

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ГИПОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Игорь Ильич ШАХМАТОВ<sup>1,2</sup>, Вячеслав Михайлович ВДОВИН<sup>1,2</sup>, Валерий Иванович КИСЕЛЕВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития  
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

<sup>2</sup>Алтайский филиал НИИ физиологии СО РАМН  
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126

С целью изучения влияния различных видов однократного гипоксического воздействия на состояние системы тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза крысы линии Wistar однократно помещались на 20 минут, 3 и 24 часа в условия гиперкапнической гипоксии с газовой средой, содержащей 9–11 % O<sub>2</sub>, 7–8 % CO<sub>2</sub> (первые три опытные группы). Крысы следующих четырех групп подвергались однократной гипоксической гипоксии посредством «подъема» в барокамере на высоту 5500 м в течение 1, 3, 8 и 24 часов. Оценка коагулограммы проводилась у крыс сразу после окончания эксперимента. Показано, что как гиперкапническая, так и гипоксическая гипоксия обладают активирующим влиянием на гемостаз. Установлено, что с увеличением продолжительности однократного воздействия усиливается степень гиперкоагуляционных сдвигов в системе. При этом гиперкапническая гипоксия не сопровождается признаками угрожающей тромбинемии, а также характеризуется компенсаторным увеличением фибринолитической активности при сохранившихся антикоагулянтных резервах, что уменьшает риск развития внутрисосудистого свертывания. При гипоксической гипоксии нарастающая гиперкоагуляция сопровождается признаками внутрисосудистого тромбогенеза, потреблением тромбоцитов, снижением антикоагулянтной активности и резким угнетением фибринолитических свойств плазмы крови. Такая совокупность признаков характерна для развития претромботического состояния. Исходя из полученных результатов, делается вывод о возможной роли углекислого газа в повышении антикоагулянтных резервов организма при гипоксии.

**Ключевые слова:** гиперкапническая гипоксия, гипоксическая гипоксия, гемостаз, адаптация, крысы.

Гипоксия как один из экстремальных факторов занимает особое место в ряду естественных стрессоров, воздействующих на организм человека и животных. При этом на протяжении жизни человек сталкивается с самыми различными вариантами гипоксического и гиперкапнического влияний в разнообразных сочетаниях по продолжительности, степени выраженности, газовому составу вдыхаемого воздуха и т. д.

Гипоксическая гипоксия, оказывая комплексное воздействие на организм, способна вызывать серьезные нарушения в коагуляционной системе крови [1–4]. В то же время состояние системы гемостаза при действии на организм гиперкапнической гипоксии изучено недостаточно полно. Этому вопросу посвящены лишь единичные работы [5, 6]. Между тем установлено, что действие гиперкапнической гипоксии на организм в целом обладает существенно большим тренирующим потенциалом, чем гипоксия в чистом виде, и переносится организмом значительно легче [3, 7–10].

В целом представление о направленности реакций на гипоксию со стороны гемокоагуляции сформировано недостаточно полно.

Целью настоящей работы явилось изучение состояния системы гемостаза в ответ на однократное воздействие гипоксической и гиперкапнической гипоксии различной продолжительности.

### Материал и методы

Исследования были выполнены на 153 разнополых крысах линии Wistar средней массой 312,0 ± 12,1 г.

Гиперкапническая гипоксия моделировалась путем помещения крыс в индивидуальные камеры с фиксированным объемом [11], в которых при естественном дыхании животных устанавливалась следующая газовая среда: O<sub>2</sub> – 9–11 %, CO<sub>2</sub> – 7–8 %. Состав среды в камерах мониторировался при помощи газоанализатора «Spirolyt-2» (Германия).

Гипоксическая гипоксия моделировалась при помощи барокамеры приточно-вытяжного типа. Создаваемое в барокамере разрежение воздуха соответствовало подъему на высоту 5500 м над уровнем моря. Газовая среда в барокамере при таком разрежении сравнима с газовой средой при нормальном атмосферном давлении, содержащей 10,0–10,5 % O<sub>2</sub> и 0,01 % CO<sub>2</sub> [12].

