

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У КРЫС ПО МЕРЕ СНИЖЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ЯДРА

© Н. А. Лычева, И. И. Шахматов, В. М. Вдовин

Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул, Россия
E-mail: Natalia.lycheva@yandex.ru

Исследована динамика показателей системы гемостаза по мере снижения температуры ядра. Исследования выполнены на 79 крысах-самцах линии Вистар. Иммерсионная гипотермия моделировалась путем помещения животных в емкости с водой на глубину 4.5 см при температуре воды +5 °С, воздуха +7 °С. Животные были разбиты на 4 группы: мягкая степень гипотермии (ректальная температура +32 °С... +35 °С); умеренная степень (ректальная температура +27 °С... +30 °С); глубокая степень (ректальная температура +20 °С... +23 °С); сверхглубокая степень (ректальная температура <20 °С). Контрольные животные ($n = 20$), помещались в воду +30 °С на время, соответствовавшее времени нахождения опытной группы. Мягкая степень гипотермии сопровождалась гипоагрегацией, гипокоагуляцией и активацией фибринолиза. Умеренная степень гипотермии сопровождалась развитием тромбинемии и угнетением фибринолитической активности плазмы крови. Дальнейшее охлаждение сопровождалось последовательным угнетением активности фибринолитической системы на фоне высокой концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов и нарастающего количества фибриногена.

Ключевые слова: гипотермия, гемостаз, тромботическая готовность, крысы.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 2. С. 194—204. 2018

N. A. Lycheva, I. I. Shakhmatov, V. M. Vdovin. DYNAMICS OF INDICATORS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN RATS AS THE CORE TEMPERATURE DECREASES. Altai State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: Natalia.lycheva@yandex.ru.

The dynamics of parameters of the hemostasis system were studied as the temperature of the nucleus decreased. Studies were performed on 76 male rats of the Wistar line. Immersion hypothermia was modeled by placing animals in a container with water to a depth of 4.5 cm at a water temperature of +5 °C, air +7 °C. Animals were divided into 4 groups: mild degree of hypothermia (rectal temperature +32 °C ... +35 °C); moderate degree (rectal temperature +27 °C ... +30 °C); deep degree (rectal temperature +20 °C ... +23 °C); super deep degree (rectal temperature <20 °C). Control animals ($n = 20$) were placed in water at a temperature of +30 °C for a time corresponding to the time of the test group. A mild degree of hypothermia was accompanied by hypoaggregation, hypocoagulation, and activation of fibrinolysis. Moderate degree of hypothermia was accompanied by the development of thrombinemia and inhibition of fibrinolytic activity of blood plasma. Further cooling was accompanied by a consistent inhibition of fibrinolytic system activity against the background of a high concentration of soluble fibrin-monomer complexes and an increasing amount of fibrinogen.

Key words: hypothermia, hemostasis, thrombotic readiness, rats.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 2. P. 194—204. 2018

Гипотермия — состояние организма, при котором температура тела падает ниже, чем необходимо для поддержания нормального обмена веществ и функционирования организма. В естественных условиях при общем переохлаждении повреждающее действие холода на ткани вызывает комплексную ответную реакцию организма. Ключевым звеном, обеспечивающим адекватное функционирование организма в условиях гипотермии, является сердечно-сосудистая система [3, 6, 9, 20]. При этом основным компонентом, обеспечивающим адекватность трофики тканей, является система гемостаза. Показано, что выраженность ответной реакции со стороны системы гемостаза зависит от скорости отдачи тепла, физико-химических свойств среды, вызывающей переохлаждение, а также от уровня температуры тела, достигнутого в ходе гипотермии [3, 4, 7]. Определение критериев риска развития тромботических или гемофилических осложнений в различные периоды гипотермии делает данный вопрос актуальным и определяет цель настоящей работы. Целью работы явилось изучение динамики состояния системы гемостаз по мере снижения температуры ядра.

