

*На правах рукописи*

**Блажко Александр Александрович**

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА  
КРЫС ПРИ СВЕРХПороГОВОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ  
ПРОДУКТАМИ ПАНТОВОГО ОЛЕНЕВОДСТВА**

**03.03.01 – физиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Томск – 2019**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул) и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск).

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

Шахматов Игорь Ильич

**Официальные оппоненты:**

**Кузник Борис Ильич** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Умрюхин Алексей Евгеньевич** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Ведущая организация:** ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.Гольдберга

Защита состоится "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте [www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru)

Автореферат разослан "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Физическая нагрузка в повседневной жизни человека является одним из наиболее распространенных видов стрессорного воздействия и при регулярном действии на организм может повышать его устойчивость за счет механизмов перекрестной адаптации [Меерсон Ф.З., 1993; Агаджанян Н.А., 2000; Пшенникова М.Г., 2001].

Однако физическая нагрузка высокой интенсивности и продолжительности может приводить к повреждению различных органов и систем, вызывая в организме состояние дистресса [Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Selye Н., 1976]. Система гемостаза является одной из наиболее реактивных систем организма, выполняющих важную роль в процессах адаптации [Баркаган З.С., Момот А.П., 2008; Кузник Б.И., 2010; Момот А.П., 2011], которая при действии чрезмерных стрессоров различной природы может реагировать развитием неблагоприятных сдвигов показателей вплоть до формирования состояния тромботической готовности [Момот А.П., 2011; Киселев В.И. и др., 2014].

Понятие «состояние тромботической готовности» включает в себя лабораторно выявляемые изменения не только со стороны системы гемостаза, но и других систем организма [Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П., 2015; Сафиуллина С.И., Фейсханова Л.И., 2017], к которым можно отнести нарушения в микроциркуляторном русле. Кроме того, значимая роль в повышении риска тромбообразования принадлежит эндотелиальной дисфункции [Кузник Б.И., 2001; Зубаирова Л.Д., Мустафин И.Г., Набиуллина Р.М., 2013; Иванов А.Н. и др., 2014]. Таким образом, в основе патогенеза тромбообразования *in vivo* лежит взаимодействие элементов классической триады Вирхова: состав крови, состояние сосудистой стенки, а также характер кровотока [Кузник Б.И., 2010; Wolberg A.S. et al., 2012]. Исходя из этого, комплексное исследование состояния этих элементов и их вклада в повышение риска тромбообразования при сверхпороговой физической нагрузке является актуальной задачей.

Для того, чтобы минимизировать риск развития состояния тромботической готовности при дистрессорном воздействии, необходимо повышать устойчивость организма и, в частности, системы гемостаза и микроциркуляторного русла, к действию стрессора. Установлено, что повышение уровня адаптированности организма можно достигать предварительным приемом адаптогенов растительного и животного происхождения [Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Вдовин В.М., 2010; Panossian A. et al., 2009; Pawar V.S., Shivakumar H., 2012]. К адаптогенам животного происхождения относятся, в частности, продукты пантового оленеводства. Известно, что применение продуктов пантового оленеводства повышает умственную и физическую работоспособность организма, обеспечивает более сбалансирован-

ную работу его энергообеспечивающих механизмов [Суслов Н.И., Гурьянов Ю.Г., 2008; Зайцев А.А., Барабаш Л.В., Смирнова И.Н., 2012; Jiang N. et al., 2015]. Изучение адаптивного действия предварительного приема продуктов пантового оленеводства на состояние системы гемостаза и микроциркуляторного русла является ещё одной актуальной задачей.

**Степень разработанности темы исследования.** Основы исследования стресса и процесса адаптации были заложены Н. Selye в его работах, посвященных изложению концепции общего адаптационного синдрома. В работах отечественных авторов Б.И. Кузника, З.С. Баркагана, П.Д. Горизонтова была исследована роль системы гемостаза в процессах адаптации организма к стрессу.

Изучению действия физической нагрузки на организм человека посвящены работы Ф.З. Меерсона, М.Г. Пшенниковой, В.Н. Платонова, И.Н. Солопова. Однако, в работах данных авторов показано адаптивное действие физической нагрузки на организм в целом, без частного изучения состояния системы гемостаза и микроциркуляторного русла

В отдельных работах авторов E.E. Peat, D. Prisco, G. Sumann, A.A. Hanke, P. Burns, С.П. Голышенкова, И.И. Шахматова, В.И. Киселева отражены изменения показателей отдельных звеньев системы гемостаза при действии как однократной сверхпороговой физической нагрузки, так и многократных тренировок. При этом, целостной картины изменений всех элементов процесса тромбообразования также не было описано.

Проблемам коррекции тромботических и других осложнений при действии сверхпороговых стрессоров предварительным приемом адаптогенов посвящены работы V.S. Pawar, A. Panossian, И.И. Шахматова, Ю.А. Бондарчук.

Работы ряда авторов (Jiang N., Zha E., Jung E., Суслов Н.И., Жариков А.Ю.) посвящены выявлению адаптивного действия продуктов пантового оленеводства, однако в исследованиях упомянутых авторов изучение показателей системы гемостаза и состояния микроциркуляторного русла не проводилось.

Таким образом, в доступной литературной среде на сегодня отсутствуют данные о комплексной оценке изменений показателей системы свёртывания крови и микроциркуляторного русла при однократной сверхпороговой физической тренировке, а также о возможном адаптивном влиянии предварительного приема продуктов пантового оленеводства на данные системы. Всё вышесказанное и определило цель данного исследования.

**Цель исследования:** оценить влияние однократной сверхпороговой физической нагрузки различной продолжительности на состояние системы гемостаза и микроциркуляторного русла крыс, а также определить возможность кор-

рекции выявленных изменений с помощью предварительного приема продуктов пантового оленеводства.

#### **Задачи исследования:**

1. Исследовать состояние системы гемостаза и микроциркуляторного русла крыс при однократной четырёхчасовой физической нагрузке.
2. Исследовать состояние системы гемостаза, микроциркуляторного русла, а также морфологические изменения во внутренних органах крыс при однократной восьмичасовой физической нагрузке.
3. Исследовать влияние приёма продуктов пантового оленеводства разной продолжительности и в различной дозировке на состояние системы гемостаза и микроциркуляторного русла у крыс.
4. Оценить влияние предварительного курсового приема продуктов пантового оленеводства на состояние системы гемостаза, микроциркуляторного русла, а также морфологические изменения во внутренних органах крыс при однократной восьмичасовой сверхпороговой физической нагрузке.

