

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ГИПОКСИИ НА ФОНЕ КУРСОВОГО ПРИЕМА АНТИГИПОКСАНТА

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Лисина С.В., Шахматов И.И., Вдовин В.М., Блажко А.А.

Цель работы - изучить влияние предварительного курсового введения антигипоксанта мексидола на реакцию системы гемостаза при однократных воздействиях гипоксической и гиперкапнической гипоксии.

Материалы и методы. В работе использовались лабораторные животные (n=40). Крысам осуществлялось 30-кратное ежедневное введение мексидола (50 мг/кг). По завершении 30-дневного тренировочного цикла животные на 31-й день подвергались воздействию ГОГ тяжелой интенсивности (1 час - 8000 м) или ГКГ максимальной интенсивности (О₂ - 5 %, СО₂ - 5 %).

Результаты. 30-дневный курсовой прием антигипоксанта, предшествующий однократному часовому воздействию ГОГ тяжелой интенсивности способствовал угнетению тромбоцитарного звена, гипокоагуляции плазменного звена, отмечалось снижение уровня РКФМ и увеличение активности фибринолиза. При однократной 20-минутной ГКГ максимальной интенсивности по завершении приема препарата отмечалось снижение агрегационной функции кровяных пластинок, были зафиксированы разнонаправленные изменения в плазменном звене свертывания. Кроме того, отмечалось увеличение концентрации фибриногена на фоне снижения уровня РКФМ, антикоагулянтная активность плазмы повышалась, фибринолитическая - снижалась.

Выводы. Однократное воздействие ГОГ тяжелой интенсивности на фоне препарата способствует уменьшению риска развития состояния тромботической готовности. Однократное воздействие ГКГ максимальной интенсивности по завершении тренировочного цикла характеризовалось формированием незавершенной адаптации со стороны системы гемостаза.

Ключевые слова: гемостаз, гипоксия, мексидол.

HEMATOLOGICAL PROFILE WITH A SINGLE EXPOSURE TO VARIOUS TYPES OF HYPOXIA AGAINST THE BACKGROUND OF A COURSE OF ANTIHYPOXANT ADMINISTRATION

Altai State Medical University, Barnaul

S.V. Lisina, I.I. Shakhmatov, V.M. Vdovin, A.A. Blazhko

The current work studies the effect of a preliminary course of antihypoxant Mexidol administration on the response of the hemostasis system during single exposure to hypoxic and hypercapnic hypoxia.

Materials and methods. We used laboratory animals (n = 40).

Rats received 30-fold daily administration of Mexidol (50 mg / kg).

At the end of the 30-day training cycle, on the 31st day, the animals were exposed to heavy intensity HH (1 hour - 8000 m) or maximum intensity HH (O₂ - 5%, CO₂ - 5%).

Results. A 30-day course of antihypoxant administration preceding a one-hour exposure to heavy-intensity HH promoted the inhibition of the platelet link, hypocoagulation of the plasma link, a decrease in the level of RCFM and an increase in the activity of fibrinolysis were noted.

With a single 20-minute HH of maximum intensity at the end of the drug intake, a decrease in the aggregation function of platelets was noted, and multidirectional changes in the plasma coagulation link were recorded.

In addition, there was an increase in the concentration of fibrinogen against the background of a decrease in the level of RCFM, the anticoagulant activity of the plasma increased, the fibrinolytic activity decreased.

Conclusions. A single exposure to HH of heavy intensity against the background of the drug helps reduce the risk of developing a state of thrombotic readiness.

A single exposure to the HH of maximum intensity at the end of the training cycle was characterized by the formation of incomplete adaptation on the part of the hemostasis system.

Keywords: hemostasis, hypoxia, mexidol.

Известно, что состояние гипоксии сопровождается многие патологические изменения в сер-

дечно-сосудистой, пищеварительной, нервной и других системах организма [1]. Однако, адапта-

ция к гипоксии активно используется в различных областях клинической и профилактической медицины [2]. Для того, чтобы уменьшить последствия, вызванные кислородной недостаточностью, можно использовать антигипоксанта [3].