МЕТОДИКА

Исследования выполнены на 79 крысах-самцах линии Вистар. Иммерсионная гипотермия моделировалась путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в емкости с водой на глубину 4,5 см при температуре воды +5 °С, воздуха +7 °С. Животные находились в камере до достижения ректальной температуры различной величины и были разбиты на группы. Так, первую группу ($n = 10$) составили животные, достигавшие ректальной температуры +32 — +35 °С, что соответствует мягкой степени гипотермии. Время достижения этого уровня ректальной температуры в среднем составило 20 ± 5 мин. Вторую группу ($n = 13$) составили животные, ректальная температура которых по окончании эксперимента составила +27 — +30 °С, что соответствует умеренной степени гипотермии. Время экспозиции животных составило 30 ± 5 мин. В третью группу ($n = 23$) вошли животные ректальная температура которых в ходе эксперимента достигла +20 — +23 °С, что соответствует глубокой степени гипотермии. Время экспозиции животных составило 40 ± 8 мин. Четвертую группу ($n = 13$) составили животные, ректальная температура которых достигала +10 — +16 °С, что соответствует сверхглубокой степени гипотермии. Время экспозиции животных составило 55 ± 5 мин. В качестве контрольных выступали животные ($n = 20$), помещаемые в индивидуальных клетках в воду температурой +30 °С на время, соответствовавшее времени нахождения опытной группы.

У всех животных исследовались показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также антикоагулянтная и фибринолитическая активность плазмы крови с помощью наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Индуцированную агрегацию тромбоцитов проводили по G. V. R. Vorn (1962) на агрегометре «Биола», в качестве индуктора использовался раствор аденозиндифосфата (АДФ) концентрацией 10 мкг/мл. Тромбоэластометрия выполнялась на приборе «Rotem» с использованием диплосистем, реагентов и контрольных материалов, предлагаемых производителем оборудования («Pentapharm GmbH», Германия). Для проведения теста был использован Natem реагент, в состав которого входит хлорид кальция. Кровь для исследования в объеме 5 мл получали путем забора из печеночного синуса в полистироловый шприц, содержащий 0.11 М (3.8 %) раствора цитрата натрия (соотношение крови и цитрата 9:1).

До проведения эксперимента на протяжении недельной адаптации к условиям вивария все крысы находились в стандартных условиях содержания согласно требованиям GLP. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте и директивами 86/609/ЕЕС [23]. Обезболивание и

умерщвление животных проводилось в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Сравнение полученных результатов осуществляли путем вычисления медианы (Me) и процентов (25 и 75 %). Статистический анализ выполнен с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные экспериментальные данные представлены в таблице. Как видно из таблицы, снижение ректальной температуры до +32 °С... +35 °С сопровождалось увеличением количества тромбоцитов на 5 % ($p < 0.05$), при двукратном

Динамика приростов показателей системы гемостаза у крыс по достижении ректальной температуры различной величины

Показатели	Мягкая гипотермия (+32 °С...+35 °С) ($n = 10$)	Умеренная гипотермия (+27 °С...+30 °С) ($n = 13$)	Глубокая гипотермия (+20 °С...+23 °С) ($n = 23$)	Сверхглубокая гипотермия (+10 °С...+16 °С) ($n = 13$)
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	559.5 [516.5—599.2] ($\Delta +5\%$)	588.0 [548.0—641.0] ($\Delta +15\%$)	572.0 [552.5—638.0]	643.0 [596.0—691.0] ($\Delta +16\%$)
Агрегация, отн. ед.	3.1 [2.6—4.1] ($\Delta -46\%$)	56.0 [33.6—74.1] ($\Delta +835\%$)	47.7 [31.6—72.7] ($\Delta +851\%$)	4.5 [2.5—7.5]
Силиконовое время, с	215.0 [210.5—243.0] ($\Delta +176\%$)	136.0 [130—155]	137.0 [109.0—157.5]	150.5 [120.7—180.7]
АПТВ, с	20.0 [19.4—22.9]	17.4 [16.3—26.2]	19.0 [17.3—23.5] ($\Delta +72\%$)	20.7 [18.5—21] ($\Delta +180\%$)
Протромбиновое время, с	32.8 [27.4—36.6] ($\Delta +45\%$)	25.3 [23.3—28.3]	27.1 [24.7—28] ($\Delta +16\%$)	26.8 [25.6—29.1] ($\Delta +16\%$)
РФМК, мг/100 мл	3.0 [3.0—3.0]	5.5 [4.5—5] ($\Delta +80\%$)	4.5 [4.0—4.6] ($\Delta +50\%$)	3.0 [3.0—4.2]
Фибриноген, г/л	2.2 [1.7—2.3]	2.1 [1.9—2.2]	2.4 [2.1—2.7]	2.8 [2.4—3.4] ($\Delta +30\%$)
ВПФМ, г	2.2 [2.1—2.3]	2.0 [1.6—2.1] ($\Delta -20\%$)	1.7 [1.5—1.8]	2.0 [1.8—2.7]
АТ III, %	86.0 [74.3—92.2]	70.0 [47.3—109.0] ($\Delta -30\%$)	90.9 [79.2—126.3]	77.2 [72.3—78.7] ($\Delta -65\%$)
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	215.5 [180.0—247.0] ($\Delta -38\%$)	1248.0 [1212—1248] ($\Delta +223\%$)	1248.0 [560—1286.5] ($\Delta +279\%$)	1689.0 [1689.0—1734.0] ($\Delta +377\%$)

