

## Гипоксическая гипоксия как фактор, активирующий систему гемостаза

*Шахматов И.И., Вдовин В.М., Бондарчук Ю.А., Алексеева О.В., Киселев В.И.*

## Hypoxic hypoxia as a haemostatic system-activating factor

*Shakhmatov I.I., Vdovin V.M., Bondarchuk Yu.A., Alekseyeva O.V., Kiselyov V.I.*

*Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул  
Алтайский филиал НИИ физиологии СО РАМН, г. Барнаул*

© Шахматов И.И., Вдовин В.М., Бондарчук Ю.А. и др.

С целью изучить влияние гипоксической гипоксии различной продолжительности на состояние системы тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза проведена оценка коагулограммы у крыс после однократного «подъема» в барокамере на высоту 5 500 м в течение 1 и 3 ч, а также после ежедневных 3-часовых «подъемов» в течение 7 и 30 дней. В эксперименте использовано 152 крысы линии Вистар.

Отмечено активирующее влияние однократной гипоксической гипоксии на гемостаз. При увеличении длительности однократного воздействия возрастала активация системы гемостаза и снижались антикоагулянтные и фибринолитические свойства плазмы крови. По данным коагулограммы, на 7-й день гипоксии у крыс развивались претромботические изменения в виде потребления тромбоцитов, активации свертывания, снижения уровня антитромбина III и фибринолитической активности. На 30-й день гипоксической гипоксии отмечено снижение активации гемостаза с ростом антикоагулянтного резерва плазмы крови и восстановления фибринолитической активности.

**Ключевые слова:** гипоксическая гипоксия, гемостаз, адаптация, крысы линии Вистар.

Aimed at investigating influence of hypoxic hypoxia of different duration on haemostatic system state, the assessment of coagulogram in 152 Vistar rats 1 and 3 hours after single «lifting» to the height of 5500 m over sea level in pressure chamber and after daily 3 hours during 7 and 30 days. Activating influence of single hypoxic hypoxia was on hemostasis was revealed. While increasing duration of single impact, activation hemostatic system increased and anticoagulant and fibrinolytic properties of blood plasma decreased. According to the coagulogram data, prethrombotic changes developed in the form of coagulation activation, thrombocytes intake, decreased anti-thrombin III level and fibrinolytic activity on the 7-th day of hypoxia. On the 30-th day, decreased hemostatic activity with increasing anticoagulant plasma blood reserve and restoring fibrinolytic activity.

**Key words:** hypoxic hypoxia, haemostasis, adaptation, Wistar rats.

УДК 616-018-001.8-005.1-08

### Введение

Известно, что гипоксия оказывает выраженное влияние на ферментативную систему свертывания [1, 6, 9, 17, 19, 22, 25]. Нарушения в системе гемостаза при гипоксии могут усугублять течение таких серьезных заболеваний, как высокогорный отек мозга и легких [6, 15]. Показана гипокоагуляционная направленность изменений гемостаза при длительной гипоксии [12]. Отношение к таким изменениям неоднозначно. Одни авторы [12, 20] рассматривают гипокоагуляцию в системе гемостаза после длительного срока пребывания в горах или при экспериментальной гипоксии как адаптацию, приводящую к улучшению микроцир-

куляции на фоне гипоксической полиглобулии и в условиях первоначальной активации тромбогенных факторов. Другие исследователи [6, 21] видят в гипокоагуляции одну из фаз ДВС-синдрома, когда наступает истощение факторов свертывания [7] и запускаются опасные для жизни процессы с нарушением реологии в зоне микроциркуляции жизненно важных органов — мозга, сердца, легких. В процессе гипоксической адаптации возможны нарушения в системе гемостаза в виде тромбозов [13, 28] и геморрагий [6, 12, 14]. Однако представление о направленности реакций со стороны гемокоагуляции в ответ на гипоксию сформировано не достаточно полно.

Целью настоящей работы явилось изучение реакции системы тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в ответ на гипоксическую гипоксию различной продолжительности с применением современных отечественных диагностикомов.

## Материал и методы

В качестве объекта исследования были взяты 152 разнополюе крысы линии Вистар средней массой  $(312,0 \pm 12,1)$  г. Гипоксическая гипоксия моделировалась при помощи барокамеры приточно-вытяжного типа. В барокамере создавалось необходимое разрежение воздуха, соответствующее высоте 5 500 м над уровнем моря.