**Шахматов И.И.** — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии, старш.н.с., e-mail: standart@ab.ru  
**Вдовин В.М.** — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии, старш.н.с., e-mail: erytrab@gmail.com  
**Киселев В.И.** — чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н., директор, зав. кафедрой нормальной физиологии, e-mail: vik@agmu.ru

Было выполнено семь серий экспериментов. Животные, составившие первые три опытные группы, однократно помещались в условия гиперкапнической гипоксии соответственно на 20 минут, 3 и 24 часа. Крысы последних четырех опытных групп подвергались однократному воздействию гипоксической гипоксии в барокамере на «высоте» 5500 м над уровнем моря в течение 1, 3, 8 и 24 часов соответственно. Сразу по окончании воздействия, после предварительной наркотизации животных тиопенталом натрия из расчета 0,2 мл на 100 г массы тела путем его внутривенного введения, кровь для исследования забирали из печеночного синуса. Контролем служили показатели гемостаза, полученные у крыс, содержащихся в обычной атмосфере. Все пробы крови стабилизировали 3,8%-ным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 [13]. Оценка показателей гемостаза производилась с помощью методик, позволяющих исследовать состояние тромбоцитарного гемостаза, внутренний и внешний путь активации коагуляционного гемостаза, конечный этап образования фибринового сгустка, состояние антикоагулянтного звена, а также фибринолитической системы [13]. Все параметры системы гемостаза определяли с помощью диагностических наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) с использованием коагулометра «Минилаб» (Россия). Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте и директивами Европейского сообщества 86/609/ЕЕС.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы «Jmp® v 5.1.2». Данные представлены в виде  $\bar{X} \pm m$ , где  $\bar{X}$  — среднее арифметическое в выборочной совокупности,  $m$  — стандартная ошибка средней арифметической. Соответствие нормальному распределению оценивали по критерию Шапиро — Уилка. 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 и Q-критерий Дана для множественных сравнений. Критическое значение уровня значимости принималось  $\leq 0,05$ .

### Результаты

Сравнительный анализ результатов исследования показателей тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, зарегистрированных при однократной гиперкапнической гипоксии, выявил целый ряд изменений по мере нарастания длительности воздействия (табл. 1).

Так, агрегационная активность, остававшаяся после 20-минутной и 3-часовой гипоксии в пределах контрольных величин, значительно возрастала по истечении 24 часов воздействия гиперкапнической гипоксии.

Контактная фаза свертывания на всем протяжении исследования находилась в активированном состоянии. При этом к окончанию суточного воздействия гипоксии регистрировалось максимальное укорочение всех трех исследуемых показателей — силиконового и каолинового времени свертывания, индекса диапазона контактной активации (ИДКА).

Аналогичная ситуация отмечалась в динамике параметров, характеризующих суммарное состояние внутреннего и внешнего путей свертывания. По мере увеличения времени гипоксически-гиперкапнического воздействия нарастала и степень активации свертывания. Если стандартизированные условия активированного парциального тромбопластинового времени свертывания (АПТВ) выявляли отчетливую активацию лишь по истечении 24 часов воздействия, то по внешнему пути нарастающая гиперкоагуляция регистрировалась уже после 20-минутной гипоксии и сохранялась в группах с 3- и 24-часовым воздействием.

Со стороны конечного этапа свертывания регистрировалась более разнообразная динамика показателей. Если 20-минутное воздействие характеризовалось угнетением процесса по данным обоих показателей, то к окончанию 3-часовой гипоксии удлинялось лишь эхитоксовое время свертывания, в то время как тромбиновое время возвращалось к исходным величинам. Дальнейшее воздействие гиперкапнической гипоксии сопровождалось активацией конечного этапа свертывания по обоим тестам, что говорило об усугублении к этому времени генерализованной гиперкоагуляции в организме подопытных животных.

Уровень фибриногена, оказавшись повышенным по истечении 20 минут гипоксии, к 3 часам воздействия снижался, достоверно отличаясь не только от контрольных величин, но и от показателей, зафиксированных при более кратковременной гипоксии ( $p_1-p_2 < 0,01$ ). К окончанию суточной гипоксии содержание фибриногена оставалось сниженным. При этом количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови не превышало исходный уровень на протяжении всего суточного отрезка эксперимента.