Показатели	Мягкая гипотермия (+32 °С...+35 °С) (n = 10)	Умеренная гипотермия (+27 °С...+30 °С) (n = 13)	Глубокая гипотермия (+20 °С...+23 °С) (n = 23)	Сверхглубокая гипотермия (+10 °С...+16 °С) (n = 13)
СТ, с	324.0 [211.0—340.0] (Δ +25 %)	224.0 [221.0—240.0]	246.0 [213.2—264.5] (Δ +25 %)	286.0 [233.2—343.0] (Δ +38 %)
CFT, с	97.0 [92.0—108.0]	57.0 [42.0—68.0] (Δ -42 %)	72.0 [63.0—117.0]	84.0 [70.0—95.0]
ML, %	49.0 [3.0—56.0] (Δ +326 %)	5.0 [0.0—12.5] (Δ -67 %)	0.0 [0.0—0.0] (Δ -100 %)	2.0 [0.0—4.0] (Δ -90 %)

Примечание. Данные представлены в виде Me — медиана выборки; [25—75] — процентилю выборки; Δ — достоверное отклонение показателя относительно контроля, %; n — число наблюдений. АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ, г — время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III — антитромбин III; СТ — время коагуляции; CFT — время образования сгустка; ML — максимальный лизис.

снижении их агрегационной способности ($p < 0.05$). Со стороны начальных этапов плазменного гемостаза наблюдалась гипокоагуляция. Угнетение контактной фазы характеризовалось удлинением силиконового времени свертывания в 2 раза ($p < 0.05$). Гипокоагуляционный сдвиг по внешнему пути характеризовался удлинением протромбинового времени свертывания на 45 % ($p < 0.05$). Данные подтверждались результатами тромбоэластографии, что сопровождалось увеличением времени коагуляции (СТ) на 25 % ($p < 0.05$). Активность фибринолитической системы возрастала, что подтверждалось как уменьшением времени лизиса на 38 % ($p < 0.001$), так и увеличением процента лизиса (ML) по данным тромбоэластографии. В качестве примера представлена тромбоэластограмма, полученная у животного из опытной группы (рис. 1).

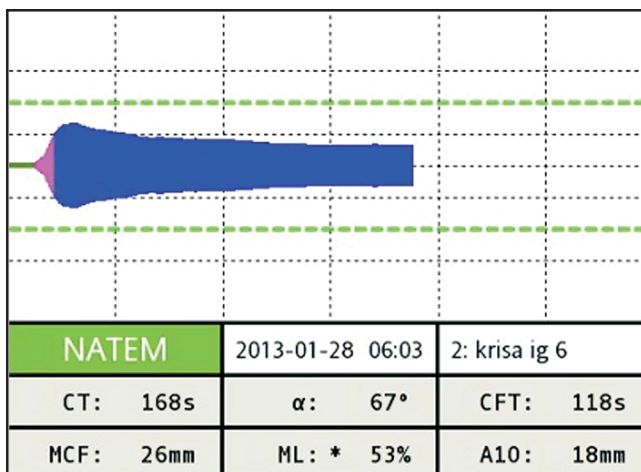


Рис. 1. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 6), зарегистрированная сразу по достижении ректальной температуры +32 — +35 °С под действием однократной иммерсионной гипотермии.