При действии на организм различных факторов, в том числе и гипоксию, возникают защитные реакции со стороны всего организма, в том числе и со стороны системы крови, которые направлены на устранение последствий воздействия кислородной недостаточности [4].

Исходя из этого, целью эксперимента явилось изучение влияния предварительного курсового введения антигипоксанта мексидола на реакцию системы гемостаза при однократных воздействиях различных видов гипоксии.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 40 крысах-самцах линии Wistar (масса $267,0 \pm 18,6$ г). Все животные были разделены на 4 группы: 2 опытные ($n=10$) и 2 контрольные ($n=10$) группы.

Все животные на протяжении 30 дней подвергались: 1-я и 2-я группы опыта – введению антигипоксанта (50 мг/кг); 1-я и 2-я группы контроля группы - введению 0,9 % раствора NaCl в том же объеме, что и препарат.

На 31-день после завершения тренировочных циклов: 1-ая группа опыта и 1-ая группа контроля животных подвергались однократному воздействию в виде гипоксической гипоксии (ГОГ) тяжелой интенсивности (1 ч - 8000 м); 2-ая опытная и 2-ая контрольная группы крыс - однократной гиперкапнической гипоксии (ГКГ) максимальной интенсивности (20 мин - O_2 - 5 %, CO_2 - 5 %).

Моделирование ГОГ осуществлялось в барокамере на высоту 7000 м на протяжении 1 часа, что соответствовало ГОГ сильной интенсивности [5].

Для моделирования ГКГ использовали камеру, в которую подавалась определенная газовая смесь. Контроль газового состава проводили при помощи газоанализатора «Microlux O_2+CO_2 » (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия).

Всем крысам на протяжении 30 дней вводили внутрибрюшинно препарат «Мексидол» (50 мг/кг) («Фармасофт», Москва) [6].

Эксперименты выполняли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных и Директивами – 2010/63/EU [7].

Кровь у крыс забиралась после однократного воздействия гипоксии по завершении курсового введения антигипоксанта.

Животные наркотизировались введением раствора зоветила в дозе 5 мг/100 г.

Анализ функционирования системы гемостаза включал в себя ряд методов, позволяющих

оценить тромбоцитарную и коагуляционную составляющую этой системы, а также антикоагулянтную и фибринолитическую активность стабилизированной цитратом натрия крови. Для соответствующих измерений использовались тест-системы производства фирмы «Технология-Стандарт» (Россия), полуавтоматические коагулометры «Trombostat-2» (Германия) и «Минилаб» (Россия). Определение числа тромбоцитов осуществлялось с помощью счетчика клеток крови «Drew-3» (США). Определение агрегационной активности тромбоцитов было выполнено с применением лазерного агрегометра «Биола» (Россия). Активность антитромбина III устанавливалась амидолитически при помощи спектрофотометра «СФ-46» (Россия).

Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, прошли статистическую обработку с применением программ Imp Statistical Discovery v 6.1.2 и Biostat 5.03. Полученные результаты приведены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана в выборочной совокупности; [Q25; Q75] – 25-й и 75-й перцентиль.

Достоверность различий устанавливалась с помощью непараметрического U критерия Манна-Уитни (достоверность при статистической значимости $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показателей системы гемостаза, зарегистрированных после однократных воздействий гипоксии на фоне курсового введения препарата, приведены в таблице 1.

30-дневный курсовой прием антигипоксанта, предшествующий однократному воздействию ГОГ (1 ч – 8000м) способствовал увеличению концентрации кровяных пластинок (увеличение работы мегакариоцитов и отсутствие потребления кровяных телец [9]) и угнетению их агрегационной активности (фармакологическое действие препарата мексидол [10]).