Проведено девять серий экспериментов. Животные первых двух опытных групп ( $n = 10$  и  $n = 12$  соответственно) подвергались воздействию однократной гипоксической гипоксии в барокамере на «высоте» 5 500 м над уровнем моря в течение 1 и 3 ч соответственно. Крысы 3-й опытной группы ( $n = 10$ ) ежедневно в течение 7 дней помещались в барокамеру с «подъемом» до 5 500 м на 3 ч. Животные 4-й опытной группы ( $n = 10$ ) ежедневно на 3 ч в течение 30 дней «поднимались» на описываемую «высоту». Контролем к каждой опытной группе служили крысы, находившиеся в барокамере с хорошей вентиляцией атмосферного воздуха и без разрежения (1—4-я контрольные группы ( $n = 10$  в каждой группе)). Для оценки эмоциональной стрессированности контрольных животных использовалась группа интактных животных ( $n = 70$ ).

Забор крови и получение образцов плазмы осуществлялись непосредственно после окончания воздействия [4]. Комплекс методик, позволяющий оценить состояние системы гемостаза, включал исследование агрегационной активности тромбоцитов, коагуляционного звена гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической систем [4]. В качестве наборов для оценки системы гемостаза были выбраны тест-системы фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Подсчет количества тромбоцитов периферической крови, определение их объемных и дисперсионных характеристик выполняли при помощи гематологического анализатора «Coulter» (Германия).

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Jmp v. 5.1.2. Данные представлены в виде  $X \pm m$ , где  $X$  — среднее арифметическое в выбо-

рочной совокупности,  $m$  — стандартная ошибка среднего арифметического. Соответствие нормальному распределению оценивали по критерию Шапиро—Уилки. В группах, в которых распределение внутригрупповых показателей подчинялось нормальному, достоверность различий исследуемых несвязанных выборочных данных определяли при помощи  $t$ -критерия Стьюдента для неравных дисперсий. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, для расчета статистической значимости различий использовали непараметрический  $U$ -критерий Манна—Уитни. Критическое значение уровня значимости принималось  $\leq 0,05$ .

## Результаты

Исследования показали, что у животных после однократной часовой гипоксической гипоксии (1-я опытная группа) время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов увеличивалось на 53% ( $p < 0,001$ ) и не изменялось после 3-часового воздействия (2-я опытная группа, табл. 1). При исследовании коагуляционного гемостаза были отмечены некоторые отличия в реакции системы свертывания на однократную гипоксию в зависимости от длительности воздействия. В 1-й опытной группе отмечались изменения только со стороны контактной фазы свертывания крови (сокращение силиконового времени свертывания на 17% ( $p < 0,05$ ) и каолинового — на 22% ( $p < 0,05$ )). В антикоагулянтном звене гемостаза наблюдалось снижение антитромбинового резерва плазмы (АРП) крови на 7% ( $p < 0,05$ ). Фибринолитическая активность не изменялась.

При увеличении длительности однократного гипоксического воздействия до 3 ч отмечалась активация не только начального этапа коагуляции по внутреннему пути, но и конечного этапа. Так, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) свертывания уменьшалось на 20% ( $p < 0,001$ ), а тромбиновое время — на 32% ( $p < 0,001$ ). Антитромбиновый резерв плазмы крови снижался на 13% ( $p < 0,001$ ). Одновременно с активацией свертывания плазмы крови отмечалось существенное (более чем в 6 раз) увеличение времени лизиса эуглобулинов ( $p < 0,001$ ).

Результаты влияния 7- и 30-дневных гипоксических воздействий на систему гемостаза представлены в табл. 2 и 3.