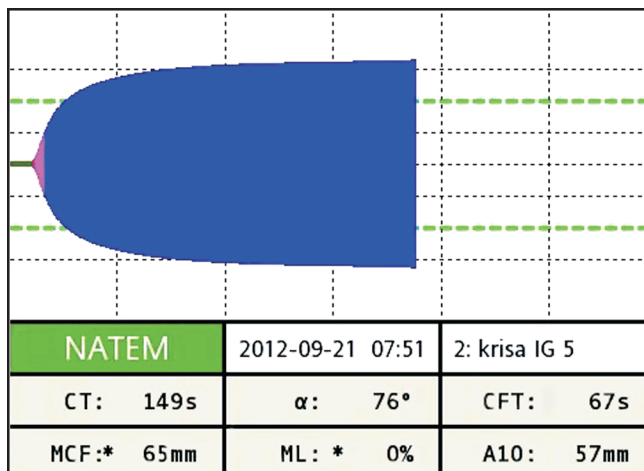


Рис. 2. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 5), зарегистрированная сразу по достижении ректальной температуры $+27$ — $+30$ °С под действием однократной иммерсионной гипотермии.

Сразу по достижении животными умеренной степени гипотермии регистрировались увеличение количества тромбоцитов на 15 % ($p < 0.05$) и повышение их агрегационной способности в 8 раз ($p < 0.001$). Плазменный гемостаз реагировал активацией конечного этапа свертывания, что проявлялось в увеличении концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов на 80 % ($p < 0.05$) и укорочении времени их самосборки на 20 % ($p < 0.05$).

Данные гемостатические сдвиги нашли отражение и в показателях тромбоэластографии. Так, время образования сгустка в крови экспериментальных животных уменьшалось на 42 % ($p < 0.05$). Уровень антитромбина III, характеризующий состояние антикоагулянтной системы, в ходе опытного воздействия снижался на 30 % ($p < 0.05$). При этом активность фибринолитической системы снижалась в 2.5 раза ($p < 0.001$). Уменьшение функциональной активности фибринолитической системы подтверждалось также снижением показателя максимального лизиса, по данным тромбоэластографии, в 3 раза ($p < 0.05$). В качестве примера представлена тромбоэластограмма, полученная у животного из опытной группы (рис. 2).

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по достижении ректальной температуры $+20$ — $+23$ °С при действии однократной водно-иммерсионной гипотермии демонстрировали следующие изменения. Так, количество тромбоцитов под воздействием гипотермии не изменялось, при этом агрегационная способность кровяных пластинок в экспериментальной группе животных в 8.5 раза превышала данный показатель контрольной группы ($p < 0.001$). Анализ результатов измерения активированного парциального тромбопластинного времени выявлял удлинение данного показателя на 72 % ($p < 0.001$), а протромбинового времени — удлинение по сравнению с контрольной группой на 16 % ($p < 0.05$). Данные изменения говорят о развитии гипокоагуляционного сдвига на внешнем и внутреннем путях свертывания. Выявленный гипокоагуляционный сдвиг подтверждался данными тромбоэластографии, что характеризовалось увеличением времени коагуляции на 25 % ($p < 0.05$). В то же время результаты, приведенные в таблице, свидетельствуют о том, что содержание фибриногена в экспериментальной группе не изменялось. При этом следует отметить, что уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови у животных, подвергшихся холодовому воздействию, возрастал на 50 % ($p < 0.05$) при неизменности времени их самосборки. Исследование фибриноли-

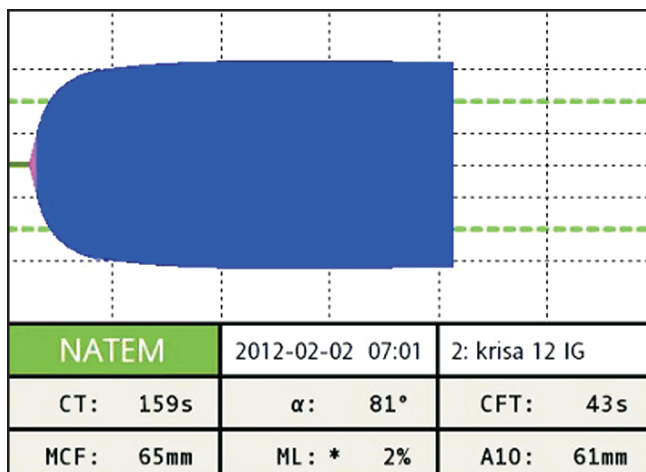


Рис. 3. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 12), зарегистрированная сразу по достижении ректальной температуры +20 — +23 °С под действием однократной иммерсионной гипотермии.