Антикоагулянтная активность плазмы крови в течение первых трех часов воздействия превышала исходный уровень, достигая своего максимума на 20-й минуте гипоксии. При этом уровень анти-тромбинового резерва плазмы (АРП) по истечении 3 часов гипоксии был достоверно ниже зафиксированного после 20-минутного воздействия ( $p_1-p_2 < 0,01$ ), а к окончанию суток уже не отличался от контрольных цифр. Уменьшение содержания

Таблица 1

Динамика изменений параметров системы гемостаза, зарегистрированных в ходе возрастающего по продолжительности однократного воздействия гиперкапнической гипоксии ( $X \pm t$ )

Параметр системы гемостаза	Контроль (n = 70)	Гиперкапническая гипоксия		
		Опыт 1 (20 минут) (n = 15)	Опыт 2 (3 часа) (n = 10)	Опыт 3 (24 часа) (n = 12)
Индукцированная агрегация тромбоцитов, с	21,7 ± 0,5*	24,3 ± 2,9	20,3 ± 1,6	15,3 ± 0,6
		p > 0,05	p > 0,05	p < 0,001
Силиконовое время, с	220,4 ± 5,7*	152,0 ± 11,4	165,6 ± 6,2	127,3 ± 11,8
		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Каолиновое время, с	84,1 ± 2,2*	67,9 ± 3,8	74,7 ± 4,0	66,8 ± 1,2
		p < 0,002	p > 0,05	p < 0,002
ИДКА, %	60,7 ± 1,2*	51,3 ± 4,5	55,0 ± 1,2	43,1 ± 4,6
		p < 0,05	p < 0,05	p < 0,001
АПТВ, с	21,8 ± 0,4	21,9 ± 0,7	20,1 ± 0,8	17,1 ± 0,3
		p > 0,05	p > 0,05	p < 0,001
Протромбиновое время, с	13,9 ± 0,2*	12,7 ± 0,3*	11,8 ± 0,6	11,5 ± 0,5*
		p < 0,01	p < 0,01	p < 0,001
Тромбиновое время, с	28,1 ± 0,7*	42,8 ± 5,6*	26,3 ± 1,4*	24,7 ± 0,6
		p < 0,01	p > 0,05	p < 0,05
Эхитоксовое время, с	22,7 ± 0,5	33,5 ± 2,9*	34,9 ± 1,9*	14,9 ± 0,5
		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Содержание РФМК, мг/дл	3,3 ± 0,1*	3,7 ± 0,3*	3,0 ± 0,1*	3,3 ± 0,2*
		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Содержание фибриногена, г/л	1,77 ± 0,07*	2,29 ± 0,19*	1,33 ± 0,27*	1,42 ± 0,13
		p < 0,02	p < 0,05	p < 0,05
АРП, %	103,0 ± 1,9	128,8 ± 3,5	110,3 ± 2,1	112,3 ± 5,9*
		p < 0,001	p < 0,02	p > 0,05
Содержание антитромбина III, %	97,3 ± 1,4	80,6 ± 1,4	83,2 ± 5,9	89,3 ± 4,2
		p < 0,001	p < 0,05	p > 0,05
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	332,1 ± 14,0*	169,0 ± 24,4*	212,0 ± 15,0	252,5 ± 26,7*
		p < 0,001	p < 0,01	p < 0,02

Примечание: здесь и в табл. 2: \* — признаки, не подчиняющиеся нормальному распределению; p — уровень статистической значимости различий признаков контрольной и опытных групп; n — количество особей в группе; X — среднее арифметическое в выборочной совокупности, m — стандартная ошибка средней арифметической.

антитромбина III в плазме крови экспериментальных животных регистрировалось при 20-минутном и 3-часовом гипоксическом воздействии.

Оценка в динамике скорости лизиса эуглобулинового сгустка выявляла активацию процесса на всем протяжении исследований. При этом так же, как и в случае с антикоагулянтной активностью, максимальный уровень фибринолитической активности плазмы крови регистрировался после

20-минутной гипоксии, а затем последовательно снижался, приближаясь к исходным величинам.