После 7-дневных гипоксических воздействий (табл. 2) наблюдалось снижение количества тромбоцитов в 3-й опытной группе на 19% ( $p < 0,01$ ). Как следствие этого, снижался тромбоцитокрит на

17% ( $p < 0,05$ ). Степень разнообразия тромбоцитов по объему увеличивалась на 4% ( $p < 0,05$ ). Время индуцированной агрегации тромбоцитов превышало контрольные показатели на 49% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Коагулограмма крыс при однократной гипоксической гипоксии ( $X \pm m$ )

Показатель гемостаза	Интактные ( $n = 70$ )	1 ч гипоксии		3 ч гипоксии	
		Контроль-1 ( $n = 10$ )	Опыт-1 ( $n = 10$ )	Контроль-2 ( $n = 10$ )	Опыт-2 ( $n = 12$ )
АДФ-агрегация тромбоцитов, с	21,7 ± 0,5	32,7 ± 0,7 <sup>+++</sup>	15,3 ± 0,6 <sup>***</sup>	32,0 ± 2,1 <sup>+++</sup>	24,6 ± 4,3
Силиконовое время, с	220,4 ± 5,7	192,8 ± 4,3 <sup>+++</sup>	160,8 ± 13,3*	239,1 ± 26,6	262,0 ± 27,5
Каолиновое время, с	84,1 ± 2,2	85,9 ± 1,3	67,0 ± 4,1*	86,7 ± 4,5	80,1 ± 4,4
ИДКА, %	60,7 ± 1,2	55,2 ± 1,3 <sup>++</sup>	55,0 ± 4,9	60,8 ± 3,2	67,2 ± 2,5
АПТВ, с	21,8 ± 0,4	20,1 ± 0,4 <sup>++</sup>	18,9 ± 0,9	24,1 ± 1,0 <sup>+</sup>	19,2 ± 0,6 <sup>***</sup>
Протромбиновое время, с	13,9 ± 0,2	13,4 ± 0,3	15,1 ± 0,7	15,1 ± 1,0	15,3 ± 0,5
Тромбиновое время, с	28,1 ± 0,7	23,6 ± 0,4 <sup>+++</sup>	24,5 ± 1,1	32,1 ± 2,1	22,0 ± 1,2 <sup>***</sup>
Эхитоксовое время, с	22,7 ± 0,5	21,0 ± 0,3 <sup>++</sup>	20,3 ± 0,6	26,6 ± 2,0	24,2 ± 1,1
РФМК, мг/%	3,3 ± 0,1	3,1 ± 0,1	3,2 ± 0,2	4,6 ± 1,1	5,1 ± 2,1
Фибриноген, г/л	1,77 ± 0,07	1,94 ± 0,11	2,09 ± 0,23	2,10 ± 0,30	2,57 ± 0,24
АРП, %	103,0 ± 1,9	101,5 ± 2,4	94,5 ± 2,5*	104,1 ± 2,8	90,6 ± 1,3 <sup>***</sup>
Антитромбин III, %	97,3 ± 1,4	79,6 ± 2,6 <sup>+++</sup>	71,7 ± 9,8	86,4 ± 2,1 <sup>+++</sup>	87,9 ± 3,0
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	332,1 ± 14,0	309,7 ± 32,3	392,5 ± 58,4	184,0 ± 19,4 <sup>+++</sup>	1290,0 ± 101,1 <sup>***</sup>

Примечание.  $n$  — количество особей в группе; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; + —  $p < 0,05$ ; ++ —  $p < 0,01$ ; +++ —  $p < 0,001$  по сравнению с интактной группой; ИДКА — индекс диапазона контактной активации; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время свертывания; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП — анти-тромбиновый резерв плазмы крови.

Таблица 2

Показатели тромбоцитов периферической крови крыс после многократной гипоксической гипоксии ( $X \pm m$ )

Тромбоцитарный показатель	Интактные ( $n = 70$ )	7 дней гипоксии		30 дней гипоксии	
		Контроль-3 ( $n = 10$ )	Опыт-3 ( $n = 10$ )	Контроль-4 ( $n = 10$ )	Опыт-4 ( $n = 10$ )
PLT, $\times 10^9$ /л	772,1 ± 23,9	858,9 ± 19,1 <sup>++</sup>	693,0 ± 58,7 <sup>**</sup>	777,9 ± 13,6	622,6 ± 24,9 <sup>***</sup>
MPV, $\times 10^{-15}$ /л	6,13 ± 0,10	6,29 ± 0,08	6,53 ± 0,16	6,23 ± 0,07	7,38 ± 0,10 <sup>***</sup>
PDW, %	15,98 ± 0,09	16,06 ± 0,17	16,73 ± 0,25*	15,98 ± 0,16	16,90 ± 0,25 <sup>**</sup>
PCT, %	0,48 ± 0,02	0,54 ± 0,01 <sup>++</sup>	0,45 ± 0,04*	0,53 ± 0,01 <sup>+</sup>	0,45 ± 0,02 <sup>***</sup>
АДФ-агрегация тромбоцитов, с	21,7 ± 0,5	20,7 ± 1,1	30,8 ± 4,6*	11,2 ± 0,3 <sup>+++</sup>	15,7 ± 0,5 <sup>***</sup>