**Научная новизна.** Впервые выявлены закономерности формирования состояния тромботической готовности у крыс по мере нарастания продолжительности однократной физической нагрузки при комплексном исследовании состояния системы гемостаза, микроциркуляторного русла и эндотелия. Определены закономерности изменения гематокрита и морфологического состояния внутренних органов крыс по мере нарастания продолжительности однократной физической нагрузки.

Установлено, что однократная 4-часовая физическая нагрузка приводит к появлению начальных признаков формирования состояния тромботической готовности: частичной активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы свертывания крови без снижения концентрации фибриногена и количества тромбоцитов, снижению антикоагулянтной активности плазмы крови, а также повышению гематокрита, снижению амплитуды вазомоторных волн, утолщению межальвеолярных перегородок в тканях лёгких с появлением в них участков эмфиземы.

Обнаружено, что однократная 8-часовая физическая нагрузка у крыс приводит к развитию состояния тромботической готовности (выраженная активация сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, повышение гематокрита, снижение показателя микрокровотока, угнетение активных процессов регуляции микроциркуляции, возникновение эндотелиальной дисфункции и застойных явлений микроциркуляторного русла, значительные изменения в тканях внутренних органов).

Впервые показано адаптивное действие предварительного курсового приема продуктов пантового оленеводства на состояние системы гемостаза и микроциркуляторного русла у крыс при сверхпороговой физической нагрузке. Предварительный прием продуктов пантового оленеводства предотвращает развитие большей

части признаков состояния тромботической готовности, возникающих после 8-часовой однократной физической нагрузки. Выявлено, что такой адаптивный эффект достигается, в частности, за счет повышения антикоагулянтного и фибринолитического потенциала плазмы крови, повышения механизмов активной регуляции микроциркуляции, а также активации функций эндотелия.

**Теоретическая и практическая значимость.** В работе, в рамках научного направления по изучению влияния различных стрессорных факторов на систему гемостаза и способов формирования адаптивных резервов организма при действии этих факторов определены комплексные закономерности развития патологического состояния тромботической готовности со стороны микроциркуляторного русла и системы гемостаза в ответ на однократную сверхпороговую физическую нагрузку.

В результате исследований выявлен значимый адаптивный эффект предварительного приема продуктов пантового оленеводства, выразившийся в исчезновении подавляющего большинства коагулологических и гемодинамических признаков развития состояния тромботической готовности в ответ на однократную сверхпороговую физическую нагрузку.

Установлены наиболее чувствительные параметры системы гемостаза и микроциркуляторного русла из перечня признаков состояния тромботической готовности, в первую очередь реагирующие на превышение порогового уровня стрессорного воздействия в виде однократной физической нагрузки.

Выявленные результаты позволяют расширить существующие представления о комплексном формировании состояния тромботической готовности при сверхпороговых стрессорных воздействиях, а также о методах профилактики развития подобных состояний.

В работе определены дозировка и продолжительность курсового приёма продуктов пантового оленеводства, оптимальные для достижения максимального адаптивного эффекта при сверхпороговых однократных физических нагрузках.

Результаты исследования, полученные на лабораторных животных, могут составлять основу для изучения влияния сверхпороговых физических нагрузок на развитие состояния тромботической готовности у людей. Выявленные закономерности могут быть использованы для ранней диагностики развития этого состояния у спортсменов и нетренированных людей, подверженных различным сверхпороговым стрессорным воздействиям.

Экспериментальные данные, представленные в работе, могут составлять платформу для дальнейшего изучения адаптационного действия продуктов пантового оленеводства, как у экспериментальных животных, так и людей, а также для последующего его использования в спортивной и восстановительной медицине.

Результаты, представленные в работе, также могут быть использованы в учебном процессе для преподавания по дисциплинам: нормальная физиология, гематология, патологическая физиология, фармакология.

**Методология и методы исследования.** Методологической платформой данного научного исследования стал диалектический метод познания, который основан на системном подходе в изучении функций живого организма. В исследовательской работе комплексно использовались общие и специальные методы научного познания, такие как: теоретико-эмпирические общенаучные методы индукции и дедукции, анализа и синтеза, моделирования и научной абстракции, метод статистической обработки. Также использовались естественнонаучные методы, такие как: наблюдение, измерение, эксперимент и сравнение; и специальные методы, включающие методы инструментальной и функциональной диагностики.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Сверхпороговая однократная физическая нагрузка приводит к развитию у крыс состояния тромботической готовности. Увеличение продолжительности однократной сверхпороговой физической нагрузки с 4-х до 8-ми часов характеризуется комплексным нарастанием выраженности признаков состояния тромботической готовности со стороны системы гемостаза, микроциркуляторного русла, а также по данным гистологического исследования.

2. Курсовой приём концентрата, содержащего кровь и гистолитизат из репродуктивных органов самцов марала, на протяжении 30 дней в дозировке 2 мл на 100 г массы тела (оптимальный режим) сопровождается повышением адаптационных резервов системы гемостаза за счёт роста антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, а также увеличением функционирования активных механизмов регуляции микроциркуляторного русла.

3. Предварительный курсовой прием в оптимальном режиме концентрата, содержащего кровь и гистолитизат репродуктивных органов марала, существенно снижает риск развития состояния тромботической готовности после сверхпороговой однократной 8-часовой физической нагрузки у крыс, предотвращая появление большинства признаков данного состояния.

**Степень достоверности и апробации результатов.** Полученные результаты имеют высокую степень достоверности, что подтверждается достаточным объемом и корректностью формирования исследованных групп животных, использованием современных высокоинформативных методов исследования и адекватных критериев для статистической обработки полученных результатов. Результаты исследования были изложены и обсуждены на заседаниях кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (2016-2018 гг.); на заседаниях кафедры нормальной физиологии, а также кафедры биофизики и функциональной диагности-

ки ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (2017-2018 гг.); на итоговых конференциях Научного общества молодых ученых, инноваторов и студентов ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (2016-2018 гг.); на научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии восстановления деятельности сердца и других органов в эксперименте и клинике», посвященной 150-летию со дня рождения А.А. Кулябко (21–22 апреля 2016 г., г. Томск); на V Съезде физиологов стран СНГ (4-9 октября 2016 г., г. Сочи); на XI международной конференции «Микроциркуляция и гемореология», посвященной 100-летию со дня рождения академика А.М. Чернуха (3-5 июля 2017 г., г. Ярославль); на I Международном научном форуме студентов и молодых ученых «Науки о жизни: от исследований к практике» (11-16 сентября 2017 г., г. Барнаул); на XXIII съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (18-22 сентября 2017 г., г. Воронеж); на Объединенном международном Конгрессе «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018» и IX Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии COITH'18 (4-6 октября 2018 г., г. Санкт-Петербург).