Увеличение продолжительности воздействия однократной гипоксической гипоксии также сопровождалось значительно более выраженными изменениями в состоянии показателей системы гемостаза (табл. 2). Так, со стороны тромбоцитарного гемостаза часовое гипоксическое воздействие приводило к значимому выбросу тромбоцитов из депо.

Таблица 2

Динамика изменений параметров системы гемостаза, зарегистрированных в ходе возрастающего по продолжительности однократного воздействия гипоксической гипоксии ( $X \pm m$ )

Параметр системы гемостаза	Контроль (n = 70)	Гипоксическая гипоксия			
		Опыт 1 (1 час) (n = 10)	Опыт 2 (3 часа) (n = 12)	Опыт 3 (8 часов) (n = 12)	Опыт 4 (24 часа) (n = 12)
Содержание тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$772,1 \pm 23,9$	$910,2 \pm 31,4$	$852,3 \pm 26,3$	$776,2 \pm 39,6$	$687,3 \pm 26,3$
		$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Индукцированная агрегация тромбоцитов, с	$21,7 \pm 0,5^*$	$15,3 \pm 0,6$	$24,6 \pm 4,3^*$	$38,1 \pm 3,7$	$13,1 \pm 1,6$
		$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Силиконовое время, с	$220,4 \pm 5,7^*$	$160,8 \pm 13,3$	$262,0 \pm 27,5$	$161,1 \pm 9,0$	$173,7 \pm 9,3$
		$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Каолиновое время, с	$84,1 \pm 2,2^*$	$67,0 \pm 4,1$	$80,1 \pm 4,4$	$84,7 \pm 3,2$	$78,6 \pm 2,8^*$
		$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ИДКА, %	$60,7 \pm 1,2^*$	$55,0 \pm 4,9$	$67,2 \pm 2,5$	$46,6 \pm 1,8$	$54,1 \pm 1,6$
		$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,02$
АПТВ, с	$21,8 \pm 0,4$	$18,9 \pm 0,9$	$19,2 \pm 0,6$	$17,3 \pm 0,3$	$17,5 \pm 0,2$
		$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Протромбиновое время, с	$13,9 \pm 0,2^*$	$15,1 \pm 0,8$	$15,3 \pm 0,5^*$	$16,4 \pm 1,0$	$12,8 \pm 0,2^*$
		$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,005$	$p < 0,02$
Тромбиновое время, с	$28,1 \pm 0,7^*$	$24,5 \pm 1,1$	$22,0 \pm 1,2$	$32,5 \pm 0,9$	$31,0 \pm 0,5$
		$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,005$	$p < 0,02$
Эхитоксовое время, с	$22,7 \pm 0,5$	$20,3 \pm 0,6$	$24,2 \pm 1,1$	$23,6 \pm 1,0$	$18,3 \pm 0,4$
		$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
Содержание РФМК, мг/дл	$3,3 \pm 0,1^*$	$3,2 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 2,1^*$	$4,3 \pm 1,3^*$	$8,2 \pm 2,6^*$
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
Содержание фибриногена, г/л	$1,77 \pm 0,07^*$	$2,09 \pm 0,23$	$2,57 \pm 0,24^*$	$2,53 \pm 0,30^*$	$1,91 \pm 0,13^*$
		$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,002$	$p > 0,05$
АРП, %	$103,0 \pm 1,9$	$94,5 \pm 2,5$	$90,6 \pm 1,3$	$104,4 \pm 3,8^*$	$86,8 \pm 2,9$
		$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
Антитромбин III, %	$97,3 \pm 1,4$	$71,7 \pm 9,8$	$87,9 \pm 3,0$	$76,0 \pm 6,1$	$77,9 \pm 1,8$
		$p < 0,02$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	$332,1 \pm 14,0^*$	$392,5 \pm 58,4^*$	$1290,0 \pm 101,1^*$	$1207,3 \pm 107,7^*$	$951,7 \pm 123,4^*$
		$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

В последующем количество тромбоцитов в кровотоке последовательно снижалось, что приводило сначала к нормализации, а затем и к снижению показателя, что могло быть обусловлено их активным потреблением в ходе гипоксического воздействия [14]. Агрегационная активность тромбоцитов, повышенная по истечении одного часа гипоксии, к окончанию 3-х часов воздействия возвращалась к исходному уровню, а при 8-часовой продолжительности однократной гипобарии снижалась почти в 2 раза относительно исходного уровня. Однако суточная гипоксия вновь приводила к значимой

активации агрегации тромбоцитов, что может быть расценено как проявление декомпенсации адаптивных процессов при превышении определенной длительности воздействия стрессора.