тической активности плазмы крови в экспериментальной группе выявляло угнетение фибринолиза, что выражалось в значительном удлинении (в 2.7 раза) анализируемого показателя ($p < 0.01$) по сравнению с контрольной группой. Это подтверждалось данными тромбоэластографии. Так, в крови опытных животных показатель максимального лизиса был равен нулю. Концентрация антитромбина III не изменялась. В качестве примера представлена тромбоэластограмма животного из опытной группы (рис. 3).

Полученные результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по достижении ректальной температуры +10 — +16 °С при действии однократной водно-иммерсионной гипотермии свидетельствовали об увеличении после холодового воздействия числа тромбоцитов на 16 % ($p < 0.05$) при неизменности их агрегационной активности. Коагуляционный гемостаз на достижение данного уровня ректальной температуры отреагировал гипокоагуляционным сдвигом по внутреннему и внешнему путям активации. Так, показатели протромбинового времени удлинились на 80 и 16 % соответственно ($p < 0.05$). Также развитие гипокоагуляции подтверждается увеличением времени коагуляции, по данным тромбоэластографии, на 38 % ($p < 0.05$). При анализе данных, характеризующих конечный этап свертывания, было выявлено увеличение содержания фибриногена на 30 % ($p < 0.05$). Кроме того, наблюдалось снижение активности антикоагулянтной и фибринолитической систем плазмы крови, что проявлялось в снижении уровня антитромбина III на 35 % и удлинении времени спонтанного лизиса эуглобулинов в 3.7 раза ($p < 0.01$ и $p < 0.05$). Угнетение активности фибринолитической системы регистрировалось и по данным тромбоэластографии. Так, показатель максимального лизиса в крови животных опытной группы был в 7.5 раза меньше контрольного показателя ($p < 0.05$). В качестве примера представлена тромбоэластограмма, полученная у животного из опытной группы (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На предварительном этапе исследования нами было проведено сравнение показателей системы гемостаза интактной, контрольной и экспериментальной групп животных, описанное ранее [5].

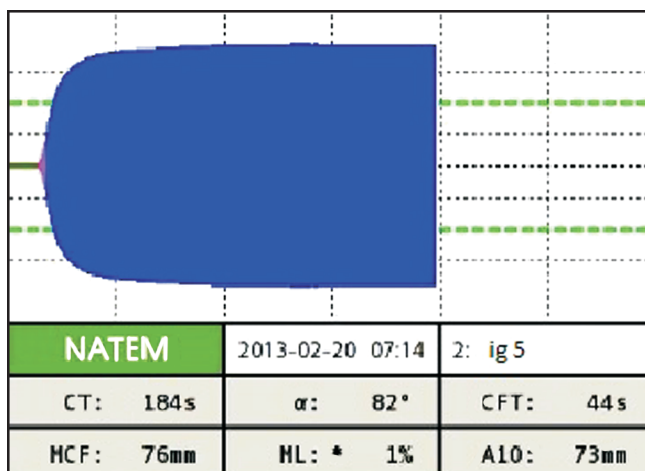


Рис. 4. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 5), зарегистрированная сразу по достижении ректальной температуры +10 — +16 °С под действием однократной иммерсионной гипотермии.

Использование иммерсионной модели охлаждения позволило дозировать степень гипотермии, в результате чего было сформировано 4 группы экспериментальных животных. Из данных, приведенных в таблице, следует, что по мере увеличения времени гипотермического воздействия и, как следствие, снижения уровня ректальной температуры, в кровотоке животных наблюдались разнонаправленные изменения со стороны системы гемостаза.

При последовательном снижении температуры наблюдалось последовательное ухудшение гемостатического статуса экспериментальных животных и переход эустрессорной реакции в состояние дистресса. Так, при достижении мягкой степени гипотермии регистрировалась благоприятная для сохранения трофики тканей гемостазиологическая картина, выражавшаяся в незначительном росте количества тромбоцитов, сопровождавшемся снижением их агрегационной активности. Кроме того, регистрировались выраженные гипокоагуляционные сдвиги в контактной фазе и на внешнем пути коагуляции. Улучшению гемореологических свойств также способствовало увеличение активности фибринолитической системы. Описанная динамика гемостазиологических показателей в ответ на однократное переохлаждение и достижение мягкой степени гипотермии соответствует состоянию эустресса со стороны системы гемостаза, выявленному при действии стрессоров другой природы [17, 18].