Со стороны плазменного звена были зафиксированы гипокоагуляционные сдвиги. Кроме того, отмечалось повышение концентрации РКФМ (растворимые комплексы фибрин-мономеров) и увеличение активности системы фибринолиза. Данный факт может быть обусловлен повышением в организме уровня плазмина, синтез которого повышается в условиях кислородной недостаточности [11]. В данной серии экспериментов была зафиксирована гиперкоагуляция по внешнему пути свертывания, что, могло быть обусловлено повреждением эндотелия и клеток крови. При этом, гиперкоагуляция (по внешнему пути коагуляции), компенсировалась активацией фибринолитической системы.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные при однократной гипоксической гипоксии (1 ч - 8000 м), при однократной гиперкапнической гипоксии (20 мин - O₂ – 5 %, CO₂ - 5 %) по завершении курсового 30-дневного введения антигипоксанта (50 мг/кг) (Me [Q25; Q75])

Показатель	Ежедневное предварительное 30-кратное введение мексидола (50 мг/кг)			
	На 31-й день – ГОГ тяжелой интенсивности (1ч – 8000 м)		На 31-й день – ГКГ максимальной интенсивности (20 мин – O ₂ – 5 %, CO ₂ - 5 %)	
	1 контрольная группа (n=10)	1 опытная группа (n=10)	2 контрольная группа (n=10)	2 опытная группа (n=10)
Количество тромбоцитов в крови, ×10 ⁹ /л	466,0 [451,3÷502,4]	558,0*** [536,8÷589,0]	436,5 [428,1÷454,9]	427,5 [418,3÷434,8]
Агрегация тромбоцитов с АДФ, макс. значение	43,5 [43,0÷44,8]	20,1*** [19,4÷24,3]	32,3 [31,6÷37,5]	14,3*** [13,0÷15,7]
АПТВ, с	15,8 [15,2÷16,1]	15,1 [14,2÷15,6]	10,5 [9,8÷10,7]	12,2*** [11,5÷13,3]
Протромбиновый тест, с	28,0 [27,4÷28,7]	31,2*** [31,0÷33,0]	21,4 [20,6÷23,1]	22,2 [21,5÷23,5]
ВПФМ, с	51,4 [50,1÷54,0]	71,6*** [65,0÷76,5]	45,2 [42,5÷48,6]	52,3 [51,5÷53,2]
Содержание фибриногена, г/л	1,8 [1,6÷2,0]	1,6 [1,4÷1,7]	2,1 [1,8÷2,2]	2,4** [2,3÷2,6]
РКФМ, мг/100 мл	5,8 [4,5÷6,8]	3,0*** [3,0÷3,0]	6,3 [4,8÷6,9]	4,3*** [3,6÷5,3]
Активность антитромбина III, %	92,5 [87,5÷98,0]	89,0 [88,0÷91,0]	94,4 [93,6÷96,7]	94,3 [93,4÷95,2]
АРП, %	98,2 [96,4÷99,7]	94,8 [93,3÷97,8]	75,8 [73,9÷77,1]	85,0*** [84,0÷86,2]
Спонтанный лизис эу-глобулиновой фракции плазмы, мин	525,0 [472,5÷592,5]	360,0*** [345,0÷375,0]	525,0 [510,0÷540,0]	705,0** [690,0÷720,0]

Примечания: обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы контроля:

* – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$. В скобках приведены статистически значимые изменения величин показателей относительно величин в контроле (в процентах). АДФ – аденозиндифосфат, АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время, ВПФМ – время полимеризации фибрин-мономеров, РКФМ – растворимые комплексы фибрин-мономера, АРП – антитромбиновый резерв плазмы, ГОГ – гипоксическая гипоксия, ГКГ – гиперкапническая гипоксия.

При однократной ГКГ (20 мин - O₂ – 5 %, CO₂ - 5 %) по окончании приема препарата было зафиксировано снижение агрегации кровяных пластинок, при неизменном их количестве [12].

В эксперименте отмечались разнонаправленные изменения в системе свертывания (гипокоагуляция по внутреннему пути активации и гиперкоагуляция внешнего пути и конечного этапа свертывания). Это может быть расценено как признак поступления тканевого тромбопластина [13, 14]. В эксперименте отмечалось увеличение уровня фибриногена, на фоне снижения РКФМ (отсутствие тромбинемии), а также отмечалось повышение антикоагулянтной активности, угнетение системы фибринолиза.

