).
 20. Shakhmatov I.I., Bondarchuk Yu.A., Vdovin V.M. *Narusheniya gemostaza i ikh korrektsiya adaptogenom* [Hemostasis disorders and their correction by adaptogen]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2010; 2: 43–46 (in Russian).

Received 31 August 2019; accepted 13 November 2019.

Information about the authors

Moskalenko Svetlana Valerievna, Lecturer, Department of Normal Physiology, Junior Researcher, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; e-mail: rector@agmu.ru; State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov Str., 4; e-mail: iph@physiol.ru, sunrisemsv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8944-7380>.

Shakhmatov Igor Pyich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Normal Physiology, Chief Researcher, Head of the Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov Str., 4; e-mail: iish59@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>.

Kiselev Valery Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov Street, 4; e-mail: vik@agmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-4876>.

Vdovin Vyacheslav Mikhailovich, Candidate of Sciences (Medicine), Lecturer, Chair of Normal Physiology, Senior Researcher, Altai State Medical University. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov Street, 4; e-mail: iph@physiol.ru, erytrab@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>.

Blazhko Aleksandr Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Lecturer, Chair of Normal Physiology, Junior Researcher, Altai State Medical University. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov Street, 4; e-mail: iph@physiol.ru, blazhko_1990@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2578-6858>.

For citation

Moskalenko S.V., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I., Vdovin V.M., Blazhko A.A. Gemostaziologicheskiy profil' u krysa pri odnokratnom vozdeystvii giperkapnicheskoy gipoksii submaksimal'noy i maksimal'noy intensivnosti [Hemostasiological profile in rats under single exposure to submaximal and maximum hypercapnic hypoxia]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 127–137. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-127-137 (in Russian).