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты применяются в учебном процессе на базе кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (г. Барнаул) (разделы «Общая физиология», «Физиология системы крови» и «Физиология сердечно-сосудистой системы»). Полученные результаты внедрены в учебный процесс в рамках изучения нормальной физиологии (разделы «Физиология системы крови» и «Физиология сердечно-сосудистой системы») на базе кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

**Публикации.** Опубликовано 15 научных работ по теме исследования, в том числе 7 статей - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 статьи – в журналах, индексируемых в WoS, по теме диссертации получено свидетельство о «Государственной регистрации базы данных».

**Объем и структура диссертации.** Изложена диссертационная работа на 180 страницах. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, а также списка использованной литературы. Список использованной литературы включает всего 239 источников: из них 113 - отечественных и 126 иностранных. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 38 рисунками.

**Личный вклад автора.** Автором диссертационной работы сформулированы цели и задачи исследования, а также выводы и выносимые на защиту основные положения. Весь представленный в диссертации материал получен, обработан и проанализирован автором.



## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом данного исследования стали 180 половозрелых белых крыс линии Wistar мужского пола. Содержание крыс соответствовало международным рекомендациям исследований с использованием животных по правилам GLP. Осуществление экспериментов и использование в них крыс соответствовало European Convention for the Protection Vertebrate Animals Use for Experimental and Other Scientific Purposes (1986), Директивам – 86/609/ЕЕС.

Исследуемым материалом в экспериментах являлась как цельная кровь, так и плазма крови, богатая и бедная тромбоцитами, гистологические срезы легких, печени, селезенки и надпочечников крыс. Исследование микроциркуляторного русла крыс проводилось *in vivo* в области основания хвоста экспериментальных животных. Непосредственно перед экспериментом производилось контрольное взвешивание крыс.

В экспериментах по моделированию **однократной физической нагрузки** разной продолжительности использовался тредбан. Навязанный бег экспериментальных животных в течении 4-х часов в тредбане, вращающегося со скоростью 6–8 м/мин, моделировал однократную сверхпороговую 4-часовую физическую нагрузку. Таким же образом, только в течении 8-ми часов навязанного бега со скоростью 6–8 м/мин моделировалась однократная сверхпороговая 8-часовая физическая нагрузка.

В экспериментах в качестве **адаптогена** использовался концентрат, содержащий кровь и гистолитат половых органов самцов марала, выпускающийся под торговым названием «Пантогематоген (Лубяньгем)» (изготовлен по запатентованной технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт пантового оленеводства» (г. Барнаул) в соответствии с ТУ 9185-004-29734071-15). После перерасчета дозировки на массу тела экспериментальных животных [Хабриев Р.У., 2005] исследования адаптогена проводились в дозировках 1, 2 и 3 мл на 100 г массы тела крысы в сутки. В результате была определена оптимальная дозировка концентрата, которая при предварительном 30-дневном приеме устраняла негативные реакции системы свертывания крови и микроциркуляторного русла у крыс после однократной 8-часовой физической нагрузки (см. табл. 4). Интактные крысы принимали воду в том же объеме, что и экспериментальные животные. Группа контрольных животных по выявлению возможного адаптивного влияния добавок, входящих в состав концентрата, принимали водный раствор, содержащий глюкозу, аскорбиновую кислоту, фруктовую эссенцию в объеме 0,75 мл на 100 г массы тела в сутки на протяжении 30 дней.

По завершении экспериментального воздействия физической нагрузки или сразу по окончании курсового приема концентрата, либо добавок, входящих в его состав, у крыс *in vivo* производилось **исследование микроциркуляторного русла** под эфирным наркозом с помощью компьютерной обработки записей лазерной доплеровской флоуметрии с вейвлет-анализом на аппарате ЛАКК-02

(НПО «Лазма», Россия). Исследование микроциркуляторного русла у крыс осуществлялось в области основания хвоста.

У крыс экспериментальных групп забор крови производился непосредственно после окончания экспериментального воздействия или по окончании курсового приема концентрата или добавок, входящих в его состав. Непосредственно перед тем, как у крыс забиралась кровь для исследования, они наркотизировались диэтиловым эфиром.

Цельная кровь, стабилизированная раствором цитрата натрия, использовалась для исследования гематокрита, количества эритроцитов и тромбоцитов, содержания гемоглобина в крови при помощи гематологического анализатора «Drew3» (США).

В пробах крови и плазмы определяли следующие **показатели системы гемостаза**: показатели активационной тромбоэластографии в режиме Natem (время коагуляции, время формирования сгустка, угол «альфа», максимальная твердость сгустка, максимальный лизис); агрегационная функция тромбоцитов по Born A.G. (1962); силиконовое время образования сгустка по Beller, Graeff (1971); активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Caen et al. (1968); протромбиновое время свертывания по Quick (1935); тромбиновое время по Biggs, Macfarlane (1962); орто-фенантролиновый тест (ФТ) по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987) во флаконном варианте; содержание фибриногена в плазме крови по Clauss (1961); уровень антитромбина III по В.А. Макарову и соавт. (2002); спонтанный эуглобулиновый лизис сгустка по Kowarzyk, Buluck (1954). Для проведения данных тестов использовался коагулометр «Минилаб» (Россия) с применением наборов реагентов фирмы «Технология-Стандарт», Россия.

Гистологические срезы легкого, печени, селезенки, надпочечников крыс окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван-Гизон, окраску на фибрин производили по методу пикро Маллори II.