Состояние контактной фазы свертывания на протяжении 24 часов гипоксического воздействия также характеризовалось двумя волнами активации. Зарегистрированная к первому часу гиперкоагуляция лишь на 3-часовой отметке сменялась нормализацией параметров, однако в дальнейшем вновь стабильно регистрировалась вплоть до окончания непрерывной суточной гипоксии.



Активация внутреннего пути свертывания регистрировалась по данным АПТВ на протяжении всех 24 часов наблюдений. При этом по мере увеличения длительности гипоксического воздействия интенсивность гиперкоагуляционных сдвигов нарастала. Внешний путь активации плазменного гемостаза оказался более устойчив к воздействию гипоксической гипоксии. На протяжении первых 8 часов по данным протромбинового времени свертывания отмечались гипокоагуляционные сдвиги, которые лишь к истечению суток воздействия сменились гиперкоагуляцией.

Оба теста, характеризующие конечный этап свертывания, реагировали на часовую гипоксическую гипоксию активацией. К 3 часам укороченным оставалось лишь тромбиновое время, а начиная с 8 часов оно было уже достоверно длиннее, чем в контроле, что может быть расценено как угнетение процесса образования фибринового сгустка. Однако эхитоксовое время (тест, основанный на способности змеиного яда эфы многочешуйчатой, *Echis multisquamatus*, не чувствительного к гепарину и ингибиторам самосборки фибрина активировать конечный этап свертывания) к окончанию суточного воздействия гипоксии укорачивалось, указывая на гиперкоагуляцию, регистрируемую на конечном этапе свертывания.

О том, что по мере увеличения продолжительности воздействия гипоксической гипоксии нарушения со стороны конечного этапа свертывания приобретают угрожающий по внутрисосудистому тромбообразованию характер, можно судить по увеличению в плазме крови содержания РФМК, а также снижению к 24 часам уровня фибриногена по сравнению с более короткими временными отрезками гипоксического воздействия.

Антикоагулянтная активность плазмы крови по данным АРП при описываемом виде воздействия была максимально снижена по истечении 3 и 24 часов гипоксии. При этом уровень анти-тромбина III оставался сниженным на всем протяжении наблюдений.

Наиболее выраженные изменения при гипоксической гипоксии наблюдались со стороны фибринолитической активности плазмы крови. Если 1-часовое воздействие сопровождалось разнонаправленными сдвигами в скорости лизиса сгустка, что еще не приводило к достоверному изменению средней величины показателя, то, начиная с 3-часовой отметки наблюдалось консолидированное и очень выраженное замедление процесса растворения фибрина. При этом у части животных, подвергавшихся гипоксии более одного часа, лизис эуглобулинов не завершался на протяжении суток.

#### Обсуждение

Таким образом, анализ результатов экспериментов по оценке влияния возрастающей по продолжительности однократной гиперкапнической

гипоксии на систему гемостаза показал, что увеличение длительности воздействия сказывается на изменении оцениваемых параметров.

При этом увеличение продолжительности гипоксического воздействия с 20 минут до 3 часов практически не отражалось на состоянии тромбоцитарного гемостаза, контактной фазы свертывания, его внешнего пути активации, а также фибринолитической активности плазмы крови. Более того, целый ряд показателей на данном временном промежутке либо возвращался к исходному уровню (каолиновое, тромбиновое время свертывания), либо отмечалась устойчивая тенденция к их нормализации (АРП).

Однако увеличение времени воздействия до 24 часов приводило к существенной активации показателей как тромбоцитарного, так и плазменного гемостаза. Возросшая гиперкоагуляция регистрировалась на всех этапах процесса, затрагивая как внутренний, так и внешний его механизмы. Снижение уровня фибриногена и анти-тромбина III к окончанию суточного воздействия гиперкапнической гипоксии в плазме крови также, по-видимому, свидетельствовало о потреблении данных факторов, вызванном гиперкоагуляционными процессами в кровотоке.