Примечание.  $n$  — количество особей в группе; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; + —  $p < 0,05$ ; ++ —  $p < 0,01$ ; +++ —  $p < 0,001$  по сравнению с интактной группой; PLT — количество тромбоцитов; MPV — средний объем тромбоцитов; PDW — степень разнообразия (дисперсия) тромбоцитов по объему; PCT — тромбоцитокрит.

Таблица 3

Коагулограмма крыс после многократной гипоксической гипоксии ( $X \pm m$ )

Показатель гемостаза	Интактные ( $n = 70$ )	7 дней гипоксии		30 дней гипоксии	
		Контроль-3 ( $n = 10$ )	Опыт-3 ( $n = 10$ )	Контроль-4 ( $n = 10$ )	Опыт-4 ( $n = 10$ )
Силиконовое время, с	220,4 ± 5,7	260,4 ± 23,6 <sup>+++</sup>	190,4 ± 19,0*	202,0 ± 12,7	165,4 ± 7,2 <sup>**</sup>
Каолиновое время, с	84,1 ± 2,2	112,0 ± 5,9 <sup>+++</sup>	78,6 ± 3,5 <sup>***</sup>	72,8 ± 2,9	78,3 ± 3,6
ИДКА, %	60,7 ± 1,2	55,3 ± 3,0	56,0 ± 3,2	62,5 ± 2,9	51,9 ± 3,0 <sup>**</sup>
АПТВ, с	21,8 ± 0,4	22,7 ± 0,5	14,7 ± 0,6 <sup>***</sup>	24,9 ± 0,4 <sup>+++</sup>	19,4 ± 0,3 <sup>***</sup>
Протромбиновое время, с	13,9 ± 0,2	14,9 ± 0,3 <sup>++</sup>	13,9 ± 0,3	12,9 ± 0,1 <sup>+++</sup>	13,4 ± 0,5
Тромбиновое время, с	28,1 ± 0,7	22,2 ± 0,7 <sup>+++</sup>	32,5 ± 0,9 <sup>***</sup>	25,2 ± 1,4	24,6 ± 0,2
Эхитоксовое время, с	22,7 ± 0,5	21,3 ± 0,6	19,9 ± 0,2*	16,9 ± 0,4 <sup>+++</sup>	25,2 ± 1,5 <sup>***</sup>
РФМК, мг/%	3,3 ± 0,1	3,1 ± 0,1	3,7 ± 0,5	3,5 ± 0,5	3,3 ± 0,3
Фибриноген, г/л	1,77 ± 0,07	1,70 ± 0,07	1,88 ± 0,21	1,54 ± 0,12	1,94 ± 0,13*
АРП, %	103,0 ± 1,9	95,6 ± 2,5 <sup>+</sup>	120,8 ± 6,6 <sup>***</sup>	94,8 ± 4,7	111,5 ± 5,6*
Антитромбин III, %	97,3 ± 1,4	106,7 ± 1,7 <sup>+++</sup>	76,2 ± 1,3 <sup>***</sup>	81,4 ± 3,5 <sup>+++</sup>	79,6 ± 2,3
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	332,1 ± 14,0	321,0 ± 30,9	421,0 ± 28,2 <sup>**</sup>	471,0 ± 53,2 <sup>++</sup>	362,5 ± 38,0

Примечание.  $n$  — количество особей в группе; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,02$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; + —  $p < 0,05$ ; ++ —  $p < 0,01$ ; +++ —  $p < 0,001$  по сравнению с интактной группой; ИДКА — индекс диапазона контактной активации; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время свертывания; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; АРП — анти-тромбиновый резерв плазмы крови.