Результаты экспериментальной работы в цифровом виде подвергались статистической обработке на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, Tulsa, Oklahoma, США). Для обработки и хранения экспериментальных данных использовались электронные таблицы Microsoft Excel 2003. Полученные в ходе исследований данные представлены в таблицах в виде ( $m$  [25-75 %]), где  $m$  – медиана в выборочной совокупности; [25-75 %] – 25-й и 75-й перцентили. Для того, чтобы определить статистическую значимость использовался непараметрический метод статистической обработки экспериментальных результатов U-критерий Манна-Уитни, так как полученные признаки не подчинялись нормальному распределению и в исследуемых группах имелось малое количество животных. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения общих закономерностей формирования процесса тромбообразования у крыс при действии однократной сверхпороговой физической нагрузки использовалась экспериментальная модель, при которой животные подвергались 4-часовой и 8-часовой нагрузке в виде навязанного бега в тредбане. Показатели микроциркуляторного русла, системы гемостаза, гематокрита, гистологическое исследование органов крыс оценивались непосредственно после окончания экспериментального воздействия.

Совокупность изменений показателей системы гемостаза и микроциркуляторного русла у крыс при **однократной 4-часовой физической нагрузке** характеризует развитие начальных признаков состояния тромбоцитической готовности у крыс (табл. 1).

4-часовая однократная физическая нагрузка у экспериментальных животных вызывает частичную активацию системы гемостаза у крыс, усиливая наступление фазы инициации свёртывания крови, на что указывает укорочение времени коагуляции на тромбоэластограмме. У экспериментальных животных после 4-часовой физической нагрузки отмечается повышение агрегационной функции тромбоцитов на фоне повышения их количества. После 4-часовой физической нагрузки у экспериментальных животных отмечается увеличение на тромбоэластограмме максимальной твердости сгустка, что в совокупности с укорочением времени коагуляции может свидетельствовать о развитии гиперкоагуляции, повышении количества тромбоцитов, концентрации фибриногена и активности фактора XIII.

Повышение величины показателя «угол  $\alpha$ » на тромбоэластограмме у экспериментальных животных после 4-часовой физической нагрузки свидетельствует об активации не только фазы инициации свертывания крови, но и фазы усиления, и характеризуется, так называемым тромбиновым взрывом, который определяет плотность и стабильность фибринового сгустка.

На повышение риска тромбообразования и появление признаков развития состояния тромбоцитической готовности указывает и выявленное в ходе исследований снижение антикоагулянтной активности плазмы крови у экспериментальных животных по окончании 4-часовой физической тренировки, что, в совокупности с отмеченными гиперкоагуляционными сдвигами, приводит к повышению в крови концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов.

Наряду с изменениями показателей системы гемостаза у крыс после 4-часовой физической нагрузки отмечается и повышение гематокрита, которое напрямую указывает на повышение вязкости крови.

Также, после 4-часовой физической нагрузки у крыс отмечается снижение модуляции кровотока за счет нарушения активных механизмов регуляции, связанных, вероятно, с увеличением миогенной активности и активацией симпатoadреналовой системы в ответ на стрессорное воздействие [Перфилова В.Н., 2007; Крупаткин А.И., 2014].

Таблица 1 – Показатели, характеризующие начальные признаки развития состояния тромботической готовности у крыс после однократной 4-часовой физической нагрузки

Показатели	Интактные крысы (n=20)	Физическая нагрузка, 4 часа (n=10)
СТ, с	193,0 [167,3-206,3]	144,0 [102,8-188,8] p=0,031 ( $\Delta$ – 25 %)
Угол $\alpha$	73,0 [68,5-77,0]	77,5 [74,3-81,0] p=0,019 ( $\Delta$ + 6 %)
MCF, мм	68,0 [62,0-70,8]	74,0 [70,5-76,8] p=0,006 ( $\Delta$ + 9 %)
Тромбоциты, $10^9$ /л	569,5 [562,0-572,5]	613,0 [603,5-635,0] p<0,001 ( $\Delta$ + 8 %)
Индукцированная АДФ-агрегация тромбоцитов, макс. значения	29,0 [28,5-29,6]	38,8 [35,5-42,5] p<0,001 ( $\Delta$ + 34 %)
АПТВ, с	21,4 [20,6-22,3]	18,8 [18,1-19,6] p<0,001 ( $\Delta$ – 12 %)
Тромбиновое время, с	44,9 [43,1-46,2]	40,5 [39,4-42,3] p=0,005 ( $\Delta$ – 10 %)
РФМК, мг/100 мл	3,5 [3,5-3,9]	5,3 [4,1-6,3] p=0,003 ( $\Delta$ + 51 %)
АТ III, %	95,7 [94,7-97,3]	76,4 [71,5-78,9] p<0,001 ( $\Delta$ – 20 %)
Эритроциты, $10^{12}$ /л	7,7 [7,3-7,8]	8,2 [7,8-8,5] p=0,007 ( $\Delta$ + 4 %)
Гематокрит, %	35,1 [34,6-36,4]	36,6 [35,9-37,0] p=0,041 ( $\Delta$ + 4 %)
СКО ( $\sigma$ ), пф. ед.	3,6 [2,9-4,9]	2,8 [2,5-3,3] p=0,017 ( $\Delta$ – 22 %)
Вазомоторные волны (LF), пф. ед.	11,6 [6,3-17,5]	6,5 [3,5-7,2] p=0,018 ( $\Delta$ – 44 %)

Примечание: результаты представлены в виде (m [25-75 %]), где m – медиана в выборочной совокупности; [25-75 %] – 25-й и 75-й перцентиль; n – число наблюдений.  $\Delta$  - статистически значимая разница экспериментальной группы с интактными животными при  $p < 0,05$ ; p – уровень значимости различий экспериментальной группы с интактными животными. СТ – время коагуляции; MCF – максимальная твёрдость сгустка; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АТ III – антитромбин III; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; пф. ед. – перфузионные единицы; СКО ( $\sigma$ ) – флакс, среднеквадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока.

О развитии начальных признаков состояния тромботической готовности косвенно свидетельствуют и данные, полученные в ходе гистологического исследования тканей лёгкого у экспериментальных животных, подвергавшихся 4-часовой физической нагрузке, что проявлялось в утолщении межальвеолярных перегородок за счет их инфильтрации клеточными элементами.

Совокупность изменений показателей системы гемостаза и микроциркуляторного русла у крыс при **однократной 8-часовой физической нагрузке**, приводящей к развитию состояния тромботической готовности, представлена в таблице 2.

8-часовая физическая нагрузка у экспериментальных животных, по данным тромбоэластографии, вызывает активацию системы гемостаза, что характеризуется укорочением времени коагуляции, времени формирования сгустка, повышением показателя «угол альфа» по сравнению с показателями интактных животных.