В то же время отсутствие повышения в крови содержания РФМК, нормальный уровень показателя анти-тромбинового резерва плазмы крови, а также остающаяся высокой на протяжении суток фибринолитическая активность плазмы крови существенно снижали риск развития тромбемии.

Анализ результатов экспериментов по оценке влияния возрастающей по продолжительности однократной гипоксической гипоксии на систему гемостаза показал, что увеличение длительности воздействия значительно более серьезно сказывается на изменении оцениваемых параметров. Начальная гиперагрегация тромбоцитов и активация контактной фазы свертывания может рассматриваться как неспецифическая реакция, связанная с активацией симпатго-адреналовой системы [15], и служить показателем стрессового состояния организма [16].

Увеличение продолжительности воздействия гипоксической гипоксии сопровождалось фазными изменениями со стороны тромбоцитарного гемостаза, начального и конечного этапов свертывания, а также антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови.

Отличительной особенностью данного вида гипоксии являлось то, что при сохраняющейся активации свертывания наблюдалось снижение антикоагулянтной и, в большей степени, фибринолитической активности крови.

Зафиксированное, начиная с 3-часовой отметки, рассогласование в реакции отдельных звеньев системы гемостаза рассматривается нами как неблагоприятная реакция в ответ на возрастающее по времени однократное воздействие гипоксической

гипоксии. Резкое снижение фибринолитической и, в меньшей степени, противосвертывающей активности плазмы крови на фоне последовательно нарастающей гиперкоагуляции смещает исходное равновесие гемостатического потенциала, что может расцениваться как один из факторов риска тромбообразования, сопровождающий многочасовое воздействие гипоксии. Снижение анти-тромбинового резерва плазмы крови, вероятно, обусловлено появлением в кровотоке ингибиторов гепарина [13]. Угнетение фибринолитической активности может быть связано с увеличением в кровотоке активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI) [17].

Исходя из результатов, полученных в ходе экспериментов, можно предположить, что гипоксическое воздействие при относительно непродолжительной экспозиции (в пределах одного часа) остается в рамках эустрессора, вызывая сбалансированное изменение в состоянии как свертывающей, так и противосвертывающей антикоагулянтной и фибринолитической систем. Однако последовательное увеличение продолжительности воздействия сопровождается нарастанием гиперкоагуляционных и снижением антикоагулянтных, а затем и фибринолитических свойств плазмы крови, что может быть расценено как проявление постепенного перехода ответной реакции со стороны системы гемостаза из рамок эустресса в дистресс. Развитие картины тромбинемии и признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, наблюдаемых при суточной гипоксической гипоксии, служит подтверждением развития дистресса у экспериментальных животных и является специфическим проявлением поломки адаптивных механизмов в системе гемостаза.

Одной из возможных причин менее выраженных изменений в состоянии системы гемостаза, регистрируемых при воздействии гиперкапнической гипоксии, по сравнению с гипоксической моделью, является наличие в газовой среде избытка углекислого газа. Известно, что углекислый газ имеет большое значение в регуляции деятельности важнейших систем организма, а также в его адаптации к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды [8, 18]. Установлен антиагрегационный эффект углекислого газа на тромбоциты [19]. Также имеются лишь единичные данные о влиянии гиперкапнии на клеточный состав периферической крови без раскрытия его механизмов [20]. Между тем изолированное влияние  $\text{CO}_2$  на систему гемостаза практически не изучено. Полученные в ходе наших экспериментов результаты могут быть использованы в качестве базовых для дальнейшего исследования данной проблемы.

#### Заключение

1. Показано, что как гиперкапническая, так и гипоксическая гипоксия обладают активирующим

влиянием на гемостаз. Установлено, что с увеличением продолжительности однократного воздействия усиливается степень гиперкоагуляционных сдвигов в системе.

2. Гиперкоагуляция при гиперкапнической гипоксии не сопровождается развитием признаков тромбинемии, а также характеризуется компенсаторным увеличением фибринолитической активности при сохранившихся антикоагулянтных резервах, что значительно снижает возможность развития внутрисосудистого свертывания.