Дальнейшее охлаждение и достижение умеренной степени гипотермии сопровождалось резким ухудшением гемостатического статуса экспериментальных животных. На фоне сохранившегося повышенного количества тромбоцитов было зарегистрировано выраженное (в 8 раз) увеличение их агрегационной способности. Резко возросший уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов и уменьшение времени их самосборки приводили к развитию состояния тромбоцитарной готовности у экспериментальных животных. Усугубляло претромботическое состояние выраженное (в 2 раза) угнетением активности фибринолитической системы. О неадекватности силы раздражителя и переходе эустрессорной реакции в дистресс также свидетельствовало уменьшение уровня главного антикоагулянта в ответ на общее переохлаждение. Описанная картина в целом также соответствует изменениям в состоянии системы гемостаза, описанным при однократном действии стрессоров другой природы, характеризующей развитие дистресса при превышении эустрессорных параметров раздражителя [2, 17].

При дальнейшем снижении температуры ядра и достижении глубокой степени гипотермии агрегационная активность тромбоцитов оставалась высокой. В кровотоке по-прежнему регистрировались растворимые фибрин-мономерные комплексы, хотя и в более низких концентрациях. О сохранении состояния тромботической готовности свидетельствовало существенное снижение активности фибринолитической системы.

Достижение экспериментальными животными критической температуры тела при сверхглубокой степени гипотермии сопровождалось исчезновением маркеров тромбинемии. При этом опасность развития тромботического состояния сохранялась. Об этом свидетельствовало увеличение тромбогенности плазмы крови экспериментальных животных, обусловленное существенным уменьшением количества антитромбина III и еще более выраженным угнетением фибринолитической системы.

Анализ данных литературы по данной проблеме «частично проливает свет» на полученные в ходе экспериментов результаты. Так, динамика количества тромбоцитов по мере охлаждения организма вполне может быть обусловлена первоначальным выбросом катехоламинов в кровь при ранних стадиях гипотермии [1, 8, 19]. Дальнейшее незначительное увеличение числа красных кровяных телец при понижении температуры может быть объяснено гемоконцентрацией вследствие увеличения проницаемости сосудов [16, 20]. Агрегационная активность тромбоцитов по мере действия гипотермии изменяется разнонаправленно. Так, при действии мягкой гипотермии наблюдалось снижение активности тромбоцитов, которая может быть обусловлена выбросом в кровоток простаглицина. Дальнейшее охлаждение организма сопровождается развитием гемолитических процессов, продукты которых являются индукторами агрегации тромбоцитов [21, 22, 24]. Кроме того, снижение температуры приводит к развитию спазма сосудов и повреждению эндотелия, в результате чего обнажаются волокна коллагена и повышается концентрация АДФ. Оба этих продукта также являются мощными активаторами тромбоцитов. Динамика показателей внешнего и внутреннего путей свертывания остается не ясна. По-видимому, зарегистрированные гипокоагуляционные сдвиги обусловлены повышением активности α_2 -макробулина, являющегося основным ингибитором сериновых протеаз [25, 26]. Наряду с этим, по некоторым данным [27], отмечается развитие вазоконстрикторных реакций при мягкой степени гипотермии, что может приводить к выбросу в кровоток простаглицина. Под действием увеличения сдвига потока также может наблюдаться развитие гипокоагуляции при мягкой степени гипотермии. Дальнейшее снижение активности механизмов внутреннего и внешнего путей гемокоагуляции может быть обусловлено снижением активности ферментов при более выраженном понижении температуры тела [9, 27, 28, 29].

Растворимые фибрин-мономерные комплексы являются маркерами тромбинемии и производными фибриногена. Появление их в кровотоке — важный диагностический признак, позволяющий своевременно отреагировать на развивающиеся гемостазиологические расстройства. Пусковым механизмом в активации процессов тромбообразования является повреждение эндотелия сосудов и попадание в кровь тканевого тромбопластина. Показано, что при достижении ректальной температуры $+27$ — $+30$ °С в течение гипотермии наступает период первичных структурных изменений [10–12], характеризующийся расстройствами регионарного кровообращения и «физиологической ампутацией» конечностей [14, 15]. При ограничении кровотока в поврежденных конечностях развиваются ишемические явления, сопровождающиеся выбросом в кровь активаторов процесса свертывания. Кроме того, в этот период наблюдается развитие холодового гемолиза и выброс в кровоток ионов Ca^{2+} [7, 13, 19], что также способствует сдвигу гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции. При дальнейшем охлаждении организма наступает период декомпенсации адаптивных реакций организма, характеризующийся угнетением тканевого метаболизма, приводящего к про-