Детальное исследование сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза подтверждает выявленную с помощью тромбоэластографии активацию гемокоагуляции. Выявленная нами тромбоцитопения связана с потреблением тромбоцитов за счет вхождения их в состав множественных тромбов по мере нарастания физической нагрузки от 4-х до 8-ми часов. Выявленный факт можно расценивать как один из признаков достижения стрессором сверхпорогового уровня.

Помимо активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у крыс однократная 8-часовая физическая нагрузка вызывает и значительную активацию плазменного гемостаза, что подтверждается лабораторными тестами, зафиксировавшими гиперкоагуляцию как по внутреннему, так и по внешнему путям активации плазменного гемостаза, и также гиперкоагуляцию на конечном этапе формирования фибринового сгустка.

Важно, что после 8-часовой физической нагрузки у крыс отмечается один из основных маркеров ранней генерации тромбина и внутрисосудистого свертывания – увеличение количества РФМК (растворимых фибрин-мономерных комплексов). Более того, впервые, относительно изменений системы свертывания крови, зафиксированных у крыс после 4-х часов физической тренировки, отмечено уменьшение концентрации фибриногена в плазме крови. Так как фибриноген является субстратом для образования фибриновых сгустков, можно также предположить, что по мере увеличения продолжительности физической нагрузки нарастает потребление фибриногена в процессе внутрисосудистого свёртывания.

Таблица 2 – Совокупность признаков развития состояния тромботической готовности у крыс после однократной 8-часовой физической нагрузки

Показатели	Интактные крысы (n=20)	Физическая нагрузка, 8 часов (n=10)
СТ, с	193,0 [167,3-206,3]	143,0 [114,0-163,0] p=0,002 ( $\Delta$ – 26 %)
CFT, с	76,0 [64,3-106,5]	59,5 [52,5-67,8] p=0,028 ( $\Delta$ – 22 %)
Угол $\alpha$	73,0 [68,5-77,0]	80,0 [79,5-82,0] p<0,001 ( $\Delta$ + 10 %)
MCF, мм	68,0 [62,0-70,8]	60,5 [59,0-65,3] p=0,018 ( $\Delta$ - 11 %)
ML, %	4,0 [1,0-6,0]	0,0 [0,0-1,0] p=0,013 ( $\Delta$ - 100 %)
Тромбоциты, $10^9$ /л	569,5 [562,0-572,5]	433,5 [386,0-502,3] p=0,003 ( $\Delta$ – 24 %)
Индукцированная АДФ-агрегация тромбоцитов, макс. значения	29,0 [28,5-29,6]	73,8 [65,3-80,7] p<0,001( $\Delta$ + 155 %)
Силиконовое время, с	310,0 [298,0-321,0]	260,0 [225,0-281,0] p=0,003 ( $\Delta$ – 16 %)
АПТВ, с	21,4 [20,6-22,3]	17,1 [16,7-17,3] p<0,001 ( $\Delta$ – 20 %)
Протромбиновое время, с	26,2 [25,2-27,0]	23,2 [20,6- 24,2] p=0,004 ( $\Delta$ – 10 %)
Тромбиновое время, с	44,9 [43,1-46,2]	34,4 [33,5-39,3] p<0,001 ( $\Delta$ – 23 %)
РФМК, мг/100 мл	3,5 [3,5-3,9]	11,5 [9,3-12,5] p<0,001( $\Delta$ + 229 %)
Содержание фибриногена, г/л	2,2 [1,9-2,6]	1,3 [1,1-1,6] p<0,001 ( $\Delta$ – 41 %)
АТ III, %	95,7 [94,7-97,3]	57,8 [48,9-73,9] p<0,001 ( $\Delta$ – 40 %)
Спонтанный эуглобулиновый фибрилиз, мин	530,0 [506,3-560,0]	742,5 [726,3-773,8] p<0,001 ( $\Delta$ + 40 %)
Эритроциты, $10^{12}$ /л	7,7 [7,3-7,8]	8,7 [8,2-9,1] p=0,004 ( $\Delta$ + 13 %)

Окончание таблицы 2

Показатели	Интактные крысы (n=20)	Физическая нагрузка, 8 часов (n=10)
Гематокрит, %	35,1 [34,6-36,4]	39,4 [38,2-40,5] p<0,001 ( $\Delta$ + 12 %)
ПМ, пф. ед.	6,9 [5,8-8,8]	3,9 [3,6-5,0] p<0,001 ( $\Delta$ – 43 %)
СКО ( $\sigma$ ), пф. ед.	3,6 [2,9-4,9]	2,1 [1,6-2,5] p=0,001 ( $\Delta$ – 42 %)
Эндотелиальные волны (VLF), пф. ед.	11,4 [7,7-18,9]	5,3 [4,0-7,1] p=0,031 ( $\Delta$ – 53 %)
Вазомоторные волны (LF), пф. ед.	11,6 [6,3-17,5]	4,2 [3,3-5,3] p=0,003 ( $\Delta$ – 64 %)
Дыхательные волны (HF1), пф. ед.	5,5 [2,8-7,0]	7,4 [6,7-9,2] p=0,007 ( $\Delta$ + 35 %)
Пульсовые волны (CF1), пф. ед.	3,3 [1,1-4,0]	1,1 [0,9-1,3] p=0,035 ( $\Delta$ – 77 %)

Примечание: результаты представлены в виде (m [25-75 %]), где m – медиана в выборочной совокупности; [25-75 %] – 25-й и 75-й перцентиль; n – число наблюдений.  $\Delta$  - статистически значимая разница экспериментальной группы с интактными животными при  $p < 0,05$ ; p – уровень значимости различий экспериментальной группы с интактными животными. СТ – время коагуляции; CFT – время формирования сгустка; MCF – максимальная твердость сгустка; ML – максимальный лизис; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АТ III – антитромбин III; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ПМ – показатель микроциркуляции; пф. ед. – перфузионные единицы; СКО ( $\sigma$ ) – флукс, среднеквадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока.

Выявленное состояние гиперкоагуляции, сопровождающееся тромбинемией, усугубляется снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, обеспечивающей в норме предотвращение развития состояния тромботической готовности.

Помимо критических изменений со стороны системы свертывания крови однократная 8-часовая физическая тренировка способствует у крыс еще и повышению количества эритроцитов и гематокрита, и как следствие, повышению вязкости крови, что является ещё одним признаком предтромботического состояния.