Коагуляционный гемостаз отреагировал активацией контактной фазы и конечного этапа свертывания (табл. 3). Так, силиконовое время сокращалось на 27% ( $p < 0,05$ ); каолиновое время — на 30% ( $p < 0,001$ ); АПТВ — на 35% ( $p < 0,001$ ); тромбиновое время, чувствительное к уровню гепарина и ингибиторам полимеризации фибрина, увеличивалось на 46% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, для оценки конечного этапа свертывания наряду с тромбином использовался змеиный яд эфы многощупчатой (*Echis multisquamatus*), не чувствительный к гепарину и ингибиторам самосборки фибрина. Эхитоксовое время сокращалось на 7% ( $p < 0,05$ ). Уровень антитромбина III снижался на 29% ( $p < 0,001$ ). Гепарин-кофакторная активность антитромбина III в тромбин-гепариновом тесте (антитромбиновый резерв плазмы) увеличивалась на 26% ( $p < 0,001$ ). Время эуглобулинового фибринолиза увеличивалось на 31% ( $p < 0,02$ ).

Как следует из табл. 2, количество тромбоцитов и тромбоцитокрит в 4-й опытной группе после 30 ежедневных гипоксических воздействий были ниже контрольных показателей на 20% ( $p < 0,001$ ) и 15% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Отмечалось увеличение среднего объема тромбоцитов на 19% ( $p < 0,001$ ) и степени разнообразия тромбоцитов по объему на 6% ( $p < 0,01$ ). Время индуцированной агрегации тромбоцитов возрастало на 40% ( $p < 0,001$ ). У животных 4-й контрольной группы по сравнению с интактными животными в тромбоцитарном звене гемостаза отмечалось увеличение тромбоцитокрита на 10% ( $p < 0,05$ ) и активация АДФ-индуцированной агрегации на 48% ( $p < 0,001$ ). Исходя из этого, можно показать, что абсолютное время индуцированной агрегации тромбоцитов в 4-й опытной группе ( $(15,7 \pm 0,5)$  с) было в 1,6 раза меньше, чем во 2-й опытной группе с однократной 3-часовой гипоксией ( $(24,6 \pm 4,3)$  с), и в 1,4 раза меньше, чем в группе интактных животных ( $(21,7 \pm 0,5)$  с). Это свидетельствует о том, что реакция тромбоцитов у тренированных животных в отличие от нетренированных проявлялась в более быстром агрегационном ответе на гипоксию.

Внутренний путь коагуляционного гемостаза после 30-дневной адаптации к прерывистой гипоксии активировался (табл. 3), что подтверждалось сокращением силиконового времени на 18% ( $p < 0,02$ ), снижением индекса диапазона контактной активации на 17% ( $p < 0,02$ ) и снижением АПТВ на 22% ( $p < 0,001$ ). Эхитоксовое время увеличивалось на 49% ( $p < 0,001$ ), но статистически значимо не отличалось от группы интактных животных ( $p > 0,05$ ). Уровень фибриногена увеличивался на 26% ( $p < 0,05$ ). Анти-тромбиновый резерв плазмы крови возрастал на 18% ( $p < 0,05$ ). Фибринолитическая активность плазмы крови от контрольных показателей не отличалась.

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что гипоксическая гипоксия у крыс сопровождается активацией свертывания плазмы крови, при этом существуют отличия в реакции системы гемостаза крыс в ответ на различное по длительности гипоксическое воздействие. Так, активация агрегационной функции тромбоцитов регистрировалась только после однократной часовой гипоксии и не отличалась от контрольных показателей при 3-часовом воздействии. В последнем случае у 50% животных наблюдалась активация, а у 33% — снижение агрегационной функции, что может быть обусловлено частичной дегрануляцией тромбоцитов в сосудистом русле. Гиперагрегация тромбоцитов рассматривается как неспецифическая реакция, связанная с активацией симпатoadреналовой системы [6, 12, 16], и является показателем стрессового состояния организма [26].

Система коагуляционного гемостаза по мере увеличения длительности однократного гипоксического воздействия реагировала последовательной активацией начального этапа по внутреннему пути свертывания после 1 ч гипоксии с вовлечением к 3-му ч гипоксии конечного этапа свертывания. Активация свертывания крови при гипоксии объясняется выбросом адреналина в кровоток [1, 11], который значительно ускоряет активацию XII фактора в жидкой фазе [10] и, действуя