грессированию полиорганной недостаточности [3, 4, 6, 20]. Терминальная степень гипотермии совпадает с периодом необратимых изменений, характеризующимся паралитическим расширением периферических сосудов и развитием тромбозов [15, 21]. Описанные данные могут в полной мере объяснить динамику изменения уровня маркеров тромбинемии, характеризующуюся появлением в кровотоке растворимых фибрин-мономерных комплексов (в умеренную степень гипотермии) и последующее снижение их уровня в результате активных процессов тромбообразования (в глубокую и сверхглубокую степени гипотермии).

Активность фибринолитической системы зависела от уровня ректальной температуры экспериментальных животных. Это выражалось в значительной активации фибринолиза при начальной степени гипотермии, которая в дальнейшем последовательно снижалась по мере увеличения длительности воздействия. Активность фибринолитической системы зависит от равновесия действия активаторов и ингибиторов на молекулы плазминогена. Так, показано, что неглубокое охлаждение сопровождается снижением активности ингибиторов плазминогена [25]. Дальнейшее охлаждение сопровождается депрессией фибринолиза [28]. Это является целесообразной реакцией организма, так как более глубокие охлаждения сопровождаются развитием «физиологической ампутации» конечностей и ДВС-синдромом, в этом случае торможение фибринолитической системы позволит отграничить поврежденные участки, исключив их из кровотока и минимизировав тем самым участки некроза тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, последовательное охлаждение экспериментальных животных сопровождалось переходом ответной реакции системы гемостаза из состояния эустресса в дистресс. Так, минимальное по силе экспериментальное воздействие приводило к формированию состояния эустресса у опытных животных, характеризующееся гипоагрегацией, гипокоагуляцией и активацией фибринолиза. Дальнейшее охлаждение характеризовалось развитием дистрессорной ответной реакции организма в ответ на гипотермию. Переломной стадией являлась умеренная степень гипотермии, поскольку она сопровождалась развитием тромбинемии и угнетением фибринолитической активности плазмы крови. Дальнейшее охлаждение не только не снижало состояние дистресса, но и в еще большей степени его усугубляло. Об этом свидетельствовало последовательное угнетение активности фибринолитической системы на фоне высокой концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов и нарастающего количества фибриногена.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (в рамках научного проекта № 16-34-60054/15 мол_а_дк).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- [1] Агеева М. В., Постников В. Г., Князькова Л. Г. Влияние умеренной гипотермии на сывороточный уровень нейронспецифических белков, кислородное обеспечение и нейрокогнитивный статус пациентов при операциях реваскуляризации миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия. (1) : 35—40. 2011.
- [2] Гусакова Е. А., Городецкая И. В. Стресс и протеолитические ферменты лизосом. Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. 11(4) : 15—25. 2012.
- [3] Голохваст К. С., Чайка В. В. Некоторые аспекты механизма влияния низких температур на человека и животных (литературный обзор). Вестн. новых мед. технологий. 18(2) : 486—489. 2011.
- [4] Крылов К. М., Орлова О. В., Свиридова Т. А. Общее охлаждение: проблемы диагностики и оказания помощи на догоспитальном этапе. Скорая мед. помощь. 9(1) : 42—45. 2008.

[5] Лычева Н. А., Шахматов И. И., Вдовин В. М., Киселев В. И. Устранение активирующего влияния психоэмоционального стресса на гемостаз действием мягкой гипотермии. Патол. физиология и эксперим. терапия. (1) : 24—27. 2014.

[6] Рабаданова З. Г., Абдурахманов Р. Г., Мейланов И. С. Влияние ацетамида на электрическую активность мозга крыс при гипотермии. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. (5) : 65—69. 2010.

[7] Румянцев Г. В. Динамика теплового обмена у крыс при выходе из состояния искусственной глубокой гипотермии. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 93(11) : 1326—1331. 2007.

[8] Савченко А. П., Медведев И. Н. Механизмы функционирования тромбоцитарного гемостаза. Фундаментальные исследования. (10) : 28—30. 2009.