Совокупность признаков развития состояния тромботической готовности включает в себя и ряд нарушений со стороны микроциркуляторного русла. Нами установлено, что 8-часовая физическая нагрузка у крыс приводит к снижению

показателя микроциркуляции и показателя флакса, что свидетельствует о снижении притока крови в зону микроциркуляции. Зафиксированное уменьшение колебаний эндотелиальных волн, вероятно, обусловлено уменьшением синтеза оксида азота в эндотелии сосудов, что может характеризовать развитие эндотелиальной дисфункции. Кроме того, повышение амплитуды дыхательных волн у крыс после однократной 8-часовой физической нагрузки характеризует ухудшение оттока крови из зоны микроциркуляции за счет уменьшения давления, что указывает на формирование застойных явлений в зоне микроциркуляции.

Однократная 8-часовая физическая нагрузка вызывает у крыс значительные структурные изменения тканей внутренних органов: отёк ткани печени, резкое полнокровие коры надпочечников, в лёгких - утолщение межалвеолярных перегородок, а также скопление эритроцитов в виде «монетных столбиков» и сладж-феномен в межалвеолярных капиллярах.

Таким образом, исходя из вышеописанного можно сделать вывод, что увеличение продолжительности стрессорного воздействия в виде физической нагрузки приводит к нарастанию выраженности признаков развития состояния тромботической готовности, что в литературе описано как угроза развития ДВС-синдрома.

Для определения возможных адаптивных изменений со стороны показателей системы гемостаза и микроциркуляторного русла было рассмотрено **влияние 30-дневного курсового приема продуктов пантового оленеводства** в оптимальной дозировке на исследуемые показатели (табл. 3).

Показано, что курсовой 30-дневный прием концентрата, содержащего помимо крови ещё и гистоллизат из половых органов самцов марала, в дозировке 2 мл на 100 г массы тела вызывает у крыс следующие изменения исследуемых показателей: гипокоагуляцию по внутреннему пути активации плазменного гемостаза, снижение содержания фибриногена в крови, увеличение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, повышение гематокрита, рост модуляции кровотока за счет повышения функционирования активных механизмов регуляции микроциркуляторного русла (усиление амплитуды эндотелиальных и вазомоторных волн). Выявленные изменения могут рассматриваться как факторы, повышающие уровень резистентности системы гемостаза и микроциркуляторного русла к последующим сверхпороговым стрессорным воздействиям.



Таблица 3 – Показатели системы гемостаза и микроциркуляторного русла, подвергшиеся изменениям после курсового 30-дневного приема продуктов пантового оленеводства в дозировке 2 мл на 100 г массы тела крыс

Показатели	Интактные животные (n=20)	Ежедневный 30-дневный прием концентрата в дозировке 2 мл на 100 г массы тела в сутки (n=10)
АПТВ, с	21,4 [20,6-22,3]	23,7 [22,0-25,4] p=0,041 ( $\Delta$ + 11 %)
Содержание фибриногена, г/л	2,2 [1,9-2,6]	1,7 [1,5-1,9] p=0,010 ( $\Delta$ – 23 %)
АТ III, %	95,7 [94,7-97,3]	120,5 [119,3-123,1] p<0,001 ( $\Delta$ + 26 %)
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин.	530,0 [506,3-560,0]	470,0 [450,0-475,0] p=0,017 ( $\Delta$ – 11 %)
СКО ( $\sigma$ ), пф. ед.	3,6 [2,9-4,9]	7,5 [5,3-10,1] p=0,006 ( $\Delta$ + 108 %)
Эндотелиальные волны (VLF), пф. ед.	11,4 [7,7-18,9]	19,5 [14,6-22,1] p=0,006 ( $\Delta$ + 71 %)
Вазомоторные волны (LF), пф. ед.	11,6 [6,3-17,5]	16,8 [12,9-21,5] p=0,024 ( $\Delta$ + 45 %)
Эритроциты	7,7 [7,3–7,8]	8,5 [7,9-8,8] p=0,006 ( $\Delta$ + 10 %)
Гематокрит	35,1 [34,5–36,6]	37,9 [37,4-38,9] p=0,001 ( $\Delta$ + 8 %)

Примечание: результаты представлены в виде (m [25-75 %]), где m – медиана в выборочной совокупности; [25-75 %] – 25-й и 75-й перцентиль, n – число наблюдений.  $\Delta$  - статистически значимая разница экспериментальной группы с интактными животными при p<0,05; p – уровень значимости различий экспериментальной группы с интактными животными. АТ III – антитромбин III; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; пф. ед. – перфузионные единицы; СКО ( $\sigma$ ) – флакс, среднее квадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока.

Совокупность изменений показателей системы свертывания крови и микроциркуляторного русла у крыс после **однократной 8-часовой физической нагрузки без и при предварительном курсовом 30-дневном приёме концентрата**, содержащего помимо крови ещё и гистололизат из половых органов самцов марала, в дозировке 2 мл на 100 г массы тела, представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Состояние системы гемостаза и микроциркуляторного русла у крыс после однократной 8-часовой физической нагрузки без предварительного курсового приема продуктов пантового оленеводства, а также по его окончании