3. При гипоксической гипоксии нарастающая гиперкоагуляция сопровождается признаками внутрисосудистого тромбогенеза, потреблением тромбоцитов, снижением антикоагулянтной активности и резким угнетением фибринолитических свойств плазмы крови. Такая совокупность признаков характерна для развития претромботического состояния.

4. Избыточное содержание углекислого газа (гиперкапния) является оптимизирующим фактором, повышающим антикоагулянтные резервы организма и устраняющим картину тромбинемии, развивающейся при определенной продолжительности гипоксического воздействия.

#### Список литературы

1. Singh Bh. Thrombo-embolic phenomena at high altitude // Indian J. Surg. 1977. 36. 496.
2. Тухватшин Р.Р. Роль системы гемостаза в механизмах развития высокогорного отека мозга // Патол. физиол. и эксперим. тер. 1996. (1). 7–9.  
Tuhvatshin R.R. The role of the haemostasis system in the mechanisms of high-altitude cerebral edema // Patol. fiziol. i eksper. ter. 1996. (1). 7–9.
3. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Под общ. ред. Ю.Л. Шевченко. СПб.: Элби-СПб, 2000. 384 с.  
Hypoxia. Adaptation, Pathogenesis, Clinical / Ed. Y.L. Shevchenko. SPb.: Elbi-SPb, 2000. 384 p.
4. Schobersberger W., Hoffmann G., Gunga H.C. Interaction of hypoxia and haemostasis – hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude? // Wien Med. Wochenschr. 2005. 155. (7–8). 157–162.
5. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. М., 1986. 272 с.  
Aghajanian N.A., Elfimov A.I. The functions of the organism in conditions of hypoxia and hypercapnia. M., 1986. 272 p.
6. Куликов В.П., Полухина М.Г., Беспалов А.Г., Усынин В.В. Влияние гипоксически-гиперкапнического преко кондиционирования на гемостаз, гемореологию и толерантность головного мозга к ишемии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004. (3). 27–32.  
Kulikov V.P., Polukhina M.G., Bespalov A.G., Usynin V.V. Influence of hypoxic-hypercapnic preconditioning on hemostasis, hemorheology and tolerance

to cerebral ischemia // Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiya. 2004. (3). 27–32.

7. Пак Г.Д., Сверчкова В.С., Данилевская Т.Н. Система гемостаза в условиях гипоксической гипоксии различной степени // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1990. (2). 4–9.

Pak G.D., Sverchkova V.S., Danilevskaya T.N. The hemostasis system in hypoxic anoxia of varying degree // Kosm. biol. i aviakosm. med. 1990. (2). 4–9.

8. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я. Гипоксические, гипокапнические и гиперкапнические состояния. М.: Медицина, 2003. 96 с.

Aghajanian N.A., Chizhov A.Ya. Hypoxic, hypocapnic and hypercapnic with-standing. M.: Medicine, 2003. 96 p.

9. Беспалов А.Г., Куликов В.П., Лепилов А.В. Тренировки с гиперкапнической гипоксией как средство увеличения толерантности головного мозга к ишемии // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2004. (3). 60–63.

Bespalov A.G., Kulikov V.P., Lepilov A.V. Training with hypercapnic hypoxia as a means of increasing tolerance to cerebral ischemia // Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2004. (3). 60–63.

10. Kulikov V.P., Bespalov A.G., Yakushev N.N. The state of cerebral hemodynamics in conditions of prolonged adaptation to hypercapnic hypoxia // Neurosci. Behav. Physiol. 2009. 3. 269–273.

11. Беспалов А.Г. Влияние гипоксической гиперкапнии на мозговую гемодинамику и толерантность головного мозга к ишемии: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2003. 114 с.

Bespalov A.G. Effect of hypoxic hypercapnia on cerebral hemodynamics and brain tolerance to ischemia: dis. ... kand. med. scienced. Novosibirsk, 2003. 114 p.

12. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия. М., 1977. 320 с.

Malkin V.B., Gippenreiter E.B. Acute and chronic hypoxia. M., 1977. 320 p.

13. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2001. 306 с.

Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and therapy of hemostatic controlled. M.: Nyudiamed-AO, 2001. 306 p.

14. Система гемостаза / Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб., 2003. 175 с.