[9] Самсонова Н. Н., Андреев Н. В., Климович Л. Г., Козар Е. Ф., Серегин К. О. Антифибринолитические препараты при кардиохирургических операциях с экстракорпоральным кровообращением. Tromboz, гемостаз и реология. (1) : 60—69. 2010.

[10] Сизоненко В. А., Михайличенко А. В., Шаповалов К. Г. Классификация и диагностика местной холодовой травмы. Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. (3) : 134—135. 2008.

[11] Степанян Ю. С. К вопросу об изменении аденогипофиза при общем переохлаждении организма. Проблемы экспертизы в медицине. 7(4) : 23—25. 2007.

[12] Степанян Ю. С. Структурные основы процессов адаптации при гипотермии. Проблемы экспертизы в медицине. 9 (2—3) : 24—25. 2009.

[13] Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А., Витковский Ю. А. Содержание ростовых факторов ангиогенеза у больных с холодовой травмой. Медицинская иммунология. 10 (4—5) : 483—485. 2008.

[14] Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А., Томина Е. И. Эндотелиальная секреция вазоактивных молекул при холодовой травме конечностей. Травматология и ортопедия России. (2) : 53—56. 2008.

[15] Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А. Холодовая травма как причина стойкого изменения состояния микроциркуляторного русла. Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. (2) : 28—31. 2009.

[16] Шаповалов К. Г., Коннов В. А. Параметры сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза при исходной недостаточности питания у больных с отможениями конечностей III—IV степени. Скорая мед. помощь. 12(3) : 34—38. 2011.

[17] Шахматов И. И., Вдовин В. М. Изменения в системе гемостаза в ответ на однократную физическую нагрузку различной интенсивности. Вест. новых мед. технологий. 13(3) : 207—209. 2011.

[18] Шахматов И. И., Носова М. Н., Вдовин В. М., Бондарчук Ю. А., Киселев В. И. Особенности реакции гемостаза при стрессе у лиц с разным уровнем тренированности. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 97(11) : 1254—1261. 2011.

[19] Alva N., Palomeque J., Carbonell T. Oxidative stress and antioxidant activity in hypothermia and rewarming: can RONS modulate the beneficial effects of therapeutic hypothermia. Oxidat. Med. Cell. Longevity. (13) : 54—64. 2013.

[20] Bouchama A. Pathogenetic mechanisms of heatstroke and novel therapies. Critical Care. 16(Suppl. 2) : 17—20. 2012.

[21] Caballo C., Escolar G., Diaz-Ricart M. Impact of experimental haemodilution on platelet function, thrombin generation and clot firmness: effects of different coagulation factor concentrates. Blood Transfus. 11 : 391—400. 2013.

[22] Englum B. R., Andersen N. D. Degree of hypothermia in aortic arch surgery — optimal temperature for cerebral and spinal protection: deep hypothermia remains the gold standard in the absence of randomized data. Ann. Cardiothor. Surg. 2(2) : 184—190. 2013.

[23] European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986.

[24] Kander T., Dankiewicz J., Friberg H. Platelet aggregation and clot formation in comatose survivors of cardiac arrest treated with induced hypothermia and dual platelet inhibition with aspirin and ticagrelor; a prospective observational study. Critical Care. 18(495) : 1—9. 2014.

[25] Meunier J. M., Chang W.-T. W., Bluett B. Temperature affects thrombolytic efficacy using rt-PA and eptifibatid, an in vitro study. Therap. Hypothermia Temperature Management. 2(3) : 168—175. 2012.

- [26] *Meybohm P., Gruenewald M., Zacharowski K. D.* Mild hypothermia alone or in combination with anesthetic post-conditioning reduces expression of inflammatory cytokines in the cerebral cortex of pigs after cardiopulmonary resuscitation. *Critical Care*. 14 : 21—32. 2010.
- [27] *Piktel J. S., Jeyaraj D., Said T. H.* Arrhythmogenesis in severe vs. therapeutic hypothermia. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 4(1) : 79—86. 2011.
- [28] *Shah T. A., Mauriello C. T., Hair P. S.* Clinical hypothermia temperatures increase complement activation and cell destruction via the classical pathway. *J. Translat. Med.* 12 : 181—187. 2014.
- [29] *Van der Pal J.* Hypothermia in cardiogenic shock. *Critical Care*. 16(Suppl. 2) : 21—28. 2012.

Поступила 21 IX 2017
После доработки 10 XI 2017