Показатели	Интактные крысы (n=20)	Физическая нагрузка, 8 часов (n=10)	8-часовая нагрузка на 31-й день приема концентрата (n=10)
СТ, с	193,0 [167,3-206,3]	143,0 [114,0-163,0] p=0,002 ( $\Delta$ – 26 %)	176,0 [163,5-183,5] p=0,349
CFT, с	76,0 [64,3-106,5]	59,5 [52,5-67,8] p=0,028 ( $\Delta$ – 22 %)	74,0 [70,0-80,0] p=0,690
Угол $\alpha$	73,0 [68,5-77,0]	80,0 [79,5-82,0] p<0,001 ( $\Delta$ + 10 %)	74,5 [68,0-77,0] p=0,939
MCF, мм	68,0 [62,0-70,8]	60,5 [59,0-65,3] p=0,018 ( $\Delta$ - 11 %)	67,5 [66,8-70,3] p=0,562
ML, %	4,0 [1,0-6,0]	0,0 [0,0-1,0] p=0,013 ( $\Delta$ - 100 %)	3,0 [0,8-6,5] p=0,894
Тромбоциты, $10^9$ /л	569,5 [562,0-572,5]	433,5 [386,0-502,3] p=0,003 ( $\Delta$ – 24 %)	546,5 [508,0-617,0] p=0,791
Индукцированная АДФ-агрегация тромбоцитов, макс. знач.	29,0 [28,5-29,6]	73,8 [65,3-80,7] p<0,001( $\Delta$ + 155 %)	30,9 [26,6-33,8] p=0,427
Силиконовое время, с	310,0 [298,0-321,0]	260,0 [225,0-281,0] p=0,003 ( $\Delta$ – 16 %)	272,0 [236,5-280,3] p=0,011 ( $\Delta$ – 12 %)
АПТВ, с	21,4 [20,6-22,3]	17,1 [16,7-17,3] p<0,001 ( $\Delta$ – 20 %)	18,4 [18,1-18,8] p<0,001 ( $\Delta$ – 14 %)
Протромбиновое время, с	26,2 [25,2-27,0]	23,2 [20,6- 24,2] p=0,004 ( $\Delta$ – 10 %)	25,1 [24,4-25,9] p=0,076
Тромбиновое время, с	44,9 [43,1-46,2]	34,4 [33,5-39,3] p<0,001 ( $\Delta$ – 23 %)	43,3 [42,5-45,0] p=0,089
РФМК, мг/100 мл	3,5 [3,5-3,9]	11,5 [9,3-12,5] p<0,001( $\Delta$ + 229 %)	3,5 [3,5-4,0] p=0,290
Содержание фибриногена, г/л	2,2 [1,9-2,6]	1,3 [1,1-1,6] p<0,001 ( $\Delta$ – 41 %)	2,1 [1,8-2,2] p=0,326
АТ III, %	95,7 [94,7-97,3]	57,8 [48,9-73,9] p<0,001 ( $\Delta$ – 40 %)	94,9 [94,0-95,2] p=0,131
Спонтанный эуглобулиновый фибрин-лиз, мин	530,0 [506,3-560,0]	742,5 [726,3-773,8] p<0,001 ( $\Delta$ + 40 %)	545,0 [522,5-550,0] p=0,821

Окончание таблицы 4

Показатели	Интактные крысы (n=20)	Физическая нагрузка, 8 часов (n=10)	8-часовая нагрузка на 31-й день приема концентрата (n=10)
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,7 [7,3-7,8]	8,7 [8,2-9,1] p=0,004 ( $\Delta$ + 13 %)	7,6 [7,0–8,1] p=0,850
Гематокрит, %	35,1 [34,6-36,4]	39,4 [38,2-40,5] p<0,001 ( $\Delta$ + 12 %)	35,9 [34,8–36,1] p=0,706
ПМ, пф. ед.	6,9 [5,8-8,8]	3,9 [3,6-5,0] p<0,001 ( $\Delta$ – 43 %)	7,7 [4,8 – 9,1] p=0,891
СКО ( $\sigma$ ), пф. ед.	3,6 [2,9-4,9]	2,1 [1,6-2,5] p=0,001 ( $\Delta$ – 42 %)	3,3 [1,7 – 4,3] p=0,441
Эндотелиальные волны (VLF), пф. ед.	11,4 [7,7-18,9]	5,3 [4,0-7,1] p=0,031 ( $\Delta$ – 53 %)	9,2 [7,9 – 11,2] p=0,676
Вазомоторные волны (LF), пф. ед.	11,6 [6,3-17,5]	4,2 [3,3-5,3] p=0,003 ( $\Delta$ – 64 %)	9,4 [7,8 – 12,0] p=0,403
Дыхательные волны (HF1), пф. ед.	5,5 [2,8-7,0]	7,4 [6,7-9,2] p=0,007 ( $\Delta$ + 35 %)	6,4 [5,7-8,0] p=0,031 ( $\Delta$ + 16 %)
Пульсовые волны (CF1), пф. ед.	3,3 [1,1-4,0]	1,1 [0,9-1,3] p=0,035 ( $\Delta$ – 77 %)	2,6 [1,9-3,5] p=0,792

Примечание: результаты представлены в виде (m [25-75 %]), где m – медиана в выборочной совокупности; [25-75 %] – 25-й и 75-й перцентиль; n – число наблюдений.  $\Delta$  - статистически значимая разница экспериментальной группы с интактными животными при  $p < 0,05$ ; p – уровень значимости различий экспериментальной группы с интактными животными. СТ – время коагуляции; CFT – время формирования сгустка; MCF – максимальная твердость сгустка; ML – максимальный лизис; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АТ III – антитромбин III; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ПМ – показатель микроциркуляции; пф. ед. – перфузионные единицы; СКО ( $\sigma$ ) – флукс, среднеквадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока.

Как видно из таблицы 4, у экспериментальных животных даже на фоне предварительного приема продуктов пантового оленеводства сохранялись некоторые признаки повышения риска тромбообразования после однократной 8-часовой физической нагрузки. Так, со стороны наиболее чувствительных показателей, характеризующих состояние контактной фазы гемокоагуляции (силиконовое время свертывания) была обнаружена гиперкоагуляция на начальных этапах свертывания крови.

Со стороны микроциркуляторного русла у экспериментальных животных после однократной 8-часовой физической нагрузки при предварительном 30-дневном курсовом приеме концентрата отмечалось повышение амплитуды ко-

лебаний дыхательных волн, что свидетельствует о сохранении ухудшенного оттока крови из микроциркуляторного русла. Таким образом, предварительный курсовой прием продуктов пантового оленеводства не устранял развитие застойных явлений в венозной части микроциркуляторного русла, выявленных при однократной 8-часовой физической нагрузке.

Тем не менее, предварительный курсовой 30-дневный прием концентрата, содержащего помимо крови ещё и гистоллизат из половых органов самцов марала, в дозировке 2 мл на 100 г массы тела во многом устранял у крыс риск развития основных признаков состояния тромботической готовности, возникающих после однократной 8-часовой физической нагрузки, что проявлялось в отсутствии активации сосудисто-тромбоцитарного и в менее выраженной активации плазменного звеньев системы гемостаза, отсутствии тромбинемии, нормализации антикоагулянтного и фибринолитического потенциала плазмы крови, гематокрита, показателя микроциркуляции, активных механизмов регуляции микроциркуляторного русла, состояния эндотелия и внутренних органов.

## **ВЫВОДЫ**

1. Однократная сверхпороговая 4-часовая физическая нагрузка вызывает у крыс появление начальных признаков развития состояния тромботической готовности со стороны сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, а также активных механизмов регуляции микроциркуляторного русла.