Заключение

Предварительный курсовой прием препарата в ответ на ГОГ не в полной мере снижает риск появления признаков тромбинемии.

Однократное воздействие ГКГ по завершении многократного приема препарата способствовало восстановлению активности тромбоцитарного звена, при этом сохранилась гиперкоагуляция плазменного звена свертывания. В ходе исследований было отмечено отсутствие признаков тромбинемии, а также высокая антикоагулянтная активность на фоне угнетения системы фибринолиза. Таким образом, данное воздействие гипоксии по прошествии приема антигипоксанта сопровождался

напряжением функциональных возможностей системы гемостаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References:

1. Shkrobotko P.Yu. Dosed hypoxia as a non-drug method of therapy. Actual problems of pharmaceutical and medical science and practice. 2011; 1 (XXIV): 147-148. (In Russ.).
2. Strelkov R.B., Chizhov A.Ya. Intermittent normobaric hypoxia in prevention, treatment and rehabilitation. Ekaterinburg: Medicine, 2001. 400. (In Russ.).
3. Meerson F.Z. Adaptation medicine: mechanisms and protective effects of adaptation. Moscow: Medicine, 1993. 331. (In Russ.).
4. Levchenkova O.S., Novikov V.E. Inductors of the regulatory factor of adaptation to hypoxia. Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova. 2014; 2: 134-143. (In Russ.).
5. Arabova Z.U., Shukurov F.A., Malysheva E.V., Gulin A.V. Evaluation of oxygenation parameters in high mountains. Bulletin of TSU. 2012; 17 (4): 1282-1284. (In Russ.).
6. Mamadalieva N.I., Saatov T.S., Khaibullina Z.R., Umerov O.I. Influence of pharmacocorrection on the activity of enzymes protecting against reactive oxygen species in the heart during adaptation to hypoxia of different intensity and duration. The Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin. 2014; (1): 221-229. (In Russ.).
7. Khabriev R.U. Guide to the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: OAO Meditsina Publishing House, 2005. 832. (In Russ.).
8. 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.
9. Chereshev V.A., Yushkov B.G., Klimin V.G. Immunophysiology. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2002. 260. (In Russ.).
10. Konovalova E.A. Correction of endothelial dysfunction with a combination of norvaline and mexidol. Scientific Bulletins Medicine Series. Pharmacy. 2012; 4 (123): 175-181. (In Russ.).
11. Gilany K. Hypoxia: a Review. Journal of Paramedical Sciences. 2010; 1 (2): 43-60.
12. Korokin M.V. Study of the endothelioprotective and coronary action of 3-oxopyridine derivatives. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2009; 4 (109): 104 - 109. (In Russ.).
13. Baluda V.P., Baluda M.V., Diyanov I.I., Telepshukov I.K. Physiology of the hemostasis system. Moscow: Medicine, 1995. 252.

14. Morgan B.J., Crabtree D.C., Palta M., Skatrud J.B. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. J. Appl. Physiol. 1995; 1: 205-213. DOI: 10.1152/jappl.1995.79.1.205.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Лисина Светлана Валерьевна, к.м.н., преподаватель кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: +79059873308

E-mail: sunrisemsv@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8944-7380>

Информация об авторах

Шахматов Игорь Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: +7 (3852) 566928

E-mail: iish59@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>

Вдовин Вячеслав Михайлович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: +7 (3852) 241962

E-mail: erytrab@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>

Блажко Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: +7 (3852) 566928.

E-mail: blazhko_1990@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2578-6858>

Поступила в редакцию 24.12.2021

Принята к публикации 18.01.2022

Для цитирования: Лисина С.В., Шахматов И.И., Вдовин В.М., Блажко А.А. Гематологический профиль при однократном воздействии различных видов гипоксии на фоне курсового приема антигипоксанта. Бюллетень медицинской науки. 2022;1(25): 88-91.

Citation: Lisina S.V., Shakhmatov I.I., Vdovin V.M., Blazhko A.A. Hematological profile with a single exposure to various types of hypoxia against the background of a course of antihypoxant. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 88-91. (In Russ.)