The system of haemostasis / Ed. N.N. Petrishchev. SPb., 2003. 175 p.

15. Нагнибеда Н.Н. Влияние гипоксии на активность симпатико-адреналовой системы // Вестн. РАМН. 1997. (5). 19–23.

Nagnibeda N.N. Effect of hypoxia on the activity of sympathoadrenal system // Vestn. RAMN. 1997. (5). 19–23.

16. Li X.B., Guo X.Q. Effect of acute hypoxia on blood catecholamine and whole blood platelet aggregation // Sheng Li Xue Bao. 1996. 48. (5). 457–463.

17. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь: Триада, 2005. 227 с.

Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis. M.; Tver', 2005. 227 p.

18. Маршак М.Е. Физиологическое значение углекислоты. М., 1969. 143 с.

Marshak M.E. The physiological significance of carbon dioxide. M., 1969. 143 p.

19. Габриелян Э.С., Амроян Э.А. Влияние CO<sub>2</sub> на агрегацию тромбоцитов у кошек // Бюл. exper. биол. и мед. 1984. (4). 391–393.

Gabrielian E.S., Amroyan E.A. Effect of CO<sub>2</sub> on the aggregation of platelets in cats // Bul. exper. biol. i med. 1984. (4). 391–393.

20. Прокопов Г.В., Гречихина А.А. Об изменениях некоторых показателей красной крови под влиянием гиперкапнии // Гиперкапния и гипероксия в клинике и эксперименте. Тез. докл. научн. конф., посвященной 100-летию отечественной патофизиологии. Куйбышев, 1970. 32–34.

Prokopov G.V., Grechikhina A.A. On changes of some indicators of the red blood cells under the influence of hypercarbia // Hypercapnia and hyperoxia in the clinic and experiment. Abstracts of scientific conference devoted to 100 anniversary of the national pathophysiology. Kuibyshev, 1970. 32–34.

## THE STATE OF HAEMOSTASIS SYSTEM AFTER APPLICATION OF DIFFERENT TYPES OF HYPOXIA

Igor Ilich SHAKHMATOV<sup>1, 2</sup>, Vjacheslav Mikhailovich VDOVIN<sup>1, 2</sup>, Valerij Ivanovich KISELEV<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>*Altai State Medical University  
656038, Barnaul, Lenin av., 40*

<sup>2</sup>*Altai Affiliate of the Institute of Physiology SB RAMS  
656031, Barnaul, Papanincev st., 126*

---

The aim of the research was to study effects of a single application of different types of hypoxia on the state of platelet and coagulation haemostasis. 153 Wistar rats were used in the experiment. Hypercapnic hypoxia (O<sub>2</sub> – 9–11 %, CO<sub>2</sub> – 7–8 %) was applied on animals in three experimental groups for 20 min, 3 and 24 hours respectively. Rats of the other four groups experienced single episode of hypoxic hypoxia for 1, 3, 8 and 24 hours at the «altitude» of 5500 m in pressure chamber. Coagulogramms were estimated immediately after the experiments. Both hypercapnic and hypoxic hypoxia activated haemostasis in the rats. The intensity of hypercoagulative changes increased with the duration of hypoxia. Hypercapnic hypoxia did not entail thrombinaemia and was characterized by compensatory increased anticoagulative and fibrinolytic activities. These changes virtually excluded the possibility of disseminated intravascular coagulation. In case of hypobaric hypoxia increasing hypercoagulability was accompanied by signs of intravascular thrombinogenesis, platelets uptake, decreased anticoagulative activity and severe depression of fibrinolytic properties of plasma. The combination of these changes is typical for prethrombotic state. Basing upon the results we conclude that carbon dioxide may play a role in strengthening of anticoagulant reserves of organism.

---

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

**Shakhmatov I.I.** – candidate of medical sciences, assistant professor of the department of physiology, senior researcher, e-mail: standart@ab.ru

**Vdovin V.M.** – candidate of medical sciences, assistant professor of the department of physiology, senior researcher, e-mail: erytrab@gmail.com

**Kiselev V.I.** – corresponding member of RAMS, professor, doctor of medical sciences, director, head of the department of physiology, e-mail: vik@agmu.ru