на эритроциты, стимулирует «эффект отдачи» фосфолипидного фактора [2]. Антитромбиновый резерв плазмы крови снижался как после 1-часовой гипоксии, так и после 3-часового гипоксического воздействия. Рядом авторов было отмечено увеличение антикоагулянтных свойств плазмы крови при гипоксии [2, 6, 12], в частности, за счет увеличения содержания свободного гепарина в плазме крови [12] вследствие его секреции тучными клетками [23]. Снижение антитромбинового резерва плазмы крови возможно при появлении в кровотоке ингибиторов гепарина [4]. Ранее установлено повышение фибринолитических свойств плазмы при гипоксии в результате увеличения выхода активатора плазминогена (t-PA) из сосудистой стенки артерий и вен [29], а также активации плазминогена XII фактором [2]. Обнаруженное снижение фибринолитической активности после 3 ч гипоксической гипоксии может являться показателем депрессии этой системы, возможно, связанной с увеличением в кровотоке активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI) [8].

После 7 дней гипоксического воздействия наблюдалось снижение агрегационной функции тромбоцитов, что может быть обусловлено активным потреблением тромбоцитов из кровотока. Увеличение показателя степени разнообразия тромбоцитов по объему без изменения среднего объема тромбоцитов свидетельствует о преобладании в кровотоке микро- и макро-тромбоцитов, т.е. уменьшается количество средних по объему тромбоцитов [8]. Наряду с активацией свертывания на начальном и конечном этапе регистрировалось снижение уровня антитромбина III и фибринолитической активности плазмы крови. Такие изменения могут быть охарактеризованы как претромботическое состояние [3].

Изменения тромбоцитарных показателей, зафиксированные на 30-й день гипоксического воздействия, указывают на возможную активацию тромбоцитопоза [8]. Снижение количества тромбоцитов можно рассматривать как некоторое потребление пластинок в ответ на гипоксическую гипоксию [19]. Также отмечено снижение их агрегационной функции, описанное ранее при длительном пребывании в условиях высокогорья [12, 18], что, вероятно, обусловлено генерацией сосудистой стенкой ингибиторов агрегации про-

стацклина (PGI<sub>2</sub>) [5, 24] и монооксида азота (eNO) [27]. Кроме того, данная гипоксия сопровождалась активацией только начального этапа каскада коагуляционного гемостаза по основным гемостазиологическим тестам без вовлечения конечного этапа. Уровень антитромбина III и фибринолитическая активность плазмы крови в ответ на гипоксию у адаптированных животных статистически значимо не изменялись. Гепарин-кофакторная активность плазмы крови значимо увеличивалась. Такие изменения свидетельствуют об уменьшении активирующего влияния гипоксии на систему гемостаза у адаптированных к гипоксии крыс.

### **Заключение**

Вышеизложенные данные позволяют заключить, что гипоксия является мощным фактором, активирующим гемостаз. Изменения коагулограммы у крыс сразу после однократной гипоксии указывают на активацию тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. При этом в процессе гипоксической адаптации к 7-му дню могут развиваться состояния, близкие к внутрисосудистому свертыванию крови, проявляющиеся в виде гиперкоагуляции, уменьшения количества тромбоцитов и снижения антитромбиновой и фибринолитической активности плазмы крови. В процессе ежедневных гипоксических тренировок к 30-му дню наблюдаются косвенные признаки активации тромбоцитопоза на фоне гипоагрегации и сниженного количества тромбоцитов. Кроме того, к этому времени отмечается снижение гиперкоагуляционных сдвигов, что проявляется в активации только контактной фазы гемостаза и повышении гепарин-кофакторной активности плазмы крови. Также исчезают отличия от контрольных величин уровня антитромбина III и фибринолитической активности плазмы крови, что свидетельствует о сбалансированности ответной реакции со стороны системы гемостаза на описываемое воздействие.

Выявленные закономерности реакции гемостаза на гипоксию можно учитывать при разработке методов и способов антигипоксической защиты организма.

### **Литература**

1. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я. Гипоксические, гипокапнические и гиперкапнические состояния. М.: Медицина.