2. Однократная сверхпороговая 8-часовая физическая нагрузка приводит к формированию комплекса ключевых признаков развития состояния тромботической готовности у крыс со стороны системы гемостаза, микроциркуляторного русла, а также по данным гистологического исследования.

3. Курсовой 30-дневный приём концентрата, содержащего кровь и гистоллизат из репродуктивных органов самцов марала, в оптимальном режиме (2 мл на 100 г массы тела в сутки) сопровождается повышением адаптационных резервов системы гемостаза и микроциркуляторного русла у крыс за счет роста антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, а также увеличения функционирования активных механизмов регуляции микроциркуляции.

4. Предварительный курсовой приём концентрата в оптимальном режиме снижает риск развития состояния тромботической готовности у крыс после однократной сверхпороговой 8-часовой физической нагрузки.

5. Предварительный курсовой приём продуктов пантового оленеводства в оптимальном режиме не устраняет гиперкоагуляцию на начальных этапах свёртывания крови и развитие застойных явлений в венозной части микроциркуляторного русла, выявленных при однократной сверхпороговой 8-часовой физической нагрузке у крыс.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Блажко, А.А. Реакции системы гемостаза на стрессорные воздействия на фоне предварительного приема пантогематогена / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, Н.А. Лычева, В.М. Вдовин // Научно-практическая конференция с международным участием «Новые технологии восстановления деятельности сердца и других органов в эксперименте и клинике», посвященная 150-летию со дня рождения А.А. Кулябко (Томск, 21–22 апреля 2016 г.). – 2016. – С. 22-23.
2. Блажко, А.А. Оценка состояния системы гемостаза у крыс на фоне предварительного приёма пантогематогена при воздействии сверхпороговой физической нагрузки / А.А. Блажко, С.В. Москаленко, В.М. Вдовин, Н.А. Лычёва, И.И. Шахматов // Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM. – АСТА NATURAE | СПЕЦВЫПУСК том 1; под ред. А.И. Григорьева, Ю.В. Наточина, Р.И. Сепиашвили, А.Г. Габибова, В.Т. Иванова, А.П. Савицкого. – 2016. – 244 с. – С. 152.
3. Блажко, А.А. Снижение риска развития состояния тромботической готовности при воздействии сверхпороговой физической нагрузки у крыс на фоне предварительного приема пантогематогена / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, Н.А. Лычева, С.В. Москаленко // **Современные проблемы науки и образования.** - 2016; 2. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24255> (дата обращения: 28.11.2016). DOI 10.17513/spno.24255.
4. Блажко, А.А. Активирующее действие пантогематогена на реакции системы гемостаза / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, С.В. Москаленко, Н.А. Лычева // **Сибирский научный медицинский журнал.** - 2016; 36 (4): 51-55.
5. Бондарчук, Ю.А. Влияние курсового приема элеутерококка и пантогематогена на состояние системы гемостаза / Ю.А. Бондарчук, А.А. Блажко, О.В. Алексеева, И.И. Шахматов, В.Ю. Николаев // **Современные проблемы науки и образования.** - 2016; 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25928> (дата обращения: 20.02.2017).
6. Блажко, А.А. Реакции системы гемостаза на сверхпороговую физическую нагрузку у крыс и их коррекция продуктами пантового оленеводства / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, В.И. Киселев, Н.А. Лычева, В.М. Вдовин, С.В. Москаленко, Д.А. Гиренко, В.В. Теряев // Микроциркуляция и гемореология, материалы международной научной конференции. – Ярославль: Изд. ЯГПУ им К.Д. Ушинского. - 2017. – 142с.
7. Блажко, А.А. Угнетение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови у крыс на фоне сверхпороговой физической нагрузки и коррекция этого состояния продуктами пантового оленеводства / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, В.М. Вдовин, Н.А. Лычева, Ю.А. Бондарчук, С.В. Москаленко // Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова. – Воронеж: Издательство «ИСТОКИ». - 2017. – С. 1796-1798.

8. Блажко, А.А. Состояние системы гемостаза и микроциркуляторного русла у крыс при сверхпороговой физической нагрузке / А.А. Блажко, И.И. Шахматов // Сборник научных статей Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире» (23-24.11.2017 г., Душанбе). - 2017. – т. 2. – С. 335-236.

9. Блажко, А.А. Изменения микроциркуляции у крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии при физической нагрузке, сопровождающейся развитием состояния тромботической готовности / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, В.И. Киселёв, Н.А. Лычева, С.В. Москаленко // **Регионарное кровообращение и микроциркуляция**. - 2017; 16 (4): 60–64. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-60-64.

10. Блажко, А.А. Адаптогенное действие продуктов пантового оленеводства на состояние системы гемостаза у крыс при сверхпороговой физической нагрузке / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, В.И. Киселев, А.Ю. Жариков // Бюллетень медицинской науки. - 2017; 4(8): 72-76.

11. Blazhko, A.A. Superthreshold physical load as a factor of thrombotic readiness in rats / A.A. Blazhko // The Book of Abstracts The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology (Санкт-Петербург, 4–6 октября 2018 г.). - 2018; 1: 38-39.

12. Блажко, А.А. Повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови у крыс при использовании продуктов пантового оленеводства / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, А.Ю. Жариков, В.И. Киселёв // **Казанский медицинский журнал**. - 2018; 99 (1): 64-70. DOI: 10.17816/KMJ2018-064.

13. Блажко, А.А. Предотвращение микроциркуляторных нарушений у крыс при сверхпороговой физической нагрузке с использованием продуктов пантового оленеводства / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, В.И. Киселев, И.В. Ковалев // **Казанский медицинский журнал**. - 2018; 99 (6): 942-946. DOI: 10.17816/KMJ2018-942.

14. Блажко, А.А. Состояние тромботической готовности у крыс при сверхпороговой физической нагрузке и его коррекция продуктами пантового оленеводства / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, И.В. Ковалев, Ю.А. Бондарчук, О.М. Улитина, О.В. Алексеева // **Тромбоз, гемостаз и реология**. - 2018; 4 (76): 54-61. DOI: 10.25555/THR.2018.4.0863.

15. **Государственная регистрация базы данных**, охраняемой авторскими правами № 2018621989 от 11.12.2018 «Состояние системы гемостаза и микроциркуляторного русла крыс при сверхпороговой физической нагрузке, и его коррекция продуктами пантового оленеводства». Блажко А.А., Шахматов И.И.