2003. 96 с.
2. Балуда В.П., Балуда М.В., Диянов И.И., Телешуков И.К. Физиология системы гемостаза. М.: Медицина, 1995. 252 с.
  3. Баркаган З.С., Лычев В.Г. Распознавание синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: Методология и экспертная оценка // Лабораторное дело. 1989. № 7. С. 30—35.
  4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2001. 306 с.
  5. Бекболотова А.К. Изменение АДФ-индуцированной, спонтанной агрегации и антиагрегационной (простаглицлиновой) активности стенки аорты при стрессовых состояниях в условиях средне- и высокогорья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Фрунзе, 1987. 24 с.
  6. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Новиков В.С., Шанин В.Ю., Акылбеков И.К. и др.; Под общ. ред. Ю.Л. Шевченко. СПб.: ЭлБи-СПб, 2000. 384 с.
  7. Дендеберова Р.С., Гурович Т.Ц., Чотоев Ж.А. Особенности системы гемостаза при акклиматизации к условиям высокогорья в эксперименте // Здоровоохранение Киргизии. 1989. Сент. — окт. С. 41—44.
  8. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь: Триада, 2005. 227 с.
  9. Захаров Г.А., Новикова Н.П. Влияние высокогорья на изменение гемокоагуляции у крыс при длительном введении норадреналина // Авиакосм. и эколог. медицина. 1996. № 2. С. 33—37.
  10. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000. 370 с.
  11. Ибрагимова Г.И. Влияние гипоксического и холодового стимулов на тепловыделение и содержание катехоламинов у мышей // Авиакосм. и эколог. медицина. 1997. № 6. С. 59—63.
  12. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. Л.: Наука, 1983. 152 с.
  13. Миррахимов М.М. Болезни сердца и горы. Фрунзе: Кыргызстан, 1971. 310 с.
  14. Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н. Горная медицина. Фрунзе: Кыргызстан, 1978. 167 с.
  15. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Воздействие факторов высокогорья на организм человека // Вестн. РАМН. 1992. № 1. С. 3—5.
  16. Нагнибеда Н.Н. Влияние гипоксии на активность симпатико-адреналовой системы // Вестн. РАМН. 1997. № 5. С. 19—23.
  17. Пак Г.Д., Сверчкова В.С., Данилевская Т.Н. Система гемостаза в условиях гипоксической гипоксии различной степени // Косм. биология и авиакосм. медицина. 1990. № 2. С. 4—9.
  18. Петрицев Н.Н., Степанова М.Н. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз при гипобарической гипоксии // Физиол. журн. СССР. 1991. № 6. С. 42—49.
  19. Петрицев Н.Н. Тромборезистентность сосудов. СПб.: АНТ-М, 1994. 134 с.
  20. Рачков А.Г., Рачкова Л.Г., Данияров С.Б. Влияние острой кровопотери на гемостаз у неадаптированных к условиям высокогорья собак // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1990. № 5. С. 28—30.
  21. Тухватшин Р.Р. Роль системы гемостаза в механизмах развития высокогорного отека мозга // Патол. физиология и эксперим. медицина. 1996. № 1. С. 7—9.
  22. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. Екатеринбург: УрО РАН, 2002. 260 с.
  23. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Северин М.В. Система крови и экстремальные воздействия на организм. Екатеринбург: УрО РАН, 1999. 194 с.
  24. Bertazzo A., Petroni A., Sarti S. The carbochrome ne derivative AD6 reduced the TxB2/6-Keto-PGF1 $\alpha$  ratio in cerebral cortex during hypoxia // Prostaglandins. 1988. V. 35. № 1. P. 15—28.
  25. Bowen A.L., Hudson J.G., Navia P. et al. The effect of altitude on blood platelet counts in young Bolivian airmen // Brit. J. Haematol. 1997. V. 97. № 1. С. 83.
  26. Li X.B., Guo X.Q. Effect of acute hypoxia on blood catecholamine and whole blood platelet aggregation // Sheng Li Xue Bao. 1996. V. 48. № 5. P. 457—463.
  27. Lu De-gin, Li Hui-ge, Song Zhen-ju et al. Влияние гипоксии на выделение эндотелиальной синтазы оксида азота клетками эндотелия мозга // Zhongguo bingli shengli zazhi = Chin. J. Pathophysiol. 2005. № 3. С. 470—474.
  28. Singh Bh. Thrombo-embolic phenomena at high aitude // Indian J. Surg. 1977. V. 36. P. 496.
  29. Xu Jian-Wen, Zhang Geng, Wang Wei. Эффект гипоксии на активность тканевого активатора плазминогена в эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга мыши. // Chin. J. Contemp. Pediat. 2001. № 3. С. 247—249.

Поступила в редакцию 15.09.2006 г.

Утверждена к печати 20.11.2006 г.